



(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 I671084 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：105104228

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K9/10 (2006.01)

A61K31/015 (2006.01)

A61K47/44 (2017.01)

(30)優先權：2013/12/11 美國

61/914,879

(71)申請人：健永生技股份有限公司 (中華民國) HEALTH EVER BIO-TECH CO., LTD. (TW)

臺北市信義區基隆路二段 51 號 5 樓之 6

(72)發明人：郭富鳳 KUO, FU FENG (TW)；陳炳輝 CHEN, BIN HUEI (TW)

(74)代理人：張仲謙

(56)參考文獻：

TW 288614B

CN 1561218A

EP 02468111A1

番茄紅素保健功能的研究現狀，<http://www.cntrxzy.com/article/showarticle.asp?articleID=590>，2010-07-27。

植物固醇，<http://blog.xuite.net/jc721111241/twblog/136988023-%E6%A4%8D%E7%89%A9%E5%9B%BA%E9%86%87>，2008-12-20。

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 23 頁

(54)名稱

類胡蘿蔔素的醫藥組合物

(57)摘要

本發明提供包含乳糜微粒及類胡蘿蔔素的醫藥組合物。本發明亦提供包含微胞及類胡蘿蔔素、懸浮在水性溶液並適用於靜脈內給藥的醫藥組合物。醫藥組合物的類胡蘿蔔素的生物利用度相對於自由態類胡蘿蔔素的生物利用度更高。

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising a chylomicron and a carotenoid. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a micelle and a carotenoid, suspended in an aqueous solution and suitable for intravenous administration. The bioavailability of the carotenoid of the pharmaceutical composition is higher relative to the bioavailability of free carotenoid.

108年5月24日  
修正本  
補充

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】類胡蘿蔔素的醫藥組合物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF  
CAROTENOID

### 【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】本申請案主張於2013年12月11日提交之美國專利申請號第61/914879號之效益，其全部公開內容於此併入作為參考。

【0002】本發明係有關於一種包含(a)一個或多個乳糜微粒或一個或多個微胞(micelle)；以及(b)至少一種類胡蘿蔔素的醫藥組合物。

### 【先前技術】

【0003】類胡蘿蔔素為烴類化合物的一類，可化學上細分成葉黃素(含氧分子)及胡蘿蔔素(缺氧的烴類)。胡蘿蔔素，如茄玉紅(solanorubin)及其前驅物六氫茄玉紅(hexahydrogenosolanorubin)及八氫茄玉紅(octohydrogenosolanorubin)，常見於番茄中，並可降低心血管疾病的風險。從番茄中萃取出茄玉紅是一種暗紅色黏性液體且不溶於水。

【0004】茄玉紅的臨床使用受到其不穩定性及低生物利用度所限制。當暴露於熱、光、氧、酸或金屬離子時，茄玉紅容易異構化或降解。先前的研究已顯示來自天然來源的茄玉紅的生物利用度為約1.85%。(費薩爾等人「茄玉紅在大鼠中的生物利用度：淋巴運輸的作用」。製藥及藥理期刊，2010年3月62(3)：323-31((Faisal et al “Bioavailability of

solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31)))。

【0005】鑑於類胡蘿蔔素所賦予的健康益處，以及上面概述的低生物利用度及不穩定性，有必要於提供一種包含具有改善的生物利用度及穩定性的類胡蘿蔔素的組合物。

#### 【發明內容】

【0006】在一實施例中，本發明涉及一種醫藥組合物，其包含(a) 包含三酸甘油酯、磷脂及植物固醇之混合物之乳糜微粒，其中三酸甘油酯：磷脂：植物固醇相對於醫藥組合物的比例範圍為約80：5：0.1(w/w)至約92：12：1(w/w)；以及(b)類胡蘿蔔素。

【0007】在另一實施例中，本發明的醫藥組合物包含(a)包含表面活性劑及磷脂的混合物之一種微胞，其中表面活性劑：磷脂相對於醫藥組合物的比例範圍為約5：0.01(w/w)至約20：0.5(w/w)；以及(b)類胡蘿蔔素。

【0008】本專利或專利申請案中所使用的用語，「發明(invention)」、「該發明(the invention)」、「此發明(this invention)」及「本發明(the present invention)」，係旨在廣義地指所有本專利及下面的專利之申請專利範圍的專利標的。含有這些用語的聲明應理解為不限於本文所述的專利標的或限於下面的專利之申請專利範圍的含義及範疇。

【0009】當閱讀到下面詳細的敘述時，本發明將變得更顯而易見。

#### 【圖式簡單說明】

【0010】無。

#### 【實施方式】

【0011】如使用於以上及整份公開本中，除非另有說明，下列用語應理解為具有以下含義。

【0012】如用於本文中，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包含複數參照，除非上下文另有明確地說明。

