



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201628610 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104139050

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 24 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/35 (2006.01)*

B82Y5/00 (2011.01)

(30)優先權：2014/11/25 歐洲專利局

14306876.5

(71)申請人：奈諾生技公司 (法國) NANOBIOTIX (FR)

法國

(72)發明人：波提爾 安妮斯 (FR)；加敏 馬修 GERMAIN, MATTHIEU (FR)；保羅 羅倫斯

POUL, LAURENCE (FR)；保利尼 馬力 PAOLINI, MARION (FR)；梅爾 瑪莉

艾迪斯 MEYRE, MARIE-EDITH (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：8 共 41 頁

(54)名稱

醫藥組合物、其製備及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, PREPARATION AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明概言之係關於醫學領域。本發明更具體而言係關於包含以下之組合之醫藥組合物：(i)至少一種生物相容奈米粒子，其包括或存在有至少一種係人類 CYP 酶抑制劑之天然化合物，該奈米粒子之最長尺寸為至少 4nm 且小於 100nm，及(ii)至少一種所關注化合物、通常至少一種醫藥化合物，該醫藥組合物欲投與需要該至少一種所關注化合物之個體，其中該至少一種生物相容奈米粒子與該至少一種所關注化合物之該組合加強該至少一種所關注化合物之生物利用度。

該至少一種生物相容奈米粒子係與該至少一種所關注化合物分開(較佳在之前)投與該個體，通常間隔介於至少約 5 分鐘(較佳超過約 5 分鐘)與約 72 小時之間。

The present disclosure generally relates to the field of medicine. The present invention more specifically relates to a pharmaceutical composition comprising the combination of (i) at least one biocompatible nanoparticle comprising, or consisting in, at least one natural compound which is an inhibitor of a human CYP enzyme, the longest dimension of said nanoparticle being of at least 4 nm and less than 100 nm, and of (ii) at least one compound of interest, typically at least one pharmaceutical compound, to be administered to a subject in need of such at least one compound of interest, wherein the combination of the at least one biocompatible nanoparticle and of the at least one compound of interest potentiates the at least one compound of interest's bioavailability.

The at least one biocompatible nanoparticle is to be administered to the subject separately from the at least one compound of interest (preferably before), typically with an interval of between at least about 5 minutes (preferably more than about 5 minutes) and about 72 hours.

指定代表圖：

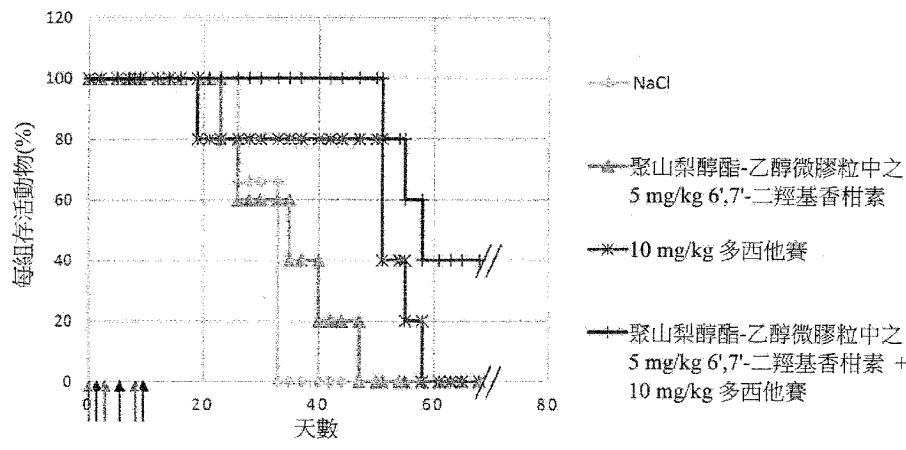


圖 8

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

醫藥組合物、其製備及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, PREPARATION AND
USES THEREOF

【技術領域】

本發明概言之係關於醫學領域。本發明更具體而言係關於包含以下之組合之醫藥組合物：(i)至少一種生物相容奈米粒子，其包括(comprise)或存在有(consist in)至少一種天然化合物、通常至少一種天然化合物或其合成類似物，該化合物係人類CYP酶之抑制劑，例如呋喃香豆素，該奈米粒子之最長尺寸為至少4 nm且小於100 nm，及(ii)至少一種所關注化合物，通常至少一種醫藥化合物，該醫藥組合物欲投與需要該至少一種所關注化合物之個體，其中該至少一種生物相容奈米粒子與該至少一種所關注化合物之組合加強該至少一種所關注化合物之生物利用度。較佳地，至少一種生物相容奈米粒子不用作例如治療或預防化合物。

至少一種生物相容奈米粒子欲與至少一種所關注化合物分開(較佳在其之前)投與個體，通常間隔介於至少約5分鐘(較佳超過約5分鐘)與約72小時之間。

本發明另外係關於此醫藥組合物在治療領域中之用途。本發明醫藥組合物通常容許所投與化合物之醫藥劑量與該(等)醫藥化合物中每一者之標準醫藥劑量相比減少至少約20%。

【先前技術】

為確保安全性及功效，需要將治療化合物在需要其之個體中以

最佳速率選擇性地遞送至其靶位點。

藥物動力學(pK)係藥理學之分枝，其致力於確定外部投與活生物體之物質之命運。此確定涉及在足夠長時間段期間、較佳直至化合物消除為止，在所有主要組織中量測化合物濃度之步驟。有效描述化合物在活體內之行為需要藥物動力學，該行為包含其在生物體中吸收及分佈之機制以及其化學變化。血液中之pK特徵可使用多種程式擬合以獲得定量描述身體如何處置化合物之關鍵pK參數。重要參數包含最大濃度(C_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、清除率、曲線下面積(AUC)及平均滯留時間(MRT)，即化合物在生物體中停留之平均時間。pK數據通常用於決定用於維持期望血液濃度之最佳劑量及劑量方案，以在最小副作用下改良治療效率。另外，如熟習此項技術者所熟知，在大部分情形中，通常對於遊離藥物，化合物之血液濃度與其功效及毒性二者相關聯。

患者之間的藥物反應差異係常見的，通常導致難以最佳化用於個別患者之劑量方案。大多數主要藥物僅在25%至60%患者中有效，且每年在美國發生超過2百萬例不良藥物反應，包含100,000例死亡 [Drug metabolism and variability among patients in drug response. Wilkinson G R. The New England Journal of Medicine. 352;21 2005年5月26日, 2211-21]。患者之間之該藥物反應差異性係多因子的，包含影響所給藥物之處置(吸收、分佈、代謝及排泄)之環境、遺傳及疾病決定子。該等因素之相互作用決定藥物隨時間之血漿濃度概況，且因此其在與靶之相互作用位點引發藥理學效應。

細胞色素P-450酶(CYP)係在肝及腸中表現之酶家族。其代謝飲食及環境以及藥劑中存在之多種化學物質。細胞色素P-450酶降低或改變多種藥物之藥理學活性並促進其消除。

