【發明說明書】

【中文發明名稱】

增強藥物、補給品及攝取物質之生物可利用性的組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR ENHANCING BIOAVAILABILITY OF PHARMACEUTICALS, SUPPLEMENTS AND INGESTED SUBSTANCES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】一般而言，生物可利用性可指物質達至及進入活有機體之所需主體系統之速率及程度，且可於其中有效。具體而言，藥理學之上下文中的生物可利用性為藥品達至作用部位之速率及程度的量測值。在營養之領域中，食品及膳食補給品之生物可利用性可定義為能夠由身體吸收之投與物質(或攝取物質)的比例且該投與物質接著可供使用或儲存於體內。此外，生物可利用性亦可為來自環境之特定物質藉由進入活有機體的量測值。

【0002】物質之生物可利用性可對其活有機體之有用性起重要作用，且可基於多種因素變化。舉例而言，攝取物質之生物可利用性可受物質溶解度、上皮對物質之排斥反應或物質穿進腸胃(GI)道層之速度影響。低溶解度之物質可能不具有足夠滯留時間，此係由於其不能穿透細胞或腸胃道細胞間之緊密連接點。因此，大部分，若非所有物質均自身體釋放，未經吸收且未經使用。

【0003】除溶解度以外，物質之排斥反應亦為影響生物可利用性的

另一因素。舉例而言，多種物質可受P-醣蛋白1(將外來物質泵送出細胞之細胞膜蛋白)排斥。更正式地，其為具有廣泛基質特異性之ATP依賴型流出泵。儘管認為此泵已發展為與有害物質相抵之防衛機制，但當設法將外來但合乎需要之物質引入至體內時，可在多數情況下充當障礙物。其廣泛分佈且表現於多種器官細胞中，包括腸上皮，其中該泵將例如異生物質泵送回至腸腔中；在肝細胞中，其中該泵將物質泵送至膽管中；在腎近端小管細胞中，其中該泵將物質泵送至導尿管中；及在構成血腦障壁及血睪障壁之毛細管內皮細胞中，其中該泵將物質泵送回至毛細管中。

【0004】 藥物、補給品及營養為引導健康生活之重要態樣；然而，某些必須向個體投與之健康促進物質之劑量或量通常比實際需要以具有所需效果的大得多。此係因為演化障礙物阻礙特定化合物及養分之生物可利用性到達所需作用部位，例如通過上皮細胞及通過血腦障壁。

【0005】 因此，需要能夠增強大範圍向個體投與之藥物、補給品、養分及其他健康促進物質之生物可利用性的組合物及方法。

【發明內容】

【0006】 本發明提供用於改良藥物、補給品、養分及/或其他健康促進物質之生物可利用性的原料及方法。詳言之，本發明提供包含供用於增強健康促進物質之生物可利用性之微生物生長副產物的佐劑組合物。有利地，本發明之基於微生物的產物及方法對人體無害且有成本效益。

【0007】 在某些特定實施例中，本發明提供使用微生物生長副產物，藉由例如抑制P-醣蛋白及/或調節原本會減少特定物質滲透至例如個體之上皮細胞中及/或滲透穿過血腦障壁(BBB)之其他物理障壁機制而增強健康促進物質之生物可利用性的方法。

【0008】 在一項實施例中，提供佐劑組合物以增強健康促進化合物之生物可利用性，其中該等佐劑組合物包含治療有效量之一或多種生物界面活性劑。

【0009】 生物界面活性劑為由降低兩種液體間或液體與固體間表面張力(或界面張力)之微生物產生的表面活性物質。所有生物界面活性劑均為兩親物。其由兩部分組成：極性(親水性)部分及非極性(疏水性)基團。由於其兩親媒性結構，生物界面活性劑增加疏水性水不溶物質之表面積、增加此類物質之水生物可利用性且改變細菌細胞表面特性。此外，生物界面活性劑聚積於界面且降低液體、固體及氣體分子間之表面及界面張力，由此導致呈溶液狀態之聚集微胞結構的形成。

【0010】 根據本發明之生物界面活性劑包括低分子量糖脂(例如，槐糖脂、鼠李糖脂、甘露糖基赤藻糖醇脂及海藻糖脂)、脂肽(例如，表面活性素(surfactin)、伊枯草菌素(iturin)、豐原素(fengycin)及地衣素(lichenysin))、黃素脂、磷脂及高分子量聚合物，諸如脂蛋白、脂多醣蛋白錯合物及多醣蛋白脂肪酸錯合物。在某些實施例中，一或多種生物界面活性劑經分離及/或經純化。

【0011】 一或多種生物界面活性劑可進一步包括以下之任一種或組合：生物界面活性劑之改質形式、衍生物、溶離份、同功異型物或次型，包括天然或人工改質之形式。不同異構體之用途或生物界面活性劑之形式為有益的，此係因為熟習此項技術者可依據其與特定健康促進化合物之交互作用調適佐劑組合物。亦即，生物界面活性劑之某些同功異型物由於例如化合物之化學結構可能對某些健康促進化合物更有效。

【0012】 較佳地，一或多種生物界面活性劑以臨界微胞濃度(CMC)

存在於本發明佐劑組合物中。

【0013】在一些實施例中，佐劑組合物進一步包含治療有效劑量之目標健康促進化合物，該目標健康促進化合物之生物可利用性有待增強。在此實施例中，可將佐劑組合物與健康化合物混合。或者，佐劑組合物可為與目標健康促進化合物獨立之組合物，其中該佐劑組合物意欲單獨向個體投與，但在時間上接近健康促進化合物。

【0014】健康促進化合物可為例如醫藥化合物、營養補給品或甚至簡單地水。在一項實施例中，本發明組合物經調配為可食用產品，諸如囊劑、丸劑或可飲用液體。在另一實施例中，本發明組合物經調配以經由注射、栓劑、吸入或任何其他投與模式投與。

