【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年9月10日(2020.9.10)

【公表番号】特表2019-529467(P2019-529467A)
【公表日】令和1年10月17日(2019.10.17)
【年通号数】公開・登録公報2019-042
【出願番号】特願2019-516182(P2019-516182)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/48　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/58　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/36　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/20　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5575　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/558　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/48
Ａ６１Ｐ　1/10
Ａ６１Ｋ　47/32
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/26
Ａ６１Ｋ　47/04
Ａ６１Ｋ　9/58
Ａ６１Ｋ　47/36
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｋ　47/14
Ａ６１Ｋ　47/18
Ａ６１Ｋ　47/20
Ａ６１Ｋ　47/06
Ａ６１Ｋ　47/02
Ａ６１Ｋ　31/5575
Ａ６１Ｋ　31/558

【手続補正書】
【提出日】令和2年7月29日(2020.7.29)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
多層ビーズを含む、医薬用途のための組成物であって、前記多層ビーズが、
（ａ）コア粒子；
（ｂ）前記コア粒子の表面にコーティングした任意のバリア層；
（ｃ）前記コア粒子、または存在する場合、前記バリア層の表面にコーティングした薬物含有ポリマー層であって、前記薬物含有ポリマー層が
（ｉ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｉｉ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になる、前記薬物含有ポリマー層；
（ｄ）前記薬物含有ポリマー層の表面にコーティングした任意のシーラント層；ならびに
（ｅ）所望により、前記薬物含有ポリマー層、または存在する場合、前記シーラント層の外側にある１つ以上の外側層；を含む、前記組成物。
【請求項２】
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；
（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプタ－５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプタ－５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタ－２－エン酸；からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記薬物がルビプロストンである、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記薬物含有ポリマー層が、前記薬物と前記ポリマーの前記混合物、または前記ポリマー中の前記薬物の固体分散体である、請求項１、２または３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
前記多層ビーズ中に存在する前記薬物の量が、約０．０１μｇ～約０．２μｇ、約０．０２μｇ～約０．１μｇ、または約０．０４μｇ～約０．０８μｇの範囲である、請求項１、２、３または４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４００部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０

００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で前記薬物含有ポリマー層中に存在する、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記薬物含有ポリマー層が、前記ポリマー中の前記薬物の固体分散体である、請求項４に記載の組成物。
【請求項８】
前記コア粒子が、微結晶セルロース粒子、シリカ粒子及び糖粒子からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
バリア層を有し、前記バリア層が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマーである、請求項１～８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
シーラント層を有し、前記シーラント層が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマーである、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
メタクリレート系ポリマーからなる群から選択される１つ以上の外側の外側層を有する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載の複数の多層ビーズと薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項１３】
前記複数の多層ビーズが、カプセル、サッシェまたはパウチ中に含まれる、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
組み合わせた前記複数の多層ビーズが前記薬物の単位用量であり、好ましくは、約１μｇ～約１，５００μｇ、約１μｇ～約７５μｇ、約４μｇ～約５０μｇ、もしくは約８μｇ～約２５μｇの範囲である、または特に４、１２、８、１６もしくは２４μｇであり得る、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
胃腸障害を治療する方法において使用するための、請求項１２、１３または１４のいずれか一項に記載の前記医薬組成物であって、前記方法は、前記胃腸障害の治療を必要とする患者に、前記医薬組成物を経口投与する工程を含む、医薬組成物。
【請求項１６】
前記方法が、前記医薬組成物を水中にまたは柔らかい食物上に撒くことと、前記患者に前記撒かれた多層ビーズを含有する前記水または前記食物を嚥下させることと、の工程を含む、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記胃腸障害が、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘及び便秘型過敏性腸症候群からなる群から選択される障害を含む、機能障害性２型クロライドチャネルに関連する、請求項１５または１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
胃腸障害を治療するための請求項１２、１３または１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記胃腸障害が、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群及び小児機能性便秘からなる群から選択される障害を含む、機能障害性２型クロライドチャネルに関連する、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】

