



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I520730 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：100140230

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/047 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**C08F16/02 (2006.01)**A61P1/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/11/04 英國

1018647.6

2010/11/10 美國

61/412,109

2011/03/09 英國

1104049.0

2011/05/06 英國

1107626.2

(71)申請人：諾金私人有限公司 (荷蘭) NORGINE B. V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：史坦 彼得 STEIN, PETER (US)；寇克斯 伊恩 COX, IAN (GB)；史密斯 山姆

爾 SMITH, SAMUEL (GB)；瓊斯 賴頓 JONES, LEIGHTON (GB)；普拉瑟 傑

克 (DK)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2006/122104A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 42 頁

(54)名稱

調配物

FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含聚乙二醇及另一固體，諸如甘露糖醇。該調配物可用於預防健康個體之腸胃疾病，諸如便秘。

在一些具體實例中，該固體調配物可咀嚼或可吸食。

The present invention concerns a solid formulation for oral administration as a solid comprising polyethylene glycol and a further solid such as mannitol. The formulation may be used to prevent gastrointestinal disorders such as constipation in healthy subjects.

In some embodiments, the solid formulation is chewable or suckable.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100140230

※申請日：

100.11.4

※IPC 分類：

A61K 31/047 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 9/20 (2006.01)

調配物 / FORMULATIONS

C08F 16/02 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含聚乙二醇及另一固體，諸如甘露糖醇。該調配物可用於預防健康個體之腸胃疾病，諸如便秘。

在一些具體實例中，該固體調配物可咀嚼或可吸食。

三、英文發明摘要：

The present invention concerns a solid formulation for oral administration as a solid comprising polyethylene glycol and a further solid such as mannitol. The formulation may be used to prevent gastrointestinal disorders such as constipation in healthy subjects.

In some embodiments, the solid formulation is chewable or suckable.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於固體調配物，尤其關於可咀嚼或可吸食的固體調配物（例如錠劑），其包含聚乙二醇（PEG）及甘露糖醇或其他固體。特定言之，該等調配物為固體低劑量形式，其適於健康個體長期服用(chronic consumption)以保持腸胃健康及預防腸胃疾病。

【先前技術】

在製藥學中熟知 PEG 在低分子量（例如 PEG 400）下以少量作為賦形劑，或在較高分子量（例如 PEG 3350 或 4000Da）下以高劑量在水溶液中作為活性劑來用作輕瀉劑或腸製劑，其經常與其他滲透劑或電解質組合。多種該等 PEG/電解質產品在許多國家市場有售。該種產品之實例為 MOVICOL（Norgine 公司集團之註冊商標，且在英國由 Norgine Limited、Norgine House、Widewater Place、Moorhall Road、Harefield、Uxbridge、Middlesex UB9 6NS, United Kingdom 銷售）。MOVICOL 以藥囊形式提供，該藥囊含有 13.8 g 粉末用來配製成口服溶液。各藥囊含有：13.1250 g Macrogol(聚乙二醇(PEG)) 3350、0.3507 g 氯化鈉、0.1785 g 碳酸氫鈉及 0.0466 g 氯化鉀。此為 MOVICOL 之標準劑量。其亦含有調味劑及甜味劑。MOVICOL 自 1995 年起就在市場上有售。

與罹患便秘之患者一樣，該等高劑量亦已顯示在健康

志願者中具有輕瀉作用。舉例而言，Flourie 等人（Flourie, B 等人, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A108）顯示每天服用 26 g PEG 與電解質（氯化鈉、碳酸氫鈉及氯化鉀）之水溶液的健康個體糞便重量及排便頻率顯著增加。

Hudziak 等人（Hudziak, H.等人, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 418-423）顯示每天服用 20 g PEG 4000 水溶液（未加電解質）的健康個體排便頻率顯著增加。平均糞便重量亦顯示增加。

有時，PEG 及電解質溶液除 PEG 之外亦包含另一滲透劑來增加溶液之輕瀉能力。舉例而言，Bernier 及 Donazzolo（Bernier, J-J.及 Donazzolo, Y., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 21, 7-11）報導，在電解質存在下每天服用 5.9 g PEG 3350 水溶液（每天 5.9 g PEG 與 146 mg 氯化鈉、568 mg 硫酸鈉、75 mg 氯化鉀及 168 mg 碳酸氫鈉）持續總共 7 天，導致健康個體之糞便軟化。然而，此研究所用之製劑中存在硫酸鈉（另一滲透劑）使 PEG 作用及因此其中所述之結果不確定。此外，硫酸鈉賦予一般認為不令人愉快的味道。

在大多數已出版著作中（包括上文所述之著作），關於基於 PEG 之經口服用型產品，PEG 被視為水中之溶液/懸浮液。在許多情形中，服用溶液或懸浮液形式之組成物不如服用固體組成物方便，因為溶液及懸浮液需要個體隨身攜帶較大量的組成物，或需要個體使用容器及液體來源。尤其對於每天可能服用若干次及/或在個體選擇時間服用之組成物，固體組成物向個體提供許多優勢。

一些專利說明書中已描述以固體劑量調配物形式服用之固體 PEG 產品。舉例而言，在 WO2005/102364 中描述用於治療便秘、糞便阻塞、糞便滯留、腸脹氣及痛性痙攣 (intestinal gas and cramping)、胃腸氣積 (flatulence) 或用於清潔結腸的包含 PEG 及電解質之固體醫藥組成物，其中 PEG 構成 80 wt% 至 99.5 wt% 組成物。在 WO2006/122104 中描述包含 PEG 及多種其他成分之固體結腸催瀉組成物之可能成分範圍。WO2006/122104 教示用於「緩瀉 (mild catharsis)」的 PEG 之每日總劑量為 10 g 至 100 g PEG。

迄今，以固體形式服用的基於 PEG 之產品出售尚未進入市場。此可能有數種原因。同時具有良好結構完整性（亦即足夠硬以保持在一起）但個體仍能舒適地咀嚼（亦即硬度沒有高到影響個體服用劑量的簡易性）之固體劑型的製備並不簡單。當服用固體調配物之個體年老或虛弱時且個體可能咀嚼能力受損時，需要特殊考慮以達到恰當的硬度。已知向固體劑型添加賦形劑來幫助達到令人滿意的總體特性。

此外，固體劑型必需具有良好製造特性（錠劑只有最小程度的頂裂 (capping) 或積層 (laminating)，或黏附於製錠機）且賦形劑必需不賦予調配物不令人愉快的味道或口感。因此難以調配出具有良好製造特性及良好個體順應性之 PEG 固體劑型。

此外，為治療便秘或充當清腸製劑所需服用的 PEG 量將需要不方便地服用大量固體劑量調配物單元，以使患者

接受足夠量之 PEG 來產生所要輕瀉作用。

為了保持良好順應性，個體在服用劑型時必需不經歷不適或不便。若個體健康（出於本發明之目的，亦即具有正常腸運動），則尤其如此，因為該等個體更可能中斷使用服用起來不舒服或不方便或在如此使用後產生不令人愉快的腸胃紊亂之組成物。

