



(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 I686211 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：107122365

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/00 (2006.01)* *A61K31/7068(2006.01)*
A61K33/24 (2019.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)
 高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：吳寶珠 WU, PAO-CHU (TW)；陳庭瑀 CHEN, TING-YU (TW)

(74)代理人：葉大慧

(56)參考文獻：

Yi-Hung TSAI et al, "Microemulsions for Intravesical Delivery of Gemcitabine", Chem. Pharm. Bull., 2010, 58(11):1461-1465.

Goel Sunny et al, "Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade", Asian Journal of Urology, Available online 25 June 2018, pages:1-8, 網址：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388218300584>.

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：5 共 17 頁

(54)名稱

易於穿透之包覆吉西他濱 (Gemcitabine) 及順鉑 (Cisplatin) 組合物

(57)摘要

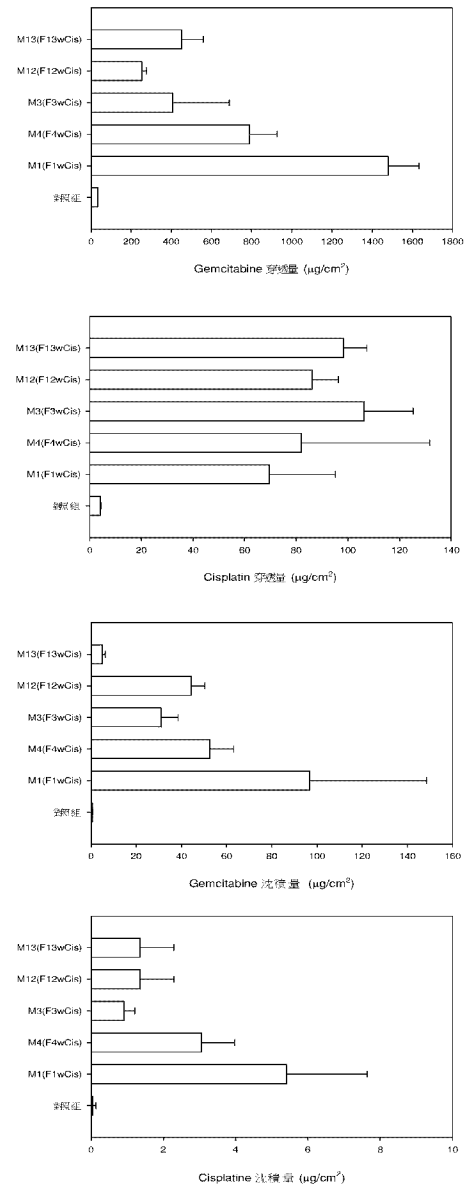
本發明係關於一種包含吉西他濱 (Gemcitabine) 及順鉑 (Cisplatin) 作為有效成分的醫藥組合物，其特徵在於該醫藥組合物具有奈米載體。該醫藥組合物可作為藥物以膀胱滴注法投藥或經皮給藥時的輸遞介質，利用載體可同時包載不同性質之藥物如吉西他濱 (Gemcitabine) 和順鉑 (cisplatin)，來增加藥物的溶解度、穿透深度和穿透量、增加療效。

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising Gemcitabine and Cisplatin as effective ingredients, wherein the pharmaceutical composition includes a nano-carrier. The pharmaceutical composition can act as a drug delivery medium in bladder instillation or transdermal delivery systems. The carrier in the pharmaceutical composition can carry different properties of drugs, for example, Gemcitabine and Cisplatin. Furthermore, the pharmaceutical composition has the ability to increase solubility, penetration depth and amount, and therefore enhance the efficacy.

指定代表圖：

符號簡單說明：

無



【圖 3】



I686211

【發明摘要】

【中文發明名稱】易於穿透之包覆吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）組合物

【英文發明名稱】A Permeable Composition of Gemcitabine and Cisplatin

【中文】本發明係關於一種包含吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）作為有效成分的醫藥組合物，其特徵在於該醫藥組合物具有奈米載體。該醫藥組合物可作為藥物以膀胱滴注法投藥或經皮給藥時的輸遞介質，利用載體可同時包載不同性質之藥物如吉西他濱（Gemcitabine）和順鉑（cisplatin），來增加藥物的溶解度、穿透深度和穿透量、增加療效。

【英文】The present invention provides a pharmaceutical composition comprising Gemcitabine and Cisplatin as effective ingredients, wherein the pharmaceutical composition includes a nano-carrier. The pharmaceutical composition can act as a drug delivery medium in bladder instillation or transdermal delivery systems. The carrier in the pharmaceutical composition can carry different properties of drugs, for example, Gemcitabine and Cisplatin. Furthermore, the pharmaceutical composition has the ability to increase solubility, penetration depth and amount, and therefore enhance the efficacy.

