



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93/00126

※ 申請日期：93-01-05

※IPC 分類：A61K 47/30

壹、發明名稱：(中文/英文)

藉質子耦合轉運子所調控之腸胃吸收增強劑以及其製備方法
GASTROINTESTINAL ABSORPTION ENHANCER MEDIATED BY
PROTON-COUPLED TRANSPORTER AND ITS PREPARING METHOD

貳、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 辻彰 / TSUJI, AKIRA
2. 大塚製藥股份有限公司 / OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

2. 樋口達夫 / HIGUCHI, TATSUO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國石川縣金澤市長町 1-3-10
1-3-10, NAGAMACHI, KANAZAWA-SHI, ISHIKAWA-KEN, JAPAN
2. 日本國東京都千代田區神田司町 2 丁目 9 番地
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO-TO, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 辻彰 / TSUJI, AKIRA
2. 玉井郁巳 / TAMAI, IKUMI
3. 崔吉道 / SAI, YOSHIMICHI
4. 小富正昭 / ODOMI, MASAOKI
5. 豊福秀一 / TOYOBUKU, HIDEKAZU

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國石川縣金澤市長町 1-3-10
1-3-10, NAGAMACHI, KANAZAWA-SHI, ISHIKAWA-KEN, JAPAN
2. 日本國千葉縣柏市曙 1-8-18-202
1-8-18-202, AKEBONO, KASHIWA-SHI, CHIBA-KEN, JAPAN
3. 日本國石川縣金澤市泉丘 2-9-17-105
2-9-17-105, IZUMIGAOKA, KANAZAWA-SHI, ISHIKAWA-KEN, JAPAN
4. 日本國德島縣板野郡藍住町乙瀬字中田 101-14
101-14, AZA NAKATA, OTOZE, AIZUMI-CHO, ITANO-GUN,
TOKUSHIMA-KEN, JAPAN
5. 日本國德島縣德島市川内町平石夷野 224-18
224-18, HIRAIISHI EBISUNO, KAWAUCHI-CHO, TOKUSHIMA-SHI,
TOKUSHIMA-KEN, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本； 2003.01.14； 特願 2003-006005

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明關於一藉質子耦合轉運子所調控之腸胃吸收增強劑以及一用於製備其之方法。

【先前技術】

發明背景

對於慢性疾病領域，在便利及耗費的考量下口服投予係一般地被視為一所欲的藥學投予路徑。然而，當經口服地投予時許多用於醫藥產品之候選化合物展現低吸收性，因為其等於腸胃道中具有一低的膜穿透性或其等在腸胃道中係不穩定的，因此面對了一無法使血液濃度維持在足夠藥理作用之狀況。

並且，已知有些化合物雖然經報告為表現於小腸上皮細胞之流入轉運子(influx transporters)所辨認，但是其等呈現一難以被吸收之傾向(例如，Sakamoto et al., J. Antibiot. 38: 496-504 (1985)、Kelly et al., Clin. Pharmacokinet. 19:177-196 (1990)等)。

在這狀況下，研究已進行藉使用多種吸收增強劑以及酵素抑制劑來改善醫藥產品之候選化合物的吸收。例如，Swenson et al., Adv. Drug. Del. Rev. 8: 39-92 (1992)及Kompella et al., Adv. Drug. Del. Rev. 46: 211-245 (2001)揭露使用吸收增強劑來改善胜肽吸收之方法。然而，這些方法存有細胞被吸收增強劑損害之問題，該等吸收增強劑係

主要地被添加來增強吸收者。

Hayakawa et al., Pharm. Res. 9: 535-540 (1992)以及
Zhou et al., J. Control. Rel. 29: 239-252 (1994) 教示添加酵
素抑制劑來抑制腸胃道中之分解及促進吸收的方法。然
5 而，這些方法引發在吸收中沒有受質特異性被獲得之問題。

再者，已知一pH-敏感性聚合物之添加而改善呋塞米
(furosemide)之吸收，該呋塞米係被腸胃道之流出轉運子
(efflux transporters)所辨認者(例如，Terao et al., J. Pharm.
Pharmacol. 53: 433-440 (2000))。然而，此一參考資料未暗
10 示使用轉運子來改善腸胃道之吸收，且具有如前述習知方
法之問題，未教示關於腸胃道吸收之受質特異性。

此外，未曾有習知的增強有機化合物之吸收的方法，
該等有機化合物係有差的吸收性，儘管其等係被流入轉運
子所辨認者。

15 【發明內容】

發明概要

本發明的一個目標係提供一能改善細胞內一藥學組成
物吸收性之藥學製備物，且該藥學製備物經由口服或相似
方法投予而提供有一足夠被期待的治療效果之血液濃度，
20 以及本案提供一用於製造此一製備物之方法。特定地，本
發明的一目標係提供一具有一極優的腸胃道吸收性之藥學
製備物，其包含一被一質子耦合轉運子(proton-coupled
transporter)所辨認的化合物以及一pH-敏感性聚合物，該聚
合物有一量足以供給一所欲pH，於該所欲pH時該質子耦合

轉運子最佳地轉運該化合物進入一腸胃道內之細胞，以及該藥學製備物之製造方法。

本發明進行廣大的研究以解決前述問題且發現如下(1)及(2)所描述之事實：

- 5 (1)被胜肽轉運子所辨認的化合物（此後有時被稱為受質），該胜肽轉運子係一類型的質子耦合轉運子，該等化合物有時因為質子(H^+)的量而展現一難以被腸胃道吸收之傾向，質子係胜肽轉運子轉運受質之驅動力，於腸胃道下部質子量係減少的，且該受質轉運能力係因此而減少；以及
- 10 (2)藉由添加一特定量之pH-敏感性聚合物至該受質，該胜肽轉運子之驅動力係被增加且該具有難以被腸胃道吸收之傾向的受質之腸胃道吸收性係被改善。

基於這些發現，即一受質的細胞攝取係在該最適於質子耦合轉運子之pH下而被極大增強，本發明實行進一步的發展。本發明係基於這些發現而被完成。

特定地，本發明提供下述者：

- 第1項：一種展現極優的腸胃道吸收性之藥學製備物，其包含一被質子耦合轉運子所辨認的化合物以及一pH-敏感性聚合物，
- 20 該pH-敏感性聚合物係被使用於一量足以供給該腸胃道一pH，於該pH時該質子耦合轉運子最佳地作用於該化合物之細胞攝取。

第2項：如第1項之藥學製備物，其中該質子耦合轉運子係一表現於一小腸上皮細胞中之流入轉運子。

第3項：如第2項之藥學製備物，其中該質子耦合轉運子係選自於以下所構成的組群之一者：一胜肽轉運子、單羧酸轉運子以及轉運D-環絲胺酸(D-cycloserine)的胺基酸轉運子。

- 5 第4項：如第3項之藥學製備物，其中該質子耦合轉運子係一胜肽轉運子。

第5項：如第4項之藥學製備物，其中該被胜肽轉運子所辨認的化合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：胜肽、 β -內醯胺(β -lactam)抗生素、血管收縮素
10 (angiotensin)轉換酵素抑制劑、抗病毒劑、抗腫瘤劑以及 ω -胺基羧酸。

第6項：如第3項之藥學製備物，其中該質子耦合轉運子係一單羧酸轉運子。

第7項：如第6項之藥學製備物，其中該被單羧酸轉運
15 子所辨認的化合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乳酸、丙酮酸、醋酸、丙酸、丁酸、乙醇酸、菸鹼酸、水楊酸、苯甲酸、p-胺基苯甲酸以及膦甲酸(foscarnet)。

第8項：如第3項之藥學製備物，其中該質子耦合轉運子係一轉運D-環絲胺酸的胺基酸轉運子。

20 第9項：如第8項之藥學製備物，其中該被轉運D-環絲胺酸的胺基酸轉運子所辨認的化合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：L-丙胺酸(α -丙胺酸)、 β -丙胺酸、L-脯胺酸以及甘胺酸。