【發明內容】

現已令人驚奇地發現，可能調配呈固體形式之口服固體調配物，其包含相對低劑量（每天小於約 6 g PEG）之非輕瀉性 PEG，此適於健康個體長期服用。

因此，本發明提供一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇（PEG），其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%固體。

本發明提供一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇（PEG），其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w%至 40 w/w%固體（本文中有時稱為「組分 (b) 固體」）；及視情況存在之

(c) 適量至 100 w/w%之其他賦形劑，諸如調味劑、甜味劑及潤滑劑。

在本文中，某一組分之「w/w%」應理解為意謂構成固體調配物總重量之各別組分之重量的比例，以百分比計。

本發明另外提供一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、葡萄糖結合劑、纖維素、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇。

本發明另外提供一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉（例如包含乳糖單水合物之化合物及諸如 Starlac[®]之玉米澱粉）、葡萄糖結合劑(dextrates)、纖維素（諸如微晶纖維素）、木糖醇、麥芽糖醇及甘露糖醇。

組分 (b) 固體較佳超過固體調配物之 10 w/w%，較佳超過 12 w/w%，更佳超過 15 w/w%（例如 15%至 17%）。較佳地，組分 (a) 與組分 (b) 之重量比為 1.25:1 至 9:1，較佳為 2:1 至 7:1，較佳為 4:1 至 6:1。在較佳具體實例中，組分 (a) 與組分 (b) 之比率為約 5:1。

固體調配物較佳可咀嚼及/或可吸食。其可為固體錠劑，例如可咀嚼及/或可吸食的錠劑。

已令人驚奇地發現，本發明固體調配物合意地為可咀嚼或可吸食型，具有良好味道、結構完整性及有益製造特性。本文中，「可咀嚼 (chewable)」或「可吸食 (suckable)」意謂固體調配物適於經口投予且能夠在口中咀嚼或吸食，以使得消化過程之第一步在口腔中開始。本發明之調配物一般不欲整片吞食，而是在服用前首先於口腔中破裂（至少破裂至一定程度）。本文中，認為粉末調配物，尤其需要先在液體（例如水）中溶解或懸浮或在替代性介質或容器中傳遞的粉末調配物不適於以固體形式投予。本發明調配物宜在與水接觸時不起泡。

本發明調配物較佳實質上不含電解質。實質上不含電解質之本發明調配物尤其有益於健康（出於本發明之目的，亦即具有正常腸運動）但有高血壓或遵循低鈉飲食之個體。舉例而言，其較佳實質上不含氯化鈉、氯化鉀及碳酸氫鈉。其較佳實質上不含硫酸鹽或磷酸鹽，例如其尤其較佳實質上不含硫酸鈉。本發明調配物較佳實質上不含碳酸鹽、碳酸氫鹽、鹼金屬離子及鹵離子。本發明調配物最佳實質上不含鈉離子、鉀離子、氯離子、碳酸氫根離子、碳酸根離子及/或硫酸根離子。在許多情形中，調味劑、潤滑劑及甜味劑可含有少量電解質。該等量在本文中不視為「實質 (substantial)」量。本發明調配物較佳實質上不含海藻酸鹽及/或抗壞血酸鹽及/或檸檬酸鹽。本文中，「實質上不含 (substantially free from)」亦意謂在製備或製造期間不向調配物中添加該成分。

在一些具體實例中，本發明調配物實質上不含除 PEG 之外的任何滲透劑。

用於本發明固體調配物中之聚乙二醇 (PEG) 以道爾頓為單位之平均分子量 (例如重量平均分子量) 較佳在 2,000 至 10,000、較佳為 2,500 至 8,500、較佳為 3,000 至 8,000、更佳為 3,000 至 6,000、更佳為 2,500 至 6,500、更佳為 2,500 至 4,500，例如 3,000 至 4,500，例如 3,000 至 4,100，例如 3,000 至 4,000 範圍內。PEG 之平均分子量可在 6,000 至 10,000，例如 7,000 至 9,000 範圍內。舉例而言，PEG 可為或包含如國家或地區藥典中定義之 PEG 3,350、PEG 4,000 或 PEG 8,000。一些國家藥典中認可之適合 PEG 之其他實例包括 Macrogol，例如 Macrogol 4,000。視情況而言，本發明調配物中所用之 PEG 可包含兩種或兩種以上不同 PEG 組分。視情況而言，調配物中所用之 PEG 可具有至少兩種不同平均分子量。呈適用於人類之形式的相關分子量之 PEG 市場有售。

在一個較佳具體實例中，PEG 在固體調配物中之存在量為 60 w/w% 至 90 w/w%，較佳為 70 w/w% 至 90 w/w%，更佳為 70 w/w% 至 89 w/w%，例如 75 w/w% 至 89 w/w%。在另一具體實例中，PEG 以 78 w/w% 至 89 w/w%，例如 80 w/w% 至 85 w/w%，例如 81 w/w% 至 85 w/w%，例如 80 w/w% 至 84 w/w%，例如 82 w/w% 至 84 w/w% 之量存在。在另一具體實例中，PEG 以 50 w/w% 至 80 w/w%，例如 60 w/w% 至 80 w/w%，例如 70 w/w% 至 80 w/w%，例如 70 w/w% 至 79

w/w%，例如 75 w/w%至 79 w/w%之量存在。

本發明之組分 (b) 固體較佳選自由以下組成之群：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉、葡萄糖結合劑、纖維素（例如微晶纖維素）、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇。乳糖或類似成分可以水合形式存在。

若組分 (b) 固體為乳糖及澱粉，則乳糖組分可為單水合物形式。澱粉組分可源自任何適合來源，諸如小麥澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及米澱粉。乳糖組分可組成 50%至 95%乳糖/澱粉固體，例如 60%至 90%，例如 70 至 85%，諸如 85%。

用於本發明之本發明的組分 (b) 固體較佳具有適於例如人類服用之純度及品級。

組分 (b) 固體組成 10 w/w%至 40 w/w%本發明固體調配物。在一個較佳具體實例中，組分 (b) 固體組成 10 w/w%至 30 w/w%固體調配物，較佳為超過 10 w/w%直至（且包括）30 w/w%。舉例而言，組分 (b) 固體組成 10 w/w%至 25 w/w%，例如 10 w/w%至 20 w/w%，較佳為 12 w/w%至 20 w/w%，更佳為 12 w/w%至 19 w/w%，12 w/w%至 18 w/w%，或 12 w/w%至 17 w/w%。舉例而言，組分 (b) 固體可組成 14 w/w%至 20 w/w%，14 w/w%至 19 w/w%或 14 w/w%至 18 w/w%、14 w/w%至 17 w/w%本發明固體調配物，諸如 15 w/w%至 16.5 w/w%本發明固體調配物。

組分 (b) 固體較佳為甘露糖醇。本發明者已發現包含 PEG 及甘露糖醇之固體調配物比包含 PEG 但無甘露糖醇之

固體調配物更佳，即使添加了調味劑亦如此。特定言之，已發現包含 PEG 及甘露糖醇之錠劑在錠劑製造期間的潤滑劑或潤滑需求比包含 PEG 但無甘露糖醇之錠劑低得多。錠劑中之潤滑劑含量高一般使錠劑之味道不可接受。相較於包含 PEG 但無甘露糖醇之錠劑，潤滑劑含量降低（或不存在）使包含 PEG 及甘露糖醇之可咀嚼或可吸食的錠劑的適口性（味道及口感）改良。