【指定代表圖】圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】易於穿透之包覆吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）組合物

【英文發明名稱】A Permeable Composition of Gemcitabine and Cisplatin

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種醫藥組合物的領域，特別是關於一種投於膀胱的醫藥組合物之領域。

【先前技術】

【0002】 膀胱是位於下腹部的一個中空器官，主要功能為貯存尿液。膀胱常發生的疾病有膀胱炎、小便失禁、膀胱過度活動、間質型膀胱炎和膀胱癌等。治療膀胱疾病的途徑有口服、注射、及膀胱滴注等方法，其中膀胱滴注法為最有效的治療方式之一。膀胱滴注是透過導管將藥物溶液經尿道直接導入膀胱內的方法。藥物溶液輸入（滴注）的時間可能從數秒到15分鐘或是更長的時間，直到藥物跟隨尿液被排出。滴注治療法可提供以下的優點：在目標位置（膀胱）有較高的藥物濃度、較快速減輕症狀、較高的反應速度、較小的副作用、較少首度代謝作用、門診病患也可處理或是病患也可自行處理等。

【0003】 膀胱內壁有一層上皮組織，具有防止細菌黏附到膀胱壁、保護尿路上皮（urothelium）被傷害的功能，然而該層也阻礙了藥物的穿透。當尿液排出，膀胱內的藥物也可能會隨尿排出。所以藥物在以膀胱滴注投與時，需克服穿透上皮層的障礙、以及藥物在短時間內會被尿液稀釋及排出的問題。因此若能增加藥物穿透膀胱內膜的能力、延長藥物與膀胱內膜的接觸時間，即能增加藥物的可用率和治療效果。

【0004】 近年來奈米科技是研究的重點趨勢，奈米相關科技也大量被應用到醫學與藥學等領域，而得到顯著的效果，如增加藥物之溶解度、安定性、穿透特性、使藥物具有持續釋放之作用，增加療效，並降低藥物所產生的副作用等。

【0005】 水膠（Hydrogels）是一種能吸收大量水分並且在水的環境裡膨脹的一種材料，因為水膠高度水合後會形成細胞外基質的特性，所以它常被應用在生物醫學工程中作為控釋材料、支架和敷料等。「可注射性水膠」就是希望能在室溫時以液態存在方便給藥，給藥後在體內以最低程度侵略性、在最短時間內形成水膠，而達成延長藥物在固定組織內之時間和使藥物持續釋放之目標。目前很多水膠的膠化過程都可在溫度變化的瞬間發生。

【0006】 膀胱癌是常見癌症的第九名，2012年有430,000新增病例，在美國每年約有75,000新增病例。Gemcitabine是一個廣效性化療藥物可用來治療多種癌症，包括膀胱癌。因此本計畫擬以 gemcitabine和 cisplatin為模式藥，並以奈米粒子（微乳劑）載體，用以同時增加親水性和親脂性藥物對膀胱黏膜的穿透，增加藥物與膀胱壁的接觸時間和降低全身性的吸收（降低副作用），作為膀胱內滴注給藥法的輸送載體，

【0007】 膀胱滴注給藥法，是利用導管將藥物溶液經尿道直接導入膀胱內的方法，是最便利、最有效的方法，因為它可以提供在目標位置（膀胱）有較高的藥物濃度、較快速的症狀減輕、較高的反應速度response rate、較小的副作用、無首度代謝、門診病患也可處理或是病患可自行處理等優點。

【0008】 穿透膀胱內層的上皮組織的障壁層以及減緩藥物在短時間內被尿液稀釋以及排出的問題。

【0009】 本申請案開發一種載體可作為藥物以膀胱滴注法投藥或經皮給藥時的輸遞介質，利用載體可同時包載不同性質之藥物如Gemcitabine和Cisplatin，來增加藥物的溶解度、穿透深度和穿透量、增加療效。另外合併使用抗癌藥物會增強抗癌活性。

