



(21) 申請案號：105137833

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 18 日

(51) Int. Cl. :

*A61K9/46 (2006.01)**A61K9/30 (2006.01)**A61K9/56 (2006.01)**A61K47/08 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/20 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K31/12 (2006.01)**A61K31/282 (2006.01)**A61K31/704 (2006.01)*

(71) 申請人：國立清華大學 (中華民國) NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY (TW)

新竹市光復路二段 101 號

(72) 發明人：宋信文 SUNG, HSING-WEN (TW)；林柏諺 LIN, PO-YEN (TW)；莊爾元 CHUANG, ER-YUAN (TW)；江慶華 CHIANG, CHING-HUA (TW)

(74) 代理人：蔡朝安

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 16 頁

(54) 名稱

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) 摘要

本發明提供一種醫藥組合物，其包含疏水性活性成分、界面活性劑，其具有疏水端及親水端；酸性成分；以及起泡劑。其中，酸性成分與起泡劑溶於水後反應產生二氧化碳氣體，界面活性劑之疏水端包圍二氧化碳氣體，而疏水性活性成分附著於界面活性劑之疏水端上。

The present invention provides a pharmaceutical composition, comprising: a hydrophobic active ingredient, a surfactant having hydrophobic end and hydrophilic end; an acidic component and an effervescent ingredient. Wherein, acidic component reacts with effervescent ingredient in water to generate carbon dioxide, the hydrophobic end of the surfactant surround carbon dioxide, and the hydrophobic active ingredient attaches to the hydrophobic end of the surfactant.

指定代表圖：

液體與空氣界面

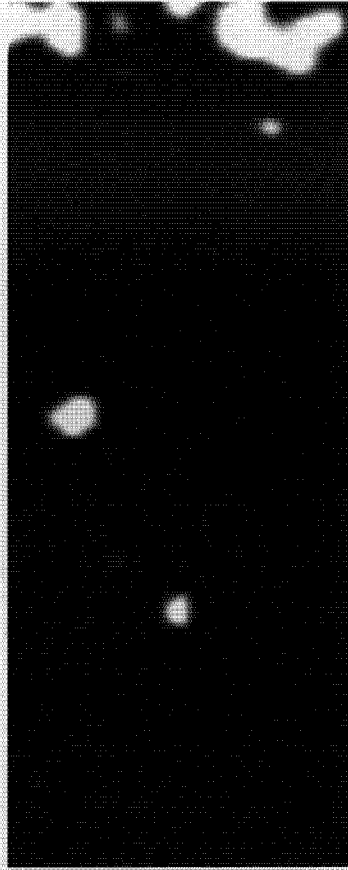


圖 1

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】醫藥組合物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITION

### 【技術領域】

【0001】本發明係關於一種醫藥組合物，特別是有關於一種用於傳遞疏水性活性成分的醫藥組合物。

### 【先前技術】

【0002】目前常見的許多疏水性藥物，例如：薑黃素(Curcumin)、紫杉醇(Paclitaxel)、阿黴素(Doxorubicin)等，雖然在實驗上證實具有良好的治療效果，但因其疏水特性導致在製程中不易均勻混合，或在藥物崩解於胃腸時難以分散、造成沉澱而難以被生物吸收，因而會有生物可利用度低的問題，故可能影響藥物療效或產生其他的副作用而無法廣泛應用於臨床上或進一步的開發。因此，一般而言疏水性藥物常使用的給藥方式為靜脈注射，而近年來為改善侵入性治療所帶來的不便，開發適合的藥物載體而用於製備疏水性藥物的口服劑型已為目前的研究趨勢。

【0003】常見口服劑型藥物載體包含微脂體、以幾丁聚糖(Chitosan)與聚麩胺酸( $\gamma$ -PGA)所構成之奈米微粒載體等。以後者為例，幾丁聚糖(Chitosan)與聚麩胺酸( $\gamma$ -PGA)載體系統具有良好的胃酸耐受性，並可在小腸中溶解釋放包覆於其中的有效成分，然而其製程十分繁複，必須先將藥物以特殊製程進行混合乾燥後，再包覆於明膠膠囊中，此恐造成實務面上量產的困難；再者，膠囊在小腸

中的溶解情況常不完全並難以控制，易影響藥效。因此，若能提供改善上述傳統藥物載體的新型疏水性藥物的口服劑型應可造福相關藥物的用藥者。

### 【發明內容】

【0004】本發明之目的在於提供一種醫藥組合物，其包含疏水性活性成分、界面活性劑，其具有疏水端及親水端；酸性成分；以及起泡劑。其中，酸性成分與起泡劑溶於水後反應產生二氧化碳，界面活性劑之疏水端包圍二氧化碳，而疏水性活性成分附著於界面活性劑之疏水端上。