典型地，使用乾式粒化，隨後以衝頭(punch)及模具(die)設備衝壓來製造乾燥成分之固體調配物。在衝頭及模具機器中，乾燥成分被壓在一起。已令人驚奇地發現，包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的本發明固體調配物具有較佳結構完整性，並且比包含 PEG 且無甘露糖醇或較小比例的甘露糖醇之固體調配物更便於製造。本發明固體調配物在衝頭及模具製造期間比包含較小比例之甘露糖醇或無甘露糖醇之固體調配物不容易發生頂裂及積層。在模壓期間頂裂或積層之固體調配物不適用且成為廢物。本發明者已發現含有 50 w/w%至 90 w/w% PEG 及 10 w/w%至 40 w/w%甘露糖醇之固體調配物比不含甘露糖醇或含有 10 w/w%或 10 w/w%以下甘露糖醇，例如小於 10 w/w%甘露糖醇之固體調配物具有較佳之錠劑壓製特徵。

甘露糖醇組成 10 w/w%至 40 w/w%本發明固體調配物。在一個較佳具體實例中，甘露糖醇組成 10 w/w%至 30 w/w%固體調配物。舉例而言，甘露糖醇組成 10 w/w%至 25 w/w%，例如 10 w/w%至 20 w/w%，較佳為 12 w/w%至 20

w/w%，更佳為 12 w/w%至 19 w/w%，12 w/w%至 18 w/w%，或 12 w/w%至 17 w/w%。舉例而言，甘露糖醇可組成 14 w/w%至 20 w/w%，14 w/w%至 19 w/w%或 14 w/w%至 18 w/w%、14 w/w%至 17 w/w%本發明固體調配物。甘露糖醇可以多種實體形式提供。舉例而言，甘露糖醇以顆粒狀、粉末或噴乾形式市場有售。在一個較佳具體實例中，甘露糖醇為顆粒狀。甘露糖醇由包括 Merck、SPI Polyols Inc 及 Roquette 之若干供應商市售。

在一個具體實例中，PEG 及甘露糖醇以 1.25:1 至 9:1 (例如 3:1 至 9:1，或 4:1 至 9:1)，較佳為 2:1 至 7:1，較佳為 4:1 至 6:1 或 4:1 至 8:1，例如 5:1 至 6:1 之 PEG:甘露糖醇之重量比存在。在較佳具體實例中，PEG 與甘露糖醇之比率為 5:1 或約 5:1。

當甘露糖醇為顆粒狀甘露糖醇時，保留固體調配物之結構完整性。令人驚奇地是，顆粒狀甘露糖醇亦使本發明固體調配物結構很牢固。一般而言，已發現顆粒狀甘露糖醇不能與濃度超過 25 wt%之其他材料一起使用 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版, Pharmaceutical Press, 2006, 第 452 頁)。本發明者已發現，包含 60 w/w%至 90 w/w%除甘露糖醇之外的材料的本發明固體調配物可容易製造且具有良好結構完整性。

亦令人驚奇地發現，包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的本發明固體調配物比包含 PEG 及較小比例的甘露糖醇或無甘露糖醇之固體調配物較不易於黏附衝頭及模具設備。

因為製造機器積垢會導致製造停工時間及與其相關之成本增加，所以當以工業規模製造本發明調配物時此尤其重要。

可在錠劑調配物中包括潤滑劑以降低其在模壓後黏附於衝頭或模具之傾向。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鉀、滑石、硬脂酸、月桂基硫酸鈉及石蠟。可使用不同潤滑劑之混合物。已發現，包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的本發明固體調配物需要較小比例之潤滑劑以比包含 PEG 及較小比例之甘露糖醇或無甘露糖醇之錠劑令人滿意地避免黏附。較佳地，本發明固體調配物包含 2.0 w/w% 或 2.0 w/w% 以下，例如 1.5 w/w% 或 1.5 w/w% 以下，或 1.0 w/w% 或 1.0 w/w% 以下之量的潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.1 w/w% 至 0.9 w/w%，例如 0.2 w/w% 至 0.8 w/w%，較佳為 0.3 w/w% 至 0.7 w/w% 之量的潤滑劑。舉例而言，潤滑劑以組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）：潤滑劑比率為 170:1 至 16:1，例如 57:1 至 20:1 之比率存在。特別較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂。若潤滑劑為硬脂酸鎂，則其當以小於 1 w/w% 之含量使用時有效於令人滿意地避免黏附。因此，在一個具體實例中，本發明錠劑進一步包含 0.1 w/w% 至 0.9 w/w%，例如 0.2 w/w% 至 0.8 w/w%，較佳為 0.3 w/w% 至 0.7 w/w%，更佳為 0.5 w/w% 之量的硬脂酸鎂。令人驚奇地是，硬脂酸鎂在此等含量下有效，因為一般而言，包含甘露糖醇之調配物中需要超過 1% 含量之硬脂酸鎂（Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版, Pharmaceutical Press, 2006, 第 452 頁）。

因此，本發明提供一種以固體形式投予之固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w%至 40 w/w%甘露糖醇；及

(c) 0.1 w/w%至 0.9 w/w%(例如 0.2 w/w%至 0.8 w/w%，0.3 w/w%至 0.7 w/w%，諸如 0.5 w/w%) 潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。

在一些具體實例中，甘露糖醇:潤滑劑之比率較佳為 10:1 或 10:1 以上，較佳為 20:1 或 20:1 以上，例如 25:1 或 25:1 以上，諸如 30:1 或 30:1 以上 (例如 30:1 至 35:1，諸如 30.6:1 或 32.4:1)。

在一個具體實例中，本發明之固體調配物不包括任何附加之調味劑。在一個較佳具體實例中，本發明固體調配物包括至少一種調味劑。適合調味劑可獲自多個調味劑製造商及供應商，例如 International Flavours and Fragrances 公司 (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, United Kingdom)、Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, United Kingdom)、Firmenich (Firmenich UK 有限公司, Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, United Kingdom) 或 S. Black 有限公司 (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, United Kingdom)。適合調味劑之實例包括橙子、檸檬-酸橙、檸檬、柑橘、巧克力、熱帶水果、蘆薈、薄荷、茶、草莓、葡萄

柚、黑醋栗、鳳梨及香草、樹莓-檸檬、可樂調味劑及其組合。

較佳調味劑為薄荷及樹莓-檸檬調味劑。

調味劑可整合於固體調配物中，或其可塗覆於其表面。

在一個具體實例中，調味劑整合於固體調配物中。在該種固體調配物中，調味劑較佳組成 0.1 w/w% 至 15 w/w% 固體調配物。舉例而言，調味劑可組成 0.1 w/w% 至 5 w/w% 固體調配物，例如 0.1 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 0.2 w/w% 至 2.0 w/w%。當調味劑為薄荷時，其較佳以 0.1 w/w% 至 1.0 w/w%，例如 0.15 w/w% 至 0.5 w/w% 之含量存在。當組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）以本發明固體調配物之 14 w/w% 至 17 w/w% 的含量存在時，此含量尤其較佳。當調味劑為樹莓-檸檬時，其較佳以 0.5 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 1.0 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 1.2 w/w% 至 1.8 w/w% 之含量存在。當組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）以本發明固體調配物之 14 w/w% 至 17 w/w% 的含量存在時，此含量尤其較佳。