（ａ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｂ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になる、ポリマー中の薬物の固体分散体。
【請求項２１】
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；
（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプター２－エン酸；からなる群から選択される、請求項２０に記載の固体分散体。
【請求項２２】
前記薬物がルビプロストンである、請求項２１に記載の固体分散体。
【請求項２３】
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり約１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４００部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で存在する、請求項２０～２２のいずれか一項に記載の固体分散体。
【請求項２４】
前記薬物が、胃腸障害を治療するために薬学的に有効な量で存在する、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の固体分散体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項２５】
（ａ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｂ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になるポリマー中の薬物の固体製剤。
【請求項２６】
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；

（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプター２－エン酸；からなる群から選択される、請求項２５に記載の固体製剤。
【請求項２７】
前記薬物がルビプロストンである、請求項２６に記載の固体製剤。
【請求項２８】
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり約１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４００部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で存在する、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の固体製剤。
【請求項２９】
前記薬物が、胃腸障害を治療するために薬学的に有効な量で存在する、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の固体分散体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項３０】
前記医薬組成物が、３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に投与剤形で含まれる前記薬物の量の少なくとも約７０％を放出する、固体剤形である、請求項１２～１９、２４及び２９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
５～８の範囲のｐＨで不溶性であり及び１～４の範囲のｐＨで可溶性である、または６～８の範囲のｐＨで不溶性であり及び１～５の範囲のｐＨで可溶性であるポリマーを含む、外側層を有する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記層がスプレーコーティングされている、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記層がスプレーコーティングされており、前記スプレーコーティングのために使用する溶媒がアセトンである、請求項３２に記載の組成物。
【請求項３４】
前記スプレーコーティングが３０℃を超えない温度で実行される、請求項３２または３３に記載の組成物。
【請求項３５】
前記コーティング層が４５℃を超えない温度で乾燥される、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３６】
請求項２５に記載のポリマー中の薬物の前記固体製剤であって、前記固体製剤が粒子形態である前記固体製剤と、所望により１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、固体医薬製剤。
【請求項３７】
３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に、ルビプロストンまたはその薬学的に許容される塩、異性体、代謝物もしくはプロドラッグの少なくとも７０％を放出する

、請求項３６に記載の固体医薬製剤。
【請求項３８】
前記薬学的に許容される賦形剤が、１つ以上の充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤、潤滑剤、可塑剤または緩衝剤である、請求項３６に記載の固体医薬製剤。
【請求項３９】
前記薬学的に許容される賦形剤が、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、アルジネート、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アラビアゴム、グリセロール、寒天、炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、パラフィン、四級アンモニウム化合物、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、カオリン、ベントナイト、タルク、ポリエチレングリコール、またはこれらの混合物である、請求項３８に記載の固体医薬製剤。
【請求項４０】
前記薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組み合わせである、請求項３９に記載の固体医薬製剤。
【請求項４１】
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、及び便秘型過敏性腸症候群の治療を必要とする患者において、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、及び便秘型過敏性腸症候群を治療するための、請求項３６に記載の固体医薬製剤。
【請求項４２】
前記患者が小児患者または高齢患者である、請求項４１に記載の固体医薬製剤。
【請求項４３】
前記医薬組成物が固体の経口投与剤形である、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
前記固体経口投与剤形が２４μｇのルビプロストンを含有する、請求項４３に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に前記投与剤形中に含まれる前記薬物の量の少なくとも約７０％を放出する、請求項４４に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
前記医薬製剤中に含有される前記薬学的に許容される賦形剤が、１つ以上の充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤、潤滑剤、可塑剤または緩衝剤である、請求項４３に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
前記薬学的に許容される賦形剤が、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、アルジネート、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アラビアゴム、グリセロール、寒天、炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、パラフィン、四級アンモニウム化合物、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、カオリン、ベントナイト、タルク、ポリエチレングリコール、またはこれらの混合物である、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
前記薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組み合わせである、請求項４７に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群及び小児機能性便秘の治療を必要とする患者において、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、便秘型過敏性

