说 明 书

亲水性药物之自微乳化医药组合物及其制备

技术领域

本发明系关于一种亲水性药物之口服自微乳化医药组合物及其制备方法。

背景技术

口服投与（可为固态或液态悬浮形式）是一种方便及对使用者较为友善的投药模式，在药物传递技术的领域中一直占有优势地位。即使有许多类型的药物的口服投与具有可接受的效率，但对于一些种类的药物而言，仍存在一些问题，特别是已知具有良好溶解度但大量于肝脏中代谢，容易被肠道上皮细胞排出（不良穿透率），或刺激胃黏膜者，例如分类于美国食品药物管理局之生物药剂学分类系统（BCS）的第 III 类药物。因此，就这些药物而言，注射投与是达到可接受的药物吸收及生物可利用率的主要选择，然而其会增加风险和费用以及更造成病人的疼痛。

现已发展出一种称为「自乳化/微乳化药物输送系统（SEDDS/SMEDDS）」的新技术，其提供可改善亲水性药物之生物可利用率的一种良好输送工具而使口服传递成为可行的方法。通常，SEDDS/SMEDDS 是由油、界面活性剂、共界面活性剂或助溶剂及疏水性药物所组成。该系统的根本原理为当 SEDDS/SMEDDS 与水接触时，其在温和机械式搅拌下自发性地形成水包油型微乳液。因此，药物可被调配成溶于不含水相的液态调配物。然后其可接着被充填至软/硬胶囊以形成固态口服剂型。在口服投与及接触胃肠液之后，该口服配方能立刻发生自微乳化而形成微乳液，因而更有利于药物的分散、溶解、安定及吸收，因此改善该药物的生物可利用率。然而，就亲水性药物而言，要使其适合存在于 SEDDS/SMEDDS 内却有许多限制。已知其它策略，例如，微脂体、微颗

粒或前驱药，可用以提高亲水性药物之生物可利用率，例如描述于美国专利编号 7,220,428、7,053,076、7,217,735、及 7,309,696、以及 PCT 公开号 WO2004/017944 及 WO2007/089043。

因此，仍有需发展一种亲水性药物的口服剂型，特别是一种具有良好生物可利用率及安定性的口服自微乳化医药组合物。

发明内容

在一方面中，本发明提供一种口服自微乳化医药组合物，其包含：

（a）治疗有效量的亲水性药物或其医药上可接受盐；

（b）一或多种溶剂，其可溶解该亲水性药物或其医药上可接受盐而形成药物溶剂溶液；

（c）界面活性剂系统，其包括一或多种界面活性剂，该界面活性剂系统具有约 8 至约 17 的亲水亲脂平衡（HLB）值；及

（d）一或多种亲水性载剂，其与该药物溶剂溶液及该界面活性剂系统兼容；

其中该医药组合物为用于口服投药的自微乳化调配物形式。

在另一方面中，本发明提供一种制备前述口服自微乳化医药组合物的方法，其包含将该亲水性药物或其医药上可接受盐与该一或多种溶剂，该一或多种亲水性载剂及该界面活性剂系统混合，以形成该口服自微乳化医药组合物。

本发明之各种具体实例于下文详述。本发明之其它特征将可由下文有关该等各种具体实例之详细叙述及图式以及申请专利范围而清楚呈现。

在不须进一步说明之情形下，咸信一般熟习本发明所属技艺者根据本文之叙述可将本发明应用至其最广范围。因此，下文之叙述应仅被视为说明而不以任何方式限制本发明之范围。

附图说明

为达说明本发明之目的示于附图中者代表本发明较佳的具体实施例。

然而，应了解本发明并非仅局限于该所示的较佳具体实施例。

图 1 为静脉和口服投药之后吉西他宾的血浆浓度曲线。

图 2 为静脉和口服投药之后 2',2'-二氟脱氧尿嘧啶（dFdU）的血浆浓度曲线。

具体实施方式

除非此处另有说明，否则与本发明有关的科学和技术名词与熟习本领域之技术者通常所了解的意义相同。如此处所述，除非另有说明否则下列名词具有其所属的意义。

除非就内文之需要，否则单数名词应包括复数的涵意以及复数名词应包括单数的涵意。此处所使用的冠词"a"和"an"指该冠词之一或多于一个（即，至少一个）的语法受词。例如，「一组件」意指一个组件或多于一个的组件。