第10項：如第1項之藥學製備物，其中該使質子耦合轉

運子最佳地作用於該化合物之細胞攝取的pH係藉由評估在變異的pH狀況下該化合物的細胞攝取程度來決定，該評估法係使用表現有該質子耦合轉運子之細胞。

第11項：如第1項之藥學製備物，其中該使質子耦合轉運子最佳地作用於該化合物之細胞攝取的pH係藉由測量該化合物被移入該腸胃道內的程度來決定，該測量法係使用原位閉合環方法。

第12項：如第1項之藥學製備物，其中該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚聚合物、羥丙基甲基纖維素醋酸琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯。

第13項：如第1項之藥學製備物，其中該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：Eudragit L100-55、Eudragit 30D-55、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit P-4135F、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚聚合物、羥丙基甲基纖維素醋酸琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯。

第14項：如第1項至第13項中任一項之藥學製備物，其係用於口服投予。

第15項：一種用以配方一具有極優的腸胃道吸收性之藥學製備物的方法，其包含以下步驟：

(1)決定一pH，於該pH時，一質子耦合轉運子最佳地轉

運一被該質子耦合轉運子所辨認的化合物進入一細胞內；
以及

(2)添加一pH-敏感性聚合物至該化合物，該pH-敏感性
聚合物係為一量而足以供給該最佳用於該化合物之細胞攝
5 取之pH。

第16項：一種由如第15項之方法所配方的藥學製備物。

第17項：一種用於增強被一質子耦合轉運子所辨認的
一化合物之腸胃道吸收性的藥學製備物，

該藥學製備物包含該化合物以及一pH-敏感性聚合
10 物，該pH-敏感性聚合物係為一量而足以供於腸胃道來獲得
一pH，於該pH時，該質子耦合轉運子最佳地轉運該化合物
進入一細胞內。

第18項：一種用於增強被一質子耦合轉運子所辨認的
一化合物之腸胃道吸收性的方法，

15 該方法包含將該腸胃道調整至一pH，於該pH時，該質
子耦合轉運子最佳地轉運該化合物進入一細胞內。

第19項：一種使用一pH-敏感性聚合物來增強被一質子
耦合轉運子所辨認的一化合物之腸胃道吸收性的方法，該
pH-敏感性聚合物係為一量而足以供給腸胃道一pH，於該
20 pH時，該質子耦合轉運子最佳地轉運該化合物進入一細胞
內。

第20項：一種pH-敏感性聚合物用於增強被一質子耦合
轉運子所辨認的一化合物之腸胃道吸收性的用途，該pH-
敏感性聚合物係為一量而足以供給腸胃道一pH，於該pH

時，該質子耦合轉運子最佳地轉運該化合物進入一細胞內。

第21項：一種pH-敏感性聚合物用於配方一藥學製備物之用途，該藥學製備物中被一質子耦合轉運子所辨認的一化合物具有增強之腸胃道吸收性，該pH-敏感性聚合物係為一量而足以供給腸胃道一pH，於該pH時，該質子耦合轉運子最佳地轉運該化合物進入一細胞內。

發明的詳細描述

本發明係針對一展現極優的腸胃道吸收性之藥學製備物，其包含一被一質子耦合轉運子所辨認的化合物（受質）以及一pH-敏感性聚合物。該藥學製備物含有之pH-敏感性聚合物有一量足以供給腸胃道獲得一pH，於該pH時該質子耦合轉運子最佳地轉運該化合物進入一細胞。

本發明在此後被更詳細地描述。

質子耦合轉運子

本發明的質子耦合轉運子係關於利用質子(H^+)梯度而將受質從哺乳類（特別是，人類）腸胃道轉運進入細胞之活性轉運子。質子耦合轉運子係被表現於腸胃道及相似者中，且特別地，鄰近於該腸胃道的刷狀緣膜(brush border membranes)的表面（特別是，小腸上皮細胞的刷狀緣膜的表面）。其等係流入轉運子活性地將養分及藥劑轉運進入細胞。前述的小腸包括十二指腸、空腸及迴腸。

在此，質子耦合轉運子的特定實例包括胜肽轉運子(PEPT)、單羧酸轉運子、轉運D-環絲胺酸的胺基酸轉運子以及相似者。

前述胜肽轉運子(PEPT)作用為轉運雙胜肽、三胜肽及相似的化合物以及於一活體中促使吸收蛋白質及維持胜肽的氮來源。特定地，其等之實例係胜肽轉運子1 (PEPT 1)，其係由710個胺基酸組成且主要地表現於小腸與腎臟中，以及胜肽轉運子2 (PEPT 2)，其係由729個胺基酸組成且主要地表現於腎臟、腦、肺臟、脾臟等等中。

經由流入轉運子而被吸收進入小腸上皮細胞中的化合物係進一步經由存在小腸上皮細胞的側基底膜上之側基底型胜肽轉運子被轉運至血液中。側基底型胜肽轉運子係促進擴散作用型轉運子，其依據濃度梯度而進行轉運。

單羧酸轉運子將乳酸轉運且促使乳酸之維持，乳酸係一活體中無氧糖解作用的最終產物。

轉運D-環絲胺酸的胺基酸轉運子將胺基酸轉運且促使一活體中胺基酸之維持。

15 被質子耦合轉運子所辨認的化合物（受質）

於此，被質子耦合轉運子所辨認的化合物（受質）表示化合物其可被前述質子耦合轉運子所辨認且被自腸胃道攜取進入細胞（如，小腸上皮細胞）。化合物是否可被質子耦合轉運子辨認，例如，由以下來評估：

該化合物的細胞攝取程度係使用表現有一目標質子耦合轉運子的細胞來測量。當該表現有一目標質子耦合轉運子的細胞中攝取量係大於該未表現者時，其被認為該質子耦合轉運子係涉及該化合物進入該細胞之移入作用。

於此，表現有一目標質子耦合轉運子的細胞意指其中

一質子耦合轉運子係內源地表現的。內源地表現一質子耦合轉運子之細胞的實例包括：Caco-2 細胞、HT-29細胞、COLO-320細胞、HT-1080細胞、AsPc-1細胞、Capan-2細胞、SK-ChA-1細胞等等。

- 5 並且，細胞其中該前所提及之化合物的細胞攝取已被觀察到者係被使用，該前所提及之化合物以及另一已知被一質子耦合轉運子所辨認之化合物(如，頭孢羥氨苄(CDX))係同時地被放入測試溶液中，之後該前者化合物的細胞攝取係被評估。若該前者化合物的細胞攝取之抑制作用係被
10 觀察到，則此化合物係被認為是該質子耦合轉運子所辨認者。

該化合物的細胞攝取程度也可於其中經製備有一質子耦合轉運子之細胞而被測量。這類細胞可依據已知的方法被製備。例如，PEPT1 cDNA 係被納入一培養的哺乳類細胞之表現載體以及在一模式細胞(model cell)經轉染該含有
15 PEPT1 cDNA的載體後，一過量的轉運子係被表現於該細胞中。

- 該化合物的細胞攝取程度係被評估，使用其中表現有一質子耦合轉運子之細胞以及其中不表現一質子耦合轉運子之細胞，藉由測量每一單位重的細胞蛋白質中該經吸收
20 進入該等細胞內的化合物量(該經吸收進入該等細胞內的化合物重量相對於該等細胞內含有的蛋白質總重量)。例如，關於胜肽轉運子，係使用其中表現有一質子耦合轉運子之細胞以及其中不表現一質子耦合轉運子之細胞來評

估，藉由測量每一單位重的細胞蛋白質中該經吸收進入該等細胞內的化合物量($\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白質)，比較該經吸收進入表現有一質子耦合轉運子之細胞的化合物量與該經吸收進入不表現一質子耦合轉運子之細胞者，以及測定轉運子吸收程度。