腸症候群及び小児機能性便秘を治療するための、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
前記患者が小児患者または高齢患者である、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
ａ．微結晶セルロース粒子を含む、コア粒子；
ｂ．前記コア粒子の表面にコーティングされるバリア層であって、前記バリア層がビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記バリア層；
ｃ．前記バリア層の表面にコーティングされる薬物含有ポリマー層であって、前記薬物含有ポリマー層が、ルビプロストン、またはその薬学的に許容される塩、異性体、代謝物もしくはプロドラッグの治療上有効な量、及びビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記薬物含有ポリマー層；
ｄ．前記薬物含有ポリマー層の表面にコーティングされるシーラント層であって、前記シーラント層がビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記シーラント層；及び
ｅ．前記シーラント層の表面にコーティングされる外側層であって、前記外側層がメタクリル酸ブチルを含むコポリマーを含む、前記外側層；を含む多層ビーズ。
【請求項５２】
前記バリア層、前記外側層またはそれらの任意の組み合わせが、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項５１に記載の多層ビーズ。
【請求項５３】
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組み合わせである、請求項５２に記載の多層ビーズ。
【請求項５４】
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤が、前記多層ビーズの任意の２つの層の間に含まれる、請求項５１に記載の多層ビーズ。
【請求項５５】
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤がタルクである、請求項５４に記載の多層ビーズ。
【請求項５６】
前記ルビプロストンが、前記ポリマー中の前記薬物の混合物としての前記薬物含有ポリマー層中に存在する、請求項５１に記載の多層ビーズ。
【請求項５７】
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０１μｇ～約０．２μｇである、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項５８】
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０２μｇ～約０．１μｇである、請求項５７に記載の多層ビーズ。
【請求項５９】
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０４μｇ～約０．０８μｇである、請求項５８に記載の多層ビーズ。
【請求項６０】
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから１０，０００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６１】
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから１，０００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６２】

前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから５００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６３】
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから４００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６４】
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから２００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６５】
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから２００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、請求項５６に記載の多層ビーズ。
【請求項６６】
請求項５１に記載の複数の前記多層ビーズを含む、カプセル。
【請求項６７】
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約１μｇ～約７５μｇである、請求項６６に記載のカプセル。
【請求項６８】
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が約２４μｇである、請求項６７に記載のカプセル。
【請求項６９】
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、または便秘型過敏性腸症候群の治療を必要とする患者において、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、または便秘型過敏性腸症候群を治療するための、請求項６６に記載のカプセル。
【請求項７０】
前記患者が小児患者または高齢患者である、請求項６９に記載のカプセル。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７９】
本発明は、上述のとおり、ならびに実施例及び図に関して、実質的にすべての実施形態及び変形物を含む。本発明の種々の実施形態が本明細書に開示されるが、改良及び変更は当業者の共通一般知識に従って本発明の範囲内であり得る。
特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。
（項目１）
医薬用途のための多層ビーズであって、前記多層ビーズが、
（ａ）コア粒子；
（ｂ）前記コア粒子の表面にコーティングした任意のバリア層；
（ｃ）前記コア粒子、または存在する場合、前記バリア層の表面にコーティングした薬物含有ポリマー層であって、前記薬物含有ポリマー層が
（ｉ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｉｉ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれ

らの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になる、前記薬物含有ポリマー層；
（ｄ）前記薬物含有ポリマー層の表面にコーティングした任意のシーラント層；ならびに
（ｅ）所望により、前記薬物含有ポリマー層、または存在する場合、前記シーラント層の外側にある１つ以上の外側層；を含む、前記多層ビーズ。
（項目２）
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；
（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプター２－エン酸；からなる群から選択される、項目１に記載の多層ビーズ。
（項目３）
前記薬物がルビプロストンである、項目１または２に記載の多層ビーズ。
（項目４）
前記薬物含有ポリマー層が、前記薬物と前記ポリマーの前記混合物、または前記ポリマー中の前記薬物の固体分散体である、項目１、２または３のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目５）
前記多層ビーズ中に存在する前記薬物の量が、約０．０１μｇ～約０．２μｇ、約０．０２μｇ～約０．１μｇ、または約０．０４μｇ～約０．０８μｇの範囲である、項目１、２、３または４のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目６）
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４００部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で前記薬物含有ポリマー層中に存在する、項目１～５のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目７）
前記薬物含有ポリマー層が、前記ポリマー中の前記薬物の固体分散体である、項目４に記載の多層ビーズ。
（項目８）
前記コア粒子が、微結晶セルロース粒子、シリカ粒子及び糖粒子からなる群から選択される、項目１～７のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目９）
バリア層を有し、前記バリア層が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマーである、項目１～８のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目１０）

シーラント層を有し、前記シーラント層が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマーである、項目１～９のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目１１）
メタクリレート系ポリマーからなる群から選択される１つ以上の外側の外側層を有する、項目１～１０のいずれか一項に記載の多層ビーズ。
（項目１２）
項目１～１１のいずれか一項に記載の複数の多層ビーズと薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
（項目１３）
前記複数の多層ビーズが、カプセル、サッシェまたはパウチ中に含まれる、項目１２に記載の医薬組成物。
（項目１４）
組み合わせた前記複数の多層ビーズが前記薬物の単位用量であり、好ましくは、約１μｇ～約１，５００μｇ、約１μｇ～約７５μｇ、約４μｇ～約５０μｇ、もしくは約８μｇ～約２５μｇの範囲である、または特に４、１２、８、１６もしくは２４μｇであり得る、項目１２に記載の医薬組成物。
（項目１５）
胃腸障害の治療を必要とする患者に、項目１２、１３または１４のいずれか一項に記載の前記医薬組成物中の前記多層ビーズの治療上有効な量を経口投与する工程を含む、胃腸障害を治療する方法。
（項目１６）
前記医薬組成物を水中にまたは柔らかい食物上に撒くことと、前記患者に前記撒かれた多層ビーズを含有する前記水または前記食物を嚥下させることと、の工程を含む、項目１５に記載の方法。
（項目１７）
前記胃腸障害が、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘及び便秘型過敏性腸症候群からなる群から選択される障害を含む、機能障害性２型クロライドチャネルに関連する、項目１５または１６に記載の方法。
（項目１８）
胃腸障害を治療するための項目１２、１３または１４のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
（項目１９）
前記胃腸障害が、慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群及び小児機能性便秘からなる群から選択される障害を含む、機能障害性２型クロライドチャネルに関連する、項目１８に記載の医薬組成物の使用。
（項目２０）
（ａ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｂ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になる、ポリマー中の薬物の固体分散体。
（項目２１）
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ

］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；
（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプター２－エン酸；からなる群から選択される、項目２０に記載の固体分散体。
（項目２２）
前記薬物がルビプロストンである、項目２１に記載の固体分散体。
（項目２３）
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり約１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４００部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で存在する、項目２０～２２のいずれか一項に記載の固体分散体。
（項目２４）
前記薬物が、胃腸障害を治療するために薬学的に有効な量で存在する、項目２０～２３のいずれか一項に記載の固体分散体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
（項目２５）
（ａ）１５－ケトプロスタグランジン薬、１３，１４－ジヒドロプロスタグランジン薬及び１３，１４－ジヒドロ－１５－ケトプロスタグランジン薬からなる群から選択される薬物；ならびに
（ｂ）ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーまたはそれらの混合物からなる群から選択されるポリマー；から本質的になるポリマー中の薬物の固体製剤。
（項目２６）
前記薬物が、
（－）－７－［（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－（１，１－ジフルオロペンチル）－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル］ヘプタン酸、（ルビプロストン）；
（－）－７－｛（２Ｒ，４ａＲ，５Ｒ，７ａＲ）－２－［（３Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－メチルペンチル］－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピラン－５－イル｝ヘプタン酸、（コビプロストン）；
（＋）－イソプロピル（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エノエート、（イソプロピルウノプロストン）；
（Ｚ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－２－（３－オキソデシル）シクロペンチル］ヘプター５－エン酸；
（－）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプタン酸；及び
（Ｅ）－７－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（４，４－ジフルオロ－３－オキソオクチル）－５－オキソシクロペンチル］ヘプター２－エン酸；からなる群から選択される、項目２５に記載の固体製剤。
（項目２７）
前記薬物がルビプロストンである、項目２６に記載の固体製剤。
（項目２８）
前記薬物が、０．２部ポリマー当たり約１部薬物から、２００部ポリマー当たり、４０