肝係細胞色素P-450介導之代謝之主要位點，但小腸上皮中之腸

細胞亦係潛在重要位點。因此，在經口投與藥物後，位於腸及肝中之細胞色素P-450酶可降低到達全身循環之劑量比例(即生物利用度)，且隨後可影響藥物效果/效率，此現象稱為首渡代謝。

此外，引起抑制或誘導所涉及酶之藥物相互作用可顯著改變生物利用度。CYP3A可能在所有藥物代謝酶中最重要，此乃因其在腸上皮及肝二者中大量存在。藥物相互作用可抑制或降低CYP3A活性，或相反可誘導或增強CYP3A代謝活性。該等相互作用可將血液藥物含量之差異性範圍擴大至約400倍。此藥物含量差異性若未被認識到並理解，則可能在劑量最佳化中呈現重大治療問題。

業內仍長期需要在維持、較佳降低投與患者之劑量之同時，提高藥物之生物利用度(即降低藥物之首渡代謝)。業內亦長期需要降低血液藥物含量之差異性，以最佳化用於個別患者之劑量方案。

【圖式簡單說明】

圖1：呋喃香豆素

圖2：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素、帕拉迪森(paradisins)等)之奈米粒子藉由自組裝在水中之示意性合成(參照實例2)。

圖3：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素、帕拉迪森等)之奈米粒子藉由自組裝在水中之示意性合成(參照實例3)。

圖4：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素、帕拉迪森等)之奈米粒子藉由溶劑移除之示意性合成(參照實例4)。

圖5：存在有呋喃香豆素或包括呋喃香豆素之奈米粒子之示意圖：

a. 呋喃香豆素之奈米粒子

- b. 捕獲於普通奈米粒子(有機或無機；可能經偶聯)中之呋喃香豆素奈米粒子
- c. 分散於普通奈米粒子(有機或無機)中之呋喃香豆素
- d. 捕獲於中空奈米粒子之水性空腔中之呋喃香豆素
- e. 捕獲於中空奈米粒子層中之呋喃香豆素
- f. 吸附或偶聯於普通奈米粒子(有機或無機)或中空奈米粒子表面上之呋喃香豆素(偶聯可在表面與呋喃香豆素之間直接進行或經由不同大小之連接體進行)。

圖6： HPLC-UV注射「對照」樣本(多西他賽)、「經代謝」樣本(經多西他賽處理之HepaRG細胞)及「經抑制」樣本(依序經DHB微膠粒(實例6)及多西他賽處理之HepaRG細胞)之3D層析圖輸出。

- 在「對照」樣本層析圖中，黑色箭頭對應於多西他賽峰；
- 在「經抑制」樣本層析圖中，黑色箭頭對應於多西他賽峰；
- 在「經代謝」樣本層析圖中，虛線箭頭(滯留時間12.25分鐘)對應於多西他賽之代謝產物且黑色箭頭對應於多西他賽峰。

圖7： 在MRI裸小鼠上異種移植之HT-29腫瘤模型中投與生物相容奈米粒子(DHB微膠粒)及多西他賽之時間表。

圖8： 組1 (對照組：NaCl)、組2 (對照組：DHB微膠粒0.93 g/L, 5 mg/kg)、組3 (處理組：多西他賽2g/L, 10 mg/kg)及組4 (處理組：醫藥組合物包括(i) DHB微膠粒0.93 g/L, 5 mg/kg，之後24hr注射(ii)多西他賽2g/L, 10 mg/kg)之Kaplan-Meier曲線：

- 組1：生理食鹽水溶液(NaCl 0.9%)，在D1、D2、D3、D6、D9、D10；
- 組2：DHB微膠粒，在D1、D3、D9；
- 組3：多西他賽(2g/L) 10 mg/kg，在D2、D6、D10；
- 組4：(i) DHB微膠粒(0.93g/L) 5mg/kg，在D1、D3、D9，及(ii)

多西他賽(2g/L) 10 mg/kg，在D2、D6、D10。

箭頭：注射(透明箭頭DHB微膠粒，且黑色箭頭多西他賽)。

【實施方式】

本發明現在容許最佳化所關注化合物(本文中亦簡稱為「化合物」)或若干種所關注化合物之組合之生物利用度，無論其在治療及/或預防情況中之既定用途為何。本文所述組合物係(i)至少一種生物相容奈米粒子及(ii)至少一種所關注化合物、通常至少一種醫藥化合物之組合，其最佳化至少一種所關注化合物在個體中之生物利用度。較佳地，至少一種生物相容奈米粒子不用作例如治療或預防化合物。在個體中獲得治療及/或預防效應所需之所關注化合物之劑量由此減少，從而改良該個體之健康相關生活品質。通常，(至少一種)生物相容奈米粒子與所關注化合物之間之比率介於0.1/1與1000/1之間或0.5/1與1000/1之間，較佳介於0.5/1與500/1之間，甚至更佳介於0.5/1與300/1之間。本發明亦降低與具有高經濟影響之疾病相關之成本。

至少一種生物相容奈米粒子通常包括或存在有至少一種天然化合物(即在自然界中發現)，該化合物係人類CYP酶之抑制劑，通常係至少一種較佳選自以下之化合物：呋喃香豆素(例如香柑素(bergamottin)、6',7'-二羥基香柑素(DHB)、6',7'-環氧香柑素、香柑醇(bergaptol)、帕拉迪森A (paradisins A)、帕拉迪森B或帕拉迪森C)、類黃酮(例如阿卡西汀(acacetin)、柚配質(naringenin)、芹菜配質(apigenin)或槲皮素(quercetin))、脂肪酸(例如花生四烯酸)、維生素(例如維生素A，尤其視黃醇)。本發明亦包含與在自然界中發現之化合物相同之合成(人造)化合物。至少一種生物相容奈米粒子之最長尺寸通常介於至少4 nm與小於100 nm之間。

當與一值(例如奈米粒子之大小或時間間隔)相關時，術語「約」及「左右」指示，所指示值之熟習此項技術者會識別為小變化之變化

實質上不影響與其相關之標的物之性質且該標的物仍在本發明之精神中。

本發明之典型組合物(本文中一般稱為「醫藥組合物」)係包括以下之組合之組合物：(i)至少一種生物相容奈米粒子，其包括或存在有至少一種天然化合物或其合成形式或類似物，該化合物係人類CYP酶抑制劑，該奈米粒子之最長尺寸為至少4 nm且低於100 nm，及(ii)至少一種所關注化合物，通常至少一種醫藥化合物。本發明醫藥組合物係用於在有需要之個體中投與至少一種所關注化合物。在本發明情況中，至少一種奈米粒子及至少一種化合物(「所關注化合物」)有利地依序投與需要該至少一種所關注化合物之個體，通常彼此間隔介於至少(或超過)約5分鐘與約72小時之間，較佳介於至少(或超過)約5小時與約72小時之間，甚至更佳介於至少(或超過)約5小時與約24小時之間，以最佳化化合物之醫藥功效。較佳地，奈米粒子係在所關注化合物之前投與。