【0015】在一項實施例中，本發明提供用於健康促進化合物之遞送系統，其中佐劑組合物之生物界面活性劑與囊封於其中之健康促進化合物形成脂質體或奈米囊劑。在一項實施例中，可包括額外生物聚合物以提供奈米囊劑之進一步結構。

【0016】此奈米囊劑遞送系統可藉由保護化合物不受血液成份(諸如原本會結合至化合物及/或降解化合物且阻止其到達目標部位之蛋白質及其他分子)影響而增強健康促進化合物之生物可利用性。奈米囊劑遞送系統可考慮原本會由腸胃道中待口服之酸或酶類分解的健康促進化合物，此係由於其產生與酸或酶類相抵之障壁。就此而言，遞送系統可包含腸溶包衣。此外，奈米囊劑遞送系統調配物考慮健康促進化合物之定時釋放，由此降低化合物在個體中之潛在毒性或潛在負副作用。

【0017】本發明進一步提供一種增強健康促進化合物之生物可利用性的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明的佐劑組合物

及向個體投與治療有效量之健康促進化合物。

【0018】 方法可進一步用於考慮原本會由腸胃道中之酸或酶類分解之健康促進化合物的口服。此外，方法可用於減少健康促進化合物之所需劑量，及降低化合物在個體中之潛在毒性或潛在負副作用。

【0019】 在較佳實施例中，佐劑組合物包含一或多種生物界面活性劑，包括任何改質形式、衍生物、溶離份、同功異型物或選自例如以下之生物界面活性劑的次型：槐糖脂、鼠李糖脂、甘露糖基赤藻糖醇脂、海藻糖脂、表面活性素、伊枯草菌素、豐原素及地衣素。健康促進化合物可與佐劑組合物同時投與或者在時間上接近投與佐劑組合物。

【0020】 健康促進化合物(或健康促進物質)包含意欲遞送至血液及/或淋巴循環以及組織及器官中，且最後達至個體身體中可對個體健康實現正影響之位點的任何一或多種分子。健康促進化合物之非限制性實例包括分類為以下之藥物及/或營養補給品：疼痛舒解劑、抗組織胺、抗病毒劑、抗癌及/或化學治療化合物、抗生素、抗菌劑、抗癲癇化合物、消炎化合物、疫苗、膽固醇降低化合物、抗抑鬱劑、維生素、礦物質、養分、水及多種他者。

【0021】 在一項實施例中，健康促進物質為可經口遞送健康促進物質，其尤其為經由初步吸收遞送至胃腸道或口腔(例如，藉助於舌下或口腔投與)黏膜中之任何一或多種分子。

【0022】 有利地，本發明之原料及方法可幫助改善個體之生活品質，該等個體患有特殊健康病況或已經健康(例如，一般無疾病或損傷)但簡單試圖增強其存在狀態。此外，本發明可用於減少需要考慮治療有效之某些藥物及/或補給品的劑量，由此降低成本及可由向個體投與其而產生

之潛在毒性及/或負副作用。

【實施方式】

【0023】 本發明提供用於改良藥物、補給品、養分及/或其他健康促進物質之生物可利用性的原料及方法。詳言之，本發明提供包含供用於增強健康促進物質之生物可利用性之微生物生長副產物的佐劑組合物。有利地，本發明之基於微生物的產物及方法對人體無害且有成本效益。

【0024】 本文進一步描述增強健康促進化合物之生物可利用性的方法，其利用微生物生長副產物以例如抑止P-醣蛋白及調節其他血漿蛋白及/或減少特定化合物滲透至個體之上皮細胞中及/或滲透穿過BBB之物理障壁機制。本發明亦提供用於降低健康促進化合物之需要該健康化合物在個體中治療有效之劑量的方法。

【0025】

所選擇之定義

如本文所使用，本發明組合物之上下文中的術語「佐劑」意謂可輔助、促進及/或增強投與該佐劑之物質之效果的輔助化合物。舉例而言，佐劑可與處方藥一起服用或包括於處方藥或補給品中以輔助活性成份、初始活性成份之效果，不管目的可為何(例如，治療疾病或增強體內器官或系統之功能)。

【0026】 如本文所使用，術語「個體」係指動物，諸如哺乳動物，需要或希望遞送由健康促進物質提供之益處。動物可為例如豬、馬、山羊、貓、小鼠、大鼠、狗、猿、魚、黑猩猩、紅毛猩猩、天竺鼠、倉鼠、奶牛、綿羊、鳥(例如，雞)以及任何其他脊椎動物或無脊椎動物。此等益處可包括(但不限於)治療健康病況、疾病或病症；預防健康病況、疾病或

病症；水合作用或再水合作用；對例如運動效能或體制控制之營養增強及/或補給；免疫保健；增強體內器官、組織或系統之功能；及/或簡單地愉悅。本發明之上下文中的較佳個體為人類，男性或女性。在一些實施例中，個體患有健康病況、疾病或病症，而在一些實施例中，個體處於良好健康狀態(亦即，無或疾病)，但希望增強健康及/或特殊、組織或身體系統之功能。個體可為任何年齡或發育階段，包括嬰兒、幼兒、青年、少年、成人及老年。

【0027】 如本文中所使用，使用術語「治療有效量」、「治療有效之劑量」、「有效量」及「有效劑量」係指當向個體投與時，能夠治療或改善個體之病況、疾病或病症或能夠向器官、組織或身體系統提供健康或功能之增強之或組合物的量或劑量。換言之，當向個體投與時，量為「治療有效的」。實際量將取決於多種因素而變化，該等因素包括(但不限於)正在治療或改善之特殊病況、疾病或病症；病況之嚴重程度；需要健康或功能之增強的特殊器官、組織或身體系統；患者之身材、年齡及健康病況；及投與途徑。