質子耦合轉運子之間，該前提及之胜肽轉運子(PEPT)具有比其他養份轉運子較廣的受質特異性。被PEPT(特別是PEPT1)所辨認且被吸收進入一小腸上皮細胞之化合物的實例因而除了胜肽以外，還包括： β -內醯胺抗生素、血管收縮素轉換酵素的抑制劑、抗病毒劑、抗腫瘤劑以及 ω -胺基羧酸，以及一廣泛種類的其他藥學化合物。

特定的胜肽實例係雙胜肽以及三胜肽。雙胜肽係不侷限於獲得自藉醯胺耦合的(amide coupling)一對胺基酸之範圍，該等胺基酸係任意地選自天然的或合成的胺基酸。這些中較佳的係甘肌胺酸(glycylsarcosine)、肌肽(carnosine)、賴諾普利(lisinopril)等等。三胜肽係不侷限於獲得自藉醯胺耦合的三個胺基酸之範圍，該等胺基酸係任意地選自天然的或合成的胺基酸。這些中較佳的係Phe-Cys-Val、Glu-His-Pro、Phe-Ala-Pro等等。

β -內醯胺抗生素的實例包括：盤尼西林(penicillin)類抗生素、頭孢噁(cephem)類抗生素以及相似者。特定的實例係：阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、環己西林(ciclacillin)、苯氧甲基盤尼西林(phenoxy-methylpenicillin)、普比西林(propicillin)、卡非西林

(carfecillin)、卡苄西林(carbenicillin)、巴氨西林(bacampicillin)、匹氨西林(pivampicillin)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢克(cefixime)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢克羅(cephaclor)、苯甘頭孢素(cephalexin)、頭孢拉定(cephradine)、SCE-100、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢地尼(cefdinir)、羅卡頭孢(loracarobef)、FK089、拉氧頭孢(latamoxef)、匹苯甘頭孢素(pivcefalexine)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢替安(cefotiam)、
10 頭孢美唑(cefmetazole)等。

血管收縮素轉換酵素的抑制劑之實例包括：卡托普利(captopril)、依拉普利(enalapril)、那普利(quinapril)、苯那普利(benazepril)、福辛普利(fosinopril)、利欣諾普利(lisinopril)、SQ 29852、依拉普利拉(enalaprilat)、那普利拉(quinaprilat)、苯那普利拉、(benazeprilat)福辛普利拉(fosinoprilat)以及相似者。
15

抗病毒劑的實例係伐西洛韋(valacyclovir)以及相似者。

抗腫瘤劑的實例係抑氨肽素(bestatin)以及相似者。
20 ω-胺基羧酸的實例包括由通式(1)所表示的化合物：



其中n係一從4至11的整數。

其他實例係L-多巴-苯丙胺酸(L-dopa-phenylalanine)、4-苯胺基醋酸(4-APAA)、δ-胺基乙醯丙酸(δ-aminolevulinic

acid) (ALA)等。

被前述單羧酸轉運子所辨認且被吸收進入一細胞之化合物的實例包括：乳酸、丙酮酸、醋酸、丙酸、丁酸、乙醇酸、菸鹼酸、水楊酸、苯甲酸、p-胺基苯甲酸以及膦甲酸(foscarnet)等。

被前述轉運D-環絲胺酸(D-cycloserine)的胺基酸轉運子所辨認且被吸收進入一細胞之化合物的實例包括：L-丙胺酸、β-丙胺酸、L-脯胺酸以及甘胺酸等。

受質的pH側寫

於此，被一質子耦合轉運子所辨認的化合物（受質）之pH側寫(profile)表示在變異的pH狀況下，藉一質子耦合轉運子所作用的受質之細胞攝取特性（依據pH狀況而異之細胞吸收特性）。基於該pH側寫，用於一特定質子耦合轉運子將一特定受質轉運進入細胞之最佳pH可被獲得。

在變異的pH狀況下，一受質的細胞攝取程度（吸收進入細胞的受質量）可被測量如下述：使用一表現有一質子耦合轉運子之細胞，一受質的細胞攝取程度係於活體外(*in vitro*)在變異的pH狀況下被測量。例如，該被PEPT1所辨認的基質之pH側寫可被獲得，藉由測量於活體外在變異的pH狀況下（如，從約5.4至7.5之pHs）之受質的細胞攝取程度，使用表現有PEPT1之細胞，諸如人類直腸癌衍生的Caco-2細胞，其係腸胃道模式細胞。

特定地，測量可依據一已報告之方法來進行（Tsuji A, Takanaga H, Tamai I, Terasaki T. Transcellular transport of

benzoic acid across Caco-2 cells by a pH-dependent and carrier-mediated transport mechanism. *Pharm Res*, 11: 30-37 (1994)) (參見，例如實例1)

- 活體外(*in vitro*)的細胞吸收性可為一用於評估活體內
- 5 (*in vivo*)腸胃道中細胞膜穿透性之準則。在生理狀況下人類腸胃道的pH係被報告為5.4至7.5(Davies B. and Morris T., *Physiological parameters in laboratory animals and humans*, *Pharm. Res.* 10: 1093-1095 (1993))。因此，活體內(*in vivo*)腸胃道中之吸收作用係被認為是發生於該等pH狀況下。
- 10 於活體外在變異的pH狀況下之受質的細胞攝取程度也可藉由測量於活體外在變異的pH狀況下被吸收進入腸胃道細胞的受質量被估算，其使用一大鼠腸胃道環，如腸胃道環（原位的(*in situ*)閉合環方法）。當一大鼠腸胃道環係被使用，該測量能參照以下之報告被進行：Barr WH,
- 15 Riegelman S. Intestinal drug absorption and metabolism. I. Comparison of methods and models to study physiological factors of *in vitro* and *in vivo* intestinal absorption. *J Pharm Sci*, 59: 154-163 (1970)；以及 Hironori Yoshitomi. “Fundamental Experiment on Gastrointestinal Absorption”
- 20 *Biopharmaceutics Experimental Manual*. Shigeru Goto (editor). Tokyo: Seishi Syoin, 1985: 2-22。

例如，大鼠係藉由腹腔內投予苯巴比妥鈉(50 mg/kg)被麻醉。之後，沿著中線進行剖腹術以曝露腸道，以及一環係被形成於迴腸處（如，第6圖）。含有藥劑流體及一聚

合物 (5 mM KCl、100 mM NaCl、10 mM 2-(N-嗎啉乙基磺
酸) (2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid (MES))、85 mM
甘露醇、0.01% 聚乙二醇；pH 6.0；滲透壓 290 mOs/kg)
之MES緩衝液係被導入該腸環以及該腸環的兩端係經接
5 合。接著，該腸環係馬上被歸回至腹腔。一白熱燈泡係被
用來維持體溫。該腸環內的溶液係在投予20分鐘後被取
出。該pH係由一pH儀來測量。該藥劑量係由HPLC來測量。

此外，該被PEPT1所辨認的基質之pH側寫可被獲得，
藉由測量在變異的pH狀況下，當cRNA hPEPT1被注入非洲
10 爪蛙(*X. laevis*)後，進入卵母細胞之攝取。任擇地，該pH側
寫可藉由使用一電生理方法被測量，藉由偵測加入胜肽轉
運子之受質所產生的電位差異。

特定地，該測量可參考描述於"Expression cloning of a
mammalian proton-coupled oligopeptide transporter." Fei YJ,
15 Kanai Y, Nussberger S, Ganapathy V, Leibach FH, Romero
MF, Singh SK, Boron WF, Hediger MA.*Nature*, 368:
563-566 (1994) 之方法來進行。