在一個具體實例中，組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）與調味劑例如以 170:1 至 3:1 之固體:調味劑比率存在；當調味劑為薄荷時，組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）與調味劑較佳以 113:1 至 28:1 之固體:調味劑比率存在。當調味劑為樹莓-檸檬時，組分 (b) 固體（諸如甘露糖醇）與調味劑較佳以 14:1 至 7:1 之組分 (b) 固體:調味劑比率存在。

本發明之固體調配物可包含一或多種甜味劑。甜味劑可基於糖。較佳地，其不基於糖。較佳甜味劑包括阿斯巴

甜 (aspartame)、醋磺內酯鉀 (acesulfame potassium) (醋磺內酯 K)、蔗糖素及糖精或其組合。或者，本發明調配物較佳實質上不含附加之甜味劑，例如以使調配物中不同組分數減至最少。若存在，則甜味劑可例如以 0.01 w/w% 至 1 w/w% 之量存在。更佳地，甜味劑可以 0.1 w/w% 至 1 w/w% 之量存在。獲得令人滿意的味道所需之甜味劑含量可視調配物之其他組分的存在、特性及量而定。

一般而言，本發明固體調配物不必包括防腐劑或抗氧化劑。然而，在需要時可包括低含量之抗氧化劑或防腐劑。本發明調配物較佳亦實質上不含「鹹味 (salt taste)」掩蔽劑，諸如掩蔽硫酸鈉之味道的試劑 (除上述調味劑之外)，且不含非脂肪酸之鹽 (諸如礦物酸之鹽)。

本發明固體調配物可具有任何適宜的尺寸。如上文所述，錠劑應大得足以向個體提供所要量之 PEG，但不應大到使得嘴中不舒適、難以咀嚼或吸食、或難以包裝。錠劑之質量可為例如 0.5 g 至 10 g，更佳為 0.5 g 至 5 g，例如 1.0 g 至 5.0 g，例如 2.0 至 3.5 g，例如 2.5 g 至 3.5 g。在一個具體實例中，本發明錠劑之質量為 2.5 g 至 3.0 g，例如 2.75 g。對於某些用途，若欲向個體傳遞較大量之 PEG，則較大錠劑可為適宜的，例如質量為 3 g 至 10 g，例如 3 g 至 5 g，3 g 至 7 g，4 g 至 7 g，或 5 g 至 8 g，例如 4 g 至 7 g。對於某些用途，若欲向個體傳遞較少量之 PEG，例如用於兒科用途，則較小錠劑可為適宜的，例如質量為 0.5 g 至 2.0 g，例如 1.0 g 至 1.75 g，例如 1.25 g 至 1.50 g。

本發明固體調配物因此可為質量 2.0 g 至 3.5 g 之固體調配物，其包含：

(a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.20 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇。

本發明固體調配物因此可為質量 2.5 g 至 3.5 g 之固體調配物，其包含：

(a) 1.25 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.25 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇。

類似地，本發明調配物因此可為質量 1.0 g 至 1.75 g 之固體調配物，其包含：

(a) 0.50 g 至 1.575 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.10 g 至 0.70 g 固體，諸如甘露糖醇。

如上文所述，潤滑劑（例如硬脂酸鎂）可以 2 w/w% 或 2 w/w% 以下，例如 1 w/w% 或 1 w/w% 以下之量存在於本發明固體調配物中。質量為 2.0 g 至 3.5 g 之本發明固體調配物因此可包含 0.07 g 或 0.07 g 以下之潤滑劑，例如 0.35 g 或 0.35 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.002 g 至 0.0315 g，例如 0.004 g 至 0.028 g，例如 0.006 g 至 0.0245 g 之量的潤滑劑。質量為 3.0 g 至 7.0 g 之較大的本發明調配物可包含 0.14 g 或 0.14 g 以下之潤滑劑，例如 0.07 g 或 0.07 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.003 g 至 0.063 g，

例如 0.006 g 至 0.056 g，例如 0.009 g 至 0.049 g 之量的潤滑劑。質量為 1.0 g 至 1.75 g 之較小的本發明調配物可包含 0.035 g 或 0.035 g 以下之潤滑劑，例如 0.0175 g 或 0.0175 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.001 g 至 0.01575 g，例如 0.002 g 至 0.014 g，例如 0.003 g 至 0.01225 g 之量的潤滑劑。

如上文所述，本發明固體調配物中可存在調味劑，若存在，則其較佳組成 0.1 w/w% 至 15 w/w% 固體調配物。質量為 2.0 g 至 3.5 g 之本發明固體調配物因此可包含 0.002 g 至 0.525 g 調味劑，例如 0.002 g 至 0.175 g、例如 0.002 g 至 0.07 g、例如 0.004 g 至 0.07 g 調味劑。質量為 3.0 g 至 7.0 g 之較大的本發明調配物可包含 0.003 g 至 1.05 g 調味劑，例如 0.003 g 至 0.35 g、例如 0.003 g 至 0.14 g、例如 0.006 g 至 0.14 g 調味劑。質量為 1.0 g 至 1.75 g 之較小的本發明調配物可包含 0.001 g 至 0.2625 g 調味劑，例如 0.001 g 至 0.0525 g、例如 0.001 g 至 0.021 g、例如 0.002 g 至 0.021 g 調味劑。

舉例而言，本發明固體調配物可包含：

- (a) 50 w/w% 至 90 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；
- (b) 10 w/w% 至 30 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；
- (c) 0.1 w/w% 至 2.0 w/w% 潤滑劑；及
- (d) 0.1 w/w% 至 15 w/w% 調味劑。

在一個具體實例中，本發明固體調配物包含：

(a) 70 w/w% 至 90 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 8,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w% 至 25 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.1 w/w% 至 1.5 w/w% 硬脂酸鎂；及

(d) 0.1 w/w% 至 2.0 w/w% 調味劑。

舉例而言，本發明固體調配物包含：

(a) 75 w/w% 至 89 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w% 至 20 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.2 w/w% 至 0.8 w/w% 硬脂酸鎂；及

(d) 0.1 w/w% 至 1.0 w/w% 調味劑。

舉例而言，本發明固體調配物可包含：

(a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 0.20 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.002 g 至 0.07 g 潤滑劑；及

(d) 0.002 g 至 0.525 g 調味劑。

在一個具體實例中，本發明固體調配物包含：

(a) 1.40 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 8,000 Da 範圍內；

(b) 0.20 g 至 0.875 g 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.002 g 至 0.0525 g 硬脂酸鎂；及