本发明提供一种亲水性药物的口服自微乳化医药组合物，其除了该亲水性药物、一或多种溶剂（可溶解该亲水性药物而产生药物溶剂溶液），以及含有一或多种界面活性剂的界面活性剂系统（具有约 8 至约 17 的 HLB 值）之外，尚包括一或多种亲水性载剂，其可与该药物溶剂溶液及界面活性剂系统兼容。本发明之口服自微乳化医药组合物经口服投与药物时具有相当于经静脉注射药物的极佳生物可利用率。

因此，在一方面，本发明提供一种口服自微乳化医药组合物，其包含：

（a）治疗有效量的亲水性药物或其医药上可接受盐；

（b）一或多种溶剂，其可溶解该亲水性药物或其医药上可接受盐而形成药物溶剂溶液；

（c）界面活性剂系统，其包括一或多种界面活性剂，该界面活性剂系统具有约 8 至约 17 的亲水亲脂平衡（HLB）值；及

（d）一或多种亲水性载剂，其与该药物溶剂溶液及该界面活性剂系统兼容；

其中该医药组合物是用于口服投药的自微乳化调配物形式。

此处「自微乳化」乙词是描述当调配物接触水溶性基质（例如，与水

混合）会产生微细的油水乳液。特定而言，本发明的自微乳化医药组合物，当接触水溶性基质时，会形成乳液，其平均粒径小于约 800 nm、更特定是小于约 400 nm、再更特定是小于约 200 nm、最特定是小于约 100 nm。在一具体实施例中，本发明之自微乳化医药组合物，当接触水溶性基质时，会形成平均粒径小于约 10 nm 的乳液。

此处「治疗有效量」乙词是指药物有效产生治疗效应的剂量，特别指药物经胃肠道（GI）壁被吸收入体内之后于血液中产生对标的器官治疗效应之药物浓度的剂量。熟习本项技术者将了解存在于组合物内的药物量变化需视特定情形而定，包括但不局限于例如该药物的种类和剂型以及该生物体的体重、年龄和健康状况。

根据本发明，此处「医药上可接受盐」乙词包括，但不局限于实质上保留游离碱之生物有效性及性质的酸加成盐。此类酸加成盐可与无机酸形成，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及其类似物，或有机酸，例如醋酸、丙酸、丙酮酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、三氟醋酸、及其类似物。

根据本发明，亲水性药物是指相对于亲脂性药物且在水溶性基质中具有一定程度的溶解度的药物。特定地，本发明使用的亲水性药物具有 BCS 所定义的高溶解度，即最高剂量在 pH 为 1 至 7.5 的范围可溶于 250 ml 或更低的水。亲水性药物的实例包括，但不局限于胺醇（albuterol）、阿仑磷酸盐（alendroate）、阿莫西林（amoxicillin）、苯达莫司汀（bendamustine）、丁螺环酮（buspirone）、抑钙素（calcitonin）、卡托普利（captopril）、卡铂（carboplatin）、环丙沙星（ciprofloxacin）、氟康唑（fluconazole）、叶酸（folic acid）、吉西他宾（gemcitabine）、格拉司琼（granisetron）、氢氯苯嗪（hydrochlorothiazide）、伊班磷酸盐（ibandronate）、拉脉优锭（lamivudine）、拉莫三嗪（lamotrigine）、甲硝唑（metronidazole）、烟碱酸（niacin）、麸氨基硫（oxaliplatin）、羟可酮（oxycodone）、副甲状腺素（parathyroid hormone, PTH）、黄体素（progesterone）、雷尼替丁（ranitidine）、立塞磷酸盐（risedronate）、罗格列酮（rosiglitazone）、舒马曲普坦（sumatriptan）、缩

苹果酸第莫洛（timolol maleate）、及唑来磷酸（zoledronic acid）。在本发明的部分实施例中，该亲水性药物是苯达莫司汀或吉西他宾。在一特定具体实施例中，亲水性药物基于医药组合物之重量的含量范围为约 0.2%至约 15%（w/w）。

根据本发明，此处的一或多种溶剂可溶解亲水性药物或其医药上可接受盐而形成药物溶剂溶液。特定而言，该一或多种溶剂各自可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于少于约 100 份的溶剂中。更特定而言，该一或多种溶剂是选自由以下所构成的群组：（a）第一溶剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于少于约 1 份的第一溶剂中（极易溶）、（b）第二溶剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 1 至约 10 份的第二溶剂中（易溶）、（c）第三溶剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 10 至约 30 份的第三溶剂中（可溶）、（d）第四溶剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 30 至约 100 份的第四溶剂中（略溶）、及（e）以上之任何组合。一般而言，溶剂的大致体积量是对应于一份以重量计算的溶质。例如，第一溶剂可将约 1g 的亲水性药物溶解于少于 1 ml 的该溶剂中。此处溶剂的实例包括，但不局限于水、乙醇、聚乙二醇（PEG）、异丙醇（IPA）、1,2-丙二醇（丙烯乙二醇，PG）、甘油、及醋酸。可单独使用任何上述的溶剂，或其组合。在一具体实施例中，本发明的自微乳化医药组合物包含水作为溶剂。在一特定具体实施例中，前述一或多种溶剂基于医药组合物之重量的含量范围为约 2.5%至约 60%（w/w）。