０部ポリマー当たり、５００部ポリマー当たり、１，０００部ポリマー当たり及び１０，０００部ポリマー当たり約１部薬物までの範囲の薬物対ポリマーの相対量で存在する、項目２５～２７のいずれか一項に記載の固体製剤。

（項目２９）

前記薬物が、胃腸障害を治療するために薬学的に有効な量で存在する、項目２５～２８のいずれか一項に記載の固体分散体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

（項目３０）

前記医薬組成物が、３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に投与剤形で含まれる前記薬物の量の少なくとも約７０％を放出する、固体剤形である、前記先行医薬組成物のいずれか１つの医薬組成物。

（項目３１）

５～８の範囲のｐＨで不溶性であり及び１～４の範囲のｐＨで可溶性である、または６～８の範囲のｐＨで不溶性であり及び１～５の範囲のｐＨで可溶性であるポリマーを含む、外側層を有する、項目１～１０のいずれか一項に記載の多層ビーズ。

（項目３２）

前記層がスプレーコーティングされている、項目１～１０のいずれか一項に記載の多層ビーズ。

（項目３３）

前記層がスプレーコーティングされており、前記スプレーコーティングのために使用する溶媒がアセトンである、項目３２に記載の多層ビーズ。

（項目３４）

前記スプレーコーティングが３０℃を超えない温度で実行される、項目３２または３３に記載の多層ビーズ。

（項目３５）

前記コーティング層が４５℃を超えない温度で乾燥される、項目３２～３４のいずれか一項に記載の多層ビーズ。

（項目３６）

項目２５に記載のポリマー中の薬物の前記固体製剤であって、前記固体製剤が粒子形態である前記固体製剤と、所望により１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、固体医薬製剤。

（項目３７）

３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に、ルビプロストンまたはその薬学的に許容される塩、異性体、代謝物もしくはプロドラッグの少なくとも７０％を放出する、項目３６に記載の固体医薬製剤。

（項目３８）

前記薬学的に許容される賦形剤が、１つ以上の充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤、潤滑剤、可塑剤または緩衝剤である、項目３６に記載の固体医薬製剤。

（項目３９）

前記薬学的に許容される賦形剤が、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、アルジネート、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アラビアゴム、グリセロール、寒天、炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、パラフィン、四級アンモニウム化合物、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、カオリン、ベントナイト、タルク、ポリエチレングリコール、またはこれらの混合物である、項目３８に記載の固体医薬製剤。