(d) 0.002 g 至 0.07g 調味劑。

舉例而言，本發明固體調配物包含：

(a) 1.5 g 至 3.115 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

(b) 0.20 g 至 0.70g 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.004 g 至 0.016 g 硬脂酸鎂；及

(d) 0.002 g 至 0.035 g 調味劑。

舉例而言，本發明固體調配物包含：

(a) 2273 mg 至 2284 mg 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

(b) 420 mg 至 446 mg 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 13.5 mg 至 13.75 mg 硬脂酸鎂；及

(d) 11 mg 至 42 mg 調味劑，諸如薄荷或樹莓/檸檬調味劑。

本發明之固體調配物可以任何便利方式包裝。舉例而言，本發明固體調配物之複數個單元（例如錠劑）（諸如 5 個、10 個、15 個或 20 個）可以維生素補充劑行業中習知之方式包裝。舉例而言，其可包裝於配備有可移除及可更換閉合構件（例如塞子）之管（諸如 PTFE 管）中。或者，本發明之固體組調配物可提供於具有可移除及可更換蓋子之罐子或其他容器中，或提供於袋子或包覆物（例如鋁箔包覆物）中。較佳亦存在乾燥劑。或者，其可包裝於氣泡包裝中。在一個具體實例中，固體調配物包裝於管、罐子、袋子、包覆物或其他容器內而在個別單元（例如錠劑）周圍無任何包覆物。視情況而言，本發明固體調配物之個別單元可具有包覆物。在一個較佳具體實例中，提供本發明

調配物之 30 個單元，視情況與使用說明一起分裝於三個管（例如每管 10 個單元）或其他包裝中。本發明之單元亦可提供於再填充袋子中，從而使先前獲得之管能夠以本發明之單元再填充。

本發明固體調配物可獨立地按其原樣服用且由個體咀嚼或吸食。個體不必與固體調配物一起飲用水或另一飲料。一些個體可能希望在服用本發明固體調配物時或之後立即飲用水或另一飲料以便於攝取。適宜包裝及無需飲用水或另一飲料相較於目前市場上其他形式之基於 PEG 之產品大大增加固體調配物對個體之便利性。可在吃膳食或點心之前、與膳食或點心一起或在膳食或點心之後服用本發明調配物。

在一個具體實例中，本發明固體調配物可用於預防腸胃疾病。調配物可能尤其有益於保持良好健康，尤其保持良好腸胃健康。舉例而言，其可防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便、預防便秘及允許有規律的腸胃通過。本發明固體調配物可用於在健康個體中促進糞便軟化，增加糞便重量及/或增加排便頻率。彼等特徵之改善可使良好狀態的感覺增加。

本發明因此提供一種預防健康個體之腸胃疾病之方法，例如在健康個體中軟化糞便、增加糞便重量及/或增加排便頻率、防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便或預防便秘的方法，其包含投予本發明之固體調配物。特定言之，提供一種非治療性預防健康個體之腸胃疾病之方法，例如

在健康個體中軟化糞便、增加糞便重量及/或增加排便頻率、防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便或預防便秘的方法。

如本文所用之術語「非治療性 (non-therapeutic)」及其語法變體意謂本發明調配物較佳不對身體具有可量測的藥理學、免疫學或代謝作用。

本發明調配物尤其適於超過 50 歲，例如超過 60 歲、65 歲或 70 歲之個體。本發明之健康個體可為對便秘事件特別敏感且希望延遲或減少該等事件之發生頻率或預防便秘發作的個體。藉此，本發明調配物可減少該等個體尋找更多干預性措施（諸如使用輕瀉劑）來治療便秘的需要。本發明調配物亦可防止排便使勁 (straining)，此可能尤其有益於健康（亦即具有正常腸運動）但該等使勁對個體帶來一定程度的風險之高血壓個體。

本發明個體為哺乳動物，且典型地為人類。

在一個具體實例中，個體典型地每天服用達到 6 g（或約 6 g）之 PEG，例如每天 2 g 至 6 g，例如每天 3 g 至 5 g，例如每天 4 g 至 5 g。在此具體實例中，調配物不含具有輕瀉作用之種類及數量的組分。認為 PEG 以每天 6 g 之量服用時在成人中不具有顯著輕瀉活性。認為甘露糖醇、調味劑及潤滑劑組分在調配物提供每天達到 6 g 之 PEG 時所提供的每日劑量下亦不具有顯著輕瀉活性。對於總質量為 2.0 g 至 3.5 g 且包含 85 w/w% PEG 之固體調配物，可推薦健康個體每天服用 1 份或 2 份，或 1 份、2 份或 3 份（以提供每

天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG)。對於較小固體調配物(例如總質量為 1.0 g 至 1.75 g),可推薦健康個體每天服用 1 至 6 份,例如每天 2 至 5 份(以提供每天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG)。反之,對於較大固體調配物(例如總質量總共為 3.0 g 至 7.0 g),可推薦健康個體每天服用 1 份或 2 份(以提供每天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG)。

本發明調配物尤其適於使個體能夠長期服用達到 6 g (或約 6 g) 之 PEG。較佳地,本發明調配物使健康個體能夠每天服用 4 g 至 5 g (例如 4 g 或約 4 g) PEG。該種 PEG 量在長期(例如每天)服用的基礎上具有上文所述之優勢:預防腸胃疾病(尤其與排便有關者),且保持腸胃健康而不引起過度腸胃紊亂(例如稀便(loose stools))。儘管在長期基礎上服用較高量之 PEG(例如 10 g 或 10 g 以上)可能有效預防或實際上治療腸胃系統疾病,但該種量很可能產生不希望有的腸胃紊亂。如上文所述,若服用該等較高量之 PEG 的個體為健康個體,若該服用不舒適、不方便或不令人愉快,則其更可能中斷服用而不管是否有任何持續益處。

因此,本發明提供一種用於如上文所述在健康個體中預防腸胃疾病或保持腸胃健康的固體調配物,該調配物之尺寸未大到服用起來不舒服,具有良好口感且容易製造,更無需服用多到會令人厭煩的調配物單元即可提供有效量之 PEG。藉此,本發明調配物使健康個體能夠長期每天使用或按其他規律使用。

因此,本發明提供一種以固體形式向健康個體(諸如

人類) 經口投予之固體調配物(較佳具有 1.0 g 至 5.0 g 之質量), 其用於預防腸胃疾病或保持腸胃健康, 例如軟化糞便、增加糞便重量及/或增加排便頻率、防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便或預防便秘之方法中,

其中該調配物包含:

(a) 50 w/w% 至 90 w/w% (例如 60 w/w% 至 90 w/w%, 較佳為 70 w/w% 至 90 w/w%, 更佳為 70 w/w% 至 89 w/w%, 例如 75 w/w% 至 89 w/w%, 例如 78 w/w% 至 89 w/w%, 80 w/w% 至 85 w/w%, 81 w/w% 至 85 w/w%, 80 w/w% 至 84 w/w%, 82 w/w% 至 84 w/w%) 聚乙二醇 (PEG), 其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內; 及