【0028】 如本文所使用，術語「治療」係指根除、減輕、改善或逆轉健康病況、疾病或病症之病徵或症狀至任何程度，且包括(但不需要)完全治癒病況、疾病或病症。治療可為治癒、改善或部分改善病症。「治療」亦可包括改善或增強病況或特徵，例如將體內特殊系統之功能提昇至健康或穩定狀態。

【0029】 如本文中所使用，「預防」健康病況、疾病或病症係指避免、延遲、預先阻止或最小化病況、疾病或病症之特殊病徵或症狀的發作。預防可能(但不需要絕對或完全)意謂病徵或症狀仍然可在稍後時間發

展。預防可包括減輕此類病況、疾病或病症發作之嚴重程度及/或抑制病況、疾病或病症進展為更嚴重的病況或病症。

【0030】 如本文中所使用，指代「基於微生物之組合物」意謂包含由於微生物或其他細胞培養物之生長而產生的組分的組合物。基於微生物之組合物可包含微生物自身或可自培養其之培養液中分離的微生物，且組合物包含殘餘細胞組分及/或微生物生長之副產物。較佳地，根據本發明之組合物已與微生物分離。微生物生長之副產物例如代謝物(例如，生物界面活性劑)、細胞膜組分、經表現蛋白及/或其他細胞組分。

【0031】 本發明進一步提供「基於微生物之產物」，其為待應用於實務中以達成所需結果之產物。基於微生物之產物可簡單地為自微生物培養製程收集之基於微生物的組合物。或者，基於微生物之產物可包含已添加之額外成份。此等額外成份可包括例如穩定劑、緩衝劑及/或適當載劑(例如，水或鹽溶液)。基於微生物之產物可包含基於微生物之組合物的混合物。基於微生物之產物亦可包含已經以一些方式處理之基於微生物的組合物的一或多種組分，該方式例如但不限於過濾、離心、裂解、乾燥、純化及類似者。

【0032】 如本文中所使用，「收集」係指自生長容器移除一些或所有基於微生物之組合物。

【0033】 如本文中所使用，「經分離之」或「經純化之」核酸分子、聚核苷酸、多肽、蛋白質或有機化合物(諸如小分子(例如，以下所描述之彼等))基本不含與其在本質上之其他化合物(諸如細胞原料)。在某些實施例中，經純化之化合物為所關注化合物之至少60重量%(乾重)。較佳地，製劑為所關注化合物之至少75重量%、更佳至少90重量%且最佳至少

99重量%。舉例而言，經純化之化合物為至少90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、98重量%、99重量%或100重量%(w/w)之所需化合物的一種。純度藉由任何適當標準方法量測，例如藉由管柱層析法、薄層層析法或高效液相層析(HPLC)分析。經純化或經分離之聚核苷酸(核糖核酸(RNA)或去氧核糖核酸(DNA))不含在其天然存在狀態下位於其側面之基因或序列。經純化或分離之多肽不含在天然存在狀態下位於其側面之胺基酸或序列。

【0034】「代謝物」係指由代謝(亦即，生長副產品)產生之任何物質或需要參與特殊代謝過程之物質。代謝物可為代謝中之起始原料(例如，葡萄糖)、中間產物(例如，乙醯基-CoA)或代謝之終點產物(例如，正丁醇)的有機化合物。代謝物之實例包括(但不限於)生物界面活性劑、酶類、酸、溶劑、氣體、醇、蛋白質、維生素、礦物質、微量元素、胺基酸及聚合物。

【0035】「調節」意謂更改(增加或減小)。此類更改藉由標準技術已知之方法偵測，諸如本文所述之彼等。

【0036】本文所提供之範圍應理解為範圍內所有值之簡寫。舉例而言，範圍1至20應理解為包括任何數字、數字之組合或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20組成之群組以及所有介於前述整數間的十進制值，諸如1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8及1.9。就子範圍而言，特別涵蓋自範圍之任一端點擴展的「嵌套子範圍」。舉例而言，例示性範圍1至50之嵌套子範圍可包含一個方向上的1至10、1至20、1至30及1至40，或另一方向上的50至40、50至30、50至20及50至10。

【0037】「減少」意謂負向更改至少1%、5%、10%、25%、50%、75%或100%。

【0038】「參考」意謂標準或對照病況。

【0039】如本文所使用，「生物膜」為複雜的微生物(諸如細菌)聚集體，其中細胞彼此黏附。生物膜中之細胞在生理學上與同一生物體之浮游細胞不同，其為可在液體介質中浮動或遊動之單細胞。

【0040】如本文所使用，「界面活性劑」係指降低兩種液體間或液體與固體間表面張力(或界面張力)之表面活性物質。界面活性劑充當清潔劑、濕潤劑、乳化劑、起泡劑及分散劑。將由微生物產生之表面活性物質稱為「生物界面活性劑」。

【0041】與「包括」或「含有」同義之過渡術語「包含」為包括性或開放式且不排除額外未列出之元素或方法步驟。相比之下，過渡片語「由……組成」排除申請專利範圍中未規定之任何要素、步驟或成份。過渡短語「基本上由……組成」將申請專利範圍限制於指定原料或步驟及「不實質上影響所要求發明之基礎新穎特徵之彼等」，例如改良物質之生物可利用性的能力。

【0042】除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「或」應理解為包括性的。除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「一(a)」、「一(an)」及「該」應理解為單數或複數。

【0043】除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「約」應理解為在此項技術中之一般公差範圍內，例如在平均值之2倍標準差內。約可理解為在所述值之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%內。

【0044】本文中之變數的任何定義中之化學基團列表的列舉包括該變數作為任何單一基團或所列基團組合的定義。本文中之變數或態樣的實施例之列舉包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的該實施例。