本發明亦係關於如先前所述之組合物，其除了「第一」至少一種生物相容奈米粒子以外包括「第二」生物相容奈米粒子。此「第二」生物相容奈米粒子亦包括或存在有至少一種天然化合物或其合成類似物。此「第二」生物相容奈米粒子之最長尺寸通常介於至少4 nm與小於100 nm之間。

此「第二」生物相容奈米粒子可與「第一」生物相容奈米粒子相同或不同。在相同時，其較佳依序投與給定個體及/或經由不同途徑投與該個體。在不同時，其可同時或依序且經由相同或不同途徑投與給定個體。

至少「第一」及「第二」生物相容奈米粒子係分開或同時投與需要至少一種醫藥化合物之個體，且較佳在至少一種醫藥化合物之前投與。通常，至少「第一」及「第二」生物相容奈米粒子係在醫藥化

合物之前介於至少約5分鐘、較佳超過約5分鐘與約72小時之間投與，較佳在醫藥化合物之前介於超過5小時與約72小時之間投與。

在特定實施例中，至少一種包括或存在有至少一種天然化合物或其合成類似物之生物相容奈米粒子及至少一種醫藥化合物二者係經由相同途徑投與個體，該途徑通常係靜脈內(IV)途徑、皮下途徑、經口途徑或腸內途徑。

在較佳實施例中，「第一」及「第二」生物相容奈米粒子中僅一者係經由與所關注化合物相同之途徑投與個體，該途徑係經口或腸內途徑，剩餘「第一」或「第二」生物相容奈米粒子有利地經由不同途徑來投與，該不同途徑選自IV、皮下、經口或腸內途徑。

奈米粒子之所選大小容許其有效細胞吸收。另外，在IV或皮下投與有需要之個體時，奈米粒子之所選大小容許其外滲至肝器官中。因此，藉由依序投與本發明生物相容奈米粒子與所關注化合物，達成兩種化合物(即生物相容奈米粒子及所關注化合物)不共循環或共循環受限。因此，生物相容奈米粒子之大小允許安全使用所關注化合物，而在個體中獲得治療及/或預防效應所需之所關注化合物之劑量由此減少，由此改良該個體之健康相關生活品質並降低與具有高經濟影響之疾病相關之成本。

生物相容奈米粒子通常包括或存在有至少一種天然化合物或其合成類似物，該化合物係人類CYP酶抑制劑。

在生物相容奈米粒子(至少一種生物相容奈米粒子或任何其他生物相容奈米粒子)包括或存在有至少一種天然化合物時，天然化合物通常可選自類黃酮(例如阿卡西汀、柚配質、芹菜配質或槲皮素)、呋喃香豆素、脂肪酸(例如花生四烯酸)及維生素(例如維生素A，尤其視黃醇)。本發明亦包含與先前所鑑別可在自然界中發現之化合物(本文中亦稱為「天然化合物」或「天然產物」)相同之合成(或人造)化合

物。

在較佳實施例中，至少一種生物相容奈米粒子通常包括或存在有至少一種呋喃香豆素或其合成類似物。

在本發明情況中，術語「呋喃香豆素」指示呋喃香豆素單體、二聚體、三聚體或寡聚體以及其混合物(參照圖1)。

在特定實施例中，至少一種生物相容奈米粒子存在有至少兩個、較佳大於10個、15個或20個呋喃香豆素(或其合成類似物)單體或二聚體。

因此，「第一」及/或「第二」生物相容奈米粒子之至少一個呋喃香豆素通常係呋喃香豆素單體、二聚體或寡聚物。

在呋喃香豆素係單體時，其可例如選自香柑素、6',7'-二羥基香柑素(DHB)、6',7'-環氧香柑素、香柑醇及其任何混合物。在呋喃香豆素係二聚體時，其可為例如帕拉迪森，例如帕拉迪森A、帕拉迪森B或帕拉迪森C。

本發明情況中所用奈米粒子可為有機或無機的，只要其包括係人類CYP酶抑制劑之天然化合物(例如至少一種呋喃香豆素或類黃酮)即可。另外可使用有機及無機奈米粒子之混合物。

係人類CYP酶抑制劑之天然化合物(例如呋喃香豆素或類黃酮)可囊封於、捕集於、吸收於生物相容奈米粒子中，吸附於、連接於該(等)生物相容奈米粒子上，偶聯至、附接至或結合至該(等)生物相容奈米粒子。奈米粒子與係人類CYP酶抑制劑之天然化合物之間之相互作用可藉由氫鍵結、靜電相互作用、錯合作用、共價連接或疏水相互作用來實施。奈米粒子與係人類CYP酶抑制劑之天然化合物之間可達成直接相互作用或可使用連接體。

在為有機奈米粒子時，奈米粒子可為基於脂質之奈米粒子(甘油脂質、磷脂、固醇脂質等，例如固體脂質奈米粒子)、基於蛋白質之

奈米粒子(在本文中亦稱為「蛋白質-奈米粒子」，例如白蛋白)、基於聚合物之奈米粒子(「聚合奈米粒子」)、基於共聚物之奈米粒子(「共聚奈米粒子」)、基於碳之奈米粒子、類病毒奈米粒子(例如病毒載體)。

有機奈米粒子可進一步係奈米球(普通奈米粒子)或奈米囊(中空奈米粒子)，例如脂質體、凝膠、水凝膠、微膠粒、樹枝狀聚合物等。亦可使用本文所述有機奈米粒子之混合物。

聚合物或共聚物可具有天然或合成來源。

可在本發明情況中用於製備有機奈米粒子之合成(人造)及天然聚合物或共聚物之實例可選自聚乳酸(PLA)、聚(丙交酯-共-羥乙酸)(PLGA)、聚乙二醇(PEG)、羥乙酸乳酸聚酯(polyglactin)、聚乳酸、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚丙二醇、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、克列莫佛EL (Cremophor EL)、聚乙烯醇、聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸烷基酯、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乳酸酯-共-羥乙酸酯、聚(醯胺-胺)、聚(伸乙基亞胺)、聚(ϵ -己內酯)(PCL)、聚(乙烯基吡啶)、海藻酸鹽、幾丁聚糖、纖維素及纖維素衍生物聚合物、膠原、玻尿酸、聚麩胺酸(PGA)、肌動蛋白、多糖及明膠。有機奈米粒子亦可為環糊精奈米粒子。