(b) 10 w/w% 至 40 w/w% (例如 10 w/w% 至 25 w/w%, 10 w/w% 至 20 w/w%, 較佳為 12 w/w% 至 20 w/w%, 更佳為 12 w/w% 至 19 w/w%, 12 w/w% 至 18 w/w%, 或 12 w/w% 至 17 w/w%, 例如 14 w/w% 至 20 w/w%, 14 w/w% 至 19 w/w% 或 14 w/w% 至 18 w/w%, 14 w/w% 至 17 w/w%) 固體, 諸如甘露糖醇; 以及

(c) 視情況存在之如上文所述之潤滑劑、視情況存在之如上文所述之調味劑及/或視情況存在之如上文所述之甜味劑; 並且

其中該方法包含投予該調配物以使得個體每天服用達到 6 g (或約 6 g) 之 PEG。

該方法較佳包含投予該調配物以使得個體每天服用 2 g 至 6 g, 例如 2 g 至 5.5 g。該方法較佳每天或隔天進行。該

方法較佳進行至少兩週，較佳至少 1 個曆月，更佳至少 6 個連續的曆月，或至少 12 個連續的曆月，或至少 24 個或至少 36 個連續的曆月之時段。

本發明亦提供一種包含 2 g 或約 2 g PEG 3350 及樹莓-檸檬或薄荷調味劑之錠劑，其用於預防腸胃疾病、防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便、預防便秘及允許有規律的腸胃通過。個體可每天服用 1 至 2 個錠劑。錠劑可為多錠劑包裝（例如 30 個錠劑）之部分。多錠劑包裝（例如紙板盒）可另外分成或本身可含有數個容器，各自包含例如 10 個錠劑；舉例而言，紙板盒可含有三個管，各管含有 10 個錠劑。容器（諸如管）較佳具有防開啟透明包裝封條（tamper-evident seal）。包裝及/或容器較佳另外含有調配物的使用說明。使用說明較佳指示個體將個別錠劑放入口中且咀嚼或吸食直至錠劑完全溶解；該方法中可視情況飲用一杯水來幫助服藥。

PEG 亦已被描述為可有效預防結腸及/或直腸癌（參看 EP1124566）。因此，在另一具體實例中，本發明固體調配物可用作基於 PEG 之組成物來治療或預防結腸及/或直腸癌（例如結腸直腸癌）。亦提供一種治療或預防個體之結腸及/或直腸癌的方法，其包含向該個體投予本發明固體調配物。在此具體實例中有效的 PEG 之適合每日量為例如 6.5 g 或 6.5 g 以上，例如每天 8.0 g 或 8.0 g 以上之 PEG，例如每天 6.5 g 至 100 g PEG，例如每天 8 g 至 50 g PEG。為了獲得所要量之 PEG，可向個體投予具有適合 PEG 含量之適合

數量之本發明固體調配物。所需要之固體調配物之數量視 PEG 於調配物中之濃度及各固體調配物之質量而定。各固體調配物中 PEG 之總量減少使個體將需要服用之固體調配物數量成比例增加。

在此具體實例中，除 PEG 及/或甘露糖醇之外，本發明固體調配物較佳實質上不含具有輕瀉作用之種類及數量的組分。

本說明書之讀者將顯而易見，與上文所述之本發明具體實例有關之術語「包含 (comprising)」及其語法變體可以「基本上由...組成 (consisting essentially of)」或「由...組成 (consisting of)」來理解。

【實施方式】

實施例

實施例 1：不具有甘露糖醇之 PEG 錠劑與包括甘露糖醇之 PEG 錠劑的比較

製備表 1a 所示之錠劑。分配各材料，接著袋式摻合。在 Manesty D 機上在正常製造速度下且使用具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣及 PTFE 插入物之標準不鏽鋼衝頭及模具壓擠單位配方量。記錄錠劑之特性且在下表 1b 中給出。在該等表格中，*表示比較實施例。

自表 1a 及表 1b 中可見，僅由 PEG 組成之錠劑 1A 黏附於衝頭且有頂裂及碎裂。如錠劑 1B、1C 及 1D 可見，可藉由包括硬脂酸鎂來使頂裂及碎裂減少至一定程度。然而，

包括硬脂酸鎂之錠劑味道差，且硬度差，具有較高量之硬脂酸鎂之錠劑 1C 及 1D 尤其如此。相比之下，包括甘露糖醇之錠劑 1E 味道較佳，硬度良好，且可被良好製造，僅伴有極小的頂裂。

由此可見，添加甘露糖醇提供具有良好加工特徵且僅具有 0.5 w/w% 硬脂酸鎂潤滑劑之錠劑。亦可見含有甘露糖醇之錠劑實現了缺乏甘露糖醇之錠劑未能實現的令人愉快的味道。

表 1a - 錠劑 1A 至 1E 之組成

組分	錠劑 1A*		錠劑 1B*		錠劑 1C*		錠劑 1D		錠劑 1E	
	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	單位配方	5 kg 袋式 摻合物
PEG 平均 MW 3000-4000	3000 mg (100%)	5.00 kg	2985 mg (99.5%)	4.98 kg	2700 mg (90%)	4.50 kg	2400 mg (80%)	4.00 kg	2535 mg	4.23 kg
甘露糖醇	-	-	-	-	-	-	-	-	450 mg (15%)	0.75 kg
硬脂酸鎂	-	-	15 mg (0.5%)	0.03 kg	300 mg (10.0%)	0.5 kg	600 mg (20%)	1.00 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg
總重量	3000 mg		3000 mg		3000 mg		3000 mg		3000 mg	

表 1b - 錠劑 1A 至 1E 之特性

製造簡易性	頂裂、碎裂及黏附於衝頭	硬度及重量差。難以壓製。	一定程度之頂裂。難以壓製。	不能形成錠劑。	略微頂裂
味道	味道差	味道差	味道差		味道較佳
硬度	6.37-13.59 kg	2.47-5.60 kg	0.7-1.8 kg		0.4-6.1 kg

實施例 2：含有不同重量百分比之甘露糖醇的錠劑之比較

藉由組合乾燥成分且在衝頭及模具機中壓製來製備表 2 中所示之錠劑。對於錠劑 2A 至 2C，機器為具有標準不鏽鋼衝頭及模具之 Manesty 16 衝頭 D 機，該衝頭及模具具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣以及 PTFE 及 vulcalon 插入物（來自 I Holland 有限公司）。對於錠劑 2D 及 2E，在 Manesty D 機上在正常製造速度下且使用具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣之標準不鏽鋼衝頭及模具壓擠單位配方量。記錄錠劑之特性且在下表 2b 中給出。在該等表格中，*表示比較實施例。

錠劑 2A 具有可接受之味道。然而，該等錠劑傾向於黏附於製錠機上，且許多錠劑頂裂或積層，使其不可使用。錠劑 2B 含有與錠劑 2A 相同之調味劑，但甘露糖醇較多（15.3%相對於 2A 中之 9.1%）及調味劑較少（1.5%相對於 5.4%）。錠劑 2B 具有可接受之味道且無黏附於製錠機或錠劑頂裂或積層之跡象。錠劑 2C 含有與錠劑 2B 類似量之 PEG、甘露糖醇及硬脂酸鎂，但調味劑為薄荷。其展現與錠劑 2B 類似之特徵。錠劑 2D 不含調味劑且含有 10%甘露糖醇。其展現無頂裂或黏附且僅有少量碎裂。錠劑 2F 不含調味劑且含有 40%甘露糖醇。其展現良好製造特徵。錠劑 2D 及 2E 相較於錠劑 2A 至 2C 具有溫和味道。此最可能因為不存在調味劑。然而，味道不令人愉快。錠劑 2F 至 2H 均展現良好製造特徵及可接受之味道。