【0005】較佳的，界面活性劑可包含陰離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、兩性子界面活性劑或非離子界面活性劑。

【0006】較佳的，界面活性劑可包含月桂硫酸鈉、單油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐或十二烷基苯磺酸鈉。

【0007】較佳的，起泡劑可包含碳酸鹽或碳酸氫鹽。

【0008】較佳的，酸性成分可包含二亞乙基三胺五乙酸二酐 (diethylenetriaminepentaacetic dianhydride, DTPA anhydride)、酸酐 (Organic acid anhydride)、檸檬酸 (Citric acid)、或癸酸 (Decanoic acid)。

【0009】較佳的，疏水性活性成分可包含薑黃素 (Curcumin)、紫杉醇 (Paclitaxel)、或阿黴素 (Doxorubicin)。

【0010】較佳的，醫藥組合物可為錠劑或膠囊。

【0011】較佳的，本發明之醫藥組合物可更包含腸衣層以包覆錠劑或膠囊。

【0012】較佳的，腸衣層之成份可包含(甲基)丙烯酸共聚物、羥丙基纖維素酞酸酯、羥丙基纖維素乙酸酯、羥丙基纖維素琥珀酸酯或羧甲基乙基纖維素。

【0013】以下藉由具體實施例配合所附的圖式詳加說明，當更容易瞭解本發明之目的、技術內容、特點及其所達成之功效。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0014】

圖1為本發明之醫藥組合物於水中反應的超音波影像。

圖2A為使用共軛焦顯微鏡所拍攝之本發明之醫藥組合物於水中反應的螢光影像。

圖2B為本發明之醫藥組合物於水中所產生的結構示意圖。

圖3A為使用共軛焦顯微鏡所拍攝之本發明之醫藥組合物於水與空氣介面間反應的螢光影像。

圖3B為本發明之醫藥組合物於水與空氣介面間所產生的結構示意圖。

圖4為不同劑型的疏水性成分之藥物釋放實驗數據。

圖5為不同劑型的疏水性成分於生物體內組織的分佈結果。

### 【實施方式】

【0015】以下將詳述本發明之各實施例，並配合圖式作為例示。除了這些詳細說明之外，本發明亦可廣泛地施行於其它的實施例中，任何所述實施例的輕易替代、修改、等效變化都包含在本發明之範圍內，並以申請專利範圍為準。在說明書的描述中，為了使讀者對本發明有較完整的瞭解，提供了許多特定細節；

然而，本發明可能在省略部分或全部特定細節的前提下，仍可實施。此外，眾所周知的步驟或元件並未描述於細節中，以避免對本發明形成不必要之限制。圖式中相同或類似之元件將以相同或類似符號來表示。特別注意的是，圖式僅為示意之用，並非代表元件實際之尺寸或數量，有些細節可能未完全繪出，以求圖式之簡潔。

【0016】本發明提供一種醫藥組合物，其包含疏水性活性成分；界面活性劑，其具有疏水端及親水端；酸性成分；以及起泡劑。其中，界面活性劑可包含陰離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、兩性界面活性劑或非離子界面活性劑；較佳的，界面活性劑可包含月桂硫酸鈉、單油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐或十二烷基苯磺酸鈉。起泡劑可包含碳酸鹽或碳酸氫鹽。酸性成分可包括有機酸或無機酸。舉例而言，酸性成分可選自酒石酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、琥珀酸、乳酸、抗壞血酸、氨基酸、羥基乙酸、己二酸、硼酸、酒石酸氫鉀、二亞乙基三胺五乙酸二酐及其酸酐的其中之一或其組合。有機酸可包含酸酐，包含但不限於檸檬酸酐、琥珀酸酐、枸橼酸酐、或其它適宜的有機酸酐。

【0017】請參閱圖1、圖2A、圖2B、圖3A及圖3B，本發明之醫藥組合物溶於水中時，酸性成分可在水中解離為酸，接著與起泡劑反應後產生二氧化碳氣體，因此使界面活性劑之疏水端102包圍二氧化碳30作為氣體核心，而疏水性活性成分20附著於界面活性劑之疏水端102上以形成如圖2A及圖2B之單層氣泡結構。而當上述圖2A及圖2B之氣泡型態接近水面時，亦即，水與空氣的交界面時，則界面活性劑之親水端101會與上述單層氣泡結構的親水端101彼此靠近並相互吸引，此外，疏水性活性成分20亦會附著於界面活性劑之疏水端102上因而形成如圖3A及圖3B之雙層氣泡結構。