【0013】用語「個體(subject)」可指患有前列腺疾病的脊椎動物，或被認為需要前列腺疾病治療的脊椎動物。個體包含溫血動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，而更佳地為人類。非人類的靈長類也是個體。用語個體包含馴養的動物，如貓、狗等，家畜(例如，牛、馬、豬、綿羊、山羊等)及實驗動物(例如，小鼠、兔、大鼠、沙鼠、豚鼠等)。因此，獸醫用途及醫學製劑亦涵蓋於本文中。

【0014】本文所有的數字係理解為可被「約(about)」所修飾。

#### 醫藥組合物

【0015】在一實施例中，本發明的醫藥組合物包含(a)一或多個乳糜微粒；及(b)一種或多種類胡蘿蔔素，其中封裝在乳糜微粒中的類胡蘿蔔素的生物利用度是相對高於未封裝在乳糜微粒中的所述類胡蘿蔔素的生物利用度。在一實施例中，醫藥組合物的封裝效率係高於50、60、70、80%。

【0016】在一例示性實施例中，乳糜微粒包含三酸甘油酯(triglyceride)、磷脂(phospholipid)及植物固醇(phytosterol)之混合物，其中三酸甘油酯：磷脂：植物固醇相對於醫藥組合物的比例範圍為從約75：1：0.1(w/w)至約95：15：1.5(w/w)。在另一例示性實施例中，三酸甘油酯：磷脂：植物固醇相對於醫藥組合物的比例範圍為從約80：5：0.1(w/w)至約92：12：1(w/w)。不受限於任何特定的理論，據信三酸甘油酯：磷脂：

植物固醇的重量百分比在類胡蘿蔔素乳糜微粒的形成中起著重要作用。這是因為高黏度的類胡蘿蔔素(如茄玉紅(solanorubin))不能或難以形成乳糜微粒。乳糜微粒的形成改善了封裝的類胡蘿蔔素的生物利用度及穩定性。

**【0017】** 在一例示性實施例中，約75至約95重量%的組合物是三酸甘油酯。在一例示性實施例中，組合物的三酸甘油酯的重量%係等於或小於約94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76或75或其間以0.1%為單位(increments)的任何值或值的範圍(例如，約86.5%、約83.2%等)。在另一例示性實施例中，組合物的三酸甘油酯的重量%係等於或小於約50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31或30或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約48.7%、約33.9%、約33-48%等)。在又一例示性實施例中，三酸甘油酯係選自大豆油、南瓜籽油、亞麻籽油、葡萄籽油、橄欖油、葵花籽油及其組合。

**【0018】** 在一例示性實施例中，約1至約15重量百分比的組合物是磷脂。在另一例示性實施例中，約6至約12重量百分比的組合物是磷脂。在又一例示性實施例中，組合物的磷脂的重量%係等於或小於約14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約7.1%、約8.3%、約8-10%等)。在另一例示性實施例中，組合物的磷脂的重量%係等於或小於約5、4、3、2或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約4.5%、約2.1%、約0.1-5%等)。在另一例示性實施例中，磷脂係選自卵磷脂及磷脂醯膽鹼。

【0019】 在一實施例中，約1至約3重量百分比的組合物是植物固醇。在例示性實施例中，組合物的植物固醇的重量%係等於或小於約2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約1.71%)。在另一例示性實施例中，相對於組合物的磷脂的重量%為約0.1至約1.5。在又一例示性實施例中，相對於組合物的植物固醇的重量%係等於或小於約1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.71%)。

【0020】 在一實施例中，醫藥組合物進一步包含約0.01重量%至約1重量%的 $\beta$ -胡蘿蔔素。在另一實施例中，相對於組合物的 $\beta$ -胡蘿蔔素的重量%係等於或小於約0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.14%)。

【0021】 醫藥組合物中的乳糜微粒的直徑可大於或等於約75nm，像是例如，約80nm、約85nm、約90nm、約95nm、約100nm、約105nm、約110nm、約115nm、約120nm、約125nm、約130nm、約135nm，以及約140nm。醫藥組合物中的乳糜微粒的直徑可小於或等於約450nm，像是例如，約445nm、約440nm、以及約435nm。在一實施例中，醫藥組合物中的乳糜微粒的直徑為約100至約150nm。在另一實施例中，醫藥組合物中的乳糜微粒的直徑為約125nm至約140nm。在又一實施例中，醫藥組合物中的乳糜微粒的直徑為約130nm至約135nm。

【0022】 在一實施例中，適合於本發明中使用的類胡蘿蔔素是胡蘿蔔素。胡蘿蔔素的非限制性實例包含 $\alpha$ -胡蘿蔔素、 $\beta$ -胡蘿蔔素、茄玉紅及

其前驅物六氫茄玉紅及八氫茄玉紅。在另一實施例中，在本發明中適合的類胡蘿蔔素是葉黃素。葉黃素的非限制性實例包含  $\beta$ -隱黃素(beta-cryptoxanthin)、黃體素(lutein)、及玉米黃素(zeaxanthin)。