【0045】本文中所提供之任何組合物或方法可與本文中所提供之任何其他組合物及方法中之一或多者組合。

【0046】本發明之其他特徵及優勢將自其較佳實施例之以下實施方式及申請專利範圍顯而易見。本文中所有引用之參考案係以引用之方式併入。

【0047】

佐劑組合物之調配及遞送

本發明提供包含微生物生長副產物之佐劑組合物，該等微生物生長副產物供用於增強藥物、補給品、養分及其他健康促進物質之生物可利用性。有利地，本發明之基於微生物的產物及方法對人體無害且有成本效益。

【0048】在一項實施例中，提供佐劑組合物以增強健康促進化合物之生物可利用性，其中該等佐劑組合物包含治療有效量之一或多種生物界面活性劑。

【0049】在一些實施例中，佐劑組合物進一步包含治療有效劑量之健康促進化合物，該健康促進化合物之生物可利用性有待增強。在此實施例中，將佐劑及健康促進化合物作為具有其他任選添加劑之一種調配物包括在一起。

【0050】或者，佐劑組合物可與目標健康促進化合物分開向個體投

與，但在時間上接近(例如，在五分鐘或小於五分鐘之前或之後)投與目標健康促進化合物。

【0051】 有利地，本發明之佐劑組合物能夠降低液體之表面張力且降低液體-液體及液體-固體界面間之界面張力。此外，當與本發明之佐劑組合物一起投與至腸胃(GI)系統中時，目標健康促進化合物可展現出對消化液(例如，酸及酶類)之抵抗性。此外，在某些實施例中，本發明之佐劑組合物可幫助抑止及/或調節例如血漿蛋白、P-醣蛋白及防止特定化合物滲透至身體目標部位中之其他障壁及細胞連接點的活性。

【0052】 佐劑組合物較佳包含生物界面活性劑，其為由微生物產生之表面活性物質。根據本發明有用之生物界面活性劑為安全的、可生物降解的且可在再生基質上或再生基質中使用所選擇之生物體而低成本容易生產。

【0053】 所有生物界面活性劑均為兩親物。其由兩部分組成：極性(親水性)部分及非極性(疏水性)基團。由於其兩親媒性結構，生物界面活性劑增加疏水性水不溶物質之表面積、增加此類物質之水生物可利用性且改變細菌細胞表面特性。此外，生物界面活性劑聚積於界面且降低液體、固體及氣體分子間之表面及界面張力，由此導致呈溶液狀態之聚集微胞結構的形成。

【0054】 大多數生物界面活性劑產生之生物體響應烴源(例如：油、糖、丙三醇等)之存在而在生長介質中產生生物界面活性劑。諸如鐵濃度之其他介質組分亦可顯著影響生物界面活性劑之產生。微生物生物界面活性劑由多種微生物(諸如細菌、真菌及酵母)產生，諸如假單胞菌屬(綠膿桿菌、惡臭假單胞菌、螢光假單胞菌、莓實假單胞菌、丁香假單胞菌)；

黃桿菌屬；芽孢桿菌屬(枯草桿菌、短小芽孢桿菌、蠟狀芽孢桿菌、地衣芽孢桿菌)；威克漢姆酵母屬(異常威克漢姆酵母)、念珠菌屬(白色念珠菌、褶皺念珠菌、熱帶念珠菌、解脂念珠菌、球擬酵母念珠菌)；紅球菌屬；節桿菌屬；曲狀桿菌屬；棒狀桿菌屬；畢赤酵母屬(異常畢赤酵母、西方畢赤酵母)；Starmerella屬(槐糖脂酵母菌)；及其類似者。

【0055】 生物界面活性劑可藉由此項技術中已知之醱酵製程獲得，例如，固態醱酵、浸沒醱酵或其組合。由所關注微生物產生之生物界面活性劑保持於微生物體中或分泌於其生長介質中。生長介質可含有穩定生物界面活性劑活性之化合物。此外，可分離、濃縮及/或純化生長副產品。

【0056】 根據本發明之生物界面活性劑包括低分子量糖脂(例如，槐糖脂、鼠李糖脂、甘露糖基赤藻糖醇脂及海藻糖脂)、脂肽(例如，表面活性素、伊枯草菌素、豐原素及地衣素)、黃素脂、磷脂及高分子量聚合物，諸如脂蛋白、脂多醣蛋白錯合物及多醣蛋白脂肪酸錯合物。

【0057】 一或多種生物界面活性劑可進一步包括以下之一種或組合：生物表面活性劑之改質形式、衍生物、溶離份、同功異型物或次型，包括天然或人工改質之形式。不同異構體之用途或生物界面活性劑之形式為有益的，此係因為熟習此項技術者可依據其與特定健康促進化合物之交互作用調適佐劑組合物。亦即，生物界面活性劑之某些同功異型物由於例如化合物之化學結構可能對某些健康促進化合物更有效。

【0058】 在某些實施例中，生物界面活性劑為槐糖脂(SLP)，諸如乳糖或酸形式槐糖脂、非乙醯化槐糖脂、單乙醯化槐糖脂、二槐糖脂或其任何其他同功異型物。

【0059】 在某些實施例中，生物界面活性劑為鼠李糖脂(RLP)，諸

如單鼠李糖脂、雙鼠李糖脂或其任何其他同功異型物。

【0060】在某些實施例中，生物界面活性劑為甘露糖基赤藻糖醇脂(MEL)，諸如MEL-A、MEL-B、MEL-C或MEL-D或具有不同脂肪酸長度及/或疏水性部份之任何其他同功異型物。