在為無機離子時且在其最長尺寸通常低於約10 nm，例如低於約8 nm、低於約7 nm，通常包括於約7 nm與約4 nm之間，例如低於約6 nm、低於約5 nm或低於約4 nm時，奈米粒子可由任何無機材料製成。無機材料可例如包括門捷列夫週期表(Mendeleev's periodic table)第3、4、5、6週期之金屬元素，包含鑰匙元素。在奈米粒子之最長尺寸通常低於約10 nm時，奈米粒子可以較大結構組裝。以較大結構組裝奈米粒子通常可藉由奈米粒子與生物相容聚合物、蛋白質等之間之相互作用來觸發。較大結構亦可藉由將奈米粒子捕集於載劑(通常普

通載劑，例如明膠結構(本文中亦稱為「明膠奈米粒子」)，或中空載劑，例如脂質體)中來獲得。在活體內投與後，彼等較大結構可進一步釋放奈米粒子。

在為無機離子時且在該奈米粒子之最長尺寸通常為至少10 nm、通常介於10 nm與小於100 nm之間時，奈米粒子可包括或存在有以下中之至少一者：(i)一或多種選自例如Mg、Ca、Ba及Sr之二價金屬元素，(ii)一或多種選自例如Fe及Al之三價金屬元素，及(iii)一或多種包括Si之四價金屬元素。

在特定實施例中，奈米粒子之無機材料選自(i)一或多種選自例如Mg、Ca、Ba及Sr之二價金屬元素，(ii)一或多種選自例如Fe及Al之三價金屬元素及(iii)一或多種包括Si之四價金屬元素。

在另一特定實施例中，奈米粒子之無機材料選自碳酸鈣(CaCO_3)、碳酸鎂(MgCO_3)、氫氧化鎂($\text{Mg}(\text{OH})_2$)、氫氧化鐵($\text{Fe}(\text{OH})_2$)、氧(氫氧)化鐵(FeOOH)、氧化鐵(Fe_3O_4 或 Fe_2O_3)、氧化鋁(Al_3O_4)、氫氧化鋁($\text{Al}(\text{OH})_3$)、氧(氫氧)化鋁(AlOOH)及氧化矽(SiO_2)。

用於本文所述組合物中之奈米粒子係生物相容的，即與活組織相容。當其組合物需要時，奈米粒子因此經生物相容材料塗佈以變成可用的。在本發明之特定實施例中，本文所提及奈米粒子因此塗佈生物相容性塗層。

生物相容材料可係容許與生物靶相互作用之試劑。此一試劑通常將在奈米粒子表面上帶來正電荷或負電荷。

在奈米粒子之表面上形成正電荷之試劑可(例如)選自胺基丙基三乙氧基矽烷或聚離胺酸。在奈米粒子表面上形成負電荷之試劑可(例如)選自磷酸鹽(例如聚磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽等)、羧酸鹽(例如檸檬酸鹽或二羧酸、尤其琥珀酸)及硫酸鹽。

奈米粒子可經選自顯示空間基團之試劑之生物相容材料塗佈。此基團可選自(例如)聚乙二醇(PEG)；聚氧化乙烯；聚乙烯醇；聚丙烯酸酯；聚丙烯醯胺(聚(N-異丙基丙烯醯胺))；聚脲；生物聚合物；多糖(例如聚葡萄糖、木聚糖、玻尿酸及纖維素)；膠原；及兩性離子化合物(例如聚磺基甜菜鹼)。

生物相容塗層可有利地係「全塗層」(完整單層)。此意味著存在極高密度之生物相容分子，其在奈米粒子之全部表面上產生適當電荷。

生物相容塗層可進一步包括熟習此項技術者已知容許使奈米粒子可視化之標記劑，例如在使用標準成像設備時可檢測之著色劑。

本文所述奈米粒子中之任一者可進一步經增強特定細胞(尤其腸細胞及/或肝細胞)對其之識別之試劑塗佈。此一試劑通常係碳水化合物。在生物相容奈米粒子欲經由靜脈內(IV)途徑投與時，增強肝細胞對奈米粒子之識別之試劑有利地包括或存在有糖(例如半乳糖、N-乙醯基半乳糖胺、N-乙醯基-葡萄糖胺或其混合物)。在生物相容奈米粒子欲經由經口或腸內途徑投與時，增強腸細胞及/或肝細胞對奈米粒子之識別之試劑有利地包括或存在有糖(例如甘露糖)、凝集素或維生素。

由於粒子形狀可影響其「生物相容性」，因此具有完全均一形狀之粒子在本文中較佳。出於藥物動力學原因，因此基本上球形/圓形或卵形形狀之奈米粒子較佳。此形狀亦有利於奈米粒子與細胞之相互作用或細胞對奈米粒子之吸收。球形/圓形形狀尤佳。

在本發明之精神中，術語「奈米粒子」係指產物、尤其合成產物，其大小在奈米範圍內，通常大小為至少4 nm且低於100 nm。

術語「奈米粒子之大小」、「奈米粒子之最大大小」及「奈米粒子之最長大小」在本文中通常係指當形狀為球形/圓形或卵形時

「奈米粒子之最長或最大尺寸」或「奈米粒子之直徑」。

在組合物包括「第一」及「第二」生物相容奈米粒子之特定實施例中，該等奈米粒子中之每一者包括或存在有至少一種天然化合物或其合成類似物，「第二」奈米粒子之最長尺寸較佳比「第一」奈米粒子之最長尺寸更長。「第二」奈米粒子之最長尺寸與「第一」奈米粒子之最長尺寸之比率通常等於約5，例如等於約4、3、2及1.5。

「第一」及視情況「第二」生物相容奈米粒子之大小較佳為至少4 nm且低於100 nm，例如介於約10 nm、15 nm或20 nm與約90或95 nm之間。

可使用透射電子顯微鏡(TEM)或低溫-TEM來量測奈米粒子之大小。亦可使用動態光散射(DLS)來量測溶液中奈米粒子之水動力學直徑。此兩種方法可另外相繼使用以比較藉由DLS量測之奈米粒子之水動力學直徑與藉由TEM或低溫-TEM量測之奈米粒子之大小，以確認該大小。較佳方法係DLS (參考國際標準ISO22412粒子大小分析-動態光散射，國際標準化組織(ISO) 2008)。

將生物相容奈米粒子及所關注化合物或本發明醫藥(即治療或預防)組合物組合投與個體通常容許在該個體中在其等效生物利用度下，投與個體之醫藥化合物之劑量與該(等)化合物之標準醫藥劑量相比減少至少約20%，較佳至少約25%，甚至更佳至少約30%，例如減少至少約40%。此有利效應通常係在至少一種奈米粒子通常以介於至少約5分鐘與約72小時之間之間隔與所關注化合物分開投與需要該所關注化合物之個體時獲得。

根據本教示，可使用不同分子或試劑作為與如上文所述至少一種生物相容奈米粒子組合投與之至少一種所關注化合物，通常作為至少一種所關注醫藥化合物。此化合物較佳選自如先前所解釋之治療或預防化合物。在特定實施例中，奈米粒子係與若干種所關注化合物、