發現含有 59.5 w/w% 至 89.5 w/w% PEG (尤其 82.7 w/w% 或 82.9 w/w% PEG) 及 10 w/w% 至 40 w/w% 甘露糖醇 (尤其 15.3 w/w% 或 16.2 w/w% 甘露糖醇) 之錠劑比含有 85.0% PEG 及 9.1% 甘露糖醇之錠劑具有更容易製造之特徵。

表 2a - 錠劑 2A 至 2E 之組成

組分	錠劑 2A*		錠劑 2B			錠劑 2C			錠劑 2D		錠劑 2E	
	單位配方	5kg 袋式 摻合物	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	255 kg 批料	單位配方	5 kg 袋式 摻合物	255 kg 批料	單位配方	5kg 袋式 摻合物	單位配方	5kg 袋式 摻合物
PEG 平均分子 量 3000-4000	2339 mg (85.0%)	4.25 kg	2273.7 mg (82.7%)	4.144 kg	211 kg	2284 mg (82.9%)	4.155 kg	212 kg	2685 mg (89.5%)	4.48 kg	1785 mg (59.5%)	2.98 kg
甘露糖醇	250 mg (9.1%)	0.45 kg	420.75 mg (15.3%)	0.765 kg	39 kg	446 mg (16.2%)	0.810 kg	41 kg	300 mg (10%)	0.50 kg	1200 mg (40%)	0.75 kg
硬脂酸鎂	13.75 mg (0.5%)	0.03 kg	13.75 mg (0.5%)	0.025 kg	1 kg	13.75 mg (0.5%)	0.025 kg	1 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg
調味劑	150 mg (5.4%) (樹莓-檸檬)	0.27 kg	41.8 mg (1.5%) (樹莓-檸檬)	0.075 kg	4 kg	11 mg (0.4%) (薄荷)	0.020 kg	1 kg	-	-	-	-
總重量	2752.75 mg		2749.3 mg			2754.75 mg			3000 mg		3000 mg	

表 2a (續)

組分	錠劑 2F		錠劑 2G		錠劑 2H	
	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物
PEG 平均分子 量 3000-4000	2270 mg (79%)	3.96 Kg	2045 mg (74%)	3.705 Kg	1900 mg (69%)	3.46 Kg
甘露糖醇	574 mg (20%)	1.0 Kg	690 mg (25%)	1.25 Kg	827 mg (30%)	1.5 Kg
硬脂酸鎂	14 mg (0.49%)	0.025 Kg	14 mg (0.5%)	0.025 Kg	14 mg (0.5%)	0.025 Kg
調味劑	11 mg (薄荷) (0.38%)	0.02 Kg	11 mg (薄荷) (0.4%)	0.02 Kg	11 mg (薄荷) (0.4%)	0.02 Kg
總重量	2870 mg	5.0 Kg	2760 mg	5.0 Kg	2756 mg	5.0 Kg

錠劑 2b – 錠劑 2A 至 2E 之特性

製造簡易性	一些頂裂、碎裂及黏附於街頭	在 255 kg 規模下可靠製造，具有最少頂裂、碎裂或黏附。5 kg 規模下整個批料有良好重量及硬度。	在 255 kg 規模下可靠製造，具有最少頂裂、碎裂或黏附。在 5 kg 規模下無黏附或頂裂；良好重量及硬度控制；良好外觀。	一些錠劑碎裂，但可接受。重量及硬度一致。	良好控制，良好外觀。
味道	可接受之味道	可接受之味道	可接受之味道	溫和	溫和
硬度	未測出	8.95-14.29 kg (針對 5 kg 批料量測)	6.34-9.19 kg (針對 5 kg 批料量測)	4.42-7.34 kg	5.96-10.2 kg

表 2b (續) – 錠劑 2F 至 2H 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	可接受之味道	可接受之味道	可接受之味道
硬度	6.28-14.4 Kg	5.12-7.5 Kg	7.27 Kg 至 10.15 Kg

實施例 3：含有甘露糖醇及不同重量百分比之硬脂酸鎂之錠劑的比較

製備表 3a 所示之錠劑。分配各材料，接著袋式摻合。在 Manesty D 機上在正常製造速度下且使用具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣及 PTFE 插入物之標準不鏽鋼衝頭及模具壓擠單位配方量。記錄錠劑之特性且在下表 3b 中給出。在該等表格中，*表示比較實施例。

自表 3a 及表 3b 可見含有 PEG 及 15 w/w% 甘露糖醇以及 0.2 w/w%、0.5 w/w% 或 5.0 w/w% 硬脂酸鎂之錠劑具有良好製造特性及可接受之味道。

表 3a – 錠劑 3A 至 3C 之組成

組分	錠劑 3A		錠劑 3B		錠劑 3C	
	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物
PEG average MW 3000-4000	2544 mg (84.8%)	4.24 kg	2400 mg (80%)	4.0 kg	2535 mg (84.5%)	4.23 kg
甘露糖醇	450 mg (15%)	0.75 kg	450 mg (15%)	0.75 kg	450 mg (15%)	0.75 kg
硬脂酸鎂	6 mg(0.2%)	0.01 kg	150 mg (5%)	0.25 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg
調味劑	-	-	-	-	-	-
總重量	3000 mg		3000 mg		3000 mg	

表 3b – 錠劑 3A 至 3C 之特性

製造簡易性	錠劑良好，無頂裂	錠劑良好	略微頂裂
味道	溫和味道	溫和味道，略微人造味	味道較佳
硬度	5.4-11.0 kg	4.42-7.34 kg	0.4-6.1 kg

實施例 4：PEG+甘露糖醇錠劑之多種調味劑之比較

藉由組合乾燥成分且在衝頭及模具機器中壓製來製備類似於實施例 2 之錠劑且具有多種調味劑之錠劑。機器為具有標準不鏽鋼衝頭及模具之 Manesty 16 衝頭 D 機，該衝頭及模具具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣以及 PTFE 及 vulcalon 插入物（來自 I Holland 有限公司）。

向一組嘗味者提供錠劑。讓嘗味者品嚐各錠劑且對其作出重點在於調味劑之評分，自 1（不令人愉快）至 5（令人愉快）評分。有 22 個嘗味者且將其評分加和在一起。發現薄荷調味型錠劑（評分 = 65）及檸檬-樹莓調味型錠劑（評分 = 87）優於檸檬-酸橙調味型錠劑（評分 = 37）及橙子調味型錠劑（評分 = 23）。