【0061】在某些實施例中，生物界面活性劑為海藻糖脂(TL)或其任何其他同功異型物。

【0062】在某些實施例中，生物界面活性劑為脂肽，包括直鏈或環狀形式脂肽或其任何其他同功異型物。作為實例，表面活性素為脂肽，該脂肽可具有包含七個胺基酸之肽環及十三至十五個碳長之疏水性脂肪酸鏈的結構。在例示性實施例中，胺基酸包含L-天冬胺酸、L-白胺酸、麩胺酸、L-白胺酸、L-纈胺酸及兩個D-白氨酸。

【0063】作為另一實例，伊枯草菌素為脂肽，該脂肽具有包含七個胺基酸之肽環及在14至17個碳長之間變化的β-胺基脂肪酸鏈的結構。在一項實施例中，伊枯草菌素A根據本發明採用。

【0064】生物界面活性劑較佳以治療有效量存在於佐劑組合物中。在一項實施例中，此意謂生物界面活性劑以臨界微胞濃度(CMC)存在。CMC為微胞將形成及添加至系統中之所有額外界面活性劑轉化至微胞或添加至現有微胞中的界面活性劑濃度。

【0065】在某些實施例中，該組合物中治療有效量之生物界面活性劑為0.001重量%至90重量%(wt%)、較佳50 wt%或更低、更佳25 wt%或更低、甚至更佳10 wt%或更低。在某些實施例中，生物界面活性劑以多於0.01%、0.02%、0.03%、0.05%、0.08%、0.1%、0.2%或0.5%存在。

【0066】在一些實施例中，佐劑組合物進一步包含治療有效劑量之

目標健康促進化合物，該目標健康促進化合物之生物可利用性有待增強。在此實施例中，可將佐劑組合物與健康化合物混合。或者，佐劑組合物可為與目標健康促進化合物獨立之組合物，其中該佐劑組合物意欲同時向個體投與該健康促進化合物。

【0067】 健康促進化合物可為例如醫藥化合物、營養補給品或甚至簡單地水。在一項實施例中，本發明組合物經調配為可食用產品，諸如囊劑、丸劑或可飲用液體。在另一實施例中，本發明組合物經調配以經由注射、吸入或任何其他投與模式投與。

【0068】 本發明適用於增強「健康化合物」或「健康促進物質」之生物可利用性，其包含意欲遞送至血液及/或淋巴循環以及組織及器官中，且最後達至個體身體中可對個體之健康局部或全身性地實現正影響之位點的任何一或多種分子。健康促進化合物包括用於例如以下之例如任何類別的補給品及/或藥物(包括生物藥物)：僅舉幾例，緩解疼痛、發熱及/或炎症；減輕過敏或感冒症狀；抑制或治療病毒；治療癌症；治療微生物感染；抑制或預防癲癇；降低或控制膽固醇；控制糖尿病；治療抑鬱或焦慮；水合或再水合；控制體重；增強運動效能；及降低或增強生育力。

【0069】 在一項實施例中，佐劑組合物經調配為健康促進化合物之遞送系統，其中佐劑組合物之生物界面活性劑與囊封於其中之健康促進化合物形成脂質體或奈米囊劑。在一項實施例中，可包括額外生物聚合物以提供奈米囊劑之進一步結構。

【0070】 此奈米囊劑遞送系統可藉由保護化合物不受血液成份(諸如原本會結合至化合物且防止其滲透目標部位之蛋白質及其他分子)影響而增強健康促進化合物之生物可利用性。此外，奈米囊劑遞送系統可考慮原

本會由腸胃道中待口服之酸或酶類分解的健康促進化合物，此係由於其產生與酸或酶類相抵之障壁。此外，奈米囊劑遞送系統調配物考慮健康促進化合物之定時釋放，由此降低化合物在個體中之潛在毒性或潛在負副作用。

【0071】 在一項實施例中，佐劑組合物可經調配以包含可經口遞送健康物質及/或與作為可食用之產品同時投與。可經口遞送健康促進物質為經由初步吸收遞送至胃腸道或口腔(例如，藉助於舌下或口腔投與)黏膜中之任一生理學上活性物質。

【0072】 根據本發明之可食用產品為適於食用、營養、口腔衛生或愉悅之任何製劑或組合物，且為意欲引入至人類或動物口腔中、在那裏留存某段時間且接著吞咽(例如，準備實用之食品丸)或再次自口腔去除(例如，口香糖或口腔衛生或醫用漱口液)之產品。在可經口遞送健康促進物質可經調配成可食用產品時，可食用產品可包含可經口遞送健康促進物質，兩個術語不意謂在本文中可互換使用。

【0073】 可食用產物包括意欲以處理、半處理或未處理狀態由人類或動物攝取之所有物質或產物。此亦包括在可食用產品(特別是食品醫藥產品)產生間、處理或加工期添加至其中，且意欲引入人類或動物口腔至中之物質。

【0074】 可食用產品亦可包括意欲由人類或動物吞咽且接著以未改質、製備或加工狀態消化之物質；根據本發明之可食用產品因此亦包括亦意欲與產品一起吞咽或可預料對其之吞咽的外殼、包衣或其他囊封。