一般地，雖然該用於腸胃道中受質攝取之最佳pH係依
該目標質子耦合轉運子與受質的種類而異，依據前述方法
20 所獲得的一pH側寫顯示，在變異的pH狀況下之被質子耦合
轉運子所辨認的受質之細胞攝取程度，藉此使該"用於腸胃
道中受質攝取之最佳pH"能被測定。

pH-敏感性聚合物

於此，pH-敏感性聚合物表示那些依據一活體特定部位

(如，腸胃道)的pH而釋出質子者，例如，在高pH狀況下溶解、膨脹而釋出質子之聚合物。藉使用一特定量的此pH-敏感性聚合物與一受質之組合，該腸胃道(特定地，鄰近腸胃道的刷狀緣膜的表面部位)的pH能被控制成最佳用於被質子耦合轉運子所辨認的受質之細胞攝取。

特定的實例包括：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚聚合物、羥丙基甲基纖維素醋酸琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯等等。

更特定地，實例係Eudragit L100-55 (Eudragit係一註冊商標，下述者同)、Eudragit 30D-55、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit P-4135F。那些係商業上可獲得的以及依據已知方法製備者能被使用作為pH-敏感性聚合物。

這些pH-敏感性聚合物，較佳地被用於本發明藥學製備物者係，例如，Eudragit L100-55、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit P-4135F以及相似者，且特佳的係Eudragit L100-55與Eudragit L100。

藥學製備物

本發明藥學製備物係經配方如下：混合一被質子耦合轉運子所辨認的化合物與一pH-敏感性聚合物，該聚合物的量係足以供給最佳用於該化合物之腸胃道攝取之pH，根據該化合物的pH側寫。如上所使用之措辭”在腸胃道中”表示，例如，”在小腸中”。其特定地指”鄰近腸胃道的刷狀緣膜的表面部位”，以及更特定地指”表現有質子耦合轉運子

處的小腸上皮細胞刷狀緣膜的表面，以及鄰近此處之位置”。

欲被使用的pH-敏感性聚合物之量可經測定，例如，透過實驗來獲得所欲之受質吸收程度。特定地，該用以獲得所欲之受質吸收程度的pH-敏感性聚合物量可被測定，藉由
5 改變添加至該受質的pH-敏感性聚合物量，使用該原位閉合環方法或大鼠之口服投予（參見，例如，實例3）。

該被使用於本發明藥學製備物的pH-敏感性聚合物之量，雖然根據一受質的性質而異，但可為，例如，以受質
10 重量的每一份計，約1至1000份重量，較佳約5至500份重量，以及更佳約100至300份重量。任擇地，pH-敏感性聚合物之量可為約5至約40 wt.%，以及較佳約10至約20 wt.%，以該藥學製備物的整體重量為基準。

本發明之含有一被質子耦合轉運子所辨認的化合物與
15 一pH-敏感性聚合物的藥學製備物，其較佳具體例包括以下製備物：含有一雙胍肽及甲基丙烯酸共聚物之製備物、含有一 β -內醯胺抗生素及甲基丙烯酸共聚物之製備物。

關於含有一雙胍肽及甲基丙烯酸共聚物之製備物，該雙胍肽的特定實例係：甘肌胺酸(glycylsarcosine)、肌肽
20 (carnosine)、賴諾普利(lisinopril)等等。該甲基丙烯酸共聚物的特定實例係：乾燥的甲基丙烯酸共聚物（如，Eudragit L100-55）、甲基丙烯酸共聚物LD（如，Eudragit 30D-55）、甲基丙烯酸共聚物L（如，Eudragit L100）、甲基丙烯酸共聚物S（如，Eudragit S100），等等。

關於含有一 β -內醯胺抗生素及甲基丙烯酸共聚物之製備物，該 β -內醯胺抗生素的實例包括：盤尼西林(penicillin)類抗生素、頭孢噁(cephem)類抗生素以及相似者。特定的實例係：阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、環己西林(ciclacillin)、苯氧甲基盤尼西林(phenoxy-methylpenicillin)、普比西林(propicillin)、卡非西林(carfecillin)、卡苄西林(carbenicillin)、巴氨西林(bacampicillin)、匹氨西林(pivampicillin)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢克(cefixime)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢克羅(cephaclor)、苯甘頭孢素(cephalexin)、頭孢拉定(cephradine)、SCE-100、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢地尼(cefdinir)、羅卡頭孢(loracarobef)、FK089、拉氧頭孢(latamoxef)、匹苯甘頭孢素(pivcefalexine)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢美唑(cefmetazole)等。該甲基丙烯酸共聚物的特定實例係如前述。一特佳的具體例係包括含有頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢克(cefixime)或FK089，以及Eudragit L100-55之製備物。

20 本發明的藥學製備物包含：一被前述質子耦合轉運子所辨認的化合物（受質）以及一特定量的pH-敏感性聚合物，且其係如一粉末的藥劑可被口服地投予至哺乳類（特別是人類）。該藥學製備物也可依據多種方法經配方而被投予。例如，其可被以藥片、顆粒、膠囊、塞劑以及灌腸劑

來投予。這些形式的藥學製備物可含有，若需要，賦形劑、崩解劑、潤滑劑以及藥學製造已知的多種其他添加劑。

特定地，較佳的係配方成可於整個腸胃道傳送該藥劑與pH-敏感性聚合物之腸的持續釋放式藥學製備物或相似者。並且，該藥學製備物可被配方成一液體形式（諸如：溶液、懸浮液、糖漿及相似者）含有該藥劑及pH-敏感性聚合物，藉此，相較於傳統的藥片，由於其水含量而更能完全地傳送該藥劑及pH-敏感性聚合物於整個腸胃道。該藥學製備物可依據已知的方法被配方成這些形式。

本發明的藥學製備物增強被一質子耦合轉運子所辨認的一化合物之腸胃道吸收性，因為該腸胃道係被含納於該製備物中的pH-敏感性聚合物調整成用於該化合物之細胞攝取的最佳pH。特定地，因為本發明的藥學製備物含有一pH-敏感性聚合物的量足以維持用於該化合物之細胞攝取的最佳pH，甚至在質子量減少的下腸胃道處（迴腸等等），該藥劑（受質）仍可容易地被吸收，且藉此一質子耦合轉運子的轉運能力之減低係經抑制。因此，本發明的藥學製備物，甚至當經口服地投予，也能提供一足夠的血中藥劑濃度且達到高的生物可用性。伴隨地，該pH-敏感性聚合物暫時地控制該腸胃道的pH而不會負向地影響該腸胃道。該措辭”該pH-敏感性聚合物暫時地控制該腸胃道的pH”意指該受質被吸收進入細胞之處的pH係暫時地被控制一段該受質被細胞完全吸收所需之時間。

圖式簡單說明

第1A圖係一圖呈現在變異的pH狀況下，雙胜肽進入Caco-2細胞的細胞攝取程度（pH側寫）。

第1B圖係一圖呈現在變異的pH狀況下， β -內醯胺抗生素進入Caco-2細胞的細胞攝取程度（pH側寫）。

5 第2圖係一圖呈現一酸性聚合物對MES緩衝液的pH之影響。

第3圖係一圖呈現當一 β -內醯胺抗生素（CDX或CFIX）被與Eudragit L100-55組合使用時，大鼠的小腸下部中之吸收作用及pH。

10 第4圖係一圖呈現在口服地投予CFIX與一聚合物進入大鼠後，血中濃度的時間進程(time course)。

第5圖係一圖呈現在口服地投予CFIX、Eudragit L100-55以及CDX進入大鼠後，CFIX血中濃度的時間進程(time course)。

15 第6圖描繪出一被使用於原位閉合環方法之小腸環。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

20 數個實例係被提出於下以更詳細地例示本發明，但本發明的範疇不侷限於這些實例。

實例1

爲了調查細胞外的流體對PEPT1所轉運之雙胜肽及 β -內醯胺抗生素的細胞攝取之影響，該雙胜肽（即， $[^{14}\text{C}]$ 甘肌胺酸（ $[^{14}\text{C}]\text{GlySar}$ ）與 $[^3\text{H}]$ 肌肽）以及 β -內醯胺抗生素