【0023】 在一實施例中，類胡蘿蔔素係選自以下的一個或多個：茄玉紅、八氫茄玉紅或六氫茄玉紅。在另一實施例中，本發明的組合物之類胡蘿蔔素實質上是不含葉黃素的。在另一實施例中，葉黃素係較佳地以 $\leq 2$ 重量%、更佳地 $\leq 1.5$ 重量%、甚至更佳地 $\leq 1$ 重量%、且最佳地 $\leq 0.5$ 重量%的含量存在於組合物中。

【0024】 在一實施例中，醫藥組合物實質上是不含玉米醇溶蛋白質(zein protein)。在另一實施例中，玉米醇溶蛋白質係較佳地以 $\leq 2$ 重量%、更佳地 $\leq 1.5$ 重量%、甚至更佳地 $\leq 1$ 重量%、且最佳地 $\leq 0.5$ 重量%的含量存在於組合物中。

【0025】 在一實施例中，醫藥組合物實質上是不含胺基酸。在另一實施例中，胺基酸係較佳地以 $\leq 2$ 重量%、更佳地 $\leq 1.5$ 重量%、甚至更佳地 $\leq 1$ 重量%、且最佳地 $\leq 0.5$ 重量%的含量存在於組合物中。

【0026】 醫藥組合物可構成為適合於所選之投藥的模式之任何形式。較佳地，醫藥組合物係配製用於口服投藥。投藥的其他醫學上可接受的途徑包含靜脈內、皮下、肌肉內、經皮、經直腸或吸入等。在一實施例中，醫藥組合物係選擇性地與含有0.1g至1.5g磷脂(例如，卵磷脂)的約1-10mL去離子水所構成。在另一實施例中，用於構成的水的體積係等於或小於約9、8、7、6、5、4、3、2ml，或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約4-6ml，約5.4ml)。在又一實施例中，用於構成的磷脂

的重量係等於或小於約1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2g，或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.45-0.75g，約6g)。

【0027】醫藥組合物或類胡蘿蔔素的劑量可藉由本領域具有通常知識者根據實施例而判定。單位劑量或多劑量的形式皆屬本發明之範圍，其各在某些臨床情況提供優點。根據本發明，類胡蘿蔔素或醫藥組合物待施用的實際量可根據年齡、體重、待治療個體的狀況及其他合併症而變化，並取決於醫療專業人員的判斷力。在一實施例中，約1至約10重量百分比的組合物是茄玉紅，約0.1至約1.5重量百分比的組合物是八氫茄玉紅，而約0.1至約1.5重量百分比的組合物是六氫茄玉紅。在另一實施例中，約2至約6重量%的組合物是茄玉紅，約0.2至約0.6重量%的組合物是八氫茄玉紅，而約0.1至約0.5重量%的組合物是六氫茄玉紅。在另一實施例中，約4至約5重量%的組合物是茄玉紅，約0.1至約1重量%的組合物是八氫茄玉紅，而約0.1至約1重量%的組合物是六氫茄玉紅。在另一實施例中，約4.2至約4.5重量%的組合物是茄玉紅，約0.3至約0.5重量%的組合物是八氫茄玉紅，而約0.3至約0.5重量%的組合物是六氫茄玉紅。在例示性實施例中，茄玉紅的重量%相對於乳糜微粒組合物係等於或小於約9、8、7、6、5、4、3、2，或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約4.3%)。在另一例示性實施例中，八氫茄玉紅的重量%相對於乳糜微粒組合物係等於或小於約1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2，或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.43%)。在又一例示性實施例中，六氫茄玉紅的重量%相對於乳糜微粒組合物係等於或小於約

1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.35%)。

【0028】 在一實施例中，在醫藥組合物中的茄玉紅的 $C_{max}$ (峰值血漿濃度)之範圍可為約0.15ug/mL至約0.5ug/mL，或約0.12ug/mL至約0.55ug/mL。在第二實施例中，在醫藥組合物中的茄玉紅的 $t_{max}$ (達到峰值血漿濃度的時間)之範圍可為約1.5至約265分鐘，或約1至約290分鐘。在第三實施例中，在醫藥組合物中的茄玉紅的 $t_{1/2}$ (半衰期)之範圍可為約1800分鐘至約2500分鐘，或約1600分鐘至2700分鐘。

【0029】 在一實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $C_{max}$ 之範圍可為約0.05ug/mL至約0.3ug/mL，或約0.04ug/mL至約0.33ug/mL。在第二實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $t_{max}$ 之範圍可為約1.8分鐘至約132分鐘，或約1.5分鐘至約145分鐘。在第三實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $t_{1/2}$ 之範圍可為從約885分鐘至約1900分鐘，或從約800分鐘至約2050分鐘。