【發明內容】

【0010】 本發明以奈米粒子（粒徑較佳為10-250 nm）作為增加藥物穿透膀胱內皮組織之載體，適當的配方設計包括材料選擇、組成比例和製備方式，方可得到不同顆粒大小和表面特性的奈米粒子以適合不同特性藥物之包載，以及達到增加藥物的穿透和降低副作用等目標。為避免藥物容易隨尿液被排除，再配合其他可增加製劑在膀胱內滯留時間的成分便可達到更好的藥物效果。

【0011】 本發明提供一種包含吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）作為有效成分的醫藥組合物，其特徵在於該醫藥組合物具有奈米載體。該醫藥組合物的載體可作為藥物以膀胱滴注法投藥或經皮給藥時的輸遞介質，利用載體可同時包載不同性質之藥物如Gemcitabine和cisplatin，來增加藥物的溶解度、穿透深度和穿透量，藉以增加療效。另外合併使用抗癌藥物會增強抗癌活性。

【0012】 本發明之醫藥組合物包含有效成分吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）、油相組分、界面活性劑、短鏈醇、及水相組分。該油相組分包括丙二醇單辛酸酯(Capryol 90)；該界面活性劑包括苯扎氯銨（Benzakonium chloride，BC）、西吡氯銨（Cetylpyridinium chloride，CTMB）、Tween 80；該短鏈醇包括二乙二醇單丁醚（Diethylene glycol monobutyl ether，DGME）、卡必醇（carbitol）、乙醇、1,5-戊二醇（1,5-pentanediol，POL）。

【0013】 Gemcitabine之重量百分比為0.5-1.5%。

【0014】 Cisplatin之重量百分比為0.05-0.15%。

第 3 頁，共 9 頁(發明說明書)

【0015】 油相組分之重量百分比為2.5-7.5%。

【0016】 界面活性劑之重量百分比為1-5%。

【0017】 短鏈醇之重量百分比為—20-30%。

【0018】 水相組分之重量百分比為60-70%。

【0019】 該醫藥組合物另可包含增稠劑，如甲基纖維素（methylcellulose，MC）。

【0020】 本發明之優點在於可同時包載二種化療劑且同時提升二種化療劑之經皮穿透及吸收，而達成合併用藥療效之加成效果。且本發明之載體僅需少量的界面活性劑即可形成穩定的狀態。

【圖式簡單說明】

【0021】

圖1為Gemcitabine體外經皮穿透之穿透量及沉積量。

圖2為Cisplatin在體外經皮穿透試驗中的穿透量及沉積量。

圖3為Gemcitabine與Cisplatin合併配方之體外經皮穿透試驗結果。

圖4為合併使用Gemcitabine和Cisplatin經膀胱穿透之穿透量。

圖5為合併使用Gemcitabine和Cisplatin的共軛焦顯微鏡穿透深度圖。

【實施方式】

【0022】 為讓本發明上述及/或其他目的、功效、特徵更明顯易懂，下文特舉較佳實施方式，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

【0023】 製備含有不同組成比例之Gemcitabine或Cisplatin組合物（如表1~表4）並進行體外穿透試驗，測量Gemcitabine或Cisplatin經皮穿透之累積穿透量。

【0024】 配方製法：於樣品瓶內依序加入油相，界面活性劑，短鏈醇混合均勻後， 再加入水使之混合均勻後，得到微乳劑空白處方，將事先配製之 methylcellulose 水膠加入混合均勻，得到具黏性之半固體組合物。

【0025】 體外穿透試驗

【0026】 依照表格1至4製備不同比例的Gemcitabine及/或Cisplatin組合物。利用Franz 擴散器（diffusion cell）進行試驗，試驗時使用循環水槽來控制溫度。本實施例以鼠皮為穿透障壁層。首先以手術剪刀將穿透障壁層裁切成適當大小後，架於供給端（donor chamber）和接受端（receptor chamber）之間的平面上，將供給端與接受端緊密貼合，以夾子夾緊後，將phosphate-citrate acid 緩衝液（pH=7.4）經由採樣口填入接受端。每個擴散器的接受端中均須置入一枚攪拌子。於donor chamber中給1 mL配方，以parafilm密封供給端上開口。於供給後的特定時間點取樣，取樣時間為0.5、1、2、3、4、5、6小時等點， 每次取0.5 mL樣品，並於取樣完後馬上加入0.5 mL新鮮緩衝液。樣品以HPLC進行分析。