(即，頭孢羥氨苄(CDX)、頭孢克(CFIX)、FK089)的細胞攝取於pH 5.0至7.0間被評估，使用腸胃道模式細胞(Caco-2細胞)。

經培養在4井盤上之細胞係被以 1 mL 的經加熱至37
 5 °C之Hanks' 平衡鹽溶液 (HBSS: 0.952 mM CaCl_2 , 5.36 mM KCl , 0.441 mM KH_2PO_4 , 0.812 mM MgSO_4 , 136.7 mM NaCl , 0.385 mM Na_2HPO_4 , 25 mM D-glucose, 10 mM HEPES, pH 7.4; 滲透壓 315 mOs/kg)潤濕3次，以及攝取作用係藉由添加250 μL 的含有藥劑流體之HBSS而起始。在一預定時間後
 10 藉由以1 mL冰冷的HBSS清洗細胞3次而終止攝取。在攝取作用完成後，0.25 mL的5 N NaOH 係被添加，且該細胞係經攪拌2小時而溶解，接著以0.25 mL 的5 N HCl 中和之。該含於萃取自細胞的溶液中之藥劑係藉由一液體閃爍計數器(scintillation counter)或液相層析法(HPLC) 被定量。含於
 15 細胞中的蛋白質係藉使用一蛋白質檢測套組(Bio-Rad Richmond, CA, USA)來定量，依據Bradford 檢測法 (Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 72 (1976):
 20 248-254)。

第1A及1B圖呈現pH對前述雙胍肽及 β -內醯胺抗生素進入Caco-2細胞中的攝取之影響。

第1A圖呈現在變異的pH狀況下，於37°C溫度下經過5分鐘，10 μM [^{14}C]GlySar (●) 與0.15 μM [^3H] 肌肽 (▲)

攝取進入Caco-2細胞的程度。各點代表3至4次實驗的平均值±標準差。

如第1A圖所示，該 $[^{14}\text{C}]$ GlySar之攝取明顯地係pH依存性的(pH-dependent)。該最大的攝取係被觀察在介於pH 5.0與6.0之間。另一方面，第1A圖顯示 $[^3\text{H}]$ 肌肽（其在弱酸區域中係陽離子性的）之攝取在介於pH 6.0與7.0之間係重大的。換言之，該等結果展現該 $[^{14}\text{C}]$ GlySar與 $[^3\text{H}]$ 肌肽之細胞攝取的最佳pH係相異的。

第1B圖呈現2mM CFIX (□)、2 mM FK089 (○) 以及2 mM CDX (△) 在經過15分鐘後之攝取。各點代表3至4次實驗的平均值±標準差。

就如該等胜肽，第1B圖呈現β-內醯胺抗生素進入Caco-2細胞之攝取係重大地pH依存性的，以及當該細胞外流體的pH從6.0減少至5.0時，該等陰離子性β-內醯胺抗生素CFIX 及 FK089之細胞攝取係被大大地增強。相反地，該CDX（其在生理的pH下係一兩性離子性(zwitterionic)β-內醯胺抗生素）的最佳攝取係被觀察於pH 6.0。

實例2

爲了調查是否可能藉由添加pH-敏感性聚合物來控制pH，此一聚合物對於MES緩衝液的pH之影響係被試驗。

一甲基丙烯酸共聚物（Eudragit L100-55）係被使用作為一pH-敏感性聚合物，以及一胺烷基/甲基丙烯酸共聚物（Eudragit RS PO）係被使用作為一pH-不敏感性聚合物。

一聚合物（甲基丙烯酸共聚物Eudragit L100-55，或一

pH-不敏感性聚合物—胺烷基/甲基丙烯酸共聚物 Eudragit RS PO) 係被添加入MES緩衝液(pH 6.0)。後續地，該緩衝液的pH係被以一pH儀來測量。

當Eudragit L100-55加入時，該緩衝液的pH減低（第2圖）。在第2圖中，點（●）代表該含有Eudragit RS PO的MES緩衝液之pH，以及點（○）代表該含有Eudragit L100-55的MES緩衝液之pH。相較於不具有聚合物之緩衝液的pH，當Eudragit L100-55加入約20%的比例時，pH減少至約3。相反地，Eudragit RS PO（其結構中不具有質子解離基團）之使用，不會產生一重大的pH減低。

實例3

為了調查在生理狀況下大鼠腸胃道中對 β -內醯胺抗生素之吸收作用，是否能藉由控制該腸胃道的pH而被增強；在一pH-敏感性聚合物(Eudragit L100-55)存在或不存在下，一兩性離子性化合物(CDX)以及一陰離子性化合物(CFIX)係被試驗，其使用原位閉合環方法（第6圖呈現一圖解）。

本發明的口服組成物係被製備，藉由添加一 β -內醯胺抗生素（CDX或CFIX）至10 mM MES緩衝液中使得該緩衝液含有CDX的量為1 mM或含有CFIX的量為0.5 mM，以及再添加Eudragit L100-55至該緩衝液使得其含有10或20 wt.%的比例，以該口服組成物整體量為基準。一不含Eudragit L100-55的 β -內醯胺抗生素溶液係被製備作為一對照組。

這些組成物被投予進入腸環，其製備於SD雄性大鼠的

盲腸接合處（在迴腸末端與盲腸起始之間的接合處）至一朝向胃部14 cm距離處。在投予20分鐘後，留存於腸環內的溶液係被收取。該經收取的溶液中的 β -內醯胺抗生素濃度係被以HPLC測量，以及該經收取的溶液的pH係使用一pH
5 儀來測量。吸收性係依據與經投予的 β -內醯胺抗生素濃度比較後，經收取的溶液中的 β -內醯胺抗生素濃度之減少來評估。

如第3A圖所示，不含Eudragit L100-55的CDX之吸收係約40%。然而，觀察到重大的增加，20 wt.% 比例的Eudragit
10 L100-55之使用導致80%之CDX吸收。並且，當Eudragit L100-55被添加時腸胃道的pH降低（第3B圖）。

相反地，CFIX係難以被該大鼠迴腸吸收（第3C圖）。然而，就如CDX，20 wt.% 比例的Eudragit L100-55之使用重大的改善CFIX之吸收至約35%。該腸胃道中的流體的pH
15 係被Eudragit L100-55降低（第3D圖）。

實例4

爲了調查經口服地投予之胜肽性化合物於大鼠中之吸收作用，是否能藉由使用pH-敏感性聚合物來控制腸胃道的pH而被增強；在胜肽性化合物CFIX與一pH-敏感性聚合物
20 (Eudragit L100-55)或一pH-不敏感性聚合物(Eudragit RS PO) 被一起口服地投予後，該CFIX的血液濃度之時間進程係被測試。

本發明的口服組成物係藉由添加Eudragit L100-55至一CFIX水性溶液(0.23 mg/mL)中使得該溶液含有Eudragit

L100-55的量為5 wt.%的比例，以該口服組成物整體量為基準。一不含Eudragit L100-55的CFIX溶液係被製備作為一對照組。這些組成物係被口服地投予至SD雄性大鼠（體重：190至220 g），該等大鼠係經禁食一整個白天與晚上，該CFIX被以一2.3 mg/kg的劑量給予。血液係在投予15至480分鐘之後被收集以及CFIX的血液濃度係由HPLC測量。基於由此獲得之CFIX的血液濃度側寫，該血漿藥物濃度曲線下的面積(AUC)以及一血管外劑量的投予後所觀察到的血液
5 中最高藥物濃度(Cmax)係被獲得。