【0030】 在一實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $C_{max}$ 之範圍可為約0.08ug/mL至約0.31ug/mL，或約0.07ug/mL至約0.34ug/mL。在第二實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $t_{max}$ 之範圍可為約1.8分鐘至約265分鐘，或約1.5分鐘至約288分鐘。在第三實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $t_{1/2}$ 之範圍可為約1250分鐘至約1900分鐘，或約1110分鐘至約2050分鐘。

【0031】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含(a)一或多個微胞；以及(b)一種或多種類胡蘿蔔素，其中微胞係在水溶液中。在一實施例中，類胡蘿

蔔素係封裝在微胞中。在另一實施例中，醫藥組合物的封裝效率係高於60、70、或80%。

【0032】 在一實施例中，微胞係包含表面活性劑及磷脂的混合物。不受限於任何特定的理論，據信表面活性劑、磷脂及油的重量%在類胡蘿蔔素-微胞的形成中起著重要作用。這是因為類胡蘿蔔素(如茄玉紅)是高黏度的，且難以形成微胞。微胞的形成改善了封裝的類胡蘿蔔素的生物利用度及穩定性。此外，微胞是水溶性的，並可藉由靜脈途徑(IV route)給藥。

【0033】 在一例示性實施例中，約1至約20重量百分比的組合物是表面活性劑。在例示性實施例中，表面活性劑的重量%相對於組合物係等於或小於約19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6、5、4、3、2或其間以0.1%為單位的任何值或值的範圍(例如，約9.9%，約7.4%等)。在另一例示性實施例中，表面活性劑的重量%相對於組合物為約5至約15。在另一例示性實施例中，表面活性劑的重量%相對於組合物係約10。在又一例示性實施例中，表面活性劑為聚山梨酯(polysorbate)。

【0034】 在一實施例中，約0.01至約2重量百分比的組合物是磷脂。在例示性實施例中，組合物的磷脂的重量%係等於或小於約1.95、1.9、1.85、1.8、1.75、1.7、1.65、1.6、1.5、1.45、1.4、1.35、1.3、1.25、1.2、1.15、1.1、1.05、1、0.95、0.9、0.85、0.8、0.75、0.7、0.65、0.6、0.5、0.45、0.4、0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、0.1、0.05或其間以0.01%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.06%)。在另一例示性實施例中，磷脂的重量%相對於組合物係約0.01%至等於或小於約1%。在又一例示性實施例中，組合物的磷脂的重量%相對於組合物係約至約0.01%至等於或

小於約0.5。在又一例示性實施例中，磷脂的重量%相對於組合物係約至約0.01%至等於或小於約0.1。

【0035】 在一實施例中，醫藥組合物進一步包含約0.001重量%至約1重量%的 $\beta$ -胡蘿蔔素。在另一實施例中， $\beta$ -胡蘿蔔素的重量%相對於組合物係等於或小於約0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1或其間以0.001%為單位的任何值或值的範圍(例如，約0.001至約0.01%)。

【0036】 微胞的直徑可為大於或等於約1nm，像是例如，約1.5nm、約2nm、約2.5nm、約3nm及約3.5nm。微胞的直徑可為小於或等於約10nm，像是例如，約9.5nm、約9nm、及約8nm。在一實施例中，微胞的直徑為約3.5nm、約為5nm或約7.5nm。

【0037】 與在本發明的乳糜微粒中的類胡蘿蔔素的總量相比較，在微胞中的類胡蘿蔔素的總量會減少。在一例示性實施例中，約0.001至約1重量%的醫藥組合物是茄玉紅。在一例示性實施例中，茄玉紅的重量%相對於組合物係等於或小於約0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1或其間以0.001%為單位的任何值或值的範圍(例如，0.035%，約0.022%等)。在另一例示性實施例中，茄玉紅的重量%相對於組合物為約0.035。

【0038】 在一例示性實施例中，約0.001至約1重量百分比的組合物為八氫茄玉紅。在例示性實施例中，八氫茄玉紅的重量%相對於組合物係等於或小於約0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1，或其間以0.0001%為單位的任何值或值的範圍(例如，0.0027%，約0.0053%等)。在另一例示性實施例中，八氫茄玉紅的重量%相對於組合物為約0.0035。

【0039】 在一例示性實施例中，約0.001至約1重量%的組合物是六氫茄玉紅。在例示性實施例中，組合物的六氫茄玉紅的重量%係等於或小於約0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1，或其間以0.0001%為單位的任何值或值的範圍(例如，0.0047%，約0.0483%等)。在另一例示性實施例中，組合物的六氫茄玉紅的重量%為約0.003。

【0040】 在一例示性實施例中，茄玉紅：八氫茄玉紅：六氫茄玉紅相對於醫藥組合物的重量比例為約0.02-0.05：0.002-0.005：0.002-0.005。在另一例示性實施例中，茄玉紅：八氫茄玉紅：六氫茄玉紅相對於醫藥組合物的重量比例為約0.036：0.0036：0.0036。