根据本发明，此处的界面活性剂系统包括一或多种界面活性剂，该界面活性剂系统具有约 8 至约 17 的 HLB 值。在此技艺中，已知 HLB 值是用于根据界面活性剂之亲水和亲脂部分之间的平衡而决定界面活性剂的类型；较高的 HLB 值是指具有较强亲水性的界面活性剂；而较低的 HLB 值是指较低亲水性的界面活性剂。根据本发明，可使用单一具有约 8 至约 17 的 HLB 值的界面活性剂。或者，亦可结合使用较高 HLB 值的界面活性剂与较低 HLB 值的界面活性剂，而所得混合的界面活性剂存在的比例使得该混合的界面活性剂表现出范围约 8 至约 17 的 HLB 值。用于本发明的

一或多种界面活性剂可为阳离子界面活性剂、阴离子界面活性剂、或非离子界面活性剂。界面活性剂之实例包括但不局限于聚山梨糖醇酯、泊洛沙姆（poloxamers）、油酰聚氧甘油酯（oleoyl polyoxylglycerides，如 Labrafil M1944CS）、亚油酯酰聚氧甘油酯（linoleoyl polyoxylglycerides，如 Labrafil M2125CS）、辛酰己酰聚氧甘油酯（caprylocaproyl polyoxylglycerides，如 Labrasol）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物（polyoxyethylene castor oil derivatives，如 PEG 40 氢化蓖麻油、Cremophor EL 或 Cremophor RH）、聚氧乙烯烷醚（polyoxyethylene alkyl ethers，如 Brij）、脂肪酸山梨糖酯（sorbitan fatty acid esters，如 Spans）、单油酸甘油酯（glyceryl monooleate，如 PECEOL®）、单亚油酸甘油酯（glyceryl monolinoleate，如 Maisine® 35-1）、中链三酸甘油脂（medium chain triglyceride, MCT）、聚油酸甘油酯（polyglyceryl oleate，如 Plurol® Oleique CC497）、月桂基聚氧甘油酯（lauroyl polyoxylglyceride，如 Gelucire® 44/14）、硬脂酰基聚氧甘油酯（stearoyl polyoxylglycerides，如 Gelucire® 50/13）、丙烯乙二醇癸酸二辛酯（propylene glycol dicaprylocaprate，如 Labrafac® PG）、丙烯乙二醇月桂酸酯（propylene glycol laurate，如 Lauroglycol® FCC）、丙烯乙二醇单月桂酸酯（propylene glycol monolaurate，如 Lauroglycol® 90）、丙烯乙二醇辛酸酯（propylene glycol caprylate，如 Capryol PGMC）、及丙烯乙二醇单辛酸酯（propylene glycol monocaprylate，如 Capryol 90）。可单独使用任何上述的界面活性剂，或结合使用多种界面活性剂。较佳地，本发明可使用单一界面活性剂或结合使用多种界面活性剂，其具有约 8 至约 17 的 HLB 值，更佳具有约 10 至约 12 的 HLB 值。在具体实施例中，本发明之自微乳化医药组合物包含聚山梨糖醇酯和油酰基聚氧甘油酯作为界面活性剂系统。在一特定具体实施例中，界面活性剂系统基于医药组合物之重量的含量范围为约 20%至约 75%（w/w）。

根据本发明，一或多种的亲水性载剂与上述药物溶剂溶液（由亲水性药物及溶剂组成）及界面活性剂系统兼容。此处「相容」是指该一或多种亲水性载剂可与上述药物溶剂溶液及该界面活性剂系统混合，或分散其中，以形成安定的均质溶液。特定而言，该一或多种亲水性载剂各自可将