10 第4圖呈現口服地投與該組成物（CFIX：2.3 mg/kg）至大鼠後之CFIX的吸收側寫。點（○）代表一聚合物不存在時CFIX的吸收，點（●）代表Eudragit L100-55(500 mg/kg)存在時CFIX的吸收，以及點（□）代表Eudragit RS PO (500 mg/kg)存在時CFIX的吸收。各點代表5次實驗的平均值±標準差。
15

如第1表所示，相較於CFIX單獨投予者，當CFIX與一pH-不敏感性聚合物Eudragit RS PO 被同時地口服投予後，關於血漿藥物濃度曲線下的面積(AUC)、一血管外劑量的投予後所觀察到的血液中最
20 高藥物濃度(Cmax)或一血管外劑量的投予後所觀察到的達到血液中最
高藥物濃度之時間(Tmax)，沒有觀察到具意義之差異。也沒有觀察到經口服地投予之CFIX的吸收作用之改變。

然而，當CFIX與pH-敏感性酸性聚合物Eudragit L100-55被同時地口服投予後，相較於不含聚合物的對照

組，AUC及Cmax被觀察到重大的差異，導致經口服地投予之CFIX的吸收作用之實質的增加。

實例5

爲了調查實例4中所呈現之pH-敏感性酸性聚合物對CFIX的吸收作用之增強效果是否藉由一表現於小腸上皮細胞之胜肽轉運子所調控；於同時地口服投予CDX（其係PEPT1的受質）及CFIX之後，CDX對CFIX吸收作用之影響係被測試（第5圖及第1表）。

除了CDX係被同時地投予之外，該實驗步驟係如實例4中所述。

第5圖描述投與該組成物（CFIX：2.3 mg/kg）至大鼠後，CDX對於CFIX口服投予側寫之影響。點（●）代表當Eudragit L100-55(500 mg/kg)以及 0 mM CDX被使用時，CFIX之吸收作用；點（▲）代表當Eudragit L100-55(500 mg/kg)以及 2 mM CDX被使用時，CFIX之吸收作用；以及點（■）代表當Eudragit L100-55(500 mg/kg)以及 10 mM CDX被使用時，CFIX之吸收作用。

如第5圖及第1表所示，當Eudragit L100-55以及 2 mM CDX係被同時地投予，雖然相較於Eudragit L100-55而無CDX之投予者，AUC沒有被觀察到重大的差異，但是Cmax係重大地減少。並且，當CDX係經投予10 mM的量時，AUC及Cmax係重大地減少。

如上所展現者，胜肽轉運子所進行之吸收作用係被認為涉及使用Eudragit L100-55所獲得之CFIX吸收作用之改

善。

第1表呈現基於第4及5圖所呈現之代表血中濃度的時間進程之數值點所計算出之藥物動力學參數。

第1表

樣品	AUC _{0-8h} (μg · hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax(hr)
對照組	10.81± 1.48	4.13± 0.50	0.72± 0.20
Eudragit L100-55	27.60± 2.39 ^a	11.52± 1.86 ^a	1.20± 0.20
Eudragit L100-55 +CDX 2 mM	24.24± 4.20	6.39± 0.88 ^b	1.00± 0.00
Eudragit L100-55 +CDX 10 mM	11.52± 0.99 ^b	3.40± 0.60 ^b	1.43± 0.20
Eudragit RS PO	8.83± 0.28	3.39± 0.16	1.00± 0.00

5 各數值代表至少三個實驗之平均值± S.E.M.
a重大地相異於該對應的對照組值p<0.05。
b重大地相異於該對應的Eudragit L100-55組值p<0.05。

所有載錄於本說明書中的參考資料係被納入於此作為
10 參考。

本發明的功效

基於一發現，即一受質的細胞攝取係在該最適於質子
耦合轉運子之pH下而被極大增強，本發明的藥學製備物已
被完成。因此，本發明的藥學製備物係視該最適於質子耦
15 合轉運子對一受質的細胞攝取之pH來製備，藉由添加一足
夠量來獲得該pH之pH-敏感性聚合物。

因此，本發明的藥學製備物戲劇性地改善了腸胃道中
藥學化合物之吸收作用，以及達致了經由口服或相似方法
投予獲得一足夠被期待的治療效果之血液濃度。

20 並且，該藥學製備物提供遍及整個腸胃道之高吸收
性，就算已知是具有差的吸收性之質子耦合轉運子所辨認

的化合物也是。

因此，本發明的藥學製備物具有一顯著的特性，即其能有效地改善低劑量的口服投予或相似方法之醫療效用。

5 【圖式簡單說明】

第1A圖係一圖呈現在變異的pH狀況下，雙胜肽進入Caco-2細胞的細胞攝取程度（pH側寫）。

第1B圖係一圖呈現在變異的pH狀況下， β -內醯胺抗生素進入Caco-2細胞的細胞攝取程度（pH側寫）。

10 第2圖係一圖呈現一酸性聚合物對MES緩衝劑的pH之影響。

第3圖係一圖呈現當一 β -內醯胺抗生素（CDX或CFIX）被與Eudragit L100-55組合使用時，大鼠的小腸下部中之吸收及pH。

15 第4圖係一圖呈現在口服地投予CFIX與一聚合物進入大鼠後，血中濃度的時間進程(time course)。

第5圖係一圖呈現在口服地投予CFIX、Eudragit L100-55以及CDX進入大鼠後，CFIX血中濃度的時間進程(time course)。

20 第6圖描繪出一被使用於原位閉合環方法之小腸環。

【圖式之主要元件代表符號表】

（無）

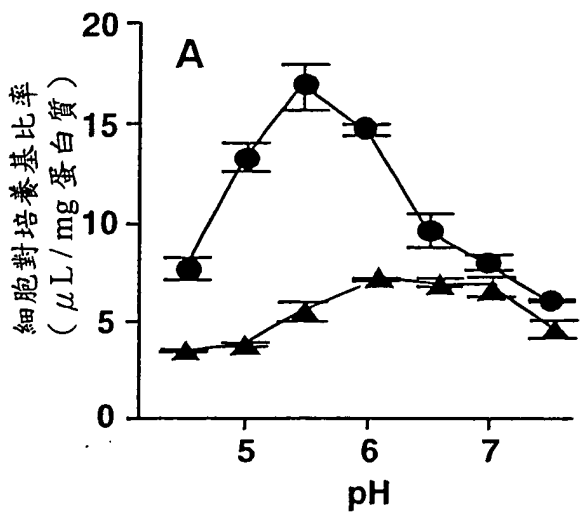
伍、中文發明摘要：

本發明提供一能改善細胞內一藥學組成物吸收性之藥學製備物，且該藥學製備物經由口服或相似方法投予而提供有一足夠被期待的治療效果之血液濃度，以及本案提供一用於製造此一製備物之方法。本發明係關於一具有一極優的腸胃道吸收性之藥學製備物，其包含一被一質子耦合轉運子所辨認的化合物以及一pH-敏感性聚合物，該聚合物有一量足以供給腸胃道獲得一所欲pH，於該所欲pH時該質子耦合轉運子最佳地吸收該化合物進入一細胞。

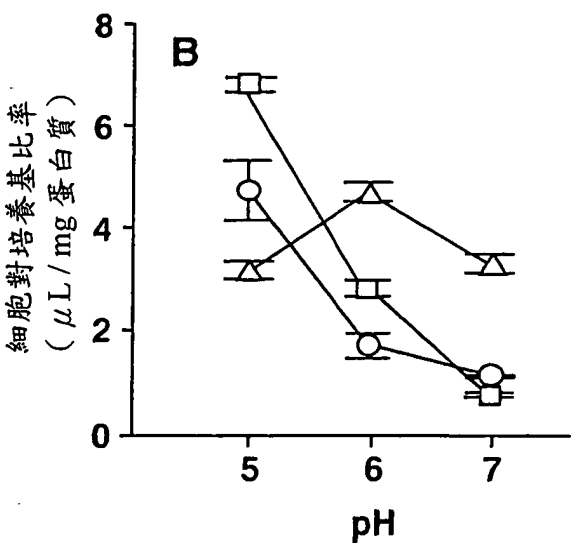
陸、英文發明摘要：

The present invention provides a pharmaceutical preparation that can improve absorption of a pharmaceutical compound in the gastrointestinal tract and that provides, through oral administration or like method, a blood concentration from which sufficient remedial effects can be expected, and a method for production such a preparation. The invention is directed to a pharmaceutical preparation exhibiting excellent gastrointestinal absorbability comprising a compound recognized by a proton-coupled transporter and a pH-sensitive polymer in an amount sufficient for the gastrointestinal tract to acquire a pH at which the proton-coupled transporter optimally absorbs the compound into a cell.