【0041】 醫藥組合物可構成為適合於所選投藥的模式任何形式。較佳地，包含一或多個微胞的醫藥組合物被配製用於靜脈內投藥。投藥的其他醫學上可接受的途徑包含口服、皮下、肌肉內、經皮、經直腸或吸入等。

【0042】 醫藥組合物可以單劑量治療或以多劑量治療，按時間表、或在適合於被治療之疾病、接受者的狀況及投藥途徑的時間週期期間投藥。所需的劑量可便利地以單一劑量呈現，或作為以適當的間隔投藥的分劑量，例如，每天兩個、三個、四個或更多個子劑量。子劑量本身可進一步分割，例如，分割成鬆散地隔開投藥的若干個離散量。

【0043】 醫藥組合物或類胡蘿蔔素的劑量可藉由本領域具有通常知識者根據實施例而判定。單位劑量或多劑量的形式皆屬本發明之範圍，其各在某些臨床建置中提供優點。根據本發明，類胡蘿蔔素或醫藥組合物待施用的實際量可根據年齡、體重、待治療個體的狀況及其他合併症而變化，並取決於醫療專業人員的判斷力。

【0044】醫藥組合物被選擇性地消毒及/或凍乾。醫藥組合物可為凍乾粉末的形式，並在像是無菌水(sterile water)、鹽水或其他合適的用於注射的流體之水溶液中進一步稀釋或重構。在一實施例中，本文提供的醫藥組合物進一步包含至少一種冷凍保護劑，像是甘露醇(mannitol)、甘油、右旋糖(dextrose)、蔗糖、及/或海藻糖(trehalose)。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含至少一種藥學上可接受之載體或賦形劑、稀釋劑、載具、用於活性成分的介質、或其組合。在一實施例中，藥學上可接受的賦形劑為生育酚(tocopherol)。醫藥組合物的每一劑量，賦形劑或載體的重量，為約0.001mg至約50mg。在一實施例中，醫藥組合物的每一劑量，可接受的載體的重量，為約0.01mg至約30mg。在另一實施例中，醫藥組合物的每一劑量，可接受的載體的重量，為約0.1mg至約10mg。在又一實施例中，載體或賦形劑的重量%相對於醫藥組合物為約0.001至約5。在一例示性實施例中，載體或賦形劑的重量%相對於醫藥組合物係等於或小於約5、4、3、2、1或其間以0.001%為單位的任何值或值的範圍(例如，1.430%，0.012%，0.001%-0.5%)。

【0045】在一實施例中，在醫藥組合物中的茄玉紅的 $C_{max}$ 之範圍可為約0.24ug/mL至約3.8ug/mL，或約0.22ug/mL至約4.2ug/mL。在第二實施例中，在醫藥組合物中的茄玉紅的 $t_{max}$ 之範圍可為約1.8至約132分鐘，或約1.6至約145分鐘。在第三實施例中，在微胞的組成物中的茄玉紅的 $t_{1/2}$ 之範圍可為約520分鐘至約1560分鐘，或約460分鐘至約2080分鐘。

【0046】在一實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $C_{max}$ 之範圍可為約0.05ug/mL至約1.76ug/mL，或約0.04ug/mL至約1.95ug/mL。在

二實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $t_{\max}$ 之範圍可為約1.8分鐘至約66分鐘，或約1.5分鐘至約75分鐘。在第三實施例中，在醫藥組合物中的八氫茄玉紅的 $t_{1/2}$ 之範圍可為565分鐘至約1620分鐘，或約500分鐘至約1765分鐘。

【0047】 在一實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $C_{\max}$ 之範圍可為約0.11ug/mL至約3ug/mL，或約0.10ug/mL至約3.3ug/mL。在第二實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $t_{\max}$ 之範圍可為約1.8分鐘至約132分鐘，或約1.5分鐘至約145分鐘。在第三實施例中，在醫藥組合物中的六氫茄玉紅的 $t_{1/2}$ 之範圍可為約565分鐘至約2865分鐘，或從約500分鐘至約3130分鐘。

【0048】 下列實例進一步說明本發明。這些實例僅旨在為本發明的說明，而不解釋為限制性的。

#### 實例1：包含乳糜微粒及類胡蘿蔔素的醫藥組合物的製備

【0049】 本發明的一實施例係藉由以下步驟而製備：

- (1) 一種高黏度的類胡蘿蔔素混合物(MCS<sup>®</sup>，市售自健永生技股份有限公司，台灣)，包含15mg的茄玉紅(類胡蘿蔔素)、1.5mg的八氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)、1.25mg的六氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)、25mg的卵磷脂(磷脂)及1.5mg的植物固醇、5mg的生育酚、0.5mg的 $\beta$ -胡蘿蔔素，徹底地與300.25mg的大豆油(三酸甘油酯)混合。
- (2) 在步驟(1)中的混合物被超音波處理30分鐘，以得到低黏度的水/油(W/O)乳液(相較於MCS<sup>®</sup>類胡蘿蔔素混合物為低黏度)。