【0027】 表1、Gemcitabine配方

	C	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Capryol 90		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
BC		2	0.5	1.5							
Tween 80			5								
CTMB					2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
POL		20		20	20	20	20		15		
DGME										20	
Carbitol		10		10	10	10	10	30	10	10	

Ethanol											30
Water	100	63		60.5	63	63.5	63.5	63.5	68.5	63.5	63.5
MC		2		2	2	2	0	2	2	2	2
Gemcitabine	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1

C：對照組；BC：Benzakonium Chloride；CTMB：Cetylpyridinium Chloride；
MC：Methylcellulose；DGME：Diethylene glycol monobutyl ether；POL：
1,5-pentanediol

【0028】 表2、Cisplatin配方

	對照組	C1（F1/Cis）	C4（F4/Cis）
Capryol 90		5	5
BC		2	
CTMB			2
POL		20	20
Carbitol		10	10
Water	100	63	63
MC		2	2
Cisplatin	0.1	0.1	0.1

【0029】 表3、吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）合併製備之
配方

	對照組	M1 (F1wCis)	M4(F4wCis)	M3(F3wCis)	M12(F12wCis)	M13(F13wCis)
Capryol 90		5	5	5	5	5
BC		2		1.5	1.5	
CTMB			2			1.5

POL		20	10	20	15	15
Carbitol		10	10	10	10	10
Water	100	63	63	60.4	68.5	68.5
MC	0	2	2	2	2	2
Gemcitabine	1	1	1	1	1	1
Cisplatin	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

【0030】 表4、吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）合併製備之
配方

	對照組	R13	R14
Capryol 90		5	5
BC		2	2
POL		15	15
Carbitol		10	10
Water	100	68	68
MC		2	0
Gemcitabine	1	1	1
Cisplatin	0.1	0.1	0.1
Rhodamine	0.05	0.05	0.05

【0031】 動物膀胱內穿透試驗

【0032】 膀胱癌是一種膀胱黏膜上皮細胞異常生長的癌症，從膀胱內部表層開始癌化，繼而擴散至肌肉層。因此配方目標為增加藥物在膀胱內的量，也要增加穿透深度以增加藥效。

【0033】 配方中加入除了Gemcitabine或Cisplatin外，加入螢光劑羅丹明（Rhodamine）來評估配方穿透深度。使用品系SD，年齡約8週，體重在200-250 g的大母鼠，目的為測量各劑型在膀胱開始給藥1小時後之膀胱中濃度(濃度高表示穿透量高)。

【0034】 實驗步驟：實驗前皆禁食24小時，給藥前先使用50% Urethane將大白鼠麻醉並固定，將膀胱中殘餘尿液排除後，再使用生理時鹽水1 mL清洗兩次，經由膀胱給藥給予1.0 mL處方與對照組，尿道口以棉線捆綁使藥物停留在膀胱中1小時後，犧牲大鼠，取膀胱作共軛焦顯微鏡分析藥物穿透深度以及膀胱內藥物含量之分析。

【0035】 結果

【0036】 請參照圖1，圖1為Gemcitabine體外經皮穿透之穿透量及沉積量。由圖可知Gemcitabine經本發明所揭示的載體，可具有較高的經皮穿透量。

【0037】 圖2為Cisplatin在體外經皮穿透試驗中的穿透量及沉積量。由圖可知本發明所揭示的配方可使Cisplatin有較高的經皮穿透量及沉積量。

【0038】 圖3為Gemcitabine與Cisplatin合併包含於本發明的配方之體外經皮穿透試驗結果。由圖可知本發明的配方可使Gemcitabine與Cisplatin同時具有更高的經皮穿透量及沉積量。甚至Cisplatin在與Gemcitabine合併以本發明之配方一起投予時，Cisplatin有相較於單獨使用時（圖2）更高的經皮穿透量。Gemcitabine的經皮穿透量也比單獨使用時（圖1）更高。

【0039】 圖4為合併使用Gemcitabine和 Cisplatin經膀胱穿透之穿透量。由圖可知，相較於對照組，本發明的配方可使Gemcitabine與Cisplatin同時有更高的經膀胱穿透量。