【0018】本發明之醫藥組合物可依需求製備為錠劑、膠囊或其他形式的口服劑型，且可更包含腸衣層以塗佈包覆在錠劑、膠囊或其他形式的口服劑型外。腸衣層之成份可包含(甲基)丙烯酸共聚物、羥丙基纖維素酞酸酯、羥丙基纖維素乙酸酯、羥丙基纖維素琥珀酸酯或羧甲基乙基纖維素。藉由腸衣層的塗佈，當本發明之醫藥組合物在被生物體口服之後進入胃中時可躲避胃酸的破壞，接著進入到小腸時才透過腸衣層的溶解而使水分和酸性成分作用產生酸性環境，詳言之，酸性成分可以在小腸的中性環境中產生局部為酸的環境以使起泡劑產生二氧化碳氣體，進而形成如上述圖1~圖3B的結構。

【0019】需注意的是，本發明所請之醫藥組合物亦可依需求包含醫藥上可接受的賦形劑、載劑、稀釋液、香料、增甜劑、防腐劑、抗氧化劑、潤濕劑、緩衝劑、釋放控制成分、染料、黏著劑、懸浮劑、分散劑、著色劑、崩散劑、成膜劑、潤滑劑、塑化劑、食用油或上述之二或多種的任何組合。

【0020】本發明之醫藥組合物是用於疏水性活性成分於生物體內的傳遞，由於疏水性活性成分的疏水特性，故其在生物體內難以均勻分散，因此不易被生物體吸收而造成生物可利用性低的問題。在一實施例中，疏水性活性成分可包含薑黃素(Curcumin)、紫杉醇(Paclitaxel)、阿黴素(Doxorubicin)、或其他具有難溶於水特性的活性成分。

【0021】針對改善低溶解度、高毒性或不安定藥物的體內傳輸，增加藥物傳輸到標靶組織，提升大分子藥物進入細胞內的效率，一直以來都是藥物研發的焦點。其中許多抗癌藥物、愛滋病用藥、免疫治療用藥含多環化合物的化學結構(bulky polycyclic compounds)，因此具水溶性低的疏水特性。此類藥物的疏水性雖然某種程度上能夠幫助藥物通過脂雙層細胞膜而增加進入細胞內的效率，並增

加藥物在特定細胞受器的專一性。但其在治療應用上常遭遇許多困難：例如口服給藥途徑方面，疏水性藥物通常有較低的吸收和生物利用度(bioavailability)；在靜脈給藥時，此類疏水性藥物不易分散，導致血管以及呼吸道的栓塞。此外，藥物不易分散亦導致高濃度的沉積區域，容易造成身體局部毒性，阻礙藥物進入血液循環而被吸收，生物利用度差。

【0022】有鑒於上述疏水性藥物的發展所面臨的問題，本發明之目的就是在於提供一種可有效地傳遞疏水性活性成分的醫藥組合物，以下，將藉由藥物釋放實驗及動物實驗來詳細說明，需注意的是，下列實施例將以薑黃素(Curcumin)作為疏水性活性成分的範例，說明本發明之醫藥組合物之生物可利用性。

【0023】請參閱圖4，其是不同劑型的藥物體外釋放實驗，在本實驗中，實施例為本發明所請之含有薑黃素(curcumin)的醫藥組合物，對照組1為無添加物的游離型(free form)薑黃素，而對照組2為添加有碳酸氫鈉(SBC)的游離型薑黃素，其中，實施例及各對照組皆製備為膠囊型態。將各組別的膠囊放置在透析袋(MWCO 100 kDa)中，並以模擬生理環境的pH buffer 作為透析液，放置於37°C 恆溫振盪水浴槽中，持續震盪。接著，在固定時間點取出透析液，藉由HPLC 量測此氣泡載體在不同pH 值環境下，釋放藥物的情形。由圖4可了解，在實驗進行2小時的時候，本發明所請之醫藥組合物釋放的比例明顯的高於其他對照組，顯見本發明所請之醫藥組合物的釋放效率佳。

【0024】請參閱圖5，其為不同劑型的疏水性成分於生物體內組織的分佈結果，其中，動物活體影像分析系統造影是使用雄性Wistar 品系大鼠(體重約300 - 350 公克)，進行動物IVIS 活體造影實驗。在本試驗中，實施例為以以餵食針將本發明所請之含有薑黃素(curcumin)的醫藥組合物以口服投遞的方式灌入