【0050】在步驟(2)中的醫藥組合物包含4.3重量%的茄玉紅(類胡蘿蔔素)、0.43重量%的八氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)、0.35重量%的六氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)、1.43重量%的生育酚、0.14重量%的 $\beta$ -胡蘿蔔素、0.43重量%的植物固醇、7.14重量%的卵磷脂(磷脂)、85.78重量%的大豆油(三酸甘油酯)。

【0051】然而，在步驟(2)中的黏的W/O乳液難以用於靜脈內及/或口服投藥。因此，在投入之前，此乳液被選擇性地溶解在含有0.6g卵磷脂(磷脂)的5.4mL去離子水中。

【0052】如藉由DLS所測定，水溶液中的乳糜微粒的平均尺寸為約131.5nm，具有0.053的多分散性(polydispersity)，而藉由TEM所拍攝的表面形態展現出，在乳糜微粒W/O乳液中的茄玉紅的封裝具有實質上為球形的形狀。當保存在4°C或25°C達3個月或在100°C加熱4小時時，當只顯示小幅的濃度變化時，對於乳糜微粒，觀察到了高穩定性的茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅。同樣地，當乳糜微粒儲存在pH 2.0、3.5、6.0、6.8及7.4達1、2、4、6、12或24小時時，保持了茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的穩定性。乳糜微粒中的茄玉紅的封裝效率評估為約80%。

#### 實例2：包含微胞及類胡蘿蔔素的醫藥組合物的製備

【0053】本發明的一實施例係藉由以下步驟而製備：

- (1) 50mg的高黏度的類胡蘿蔔素混合物，包含(a)2.2mg的茄玉紅(類胡蘿蔔素)，(b)0.21mg的八氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)，(c)0.18mg的六氫茄玉紅(類胡蘿蔔素)，(d)3.28mg的卵磷脂(磷脂)，(e)0.71mg的

生育酚，(f)0.07mg的 $\beta$ -胡蘿蔔素及(g)42.9mg的油，徹底地與600mg的Tween 80 (表面活性劑)在玻璃管中混合。攪拌混合物直到其變勻相。

(2)在步驟(1)中的混合物與5.4mL(相當於5.4g)的去離子水混合，並超音波處理30分鐘。

(3)在步驟(2)中的混合物在室溫下放置24小時，以得到微胞(O/W乳液)，其中茄玉紅的濃度為約0.37mg/mL。

**【0054】** 在步驟(3)中的醫藥組合物包含0.035重量%的茄玉紅、0.0035重量%的八氫茄玉紅、0.003重量%的六氫茄玉紅、0.012重量%的生育酚、0.0012重量%的 $\beta$ -胡蘿蔔素、0.0035重量%的植物固醇、0.06重量%的卵磷脂、89.27重量%的水、0.71重量%的油、9.9重量%的Tween80。

**【0055】** 基於DLS及TEM分析，微胞的平均尺寸為約7.5nm，具有球形形狀及透明的外觀。此外，具有0.033多分散性，粒徑分佈為狹窄的，這表明高度均勻的微乳液被成功地製備。貯存在4°C或25°C達3個月或在100°C加熱4小時的期間，顯示對於茄玉紅微胞的顆粒尺寸(7.0-7.5nm)及形狀只有小幅的差異，這表明此茄玉紅微乳液的高穩定性。而且，在相同的條件下儲存或加熱的期間，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的平均值範圍分別為0.34-0.38mg/mL、0.03-0.04mg/mL及0.03-0.04mg/mL。同樣地，當微胞貯存在pH 2.0、3.5、6.0、6.8及7.4達1、2、4、6、12或24小時時，發現茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的濃度只有小幅的變化。微胞中的茄玉紅的封裝效率測定為約78%。

### 實例3：醫藥(Pharmaceutical)及醫藥組合物的藥物動力學研究

【0056】實例1中製備的醫藥組合物及實例2中製備的醫藥組合物的藥物動力學性質係在雄性史—道二氏大鼠(Sprague-Dawley rat)中評估。

【0057】共24隻大鼠(所有大鼠中的每隻具有約280g的體重)分成兩組，每組有12隻，一組接受口服給藥(灌食法(gavage))，而另一組接受靜脈內(第4路徑(i.v.))注射。在這項研究中，不包含單獨茄玉紅的治療，因為茄玉紅幾乎不溶於水，使得難以用於口服給藥或靜脈內注射。