【0075】 在一項實施例中，可食用產品為含有所需可經口遞送物質之囊劑、丸劑、糖漿、乳劑或液體懸浮液。在一項實施例中，可食用產品

可包含呈粉末形式之可經口遞送物質，該物質可與水或另一液體混合以產生可飲用的可食用產品。

【0076】在一些實施例中，根據本發明之可食用產品可包含欲用於營養或愉悅之一或多種調配物。此等特別包括烘焙產品(例如，麵包、乾餅乾、蛋糕及其他糕點)、甜食(例如，巧克力、巧克力棒產品、其他棒狀產品、水果軟糖、包衣錠劑、硬牛奶糖、太妃糖及牛奶糖及口嚼錠)、酒精或非酒精飲料(例如，可可、咖啡、綠茶、紅茶、富含綠色或紅茶萃取物之紅茶或綠茶飲料、路易波士茶(Rooibos tea)、其他草本茶、含水果之檸檬水、等張飲料、清涼飲料、果泥飲料、水果及蔬菜汁及水果或蔬菜汁製品)、速食飲料(例如，速食可可飲料、速食茶飲料及速食咖啡飲料)、肉類產品(例如，火腿、生鮮香腸製品或生香腸製品及調味香料、醃製鮮肉或鹹肉製品)、蛋或蛋製品(例如，乾全蛋、蛋白及蛋黃)、穀類製品(例如，早餐穀類、穀物棒及預煮速食米製品)、乳製品(例如，全脂或減脂或無脂乳飲料、米布丁、酸乳飲料、克弗醱酵乳、奶油乾酪、軟乾酪、硬乾酪、乾燥乳粉、乳清、白脫、白脫乳及含有乳蛋白之部分或完全水解產物)、來自大豆蛋白或其他大豆餾份之產品(例如，豆乳及其製品、含有分離或酶處理大豆蛋白之飲料、含有大豆粉之飲料、含有大豆卵磷脂之製品、醱酵產品諸如豆腐或由其製備之天貝產品及具有水果製品之混合物及視情況調味物質)、水果製品(例如，果醬、水果冰淇淋、水果醬料及水果餡料)、蔬菜製品(例如，番茄醬、醬料、乾燥蔬菜、深凍蔬菜、預煮蔬菜及水煮蔬菜)、零食物品(例如，烘烤或油炸馬鈴薯片(potato chips (crisps)或馬鈴薯麵團產品及基於玉米或花生之擠出物、基於其脂肪與油脂或乳劑之產品(例如，蛋黃醬、調味蛋黃醬及沙拉醬)、其他現成食物及湯(例

如，乾湯、速食湯及預煮湯)、調味料(例如，分撒調味料)、甜味劑組合物(例如，錠劑、藥囊及用於甜化或白化飲料或其他食品之其他製品)。本發明組合物亦可充當生產欲用於營養或愉悅之其他組合物的半成品。

【0077】在一項實施例中，佐劑組合物可經調配以包含健康促進物質及/或經由投與途徑與健康促進物質同時投與，該投與途徑包括例如注射(例如，靜脈內(IV)、肌內(IM)、腹膜內、鞘內或皮下)、經皮、經直腸、經泌尿生殖器(例如，經陰道)、經眼、經耳、經鼻、吸入及皮膚途徑。

【0078】本發明組合物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑，且可經調配為呈例如固體、半固體、液體或氣體形式(諸如錠劑、囊劑、粉末、顆粒、軟膏、凝膠、乳液、溶液、栓劑、滴劑、貼劑、注射劑、吸入劑及噴霧劑)之製劑。

【0079】如本文所用之術語「醫藥學上可接受」意謂與醫藥組合物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0080】本發明之載劑及/或賦形劑可包括任何及所有溶劑、稀釋劑、緩衝劑(例如，中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水或視情況參HCl、乙酸酯或磷酸酯緩衝劑)、水包油或油包水乳液、含或不含適於例如IV使用之有機物共溶劑的水性組合物、增溶劑(例如，Tween 80、聚山梨醇酯80)、膠體、分散介質、媒劑、填料、螯合劑(例如，EDTA或麩胱甘肽)、胺基酸(例如，甘胺酸)、蛋白質、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、芳化劑、增稠劑、塗料、防腐劑(例如，硫柳汞、苄醇)、抗氧化劑(例如，抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉)、張力控制劑、吸收延遲劑、佐劑、膨化劑(例如，乳糖、甘露醇)及類似者。熟

知在藥物及補給品之領域中使用載劑及/或賦形劑。除不與目標健康促進物質或佐劑組合物兼容之任何習知介質或藥劑外，可考慮其在本發明組合物中之使用。

【0081】在一項實施例中，佐劑組合物可製備為霧劑調配物使得例如其可霧化或吸入。合適以霧劑或噴霧劑之形式投與的醫藥調配物為例如溶液、懸浮液或乳劑。經口或經鼻霧劑或吸入劑投與之調配物亦可調配有示意性載劑，包括例如鹽水、聚乙二醇或乙二醇、DPPC、甲基纖維素或與粉末分散劑或碳氟化合物混合。可將霧劑調配物置放於加壓推進劑中，諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮氣、碳氟化合物及/或此項技術中已知之其他助溶劑或分散劑。示意性地，遞送可藉由使用單次使用遞送裝置、薄霧噴霧器、呼吸活化粉末吸入器、霧劑定量吸入器(MDI)或此項技術中可利用之任何其他多種噴霧器遞送裝置。此外，亦可使用薄霧帳篷通過氣管內導管直接投與。

【0082】在一項實施例中，佐劑組合物可經調配用以經由注射例如作為溶液或懸浮液投與。溶液或懸浮液可包含合適的對人體無害、非經腸可接受的稀釋劑或溶劑，諸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer's溶液或等張氯化鈉溶液，或合適的分散劑或潤濕劑及懸浮劑，諸如包括合成單甘油酯或二甘油酯之無菌、溫和、不揮發性油及包括油酸之脂肪酸。用於靜脈內使用之載劑的一項示意性實例包括10%USP乙醇、40%USP丙二醇或聚乙二醇600及其餘USP注射用水(WFI)之混合物。用於靜脈內使用之其他示意性載劑包括10%USP乙醇及USP WFI；含0.01-0.1%三乙醇胺之USP WFI；或含0.01-0.2%二軟脂醯二磷脂醯膽鹼之USP WFI；及1-10%角鯊烯或不經腸植物水包油乳劑。可較佳採用水或鹽水溶液及右旋糖水溶