（項目４０）

前記薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組

み合わせである、項目３９に記載の固体医薬製剤。
（項目４１）
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、及び便秘型過敏性腸症候群を治療する方法であって、前記方法が、その治療を必要とする患者に、項目３６に記載の固体医薬組成物を投与する工程を含む、前記方法。
（項目４２）
前記患者が小児患者または高齢患者である、項目４１に記載の方法。
（項目４３）
前記医薬組成物が固体の経口投与剤形である、項目１２～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
（項目４４）
前記固体経口投与剤形が２４μｇのルビプロストンを含有する、項目４３に記載の固体経口投与剤形。
（項目４５）
３７℃及び２００回転数／分にて、８１０ｍｌの中性水及び９０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ中で、ＵＳＰ２型溶解装置で測定したとき、３０分以内に前記投与剤形中に含まれる前記薬物の量の少なくとも約７０％を放出する、項目４４に記載の固体経口投与剤形。
（項目４６）
前記医薬製剤中に含有される前記薬学的に許容される賦形剤が、１つ以上の充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤、潤滑剤、可塑剤または緩衝剤である、項目４３に記載の固体経口投与剤形。
（項目４７）
前記薬学的に許容される賦形剤が、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、アルジネート、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アラビアゴム、グリセロール、寒天、炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、パラフィン、四級アンモニウム化合物、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、カオリン、ベントナイト、タルク、ポリエチレングリコール、またはこれらの混合物である、項目４６に記載の固体経口投与剤形。
（項目４８）
前記薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組み合わせである、項目４７に記載の固体経口投与剤形。
（項目４９）
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、便秘型過敏性腸症候群及び小児機能性便秘を治療する方法であって、前記方法が、治療を必要とする患者に、項目４３～４８のいずれか一項に記載の固体経口投与剤形を投与する工程を含む、前記方法。
（項目５０）
前記患者が小児患者または高齢患者である、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
ａ．微結晶セルロース粒子を含む、コア粒子；
ｂ．前記コア粒子の表面にコーティングされるバリア層であって、前記バリア層がビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記バリア層；
ｃ．前記バリア層の表面にコーティングされる薬物含有ポリマー層であって、前記薬物含有ポリマー層が、ルビプロストン、またはその薬学的に許容される塩、異性体、代謝物もしくはプロドラッグの治療上有効な量、及びビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記薬物含有ポリマー層；
ｄ．前記薬物含有ポリマー層の表面にコーティングされるシーラント層であって、前記シーラント層がビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含む、前記シーラント層；及び
ｅ．前記シーラント層の表面にコーティングされる外側層であって、前記外側層がメタ

クリル酸ブチルを含むコポリマーを含む、前記外側層；を含む多層ビーズ。
（項目５２）
前記バリア層、前記外側層またはそれらの任意の組み合わせが、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、項目５１に記載の多層ビーズ。
（項目５３）
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤が、タルク、ポリエチレングリコールまたはこれらの組み合わせである、項目５２に記載の多層ビーズ。
（項目５４）
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤が、前記多層ビーズの任意の２つの層の間に含まれる、項目５１に記載の多層ビーズ。
（項目５５）
前記１つ以上の薬学的に許容される賦形剤がタルクである、項目５４に記載の多層ビーズ。
（項目５６）
前記ルビプロストンが、前記ポリマー中の前記薬物の混合物としての前記薬物含有ポリマー層中に存在する、項目５１に記載の多層ビーズ。
（項目５７）
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０１μｇ～約０．２μｇである、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目５８）
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０２μｇ～約０．１μｇである、項目５７に記載の多層ビーズ。
（項目５９）
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約０．０４μｇ～約０．０８μｇである、項目５８に記載の多層ビーズ。
（項目６０）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから１０，０００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６１）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから１，０００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６２）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから５００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６３）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから４００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６４）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから２００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６５）
前記ルビプロストンが、０．２部ポリマー当たり１部ルビプロストンから２００部ポリマー当たり１部ルビプロストンの範囲の量で前記薬物含有ポリマー中に存在する、項目５６に記載の多層ビーズ。
（項目６６）

項目５１に記載の複数の前記多層ビーズを含む、カプセル。
（項目６７）
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が、約１μｇ～約７５μｇである、項目６６に記載のカプセル。
（項目６８）
前記多層ビーズ中に存在する前記ルビプロストンの量が約２４μｇである、項目６７に記載のカプセル。
（項目６９）
慢性特発性便秘、オピオイド誘発性便秘、または便秘型過敏性腸症候群を治療する方法であって、前記方法が、治療を必要とする患者に、項目６６に記載のカプセルを投与する工程を含む、前記方法。
（項目７０）
前記患者が小児患者または高齢患者である、項目６９に記載の方法。