實施例 5：含有多種其他固體之錠劑的比較

以與上文實施例 2 之錠劑相同的方式製備含有除甘露糖醇之外的固體的錠劑。此等錠劑之組成及特性記錄於下表 5a 及表 5b 中。

表 5a – 替代性固體之比較

組分	錠劑 5A 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 5B 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 5C 單位量/5 kg 摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2276 mg/4.145 kg (83%)	2279 mg/4.145 kg (83%)	2280 mg/4.145 kg
固體	<u>山梨糖醇</u> 445 mg/0.81 kg (16.2%)	<u>乳糖/澱粉</u> ¹ 446 mg/0.81 kg (16.2%)	<u>木糖醇</u> 446 mg/0.81 kg
硬脂酸鎂	14 mg/0.025 kg (0.51%)	14 mg/0.025 kg (0.51%)	14 mg/0.025 kg (0.51%)
調味劑	11 mg/0.02 Kg (0.40%)	11 mg/0.02 Kg (0.40%)	11 mg/0.02 Kg (0.40%)
總重量	2746 mg/5.0 kg	2753 mg/5.0 kg	2750 mg/5.0 kg

1. 乳糖/澱粉化合物，StarLac® (Roquette Pharma, Northants, UK) 為由 85% α-乳糖單水合物 (Ph. Eur. /USP-NF) 及 15% 玉米澱粉 (Ph. Eur. /USP-NF) 乾物質組成之噴乾化合物。

表 5b – 錠劑 5A 至 5C 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	味道好，但缺乏甘露糖醇錠劑之增強型口感	良好硬度，味道溫和	味道好，但錠劑太軟
硬度	6.97-10.09 Kg	4.13-9.4 kg	4.67-7.99 Kg

實施例 6 - 含有其他多種固體之錠劑的比較

以與上文實施例 2 之錠劑相同的方式製備含有除甘露糖醇之外的固體的錠劑。此等錠劑之組成及特性記錄於下表 6a 及表 6b 中。

表 6a - 替代性固體之比較

組分	錠劑 6A 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 6B 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 6C 單位量/5 kg 摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2279 mg/4.145 kg (82.9%)	2279 mg/4.145 kg (82.9%)	2263 mg/4.145 kg (82.9%)
固體	<u>乳糖</u> 445 mg/0.810 kg (16.2%)	<u>葡萄糖結合劑</u> ¹ 440 mg/0.800 kg (16.0%)	<u>纖維素</u> ² 442 mg/0.810 kg (16.2%)
硬脂酸鎂	14 mg/0.025 kg (0.5%)	14 mg/0.025 kg (0.50%)	13.6 mg/0.025 kg (0.5%)
調味劑	11 mg/0.020 kg (0.4%)	11 mg/0.020 kg (0.4%)	11 mg/0.020 kg (0.4%)
總重量	2750 mg/5.0 kg	2746 mg/4.99 Kg	2730 mg/5.0 kg

¹ Emdex[®]，獲自 JRS Pharma, Rosenberg, Germany。

² Avicel[®]，微晶纖維素，獲自 FMC biopolymers, Philadelphia, USA。

表 6b - 錠劑 6A 至 6C 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂，硬度良好	錠劑外觀良好，一些頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	味道好，但極溫和	令人愉快的味道，但相當軟	味道不令人愉快
硬度	5.2-13.6 Kg	5.4-11.9 Kg	7.1-13.4 kg

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種呈固體形式之口服固體調配物，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉、葡萄糖結合劑(dextrates)、纖維素、木糖醇、麥芽糖醇、及甘露糖醇。

2.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其中該組分

(b) 固體為包含乳糖單水合物及玉米澱粉之化合物。

3.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含 82 w/w%至 84 w/w% PEG。

4.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含 10 w/w%至 20 w/w%組分 (b) 固體。

5.如申請專利範圍第 2 項之固體調配物，其中該組分

(b) 固體為甘露糖醇、木糖醇、乳糖及澱粉，或山梨糖醇。

6.如申請專利範圍第 5 項之固體調配物，其中該組分

(b) 固體為甘露糖醇。

7.如申請專利範圍第 6 項之固體調配物，其中該組分

(b) 固體為顆粒狀甘露糖醇。

8.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其中該 PEG 的平均分子量在 3,000 與 4,100 Da 之間。

9.如申請專利範圍第 8 項之固體調配物，其中該 PEG 的平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 之範圍內。

10.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含：

(i) 70 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(ii) 10 w/w%至 20 w/w%該組分 (b) 固體；

(iii) 0 至 2.0 w/w%潤滑劑；及

(iv) 0 至 2.0 w/w%調味劑。

11.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含 PEG 及甘露糖醇，PEG:甘露糖醇之重量比為 3:1 至 9:1。

12.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含 2.0 w/w%或 2.0 w/w%以下之量的潤滑劑。

13.如申請專利範圍第 12 項之固體調配物，其中該潤滑劑以 0.2 w/w%至 0.8 w/w%之量存在。

14.如申請專利範圍第 13 項之固體調配物，其中該潤滑劑以 0.5 w/w%之量存在。

15.如申請專利範圍第 12 項之固體調配物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

16.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含調味劑。

17.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其實質上不含電解質。

18.如申請專利範圍第 17 項之固體調配物，其實質上不含氯化鈉、氯化鉀、碳酸氫鹽、硫酸鹽或磷酸鹽。

19.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其質量為 0.5 g 至 10 g。

20.如申請專利範圍第 19 項之固體調配物，其質量為

1.0 g 至 5.0 g。

21.如申請專利範圍第 19 項之固體調配物，其質量為 2.0 g 至 3.5 g，且包含：

(a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 範圍內；

(b) 0.20 g 至 1.40 g 甘露糖醇。

22.如申請專利範圍第 1 項之固體調配物，其包含：

(i) 2273 mg 至 2284 mg 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

(ii) 420 mg 至 446 mg 之組分 (b) 固體；

(iii) 13.5 mg 至 13.75 mg 硬脂酸鎂；及

(iv) 11 mg 至 42 mg 調味劑。

23.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之固體調配物，其用於預防腸胃疾病或維持腸胃健康。

24.如申請專利範圍第 23 項之調配物，其係用於在個體中防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便、預防便秘及允許有規律的腸胃通過。

25.如申請專利範圍第 23 項之調配物，其中該個體為健康個體。

26.如申請專利範圍第 25 項之調配物，其用於延遲或減少便秘之發生頻率或預防便秘發作。

27.一種呈固體形式之可咀嚼或可吸食的口服固體調配物，其包含：

(a) 2.0 g 至 3.5 g PEG，其平均分子量為 3000 至 4000

Da ;

(b) 250 mg 至 500 mg 選自以下的固體：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉、葡萄糖結合劑、纖維素、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇；

(c) 視情況存在之調味劑，其在存在時為 5 mg 至 75 mg 之量；

(d) 視情況存在之潤滑劑，其在存在時為 5 mg 至 25 mg 之量。

28. 如申請專利範圍第 27 項之調配物，其用於防止糞便脫水、軟化糞便以便於排便、預防便秘、允許有規律的腸胃通過。

29. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項或第 27 項之固體調配物，其係用作醫藥品。

30. 一種包裝，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之固體調配物的複數個單元。

八、圖式：

無