约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 10 至约 10,000 份的的亲水性载剂中。更特定而言，该一或多种溶剂是选自由以下所构成的群组：（a）第一亲水性载剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 10 至约 30 份的第一亲水性载剂中（可溶）、（b）第二亲水性载剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 30 至约 100 份的第二亲水性载剂中（略溶）、（c）第三亲水性载剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 100 至约 1,000 份的第三亲水性载剂中（微溶）、（d）第四亲水性载剂，其可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 1,000 至约 10,000 份的第四亲水性载剂中（极微溶）、及（e）以上之任何组合。亲水性载剂之实例包括但不局限于聚山梨糖醇酯、乙醇、聚乙二醇（PEG，如 PEG200、PEG300、PEG400, PEG600、PEG1000、PEG2000、PEG3000、PEG4000、PEG6000 或 PEG8000）、甘油、1,2-丙二醇（PG）、碳酸丙烯酯（PC）、及二乙二醇单乙醚（如 Transcutol® HP）。可单独使用任何上述的亲水性载剂，或结合使用多种亲水性载剂。在一特定具体实施例中，前述一或多种亲水性载剂基于医药组合物之重量的含量范围为约 2%至约 60%（w/w）。

此外，在部分实例中，使用特定的溶剂及亲水性载剂的组合是特别有利的，例如，（i）第一溶剂与第二、第三或第四亲水性载剂之组合；（ii）第二溶剂与第二或第三亲水性载剂之组合；（iii）第三溶剂与第二或第三亲水性载剂之组合；以及（i）第四溶剂与第一、第二或第三亲水性载剂之组合。又溶剂及亲水性载剂共同存在的含量范围（基于本发明之医药组合物之重量而言）是约 25%至约 65%（w/w），更特定是约 40%至约 60%（w/w），再更特定是约 50%（w/w）。又特定而言，溶剂及亲水性载剂存在的比例是约 1: 0.1 至约 1: 9（基于在本发明之医药组合物中的重量而言）。更特定而言，如本发明的医药组合物是口服溶液形式者，则溶剂与亲水性药物存在的比例是约 1: 0.1 至约 1: 2（基于在本发明之医药组合物中的重量而言），而如本发明的医药组合物是胶囊形式者，则溶剂与亲水性载剂存在的比例是约 1: 1 至约 1: 9（基于在本发明之医药组合物中的重量而言）。另一方面，亲水性载剂与界面活性剂系统共同存在的含量范围（基于本发

明之医药组合物之重量而言）是约 50%至约 95%（w/w），更特定是约 65%至约 85%（w/w），再更特定是约 75%（w/w）。又特定而言，亲水性载剂与界面活性剂系统存在的比例是约 1: 0.3 至约 1: 32.5，再更特定是约 1: 1至约 1:20，又再更特定是约 1: 1.5（基于在本发明之医药组合物中的重量而言）。

在一具体实施例中，溶剂、亲水性载剂及界面活性剂系统存在的比例是约 2: 3:4.5。

此外，本发明的自微乳化医药组合物可视需要地包括其它成份，包括抗氧化剂，例如，抗氧化剂，如 D-α--生育酚基聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（TPGS）。

在一特定具体实施例中，本发明的自微乳化医药组合物包括吉西他宾或其医药上可接受盐、水、甘油、PEG、聚山梨糖醇酯、及油酰基聚氧甘油酯。在一特定实例中，吉西他宾基于医药组合物之重量存在的含量约 2.00%（w/w）、水基于医药组合物之重量存在的含量约 20.00%（w/w）、甘油及 PEG 基于医药组合物之重量共同存在的含量约 32.30%（w/w）、以及聚山梨糖醇酯和油酰基聚氧甘油酯基于医药组合物之重量共同存在的含量约 45.70%（w/w）。

在一特定具体实施例中，本发明的自微乳化医药组合物包括吉西他宾或其医药上可接受盐、水、1,2-丙二醇、PEG、聚山梨糖醇酯、和油酰基聚氧甘油酯。在一特定实例中，吉西他宾基于医药组合物之重量存在的含量约 2.00%（w/w）、水基于医药组合物之重量存在的含量约 20.00%（w/w）、1,2-丙二醇及 PEG 基于医药组合物之重量共同存在的含量约 32.30%（w/w）、以及聚山梨糖醇酯和油酰基聚氧甘油酯基于医药组合物之重量共同存在的含量约 45.70%（w/w）。

在一特定具体实施例中，本发明的自微乳化医药组合物包括吉西他宾或其医药上可接受盐、水、甘油、PEG、聚山梨糖醇酯、油酰基聚氧甘油酯、及 TPGS。在一特定实例中，吉西他宾基于医药组合物之重量存在的含量约 1.98%（w/w）、水基于医药组合物之重量存在的含量约 19.8%

（w/w）、甘油及 PEG 基于医药组合物之重量共同存在的含量约 31.98%（w/w）、聚山梨糖醇酯和油酰基聚氧甘油酯基于医药组合物之重量共同存在的含量约 45.25%（w/w）、以及 TPGS 基于医药组合物之重量共同存在的含量约 0.99%（w/w）。