通常與至少兩種所關注化合物一起投與。

較佳所關注醫藥化合物係在投與有需要之個體時生物利用度較差之化合物(即經歷「首渡代謝」或吸收後立即清除之化合物)。其通常係人類細胞色素P450 (CYP)酶之受質化合物。該等化合物/受質通常藉由至少一種選自以下之酶來催化或代謝(即物理及功能上降解，例如裂解或氧化)：CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及CYP3A4，例如CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4，較佳選自CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4。所關注醫藥化合物之實例[例如彼等鑑別於以下文獻中者：「Summary of information on human CYP enzymes」：*Human P450 metabolism data*. Rendic S. Drug metabolism reviews, 34(1&2), 83-448 (2002)；及「Review of Therapeutics；Update: Clinically Significant Cytochromes P-450 drug interactions」. Landrum Michalets E. Pharmacotherapy第18卷第1期，1998]尤其係質子幫浦抑制劑(例如奧美拉唑(omeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)及雷貝拉唑(rabeprazole))、史他汀類(例如氟伐他汀(fluvastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)及阿托伐他汀(atorvastatin))、多柔比星(doxorubicin)、多西他賽(docetaxel)、依託泊苷(etoposide)、他莫昔芬(tamoxifen)、殺鼠靈(warfarin)、依法韋侖(efavirenz)、睪固酮(例如特斯妥凝膠(testogel)、昂斯妥凝膠(androgel)、奧克西龍(axiron))、雌激素、助孕酮、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、雷發平(rifampin)、阿瑞匹坦(aprepitant)、硼替佐米(bortezomib)、布地奈德(budesonide)、丁螺環酮(buspiron)、考尼伐坦(conivaptan)、達非那新(darifenacin)、達如那韋(darunavir)、達沙替尼(dasatinib)、決奈達隆(dronedarone)、

依來曲普坦 (eletriptan)、依普利酮 (eplerenone)、依維莫司 (everolimus)、非洛地平 (felodipine)、伊馬替尼 (imatinib)、英地那韋 (indinavir)、氟替卡松 (fluticasone)、洛匹那韋 (lopinavir)、洛伐他汀、魯拉西酮 (lurasidone)、馬拉維洛 (maraviroc)、咪達唑侖 (midazolam)、尼羅替尼 (nilotinib)、尼索地平 (nisoldipine)、喹硫平 (quetiapine)、沙奎那韋 (saquinavir)、西地那非 (sildenafil)、斯伐他汀、西羅莫司 (sirolimus)、托伐普坦 (tolvaptan)、替拉那韋 (tipranavir)、三唑侖 (triazolam)、伐地那非 (vardenafil)、阿托莫西汀 (atomoxetine)、地昔帕明 (desipramine)、右旋美沙芬 (dextromethorphan)、美托洛爾 (metoprolol)、奈必洛爾 (nebivolol)、奮乃靜 (perphenazine)、托特羅定 (tolterodine)、萬拉法辛 (venlafaxine)、阿洛司瓊 (Alosetron)、度洛西汀 (duloxetine)、褪黑激素 (melatonin)、雷美替胺 (ramelteon)、塔克寧 (tacrine)、替紮尼定 (tizanidine)等。

CYP1A2、CYP2D6及CYP3A4之醫藥化合物受質之實例列示於表 1 [所關注物質人類CYP酶之受質之實例(Summary of information on human CYP enzymes: *Human P450 metabolism data*. Rendic S. Drug metabolism reviews, 34(1&2), 83-448 (2002))]及表2 [細胞色素3A4、2D6及1A2同功酶受質之非詳盡列表(Review of Therapeutics; *Update: Clinically Significant Cytochromes P-450 drug interactions*. Landrum Michalets E. Pharmacotherapy第18卷第1期，1998)；及www.FDA.gov]中。

表1：

酶	多柔比星	多西他賽	他莫昔芬	殺鼠靈	依法韋 侖	太平 洋紫 杉醇	雷發平
CYP1A			受質				

達非那新、 達如那韋、 達沙替尼、 決奈達隆、 依來曲普坦、 依普利酮、 依維莫司、 非洛地平、 伊馬替尼 英地那韋、 氟替卡松、 洛匹那韋、 洛伐他汀、 魯拉西酮、 馬拉維洛、 咪達唑侖、 尼羅替尼 尼索地平、 喹硫平、 沙奎那韋、 西地那非、 斯伐他汀、 西羅莫司、 托伐普坦、 替拉那韋、 三唑侖、 伐地那非	萬拉法辛	
---	------	--

因此，CYP3A4之較佳受質(即藉由CYP3A4代謝之所關注化合物)

例如較佳選自：

- 酪胺酸激酶抑制劑，例如選自伊馬替尼、尼羅替尼、索拉菲尼

(sorafenib)、克唑替尼(crizotinib)及舒尼替尼(sunitinib)；

- 他汀類，例如斯伐他汀、洛伐他汀或阿托伐他汀；

- EGFR 抑制劑，例如選自厄洛替尼(erlotinib)及拉帕替尼(lapatinib)；

- 蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米；及

- 細胞毒性劑，例如依託泊苷、太平洋紫杉醇或多西他賽。

當與標準醫藥(通常治療)劑量之該(等)化合物誘導之醫藥效益及毒性相比時，如本文所述生物相容奈米粒子與所關注化合物一起之組合投與在減少之投與劑量下維持所關注化合物之醫藥(即治療、預防，通常治療)效益。

奈米粒子通常有利地在其投與需要所關注化合物之個體後1小時及6周(例如1個月(4周))內、在1小時及1個月內(例如介於1小時與3周之間，或介於1小時與2周之間，或介於1小時與1周之間)自該接受投與之個體中清除。

構成奈米粒子(包含其(若存在之)生物相容塗層)之材料對確定奈米粒子之生物耐久性具有重要性。可將奈米粒子視為生物可降解(當例如由生物可降解聚合物，例如PLGA或PLA構成時)、可溶解(例如氧化鐵)或生物不可降解且不可溶性。生物可降解且可溶之奈米粒子促進自個體快速清除奈米粒子。

本發明醫藥組合物(藉由所主張之如本文所述至少一種所關注化合物與至少一種生物相容奈米粒子之組合來定義)可用於多個領域中，尤其用於人類及獸醫醫學中。此組合物通常用於動物、較佳哺乳動物(例如在獸醫醫學之情況中)、甚至更佳為人類(通常人類患者)中，不論其年齡或性別。

本發明醫藥組合物可用於預防或治療心血管疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、胃腸疾病、遺傳病症、血液病症、激素病症、免疫病