液及丙三醇溶液作為載劑，特別是對於可注射溶液而言。用於皮下或肌內使用之載劑之說明性實例包括磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液、含5%右旋糖之WFI及含0.01-0.1%三乙醇胺之5%右旋糖或含0.9%氯化鈉之USP WFI，或10%USP乙醇、40%丙二醇及其餘為可接受之等張溶液(諸如5%右旋糖或0.9%氯化鈉；或0.01-0.2%二軟脂醯基二磷脂醯膽鹼之USP WFI及1至10%角鯊烯或不經腸植物水包油乳劑)之1至2或1至4的混合物。

【0083】 由熟習此項技術者判定可添加至組合物之另外組分，諸如緩衝劑、載劑、黏度改質劑、防腐劑、調味劑、染料及對吾人所需之用途具有特異性之其他成份。熟習此項技術者將認識到上述描述為示意性並非窮盡性的。實際上，適於特殊投與模式之多種額外調配物技術及醫藥學上可接受賦形劑及載劑溶液為熟習此項技術者所熟知。

【0084】

增強健康促進物質之生物可利用性的方法

本發明進一步提供在需要健康促進物質之個體中增強該健康促進物質之生物可利用性的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之包含一或多種生物界面活性劑的佐劑組合物及向個體投與治療有效量之健康促進化合物。

【0085】 方法亦可用於減少健康促進化合物之所需劑量，以及減少化合物在個體中之潛在毒性或潛在負副作用。此外，方法可用於考慮原本會由腸胃道中之酸或酶類分解之健康促進化合物的口服。

【0086】 健康促進化合物可與佐劑組合物同時投與，例如作為部分單一調配物。在一項實施例中，方法包含使用本文所述之佐劑奈米囊劑遞送系統而向個體投與健康促進化合物。

【0087】 或者，健康促進化合物可與佐劑組合物分開投與。在此替代實施例中，健康促進化合物緊接在投與佐劑組合物之前或之後投與，其中「緊接在……之前」或「緊接在……之後」」意謂在5分鐘、4分鐘、3分鐘、2分鐘、1分鐘、30秒或更短時間之前或之後。

【0088】 在較佳實施例中，佐劑組合物之生物界面活性劑係選自例如糖脂(例如，SLP、RLP、MEL及TL)、脂肽(例如，表面活性素、伊枯草菌素、豐原素及地衣素)及其任何改質形式、衍生物、溶離份、同功異型物或次型。亦設想生物界面活性劑之組合及其各種形式。

【0089】 如本文所使用，「投與」組合物或產品係指將其遞送至個體，使得其接觸目標或部位，使得該組合物或產品可對該目標或部位產生影響。該影響可由健康促進化合物之作用所致，或由生物界面活性劑組合物所致。投與可為急性或慢性(例如，每天、每週、每月等)或與其他試劑組合。不論是否以與目標健康促進化合物相同之配方或在目標化合物之例如5分鐘內投與，本發明佐劑組合物可藉由任何投與途徑投與，其限制條件為該佐劑組合物經調配以用於此類途徑。以此方式，藉由本發明之方法及組合物可達到的治療效果視本發明之指定應用的特定需求而定，可為例如全身、局部、組織特異性的等。

【0090】 在一項實施例中，根據本發明之組合物可由個體攝取，以便使組合物與胃腸道(例如，目標位點)接觸且使組合物在其中具有所需之局部影響或在其中經吸收以用於全身影響。投與亦可經由例如注射(例如，靜脈內(IV)、肌內(IM)、腹膜內、鞘內或皮下)、經皮、經直腸、經泌尿生殖器(例如，經陰道)、經眼、經耳、經鼻、經黏膜、吸入及皮膚途徑達成。

【0091】在一項實施例中，健康促進化合物為補給品。補給品可為合成或可為天然衍生的，例如源自微生物、真菌、植物或動物來源。補給品可為膳食及/或營養補給品，例如提供養分諸如維生素(例如，A(類視黃素)、B1(硫胺素)、B2(核黃素)、B3(菸酸)、B5(泛酸)、B6(吡哆醇)、B9(葉酸)、B12(鈷胺素)、C(抗壞血酸、D(促鈣醇)、E(生育酚)、H(生物素)、K及/或其衍生物)；電解質及礦物質(例如，鈣、亞磷酸、鎂、鉀、氯化鈉、碘、鋅、鐵、銅、鉻、氟、硒、錳及鉬)；及脂肪、碳水化合物及/或蛋白質(例如，乳清、大麻、大豆、膠原蛋、白胺基酸)。補給品可為能量、機警性及/或提高物理效能之來源，提供例如咖啡鹼、馬黛茶、肌酸及/或瓜拉那。補給品亦可為用於整體健康益處之植物或草本補給品，例如薑黃根或人參。

【0092】在一項實施例中，健康促進化合物為水，其中佐劑組合物可作為經增強之水合作用或再水合作用化合物投與以提高腸胃道中水的生物可利用性及吸收率。

【0093】在一項實施例中，健康促進化合物為藥物或生物藥物。如本文所使用，短語「藥物」係指製造以用作醫用及/或治療藥物之化合物，不論係藉由健保專業人員開處或可利用之非處方藥。如本文所使用，短語「生物藥物」係指生物大分子或細胞組份，諸如用作藥物之血液產物。生物藥物通常製造於生物來源中、自生物來源萃取或半合成自生物來源。