此外，本发明的自微乳化医药组合物可视需要地经过调整，以展现出高于所含亲水性药物之解离系数（pKa）的 pH 值，俾增加药物储存的安定性。在一具体实施例中，本发明含有吉西他宾的自微乳化医药组合物进一步调整 pH 为高于 4.0，例如，4 至 5 之间、5 至 6 之间、6 至 7 之间、或 7 至 8 之间。

根据本发明的自微乳化医药组合物经口服投与药物时具有相当于经静脉注射药物的极佳生物可利用率。在一特定实例中，本发明的自微乳化医药组合物透过口服投药的生物可利用率为约 89%，其系相较于传统的注射形式的调配物而言（见下述实例 4）。

又，本发明的自微乳化医药组合物具有良好的安定性，其具体而言是指在一段储存期间，没有实质上的相分离、成分沈淀、质地改变、或内含的活性成分的降解等情况。此处「没有实质上内含的活性成分的降解」是指在储存一段时间后，本发明的医药组合物所含的活性成分降解的量是低于原始医药组合物所含活性成分的含量的 20%、较佳为低于 10%、更佳是低于约 5%。

本发明的医药组合物可以任何口服上可接受的剂型进行口服投与，包括，但不局限于胶囊、锭剂、粉末或包覆颗粒，其可含有技术中已知的医药赋形剂，例如可视需要的黏合剂、充填剂、充填/黏合剂、吸附剂、润湿剂、分解剂、润滑剂等。

在本发明的某些具体实施例中，该医药组合物被包覆于密封的软或硬胶囊内。胶囊典型地溶解于胃肠道的特定区域而释出其内容物。此类胶囊的实例为肠包衣的软或硬明胶囊。肠包衣如同其本身的含意是指以不溶解于胃液但可于小肠内分解之物质或物质组合包覆。

本发明的自微乳化医药组合物可基于本发明之揭露内容使用此技艺

一般使用的标准方法，将前述亲水性药物或其医药上可接受盐与前述一或多种溶剂，前述一或多种亲水性载剂及前述一或多种界面活性剂混合而制得。在部分具体实施例中，先将亲水性药物与前述一或多种溶剂及前述一或多种亲水性载剂混合，再与前述一或多种界面活性剂混合。制备方法的细节说明于以下实例中。

现在将参考下列作为说明而非限制目的之具体实施例而更明确地描述本发明。

实例 1：自微乳化医药组合物的制备

1. **调配物 I**

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（1,000 mg）、甘油（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 I，再利用习知方法进一步将调配物 I 制成硬或软胶囊。

表 1 显示调配物 I 之组成

	成分	重量（mg）	百分比（%）
调配物 I	吉西他宾盐酸盐	100	2.00
(pH 1-2)	水	1,000	20.00
(界面活性剂 HLB 值	甘油	105	2.10
11.76)	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,000	100.00

2. **调配物 II**

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（1,000 mg）、1,2-丙二醇（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。

在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 II，再利用习知方法进一步将调配物 II 制成硬或软胶囊。

表 2 显示调配物 II 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 II	吉西他宾盐酸盐	100	2.00
(pH 1-2)	水	1,000	20.00
(界面活性剂 HLB 值	1,2-丙二醇	105	2.10
11.76)	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,000	100.00

3. **调配物 III**

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（1,000 mg）、甘油（105 mg）、PEG400（1,510 mg）、及 TPGS（50 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 III，再利用习知方法进一步将调配物 III 制成硬或软胶囊。

表 3 显示调配物 III 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 III	吉西他宾盐酸盐	100	1.98
(pH 1-2)	水	1,000	19.80
(界面活性剂 HLB 值	甘油	105	2.08
11.76)	PEG400	1,510	29.90

	TPGS	50	0.99
	Tween80	1,613	31.94
	Labrafil M1944CS	672	13.31
	总计	5,000	100.00

4. **调配物** IV

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（901.3 mg）、4.0 N 氢氧化钠溶液（98.7 mg）、甘油（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 IV，再利用习知方法进一步将调配物 IV 制成硬或软胶囊。

表 4 显示调配物 IV 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 IV (pH 5-6) (界面活性剂 HLB 值 11.76)	吉西他宾盐酸盐	100	2.00
	水	901.3	18.03
	NaOH (4.0 N)	98.7	1.97
	甘油	105	2.10
	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,000	100.00

5. **调配物** V

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（901.3mg）、4.0 N 氢氧化钠溶液（98.7 mg）、1,2-丙二醇（105 mg）、PEG400（1,510 mg）、及 TPGS