症、傳染病、代謝病症、肌肉骨骼病症、癌症、呼吸疾病、中毒等。在較佳實施例中，醫藥組合物用於心血管疾病、CNS疾病、癌症、傳染病或代謝病症之情況中。

本文亦闡述治療患有例如本文所提及之彼等疾病之個體之方法，其中該方法包括向該個體投與本發明醫藥組合物，通常投與如本文所述之至少一種生物相容奈米粒子及至少一種所關注化合物。該至少一種奈米粒子或該至少一種所關注化合物中之任一者之投與可係每一者之單一投與，每一者之重複投與，例如每一者之若干次連續投與。該至少一種生物相容奈米粒子可投與一次且至少一種所關注化合物可投與一次以上，且反之亦然。

以下實例說明本發明，但不限制其範圍。

實例

實例1：存在有呋喃香豆素(例如香柑素、**DHB**、**6',7'**-環氧香柑素及/或帕拉迪森)之奈米粒子(或奈米晶體)之製備。

有多種選擇來產生期望形狀及大小之奈米粒子 [Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. Junghanns J-U A H、Müller R H. International Journal of Nanomedicine, 2008:3(3) 295-309]。

基本上，可使用三種原理：沈澱法、研磨法及勻漿化法，以及其任何組合。

沈澱法：

將呋喃香豆素溶解於溶劑中並隨後添加至非溶劑中，導致精細分散之呋喃香豆素奈米粒子沈澱。或者，可將呋喃香豆素直接添加至水中，可能在超音波處理之情況下進行，且藉由疏水相互作用驅動自組裝。

研磨法：

將研磨介質(例如珠磨)、呋喃香豆素及分散介質(例如水)裝填至研磨室中。藉由研磨介質移動產生之衝擊之剪切力導致粒徑減小。

勻漿化法：

通常，此方法需要微流化器技術，其可藉由兩個流體流在高達1700巴之壓力下之正面碰撞來產生小粒子。

值得注意的是，亦可採用超臨界流體方法來產生奈米粒子。

實例2：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素之奈米粒子藉由在水中自組裝之製備(參照圖2)。

存在有呋喃香豆素之奈米粒子通常係藉由將呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素及/或帕拉迪森)直接添加於水中來獲得，然後對混合物進行超音處理。隨後將玻尿酸聚合物添加至所獲得之懸浮液中。在奈米粒子表面上形成玻尿酸之聚合層。

實例3：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素之奈米粒子藉由自組裝在水中之製備(參照圖3)。

首先將玻尿酸聚合物溶解於水中。隨後將呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素及/或帕拉迪森)添加至溶液中，然後對該溶液進行超音處理。在奈米粒子表面上形成玻尿酸之聚合層。

實例4：玻尿酸塗佈之存在有呋喃香豆素之奈米粒子藉由溶劑移除之製備(參照圖4)。

將呋喃香豆素(例如香柑素、DHB、6',7'-環氧香柑素及/或帕拉迪森)添加至丙酮溶液中。隨後將溶解於水中之玻尿酸聚合物添加至呋喃香豆素溶液中。藉由在高於65°C下蒸發來移除丙酮。在呋喃香豆素奈米粒子表面上形成玻尿酸之聚合層。

值得注意的是，在上文實例2、3及4中，玻尿酸聚合物可在水中進一步交聯。

值得注意的是，在上文實例2、3及4中，幾丁聚糖聚合物、

藉由將表面活性劑-乙醇溶液溶解於水溶液中來形成。混合表面活性劑(聚山梨醇酯80)及無水乙醇1:1 (v/v)以形成聚山梨醇酯80-乙醇溶液。

然後稱量DHB並將其溶解於聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v/v)溶液中至最高溶解度限之濃度。隨後實施十五(15)分鐘強渦旋以完全溶解DHB粉末。

一旦DHB完全溶解，藉由將水溶液(水或生理食鹽水)添加至含有DHB之聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v/v)溶液中來形成微膠粒。通常，以等於10:1之比率(生理食鹽水:聚山梨醇酯80-乙醇, v:v)將含有NaCl 1% (w/w)之生理食鹽水添加至含有DHB之聚山梨醇酯80-乙醇溶液中。在該等條件下，DHB在微膠粒溶液中之所得最終濃度為2.5 mM。

a) 粒徑特徵分析：

藉由動態光散射法量測生理食鹽水(1% w/w NaCl)中之DHB微膠粒。微膠粒之水動力學直徑等於11.6 nm (按強度分佈)，且分子量分佈指數(PdI)等於0.089。

b) 醫藥化合物(此處為多西他賽)藉由DHB微膠粒之活體外細胞色素P450抑制

「對照」樣本：多西他賽1 μ M

使用對應於多西他賽1 μ M之「對照」樣本進行高效液相層析(HPLC)量測。將多西他賽粉末溶解於聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v:v)溶液中。隨後以1:9之比率(聚山梨醇酯80-乙醇:生理食鹽水, v:v)添加生理食鹽水。將所獲得懸浮液於細胞培養物中稀釋，降至1 μ M多西他賽之濃度。然後，收集培育培養基並將乙腈添加至該培養基以使蛋白質沈澱(1:1 v/v)。

「經代謝」樣本：在HepaRG細胞上培育多西他賽1 μ M - 4hr

將多西他賽粉末溶解於聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v:v)溶液中。然

後以1:9之比率(聚山梨醇酯80-乙醇:生理食鹽水, v:v)添加生理食鹽水。將所獲得之懸浮液在1 μ M無毒濃度下在經誘導HepaRG細胞(HepaRG係肝細胞前驅細胞之人類肝細胞系, 根據製造商製方案來培養並誘導)上培育4小時。然後, 收集培育培養基並將乙腈添加至該培養基以使蛋白質沈澱(1:1 v/v)。

「經抑制」樣本：在HepaRG細胞上依序培育(1) DHB微膠粒10 μ M - 1h及(2)多西他賽1 μ M-4h

將加載有6',7'-二羥基香柑素之聚山梨醇酯80-乙醇微膠粒(即DHB微膠粒) 10 μ M在經誘導HepaRG細胞上培育1小時。然後, 用PBS沖洗細胞並與所關注醫藥化合物(此處為已知係CYP3A4受質之多西他賽)一起培育。將多西他賽在1 μ M之無毒濃度下培育4小時。然後, 收集培育培養基並將乙腈添加至該培養基以使蛋白質沈澱(1:1 v/v)。

將3種樣本(「對照」、「經代謝」及「經抑制」樣本)渦旋30秒並以3000 g離心30分鐘。將其上清液與乙酸乙酯(1:1 v/v)混合以分離有機相與水相。在Rotavapor中在60 $^{\circ}$ C下乾燥每一上清液之有機相並再懸浮於甲醇中。在HPLC-UV (Thermo Fisher Scientific Inc.)中用自動注射器注射所得甲醇溶液。在C18 3 μ m, 150 mm $\times$ 4.6 mm管柱(Advanced Chromatography Technologies Ltd.)上在以下溶析劑梯度中分離20 μ L樣本：在30%乙腈及70%酸性水(0.1%甲酸)下開始, 在25分鐘內直至100%乙腈。在230 nm之UV發射波長下提取所獲得層析圖。