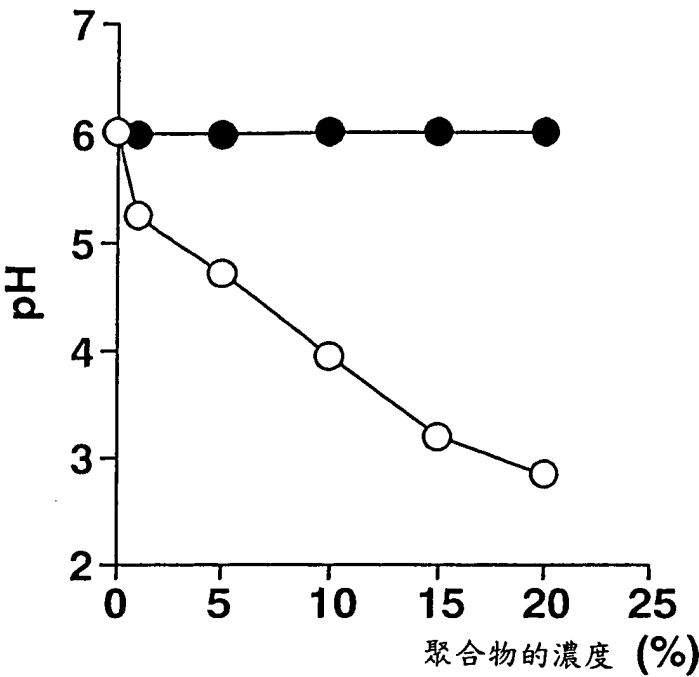
第 1A 圖



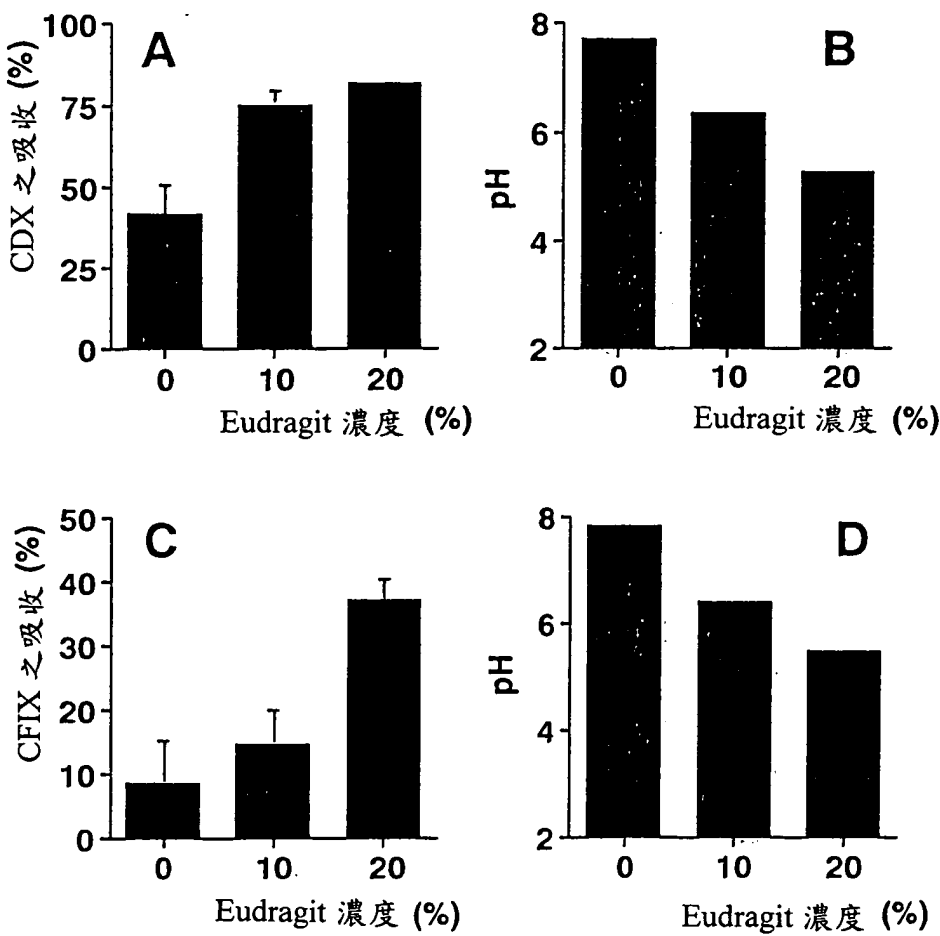
第 1B 圖



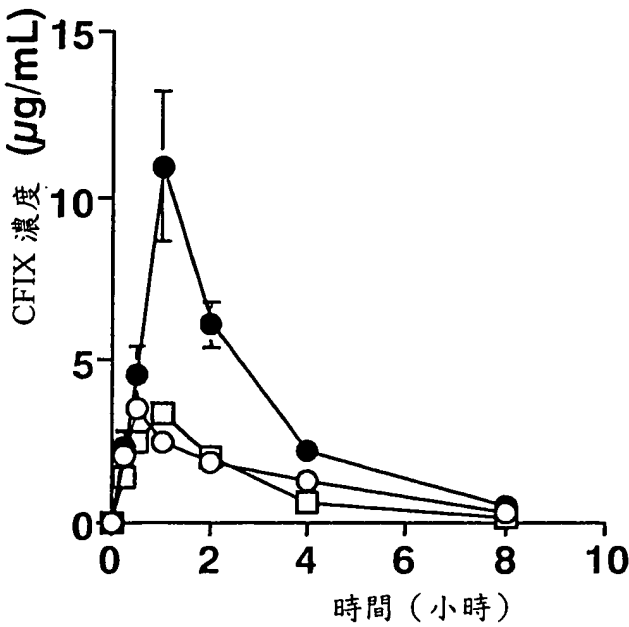
第 2 圖



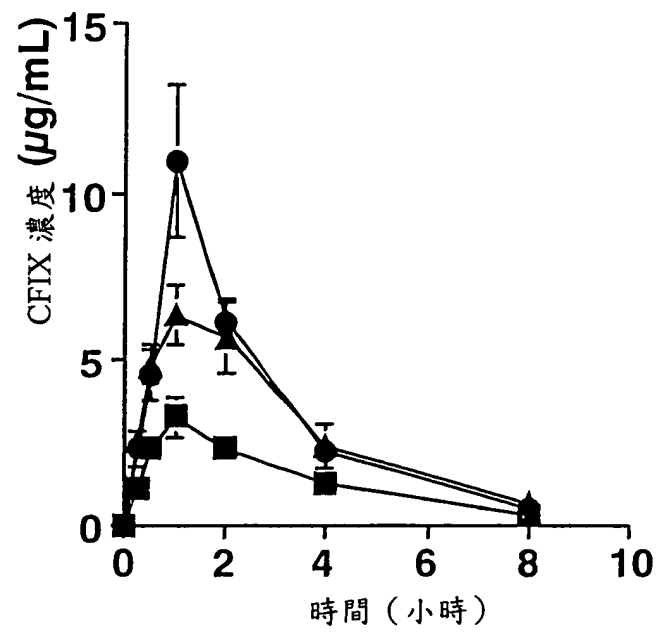
第 3 圖



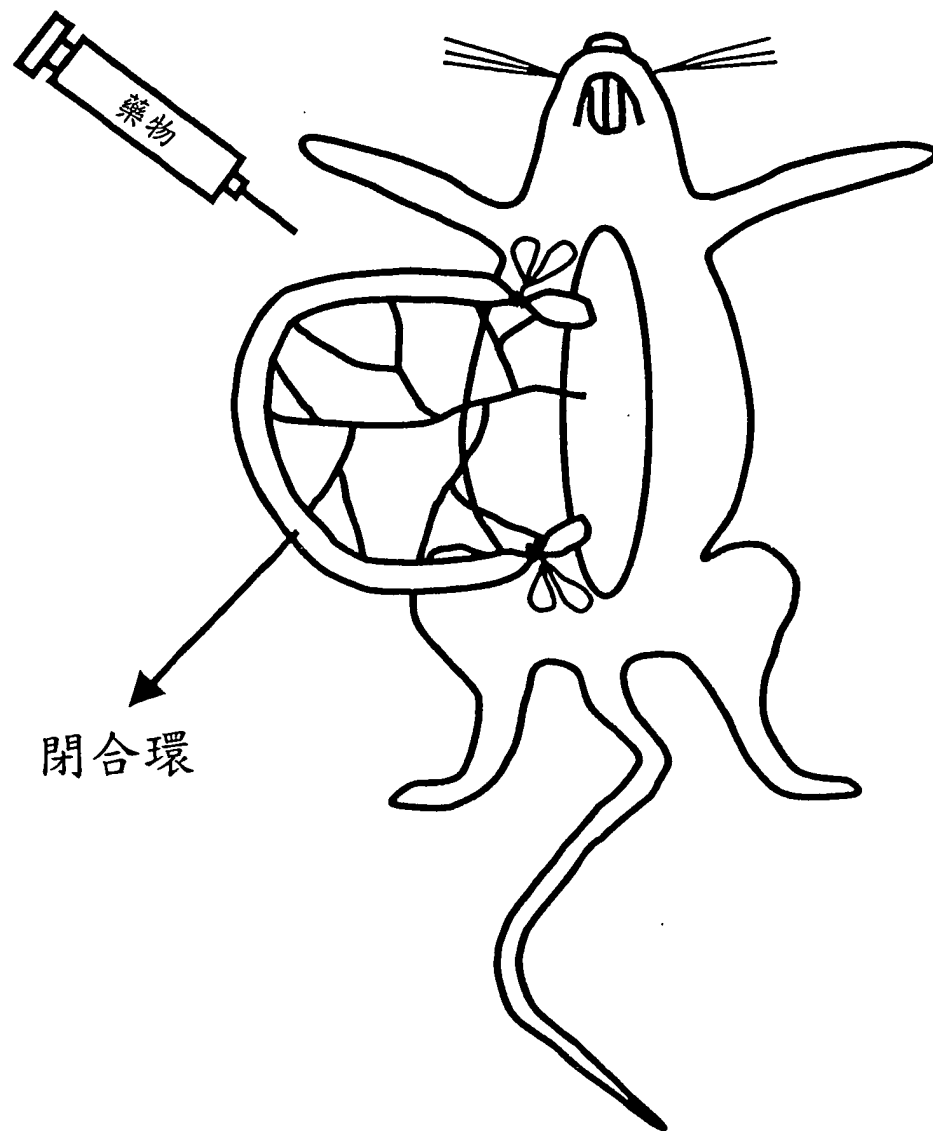
第 4 圖



第 5 圖



第 6 圖



原位閉合環方法

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(4)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

拾、申請專利範圍：

1. 一種展現極優的腸胃道吸收性之用於口服投藥之藥學製備物，其包含一由下列成分(a)及(b)所形成一混合物，

(a) 被胜肽轉運子1所辨認的化合物；以及

5 (b) pH-敏感性聚合物；

其中該pH-敏感性聚合物是以一量存在，該量足以供給該腸胃道一pH，於該pH時該胜肽轉運子1最佳地作用於該化合物之細胞攝取；

10 該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯；

15 其中以該整個藥學製備物為準，該pH-敏感性聚合物之量係為5至40%wt。

2. 如申請專利範圍第1項之藥學製備物，其中該被胜肽轉運子1所辨認的化合物係選自於以下所構成的組群中至少一者：胜肽、 β -內醯胺(β -lactam)抗生素、血管收縮素(angiotensin)轉換酵素抑制劑、抗病毒劑、抗腫瘤劑以及 ω -胺基羧酸。

20 3. 如申請專利範圍第1項之藥學製備物，其中該使胜肽轉運子1最佳地作用於該化合物之細胞攝取的pH，係藉由使用表現有該胜肽轉運子1之細胞評估在各種的pH狀況下該

第93100126號再審查案申請專利範圍替換本 修正日期：100年10月11日

化合物的細胞攝取程度來決定出。

4. 如申請專利範圍第1項之藥學製備物，其中該使該胜肽轉運子1最佳地作用於該化合物之細胞攝取的pH，係藉由使用於腸道中施行之原位閉合環方法測量該化合物被移入該腸胃道內的程度來決定出。