（50 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 V，再利用习知方法进一步将调配物 V 制成硬或软胶囊。

表 5 显示调配物 V 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 V	吉西他宾盐酸盐	100	1.98
(pH 5-6)	水	901.3	17.85
(界面活性剂 HLB 值	NaOH (4.0 N)	98.7	1.95
11.76)	1,2-丙二醇	105	2.08
	PEG400	1,510	29.90
	TPGS	50	0.99
	Tween80	1,613	31.94
	Labrafil M1944CS	672	13.31
	总计	5,050	100.00

6. **调配物** VI

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（913.28 mg）、4.0 N 氢氧化钠溶液（86.72 mg）、甘油（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 VI，再利用习知方法进一步将调配物 VI 制成硬或软胶囊。

表 6 显示调配物 VI 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 VI	吉西他宾盐酸盐	100	1.98
(pH 4-5)	水	913.28	18.26
(界面活性剂 HLB 值	NaOH (4.0 N)	86.72	1.74

11.76)	甘油	105	2.10
	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,050	100.00

7. **调配物** VII

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（720.21 mg）、4.0 N 氢氧化钠溶液（279.79mg）、甘油（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 VII，再利用习知方法进一步将调配物 VII 制成硬或软胶囊。

表 7 显示调配物 VII 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 VII	吉西他宾盐酸盐	100	2.00
(pH 6-7)	水	720.21	14.40
(界面活性剂 HLB 值	NaOH (4.0 N)	279.79	5.60
11.76)	甘油	105	2.10
	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,050	100.00

8. **调配物** VIII

将吉西他宾盐酸盐（100 mg）加至蒸馏水（715 mg）、4.0 N 氢氧化钠

溶液（285 mg）、甘油（105 mg）、及 PEG400（1,510 mg）中，然后搅伴直至完全溶解，产生溶液 A。在另一容器中，将 Tween 80（1,613 mg）和 Labrafil M 1944CS（672 mg）均匀混合，产生溶液 B。将溶液 A 倒入溶液 B 内，然后搅拌直至获得清彻溶液，产生调配物 VIII，再利用习知方法进一步将调配物 VIII 制成硬或软胶囊。

表 8 显示调配物 VIII 之组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
调配物 VIII	吉西他宾盐酸盐	100	2.00
(pH 7-8)	水	715	14.30
(界面活性剂 HLB 值	NaOH (4.0 N)	285	5.70
11.76)	1,2-丙二醇	105	2.10
	PEG400	1,510	30.20
	Tween80	1,613	32.30
	Labrafil M1944CS	672	13.40
	总计	5,050	100.00

实例 2：本发明的自微乳化医药组合物的粒径测量

测量调配物 I 之微乳液的液滴之粒径。简言之，将 250mg 蒸馏水倒入小溶解瓶然后加热至 37℃。当温度达到 37℃时，将 0.25 ml 欲测试的调配物 I 加入瓶内。使用搅拌浆以 100 rpm 将该混合物搅拌 10 分钟。10 分钟后，将约 1 ml 混合物转移至样本试管，然后藉由 Zetasizer 粒度仪（Zetasizer Nano-ZS；英国 Malvern 仪器公司）依照制造商所提供手册的指示，测量微乳液的液滴之粒径。表 9 显示本发明的医药组合物所形成的微乳液的液滴之粒径。

表 9

	微乳液的液滴之粒径 (Z-平均: 粒径 nm)

调配物 I	10.13
调配物 II	9.57
调配物 III	12.65
调配物 IV	13.35
调配物 V	16.15
调配物 VI	64.58
调配物 VII	89.45
调配物 VIII	83.18

实例 3：比较调配物的制备

首先，将吉西他宾盐酸盐（53 mg）加入蒸馏水（4,947 mg）内，然后搅拌溶液直至吉西他宾完全溶解，产生比较调配物（5,000 mg）。

表 10 比较调配物的组成

	成分	重量（mg）	百分比(%)
比较调配物(粉末，静脉注射剂型)	吉西他宾盐酸盐	53	1.06
	水	4,947	98.94
	总计	5,000	100.00

实例 4：生物分析

将实例 1 制备的调配物（1 mg/kg）经由鼻饲管投与至比格猎犬；以及将实例 2 制备的比较调配物（1 mg/kg）藉由静脉注射投与至另一比格猎犬。分别在投药后 5、10、15、30 和 45 分钟，以及 1、2、4、8 和 12 小时采集犬只血液。将采集的血液置入含有反应终止剂和抗凝血剂的试管内，以及将该混合物连续离心以获得血浆。藉由 LC/ MS/MS（液相层析法/质谱仪）分析吉西他宾及其主要代谢物。其生物分析的结果示于图 1 及 2 以及表 11 和 12。