圖6顯示, DHB微膠粒及多西他賽化合物在HepaRG細胞上之依序處理(即DHB微膠粒處理1h, 之後用多西他賽處理)抑制多西他賽之代謝; 即與僅用多西他賽處理細胞相比, 在藉由依序投與DHB微膠粒及多西他賽來處理細胞時, 對應於多西他賽代謝產物之峰不再存在。

c) 醫藥化合物藉由DHB微膠粒之活體內細胞色素P450抑制

實施此研究以調查包括(i) DHB微膠粒(生物相容奈米粒子)及(ii)

作為所關注醫藥化合物之多西他賽之組合之醫藥組合物在異種移植於NMRI裸小鼠上之HT-29腫瘤模型中之功效。

人類結腸直腸腺癌HT-29細胞系購自ATCC。在補充有10%胎牛血清之McCoy's 5a培養基中培養該等細胞。

6-7週NMRI雌性裸小鼠(NMRI-Fox1nu/Foxn1nu)係自Janvier Labs (France)訂購。用HT-29細胞對小鼠進行異種移植：在右下側腹以50 μ L皮下注射5百萬個細胞。用數位卡尺量測腫瘤體積(mm^3)，按下式計算：

$$\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3) = \frac{\text{長度}(\text{mm}) \times \text{寬度}^2(\text{mm}^2)}{2}$$

在異種移植後2週，在平均腫瘤體積達到90 mm^3 (標準偏差25%)時，將小鼠隨機化至單獨籠中並藉由數字(爪紋身)鑑別。每組5隻小鼠[除了對照生理食鹽水(NaCl 0.9%)組係3隻小鼠以外] (投與時間表見圖7)：

- 組1：NaCl (對照組)。在D1 (第1天，對應於治療第一天)、D2、D3、D6、D9、D10對3隻小鼠在尾靜脈中靜脈內注射生理食鹽水(NaCl 0.9%)。

- 組2：聚山梨醇酯80-乙醇微膠粒(DHB微膠粒)中之6',7'-二羥基香柑素(對照組)。在D1、D3及D9以5 mg/kg 之劑量在尾靜脈中靜脈內注射生理食鹽水(NaCl 1% w:w)中之2.5 mM (0.93 g/L) DHB微膠粒。

- 組3：10 mg/kg 多西他賽(治療組)。將多西他賽(無水多西他賽, Sigma Aldrich, European pharmacopeia)以20 g/L 溶解於聚山梨醇酯80-乙醇1:1 (v/v)中。在注射之前，將生理食鹽水(NaCl 1%w:w)添加至含有多西他賽化合物之聚山梨醇酯80-乙醇溶液中，濃度降至2 g/L 多西他賽。在D2、D6及D10將所得多西他賽懸浮液經由尾靜脈以10 mg/kg 之劑量靜脈內投與。

- 組4：依序投與DHB微膠粒及10 mg/kg多西他賽(醫藥組合物組)。如下治療組4：

○ 在D1、D3及D9以5 mg/kg之劑量經由尾靜脈靜脈內注射2.5 mM DHB微膠粒；

○ 在D2、D6及D10以10 mg/kg之劑量經由尾靜脈靜脈內注射如上文組3中製備之多西他賽懸浮液(2 g/L)。

一週至少兩次針對臨床體徵、體重及腫瘤大小對小鼠進行隨訪。腫瘤體積係使用下式利用數位卡尺自二維腫瘤體積量測來估計：

$$\text{腫瘤體積(mm}^3\text{)} = \frac{\text{長度(mm)} \times \text{寬度}^2(\text{mm}^2)}{2}$$

使用Kaplan-Meyer曲線跟蹤所有動物之總存活率。如圖8中所圖解說明，藉由醫藥組合物治療之組(組4)中40%的動物較僅藉由10 mg/kg多西他賽治療之組(組3)多存活至少15天。

該等結果顯示使用本發明醫藥組合物時與單獨之多西他賽相比有利之總存活率。

實例7：囊封香柑素之微膠粒(香柑素微膠粒)之合成。

香柑素之微膠粒(即香柑素微膠粒)係藉由自組裝藉由在水溶液中溶解表面活性劑-乙醇溶液來形成。將表面活性劑(聚山梨醇酯80)與無水乙醇以1:1 (v/v)混合以形成表面活性劑-乙醇溶液。

然後稱量香柑素並將其溶解於聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v/v)溶液中至高達溶解度限值之濃度。隨後實施十五(15)分鐘強渦旋以完全溶解香柑素粉末。

一旦香柑素溶解完成，即藉由將水溶液(水或生理食鹽水)添加至含有香柑素之聚山梨醇酯80-乙醇(1:1, v/v)溶液來形成微膠粒。通常，以等於10:1之比率(生理食鹽水:聚山梨醇酯80-乙醇, v:v)將含有NaCl 1% (w/w)之生理食鹽水添加至含有香柑素之聚山梨醇酯80-乙醇

溶液。在該等條件下，香柑素在微膠粒溶液中之所得最終濃度為2.5 mM。

粒徑特徵分析：

藉由動態光散射量測生理食鹽水溶液(1% w/w NaCl)中之香柑素微膠粒。微膠粒之水動力學直徑等於13.26 nm (按強度分佈)，且分子量分佈指數(PdI)等於0.108。

實例8：包括6',7'-二羥基香柑素(DHB)之與1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)及N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)偶聯之玻尿酸(HA)奈米粒子之合成。

HA聚合物之水溶液係藉由在100 mL燒杯中將HA聚合物在水中混合(2.5 g/L, 5.4 mL)來製備。然後，將17.0 mL丙酮添加至燒瓶並用機械攪動攪拌20分鐘(320 rpm)。將0.125 mL EDC水溶液(50 mg/mL)添加至燒瓶，之後在5 min後添加0.35 mL NHS水溶液(27.5 mg/mL)。在將溶液混合5 min後，將21.5 mL丙酮及0.125 mL丙酮中之DHB (10 g/L)添加至溶液中並繼續攪拌15h30 (HA濃度為約0.30 g/L)。然後，藉由使用透析膜針對逆滲透水透析該溶液來停止反應(再生纖維素(RC), MWCO 12-14 kDa) (最少2×4hr)。

粒徑特徵分析

藉由DLS量測奈米粒子水動力學直徑(在NaCl (150 mM)中水動力學直徑(按強度分佈) = 92 nm，且PdI = 0.148)。最後，用Amicon®系統(Biomax®；50 kDa；d = 25 mm；PES)濃縮奈米粒子溶液並儲存於4 °C下(最終HA濃度為約4.00 g/L)。

實例9：包括6',7'-二羥基香柑素(DHB)之與1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)及N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)交聯之玻尿酸(HA) - 乙二胺(EDA)奈米粒子之合成。