大鼠胃中，對照組1為將游離型之薑黃素(*free-form curcumin*) 以皮下注射的方式提供至大鼠體內，而對照組2為以餵食針將游離型之薑黃素(*free-form curcumin*) 以口服投遞的方式灌入大鼠胃中。受試大鼠在持續藥物吸收2-4小時之後以二氧化碳氣體犧牲，取出新鮮軟組織(心臟、肺臟、肝臟、胰臟、腎臟)，清洗後固定於適當造影床位置，以IVIS 進行即時影像的擷取，最後依一般實驗動物屍體相關規定再行清運處置。影像重組分析口服多功能微粒之活體分佈研究由動物IVIS 活體造影實驗所獲得的原始資料，將利用影像重組軟體進行影像重組及分析。並利用IVIS 光子影像協助組織器官之定位，以人工的方式對主要攝取器官/組織圈選ROI 進行量化分析。最終獲得各器官/組織的攝取百分比，並藉以同步獲得*curcumin* 之藥物動力學分佈。

【0025】 由圖5可了解，相較於對照組1(以傳統皮下注射方式給予藥物)、及對照組2(以口服方式給予游離形式藥物)，以口服投遞本發明之醫藥組合物可發現在大鼠肝臟、胰臟、腎臟皆表現較高的攝取百分比，顯示使用本發明所請之醫藥組合物具有良好的生物可利用性。

【0026】 由上述可了解，本發明所請之醫藥組合物溶於水中時可先產生包含疏水性活性成分的單層氣泡結構，接著在靠近水與空氣界面時可形成包含疏水性活性成分的雙層氣泡結構。上述氣泡結構可有效地將疏水性活性成分傳輸至生物體的攝取器官或組織，且其於生物體內的藥物釋放效率也優於傳統劑型，具有良好的生物可利用性，故本發明所請之醫藥組合物可突破傳統疏水性藥物的限制，提供不同劑型的研發方向。

【0027】 以上所述之實施例僅是為說明本發明之技術思想及特點，其目的在使熟習此項技藝之人士能夠瞭解本發明之內容並據以實施，當不能以之限定

本發明之專利範圍，即大凡依本發明所揭示之精神所作之均等變化或修飾，仍應涵蓋在本發明之專利範圍內。

【符號說明】

【0028】

101	親水端
102	疏水端
20	疏水性活性成分
31	二氧化碳



201818926

## 【發明摘要】

申請日: 105.11.18

IPC分類:

A61K 9/46, 9/30, 9/56 (2006.01)

A61K 47/68, 47/14, 47/30, 47/34 (2006.01)

A61K 31/2, 31/282, 31/764 (2006.01)

【中文發明名稱】醫藥組合物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITION

## 【中文】

本發明提供一種醫藥組合物，其包含疏水性活性成分、界面活性劑，其具有疏水端及親水端；酸性成分；以及起泡劑。其中，酸性成分與起泡劑溶於水後反應產生二氧化碳氣體，界面活性劑之疏水端包圍二氧化碳氣體，而疏水性活性成分附著於界面活性劑之疏水端上。

## 【英文】

The present invention provides a pharmaceutical composition, comprising: a hydrophobic active ingredient, a surfactant having hydrophobic end and hydrophilic end; an acidic component and an effervescent ingredient. Wherein, acidic component reacts with effervescent ingredient in water to generate carbon dioxide, the hydrophobic end of the surfactant surround carbon dioxide, and the hydrophobic active ingredient attaches to the hydrophobic end of the surfactant.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組合物，其包含：

一疏水性活性成分；

一界面活性劑，其具有一疏水端及一親水端；

一酸性成分；以及

一起泡劑；

其中，該酸性成分與該起泡劑溶於水後反應產生二氧化碳，該界面活性劑之疏水端包圍二氧化碳，而該疏水性活性成分附著於該界面活性劑之該疏水端上。

【第2項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該界面活性劑包含陰離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、兩性子界面活性劑或非離子界面活性劑。

【第3項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該界面活性劑包含月桂硫酸鈉、單油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐或十二烷基苯磺酸鈉。

【第4項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該起泡劑包含碳酸鹽或碳酸氫鹽。

【第5項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該酸性成分包含二亞乙基三胺五乙酸二酐(diethylenetriaminepentaacetic dianhydride, DTPA anhydride)、酸酐(Organic acid anhydride)、檸檬酸(Citric acid)、或癸酸(Decanoic acid)。

【第6項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該疏水性活性成分包含薑黃素(Curcumin)、紫杉醇(Paclitaxel)、或阿黴素(Doxorubicin)。

【第7項】 如請求項1所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為一錠劑或一膠囊。

【第8項】 如請求項7所述之醫藥組合物，更包含一腸衣層，該腸衣層包覆該錠劑或該膠囊。

【第9項】 如請求項8所述之醫藥組合物，其中該腸衣層之成份包含(甲基)丙烯酸共聚物、羥丙基纖維素酞酸酯、羥丙基纖維素乙酸酯、羥丙基纖維素琥珀酸酯或羧甲基乙基纖維素。