表 11：血浆中吉西他宾的药物动力学参数的无室模型分析

	调配物(1 毫克/公斤)	
	比较调配物 静脉注射	调配物 I 口服投药
$AUC_{0\sim t}$(毫克*小时/升)	3.57	2.62
$AUC_{0\sim\infty}$(毫克*小时/升)	3.60	3.22
C_{max}(毫克/升)	1.92	1.62
T_{max}(小时)	0.08	0.17
$T_{1/2}$(小时)	1.79	1.71

表 12：血浆中 dFdU 的药物动力学参数的无室模型分析

	调配物(1 毫克/公斤)	
	比较调配物 静脉注射	调配物 I 口服投药
$AUC_{0\sim t}$(毫克*小时/升)	7.26	9.43
$AUC_{0\sim\infty}$(毫克*小时/升)	12.81	17.08
C_{max}(毫克/升)	0.82	1.01
T_{max}(小时)	4.00	4.00
$T_{1/2}$(小时)	8.77	9.44

根据上述结果，发现吉西他宾藉由本发明的自微乳化医药组合物可经由口服投药达到良好吸收。本发明的自微乳化医药组合物的相对生物可利用率与经由静脉注射之比较调配物比较为约 89%（3.22/3.60）。此外，本发明的自微乳化医药组合物与比较调配物的血浆 dFdU 曲线类似，表示相较于先前技术中的吉西他宾口服调配物具有较低的首过代谢效应（first-pass metabolic effects）。本发明首次提出新颖的口服吉西他宾自微乳化医药组合物，其具有相当于此技艺使用的经静脉注射调配物的极佳生物可利用率。

实例 5：安定性分析

针对前述实例 1 中的调配物 I 至 VIII 进行安定性分析，可依此技艺已

知的方法进行。简言之，将约 2 g 的调配物加入 4 ml 试管中，用液态氮充填，并以铁氟龙垫片及铝盖密封。将密封的试管放置于恒温恒湿箱（25℃及 60% 相对湿度；或 40℃及 75%相对湿度）达至少 30 天。在特定时间点，取出部份试管，将样本倒入 100 ml 量瓶中。以蒸馏水稀释残留样本并收集至相同量瓶中，最后以水将体积补足至 100 ml。进行 HPLC 分析，测定收集于量瓶中的样本的吉西他宾含量（w）。吉西他宾的降解率（%）计算方式如下：

$$1-\frac{\text{亲水性药物在第7、14、21或30日的含量}}{\text{亲水性药物在第0日的含量}}\times 100\%$$

表 13 显示本发明的调配物 I 至 VIII 的降解率结果。

		调配物							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		pH 1-2	pH 1-2	pH 1-2	pH 5-6	pH 5-6	pH 4-5	pH 6-7	pH 7-8
时间	条件	降解率 (%)							
7 日	1	2.80	3.73	3.79	4.09	3.86	6.12	4.16	4.75
	2	4.64	5.39	5.67	4.60	3.62	4.11	3.73	4.97
14 日	1	2.79	1.48	2.29	3.61	4.90	5.21	6.92	5.73
	2	6.53	7.59	5.76	4.02	2.32	4.77	6.06	6.24
21 日	1	5.37	6.76	9.83	4.35	7.95	ND	ND	ND
	2	14.80	10.21	12.71	6.25	8.76	ND	ND	ND
30 日	1	5.80	5.82	6.31	4.48	4.67	5.51	5.17	4.75
	2	13.61	12.39	12.60	5.19	6.75	5.96	4.26	6.56

条件 1 是 25℃及 60% 相对湿度；条件 2 是 40℃及 75%相对湿度；ND 是未测定。

根据结果显示，本发明的调配物 I 至 VIII 在室温 25℃可维持高度安定性达至少 30 天（降解率低于 10%），而其中调配物 IV 至 VIII（pH 在 4 以上）可在高温 40℃维持高度安定性达至少 30 天（降解率低于 10%）。

可依任何的组合结合此专利说明书中所揭示的全部特性。此专利说明书中所揭示的每一特性可被用于相同、等效或类似目的的另类特性所取代。因此，除非另有说明，否则揭露的每一种特性仅为一系列普通等效或类似特性的实施例。从上述的描述熟习该技术者可对本发明作出各种的改变和修饰以适应各种的用途和状况而不偏离其精神和范围。因此，本发明非仅限制于此处所述的特定具体实施例，以及权利包括所说明的具体实施例及属于下列申请专利范围内的全部的改良。