HA聚合物之水溶液係藉由在100 mL燒杯中在水中混合HA聚合物

(2.5 g/L, 5.3 mL)來製備。然後，將17 mL丙酮添加至燒瓶並用機械攪動攪拌34分鐘(320 rpm)。將0.125 mL EDC水溶液(50 mg/mL)添加至燒瓶，之後在5 min後添加0.35 mL NHS水溶液(27.5 mg/mL)及0.125 mL EDA水溶液(15 mg/mL)。在將溶液混合15 min後，將21.5 mL丙酮及0.180 mL丙酮中之DHB (10 g/L)添加至溶液中並繼續攪拌20 min (HA濃度為約0.30 g/L)。然後，藉由使用透析膜針對逆滲透水透析該溶液來停止反應(再生纖維素(RC), MWCO 12-14 kDa) (最少2*4h)。

粒徑特徵分析

藉由DLS量測奈米粒子水動力學直徑(在NaCl (150 mM)中水動力學直徑(按強度分佈) = 95 nm，且PdI = 0.136)。最後，用Amicon®系統(Biomax®；50 kDa；d = 25 mm；PES)濃縮奈米粒子溶液並儲存於4 °C下(最終HA濃度為約4.00 g/L)。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：104139050.

※ 申請日：104.11.24.

※IPC 分類：A61K^{31/35} (2006.01)B82Y^{5/00} (2011.01)

【發明名稱】

醫藥組合物、其製備及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, PREPARATION AND
USES THEREOF

● 【中文】

本發明概言之係關於醫學領域。本發明更具體而言係關於包含以下之組合之醫藥組合物：(i)至少一種生物相容奈米粒子，其包括或存在有至少一種係人類CYP酶抑制劑之天然化合物，該奈米粒子之最長尺寸為至少4 nm且小於100 nm，及(ii)至少一種所關注化合物、通常至少一種醫藥化合物，該醫藥組合物欲投與需要該至少一種所關注化合物之個體，其中該至少一種生物相容奈米粒子與該至少一種所關注化合物之該組合加強該至少一種所關注化合物之生物利用度。

● 該至少一種生物相容奈米粒子係與該至少一種所關注化合物分開(較佳在之前)投與該個體，通常間隔介於至少約5分鐘(較佳超過約5分鐘)與約72小時之間。

【英文】

The present disclosure generally relates to the field of medicine. The present invention more specifically relates to a pharmaceutical composition comprising the combination of (i) at least one biocompatible nanoparticle comprising, or consisting in, at least one natural compound which is an inhibitor of a human CYP enzyme, the longest dimension of said nanoparticle being of at least 4 nm and less than 100 nm, and of (ii) at least one compound of interest, typically at least one pharmaceutical compound, to be administered to a subject in need of such at least one compound of interest, wherein the combination of the at least one biocompatible nanoparticle and of the at least one compound of interest potentiates the at least one compound of interest's bioavailability.

The at least one biocompatible nanoparticle is to be administered to the subject separately from the at least one compound of interest (preferably before), typically with an interval of between at least about 5 minutes (preferably more than about 5 minutes) and about 72 hours.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（8）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包括以下之組合：(i)至少一種生物相容奈米粒子，其包括(comprise)或存在有(consist in)至少一種係人類CYP酶抑制劑之天然化合物，該至少一種奈米粒子之最長尺寸為至少4 nm且小於100 nm，及(ii)至少一種醫藥化合物，該醫藥組合物用於有此需要之個體中之治療或預防方法中，該治療或預防方法包括將該至少一種醫藥化合物投與該個體之步驟及投與該至少一種奈米粒子之不同步驟，該至少一種奈米粒子係在該至少一種醫藥化合物之前通常介於至少5分鐘與約72小時之間分開投與該個體，且其中該至少一種生物相容奈米粒子不用作例如治療或預防化合物。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該至少一種生物相容奈米粒子及該至少一種醫藥化合物二者係經由相同途徑投與該個體，該途徑係靜脈內(IV)、皮下、經口或腸內途徑。
3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該組合物進一步包括第二生物相容奈米粒子，其包括或存在有至少一種係人類CYP酶抑制劑之天然化合物，該第二生物相容奈米粒子之最長尺寸為至少4 nm且小於100 nm。
4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該至少一種及/或該第二生物相容奈米粒子包括或存在有至少一種係人類CYP酶抑制劑之天然化合物，該天然化合物選自呋喃香豆素、類黃酮、花生四烯酸及/或維生素A。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其中該至少一種及/或該第二生物相容奈米粒子包括至少一種天然化合物且該天然化合物囊封於、捕集於、吸收於該至少一種及/或該第二奈米粒子中，吸附於、連

接於該至少一種及/或該第二奈米粒子上，偶聯至、附接至或結合至該至少一種及/或該第二奈米粒子。

6. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一及該第二生物相容奈米粒子係在另一不同步驟中分開投與，或係同時投與需要該至少一種醫藥化合物之個體，且係在該至少一種醫藥化合物之前、較佳在該至少一種醫藥化合物之前介於超過5小時與約72小時之間投與。
7. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一及該第二生物相容奈米粒子中之僅一者係經由與該醫藥化合物相同之途徑投與該個體，該途徑係經口或腸內途徑，剩餘生物相容奈米粒子係經由選自IV、皮下、經口或腸內途徑之不同途徑來投與。
8. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一及/或該第二生物相容奈米粒子之至少一種呋喃香豆素選自香柑素(bergamottin)、6',7'-二羥基香柑素(DHB)及6',7'-環氧-香柑素。
9. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一及/或該第二生物相容奈米粒子之至少一種呋喃香豆素係呋喃香豆素單體、二聚體或寡聚物。
10. 如請求項9之醫藥組合物，其中該至少一種呋喃香豆素二聚體係帕拉迪森(Paradisín)。
11. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該至少一種及/或第二奈米粒子中之每一者進一步塗佈生物相容性塗層。
12. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該至少一種及/或第二生物相容奈米粒子包括增強腸細胞及/或肝細胞對該(等)奈米粒子之識別之試劑。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中在該生物相容奈米粒子係經由IV或皮下途徑投與時，該增強肝細胞對該(等)奈米粒子之識別之

試劑包括或存在有諸如半乳糖或N-乙醯基半乳糖胺、N-乙醯基-葡萄糖胺等醣類，且在該生物相容奈米粒子係經由經口或腸內途徑投與時，該增強腸細胞及/或肝細胞對該(等)奈米粒子之識別之試劑包括或存在有諸如甘露糖等醣類、凝集素或維生素。

14. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該(等)生物相容奈米粒子與該至少一種醫藥化合物之組合投藥容許在維持相同生物利用度的同時，所投與至少一種醫藥化合物之治療劑量可以比該至少一種醫藥化合物之標準治療劑量減少至少20%。
15. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該至少一種奈米粒子在其投與需要如請求項1中所提及之該至少一種醫藥化合物之個體後1小時至6週內自該接受投與之個體中清除。
16. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥化合物係選自CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及CYP3A4之CYP 450酶之受質。