【0058】實例1中的醫藥組合物，及實例2中的醫藥組合物係經由灌食法及靜脈內(第4路徑)注射而投藥。等效量的1.43mg/kg的茄玉紅係藉由第4途徑(十分之一的口服劑量)而給定，而等效量的14.3mg/kg的茄玉紅係口服地給藥。這些劑量係基於幾個預先實驗而選定，表明茄紅素(lycopene)吸收的飽和可發生在高於14.3mg/kg體重(14.3mg/kg BW)的劑量。

【0059】血液樣品係在以下時間間隔經由大鼠的尾靜脈收集：在施用組合物之後的2分鐘、5分鐘、10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、24小時、48小時及72小時。

【0060】藥物動力學的研究係藉由非分室體模式(non-compartmental model)，使用威諾林(WinNonlin)軟體系統(發賽公司，山景城，加州，美國(Pharsight Co, Mountain View, CA, USA))進行。使用藥物濃度-時間曲線下面積(AUC)以確定達到體循環之所有反-茄玉紅、順-茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的總量。一些其他動力學參數像是 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、及 $t_{1/2}$ 也被測定。反-茄玉紅、順-茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的絕對生物利用度係使用下列公式計算：

$$(AUC_{\infty})_{Po} / Do_{Po} \text{ (藉由灌食的劑量)}$$

$$\text{絕對生物利用度}(\%) = \frac{\text{藉由灌食的劑量}}{\text{藉由靜脈內的劑量}} \times 100\%$$

$$(AUC_{\infty})_{iv} / Do_{iv} \text{ (藉由靜脈內的劑量)}$$

【0061】所有數據係使用統計分析軟體 (Statistical Analysis Software, SAS) 進行變異數分析及鄧肯多重範圍試驗 (Duncan's multiple range test)，統計顯著性， $P < 0.05$ 。

【0062】表1顯示在實例1(乳糜微粒)及實例2(微胞)中所製備的醫藥組合物的藥物動力學。

表1

途徑	組合物	成分	藥物動力學			
			$T_{max}$ (分鐘)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_{1/2}$ (分鐘)	AUC (分鐘 $\mu\text{g/ml}$ )
靜脈內 (1.43 mg/kg 體重)	微胞	茄玉紅	2.0±0.5	3.5±0.8	577±63	733±84
		八氫茄玉紅	2.0±0.4	1.6±0.3	630±85	488±67
		六氫茄玉紅	2.0±0.3	2.7±0.6	630±78	651±74
	乳糜 微粒	茄玉紅	2.0±0.03	0.45±0.06	2310±246	530±49
		八氫茄玉紅	2.0±0.6	0.27±0.05	1732±198	177±58
		六氫茄玉紅	2.0±0.4	0.28±0.03	1732±216	107±36
口服 (14.3 mg/kg 體重)	微胞	茄玉紅	120±19	0.27±0.03	1732±198	496±57
		八氫茄玉紅	60±12	0.06±0.01	1470±126	209±24
		六氫茄玉紅	120±18	0.13±0.02	2605±354	204±28
	乳糜	茄玉紅	240±30	0.18±0.04	2018±326	503±68
		八氫茄玉紅	120±18	0.06±0.03	985±143	166±23

	微粒	六氫茄玉紅	240±26	0.09±0.05	1386±196	76±15
--	----	-------	--------	-----------	----------	-------

【0063】 在一例示性實施例中，乳糜微粒茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約450至580分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在另一例示性實施例中，乳糜微粒八氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約150至200分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又一例示性實施例中，乳糜微粒六氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約65至120分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又另一例示性實施例中，微胞茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約450至800分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又另一例示性實施例中，微胞八氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約180至540分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在又另一例示性實施例中，微胞六氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為約180至720分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【0064】 口服投藥之醫藥組合物的生物利用度係顯示於表2中。

表2

途徑	組合物	成分	生物利用度%
口服 (14.3 mg/kg 體 重)	微胞	茄玉紅	6.8
		八氫茄玉紅	4.3
		六氫茄玉紅	3.1
	乳糜微粒	茄玉紅	9.5
		八氫茄玉紅	9.4
		六氫茄玉紅	7.1

【0065】 參照表1，在微胞組合物口服給藥後的120、60及120分鐘，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的峰值血漿濃度( $C_{\text{max}}$ ,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )為0.27、0.06及0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在乳糜微粒組合物的口服給藥後240、120及240分鐘，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的 $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )為0.18、0.06及0.09。由於微胞較小的顆粒尺寸，微胞組合物相較於乳糜微粒組合物，達到 $C_{\text{max}}$ 所花費的時間較短。

【0066】對於口服地投藥之微胞組合物，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的AUC(分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )為496、209及204，而對於口服地投藥之乳糜微粒組合物，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的AUC(分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )為503、166及76。

【0067】在微胞組合物的靜脈內給藥後2、2及2分鐘，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的 $C_{\text{max}}$ 為3.5、1.6及2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在乳糜微粒組合物靜脈內給藥後的2、2及2分鐘，茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的 $C_{\text{max}}$ 分別為0.45、0.27及0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。由於微胞的較小平均顆粒尺寸，靜脈內投藥的微胞組合物的茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的 $C_{\text{max}}$ ，係7.8倍、5.9倍及9.6倍地高於靜脈內投藥的乳糜微粒組合物。