5. 如申請專利範圍第1項之藥學製備物，其中該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一者：尤特奇 L100-55(Eudragit L100-55)、尤特奇 30D-55 (Eudragit 30D-55)、尤特奇 L100 (Eudragit L100)、尤特奇 S100 (Eudragit S100)、尤特奇 P-4135F (Eudragit P-4135F)、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯。

6. 一種用以配方一具有極優的腸胃道吸收性之用於口服投藥之藥學製備物的方法，其包含以下步驟：

(1)決定一pH，於該pH時，一胜肽轉運子1最佳地轉運一被該胜肽轉運子1所辨認的化合物進入一細胞內；以及(2)添加一pH-敏感性聚合物至該化合物以形成一混合物，該pH-敏感性聚合物之量足以供給該最佳用於該化合物之細胞攝取之pH，

該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸

酯；

其中以該整個藥學製備物為準，該pH-敏感性聚合物之量係為5至40%wt。

7. 一種用於口服投藥來增強被一胜肽轉運子1所辨認的一化合物之腸胃道吸收性的藥學製備物，

該藥學製備物包含該化合物以及一pH-敏感性聚合物，該pH-敏感性聚合物之量足以供於腸胃道來獲得一pH，於該pH時，該胜肽轉運子1最佳地轉運該化合物進入一細胞內，

- 10 該製備物係呈該化合物與pH-敏感性聚合物之混合物形式；

該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯；

其中以該整個藥學製備物為準，該pH-敏感性聚合物之量係為5至40%wt。

- 20 8. 一種pH-敏感性聚合物用於配方一供口服投藥之藥學製備物之用途，該藥學製備物中被一胜肽轉運子1所辨認的一化合物具有增強之腸胃道吸收性，該pH-敏感性聚合物之量足以供給腸胃道一pH，於該pH時，該胜肽轉運子1最佳地轉運該化合物進入一細胞內，

第93100126號再審查案申請專利範圍替換本 修正日期：100年10月11日

該製備物係呈該化合物與pH-敏感性聚合物之混合物形式，

該pH-敏感性聚合物係選自於以下所構成的組群之至少一種類：乾燥的甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、聚丙烯酸、順丁烯二酸/n-烷基乙烯基醚共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯以及羥丙基甲基纖維素酞酸酯；

其中以該整個藥學製備物為準，該pH-敏感性聚合物之量係為5至40%wt。