权 利 要 求 书

1. 一种口服自微乳化医药组合物，其包含：

（a）治疗有效量的亲水性药物或其医药上可接受盐；

（b）一或多种溶剂，其可溶解该亲水性药物或其医药上可接受盐而形成药物溶剂溶液；

（c）界面活性剂系统，其包括一或多种界面活性剂，该界面活性剂系统具有约 8 至约 17 的亲水亲脂平衡（HLB）值；及

（d）一或多种亲水性载剂，其与该药物溶剂溶液及该界面活性剂系统兼容；

其中该医药组合物为用于口服投药的自微乳化调配物形式。

2. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中当该医药组合物接触水溶液基质时形成粒径小于约 800 nm 的乳液。

3. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该亲水性药物苯达莫司汀（bendamustine）或吉西他滨（gemcitabine）。

4. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该一或多种溶剂各自可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于少于约 100 份的溶剂中。

5. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该一或多种溶剂是选自由水、乙醇、聚乙二醇（PEG）、异丙醇（IPA）、1,2-丙二醇（丙烯乙二醇，PG）、甘油、醋酸，及其组合所构成的群组。

6. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其包含水作为溶剂。

7. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该一或多种界面活性剂是选自由聚山梨糖醇酯、泊洛沙姆（poloxamers）、油酰聚氧甘油酯（oleoyl polyoxylglycerides）、亚油酯酰聚氧甘油酯（linoleoyl polyoxylglycerides）、辛酰己酰聚氧甘油酯（caprylocaproyl polyoxylglycerides）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物（polyoxyethylene castor oil

derivatives)、聚氧乙烯烷醚（polyoxyethylene alkyl ethers)、脂肪酸山梨糖酯（sorbitan fatty acid esters)、单油酸甘油酯（glyceryl monooleate)、单亚油酸甘油酯（glyceryl monolinoleate)、中链三酸甘油酯（ medium chain triglyceride , MCT)、聚油酸甘油酯（polyglyceryl oleate)、月桂基聚氧甘油酯（ lauroyl polyoxylglyceride)、硬脂酰基聚氧甘油酯（ stearoyl polyoxylglycerides)、丙烯乙二醇癸酸二辛酯（ propylene glycol dicaprylocaprate)、丙烯乙二醇月桂酸酯（propylene glycol laurate)、丙烯乙二醇单月桂酸酯（propylene glycol monolaurate)、丙烯乙二醇辛酸酯（propylene glycol caprylate)、丙烯乙二醇单辛酸酯（propylene glycol caprylate)、及其组合所构成的群组。

8. 如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其包含聚山梨糖醇酯和油酰基聚氧甘油酯作为界面活性剂。

9.如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该一或多种亲水性载剂各自可将约 1 份的亲水性药物或其医药上可接受盐溶解于约 10 至约 10,000 份的亲水性载剂中。

10.如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其中该一或多种亲水性载剂是选自聚山梨糖醇酯、乙醇、聚乙二醇（PEG)、甘油、1,2-丙二醇（PG)、碳酸丙烯酯（PC)、二乙二醇单乙醚，及其组合所构成的群组。

11. 如申请专利范围第 10 项之口服自微乳化医药组合物，其包含甘油和 PEG 作为亲水性载剂。

12. 如申请专利范围第 10 项之口服自微乳化医药组合物，其包含 1,2-丙二醇和 PEG 作为亲水性载剂。

13. 如申请专利范围第 3 项之口服自微乳化医药组合物，其具有大于 4.0 的 pH 值。

14.如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其包含吉西他宾或其医药上可接受盐、水、甘油、PEG、聚山梨糖醇酯、及油酰基聚氧甘油酯。

15.如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其包含吉西他宾或其医药上可接受盐、水、1,2-丙二醇、PEG、聚山梨糖醇酯、及油酰基聚氧甘油酯。

16.如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物，其包含吉西他宾或其医药上可接受盐、水、甘油、PEG、聚山梨糖醇酯、油酰基聚氧甘油酯、及 TPGS。

17.一种制备如申请专利范围第 1 项之口服自微乳化医药组合物的方法，其包含将该亲水性药物或其医药上可接受盐、该一或多种溶剂、该一或多种亲水性载剂及该界面活性剂系统混合，以形成该口服自微乳化医药组合物。

18. 如申请专利范围第 17 项之方法，其包括先将该亲水性药物或其医药上可接受盐与该一或多种溶剂及该一或多种亲水性载剂混合，再与该该界面活性剂系统混合。