【0068】相似地，相較於靜脈內投藥的乳糜微粒組合物，靜脈內投藥的微胞組合物的茄玉紅、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的AUC(分鐘 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )較高(分別高出203、311及544)。

【0069】表2顯示，口服地投藥的微胞組合物之茄玉紅(包含茄玉紅的所有反式及順式異構體)、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的口服生物利用度分別為6.8、4.3及3.1%，而口服地投藥的乳糜微粒組合物之茄玉紅(包含茄玉紅的所有反式及順式異構體)、八氫茄玉紅及六氫茄玉紅的生物利用度係分別為9.5、9.4及7.1%。相較於微胞組合物，乳糜微粒組合物提供較高的類胡蘿蔔素之生物利用度。不受限於任何特定的理論，據信在消化及吸收期間，乳糜微粒對於類胡蘿蔔素提供較佳的保護，藉由較厚外層的乳糜微粒所證明。在微胞中及在乳糜微粒中的茄玉紅的生物利用度均高於非封裝的茄玉紅。(1.85%，參見費薩爾等人「茄玉紅在大鼠中的生物利用度：淋巴

運輸的作用」。製藥及藥理期刊，2010年3月62(3)：323-31((Faisal et al “Bioavailability of solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31)))。

【0070】每個專利、專利申請案及在本文中所引用或敘述的出版物的公開內容之全部內容係於此併入作為參考。

【0071】本領域中具有通常知識者將理解到，可對本發明的較佳實施例進行許多變化及修改，且可進行這些變化及修改而不脫離本發明的精神。因此，其旨在使所附的申請專利範圍覆蓋落入本發明的真實精神及範疇內之所有這樣的等效變異。

#### 【符號說明】

【0072】無



【發明摘要】

108. 5. 24  
年 月 日修正頁(本)

【中文發明名稱】類胡蘿蔔素的醫藥組合物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF  
CAROTENOID

【中文】

本發明提供包含乳糜微粒及類胡蘿蔔素的醫藥組合物。本發明亦提供包含微胞及類胡蘿蔔素、懸浮在水性溶液並適用於靜脈內給藥的醫藥組合物。醫藥組合物的類胡蘿蔔素的生物利用度相對於自由態類胡蘿蔔素的生物利用度更高。

【英文】

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising a chylomicron and a carotenoid. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a micelle and a carotenoid, suspended in an aqueous solution and suitable for intravenous administration. The bioavailability of the carotenoid of the pharmaceutical composition is higher relative to the bioavailability of free carotenoid.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

108年5月24日  
修正本  
補充

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組合物，包含：

(a)一乳糜微粒，包含三酸甘油酯、磷脂及植物固醇的一混合物，其特徵在於，75至95重量%的該醫藥組合物是三酸甘油酯，0.1至15重量%的該醫藥組合物是磷脂，0.1至3重量%的該醫藥組合物是植物固醇；以及

(b)類胡蘿蔔素。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之0.1至1.5重量%的是植物固醇。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其進一步包含一藥學上可接受之載體或一藥學上可接受之賦形劑。

【第4項】 如申請專利範圍第3項所述之醫藥組合物，其中該藥學上可接受之賦形劑為生育酚。

【第5項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中三酸甘油酯係選自大豆油、南瓜籽油、亞麻籽油、葡萄籽油、橄欖油、葵花籽油及其組合。

【第6項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中磷脂係選自卵磷脂及磷脂醯膽鹼。

【第7項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中類胡蘿蔔素為胡蘿蔔素。

【第8項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組合物，其中類胡蘿蔔素係選自茄玉紅、八氫茄玉紅、六氫茄玉紅及其組合。

【第9項】 如申請專利範圍第8項所述之醫藥組合物，其中1-10重量%的

醫藥組合物是茄玉紅，0.1-1.5 重量%的醫藥組合物是八氫茄玉紅，0.1-1.5 重量%的醫藥組合物是六氫茄玉紅。

【第10項】如申請專利範圍第 9 項所述之醫藥組合物，其中 4-5 重量%的醫藥組合物是茄玉紅，0.1-1 重量%的醫藥組合物是八氫茄玉紅，0.1-1 重量%的醫藥組合物是六氫茄玉紅。

【第11項】如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中該乳糜微粒的直徑為 75 至 450nm。

【第12項】如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組合物，其中茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為 450 至 580 分鐘  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【第13項】如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組合物，其中八氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為 150 至 200 分鐘  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【第14項】如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組合物，其中六氫茄玉紅的藥物濃度-時間曲線下面積為 65 至 120 分鐘  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【第15項】如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中該類胡蘿蔔素是封裝在該乳糜微粒中。