【0094】在一項實施例中，藥物選自抗病毒劑(例如，阿昔洛韋或發昔洛韋)、抗生素(例如，紅黴素)及疼痛舒解劑及/或消炎化合物(例如，布洛芬或阿司匹林)。

【0095】可為根據本發明之健康促進化合物的藥物的額外及非限制性實例包括鎮痛劑(例如，NSAID、類鴉片、乙醯胺苯酚、萘普生及局部麻醉劑)；肌肉鬆弛劑；消化助劑(例如，解酸劑、回流抑制劑、PPI、輕瀉劑、益生菌、益菌助生質及止瀉藥)；心血管系藥(例如，β阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管收縮劑、血管擴張劑、強心苷、抗心律不整藥、硝酸鹽)；血壓/高血壓藥(例如，ACE抑制劑、α阻斷劑、血管收縮素受體阻斷劑)；凝血藥(例如，抗凝血劑、肝素、抗血小板藥、血纖維蛋白分解劑、抗血友病因子及止血藥)；士他汀(例如，LDL膽固醇抑制劑及降血脂劑)；內分泌助劑(例如，雄激素、抗雄激素、雌激素、促性腺激素、皮質類固醇、HGH、血管加壓素)；抗糖尿病藥(例如，磺醯脲、雙胍、二甲雙胍、噻唑啶二酮、胰島素；甲狀腺激素及抗甲狀腺藥；泌尿生殖系統藥(例如，抗真菌劑、鹼化劑、喹諾酮、抗生素、膽鹼激導性劑、抗膽鹼激導性劑、生育藥劑、激素避孕藥)；中樞神經系統藥(例如，致幻劑、安眠藥、麻醉劑、抗精神病藥、覺醒促進劑、抗抑鬱劑(三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、鋰鹽及SSRI)、止吐藥、抗驚厥劑/抗癲癇劑、興奮劑、安非他命、多巴胺促效劑、抗組織胺、大麻素、5-HT拮抗劑)；經眼藥劑(例如，局部麻醉劑、擬交感神經藥、副交感神經阻斷藥、擴瞳劑、睫狀肌麻痹劑、肥大細胞抑制劑)；抗微生物劑(例如，抗生素、抗菌劑、抗真菌劑、抗寄生蟲劑、抗原蟲藥、滅阿米巴劑)；抗病毒劑(例如，阿昔洛韋、利巴韋林、發昔洛韋、泛昔洛韋)、抗組織胺、抗膽鹼激導性劑、防腐劑、耵聹溶解劑、支氣管擴張劑、止咳藥、黏液溶解劑、解充血劑、抗瘧疾藥、抗毒素藥、抗蛇毒藥、疫苗、免疫球蛋白、免疫抵制劑、干擾素、單克隆抗體、化學治療藥及/或能夠治療任何健康病況、疾病或病症或以任何方式增強健康之任何其他類別的化合物。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

增強藥物、補給品及攝取物質之生物可利用性的組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR ENHANCING BIOAVAILABILITY OF PHARMACEUTICALS, SUPPLEMENTS AND INGESTED SUBSTANCES

【中文】

本發明係關於增強諸如藥物及營養補給品之健康促進物質之生物可利用性的組合物及方法。本發明利用一種包含一或多種微生物產生之生物界面活性劑及/或其同功異型物的佐劑組合物，以增強健康促進物質之生物可利用性且減少所需之有效劑量。

【英文】

The present invention relates to compositions and methods for enhancing bioavailability of health-promoting substances, such as pharmaceuticals and nutritional supplements. The subject invention utilizes an adjuvant composition comprising one or more microbial-produced biosurfactants and/or isoforms thereof, to enhance bioavailability of health-promoting substances and to reduce the effective dosage that is required.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有增強的健康促進物質之生物可利用性的組合物，其中該組合物包含選自藥物及營養補給品之健康促進物質，且其中該組合物進一步包含生物可利用性增強量之生物界面活性劑佐劑。

【第2項】

如請求項1之組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

【第3項】

如請求項1之組合物，其中該生物界面活性劑係選自糖脂及脂肽。

【第4項】

如請求項3之組合物，其中該等糖脂係選自槐糖脂、鼠李糖脂、海藻糖脂及甘露糖基赤藻糖醇脂。

【第5項】

如請求項3之組合物，其中該等脂肽係選自表面活性素(surfactin)、伊枯草菌素(iturin)、地衣素(lichenysin)及豐原素(fengycin)。

【第6項】

如請求項1之組合物，其中該生物界面活性劑以臨界微胞濃度(CMC)存在。

【第7項】

如請求項1之組合物，其經調配以用於經由選自以下之途徑向個體投與：經口、靜脈內、經直腸、經陰道、經眼、經皮、經耳、經鼻、經黏膜、吸入及皮膚。

【第8項】

如請求項1之組合物，其調配為遞送系統，其中該健康促進物質經囊封於由該生物界面活性劑形成之奈米囊劑中。

【第9項】

一種健康促進物質在製造用於增強健康促進物質之生物可利用性之藥劑中的用途，其中該藥劑與包含生物界面活性劑之佐劑組合物同時或依序投與。

【第10項】

如請求項9之用途，其中該健康促進物質及該佐劑組合物藉由口服攝取、注射或吸入投與。

【第11項】

如請求項9之用途，其中該藥劑增強該健康促進物質滲透至該個體之胃腸道中的上皮細胞中。

【第12項】

如請求項9之用途，其中該藥劑增強該健康促進物質滲透穿過該個體之血腦障壁。

【第13項】

如請求項9之用途，其中該藥劑減少其在該個體中具有治療有效性所需之該健康促進物質的劑量。

【第14項】

如請求項1至8之組合物在製造用於增強健康促進物質之生物可利用性的藥劑中的用途。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該藥劑增強該健康促進物質滲透至該個體

之胃腸道中的上皮細胞中。

【第16項】

如請求項14之用途，其中該藥劑增強該健康促進物質滲透穿過該個體之血腦障壁。

【第17項】

如請求項14之用途，其中該藥劑減少其在該個體中具有治療有效性所需之該健康促進物質的劑量。