【0040】 圖5為合併使用Gemcitabine和 Cisplatin的共軛焦顯微鏡穿透深度分析。在大鼠膀胱內，配方13及配方14二者均明顯增加藥物Gemcitabine和

Cisplatin在膀胱內含量（圖4）。由圖5可知在穿透深度方面，將膀胱由表層到肌肉層分為16層，每層20 μm ，由螢光物質Rhodamine分佈位置來判斷載體穿透的深度。對照組螢光強度集中在第3-5層（穿透深度為60-100 μm ），配方13的螢光強度集中在第9-11層（穿透深度為180-220 μm ）及配方14之螢光強度集中在第11-13層（穿透深度為220-260 μm ），顯示配方可增加穿透深度。

【0041】 本發明的配方可使吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）經皮穿透到膀胱更深處，因此可以增加親水性和親脂性藥物對膀胱黏膜的穿透，增加藥物與膀胱壁的接觸時間和降低全身性的吸收(降低副作用)，作為膀胱內滴注給藥法的輸送載體。

【0042】 綜上所述，本發明所提供的醫藥組合物配方可使吉西他濱（Gemcitabine）及順鉑（Cisplatin）在同樣的使用量上具有更好的經皮穿透量、沉積量，可直接於膀胱內投藥，達到降低用量、減少副作用。

【0043】 雖然本發明已揭露如上，然其並非用於限定本發明；任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神及範圍內，可作各種更動與潤飾。

【符號說明】

【0044】

【生物材料寄存】

【0045】

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種醫藥組合物，包含：

吉西他濱（Gemcitabine），重量百分比為0.5-1.5%；

順鉑（Cisplatin），重量百分比為0.05-0.15%；

油相組分，重量百分比為2.5-7.5%；

界面活性劑，重量百分比為1-5%；

短鏈醇，重量百分比為20-30%；及

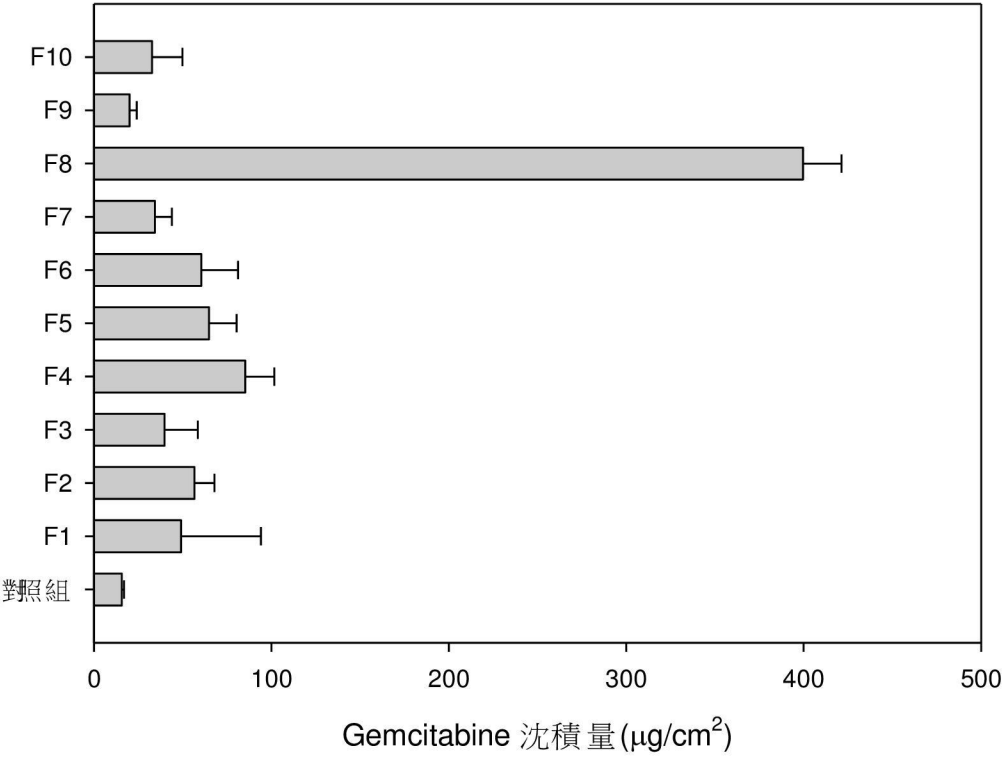
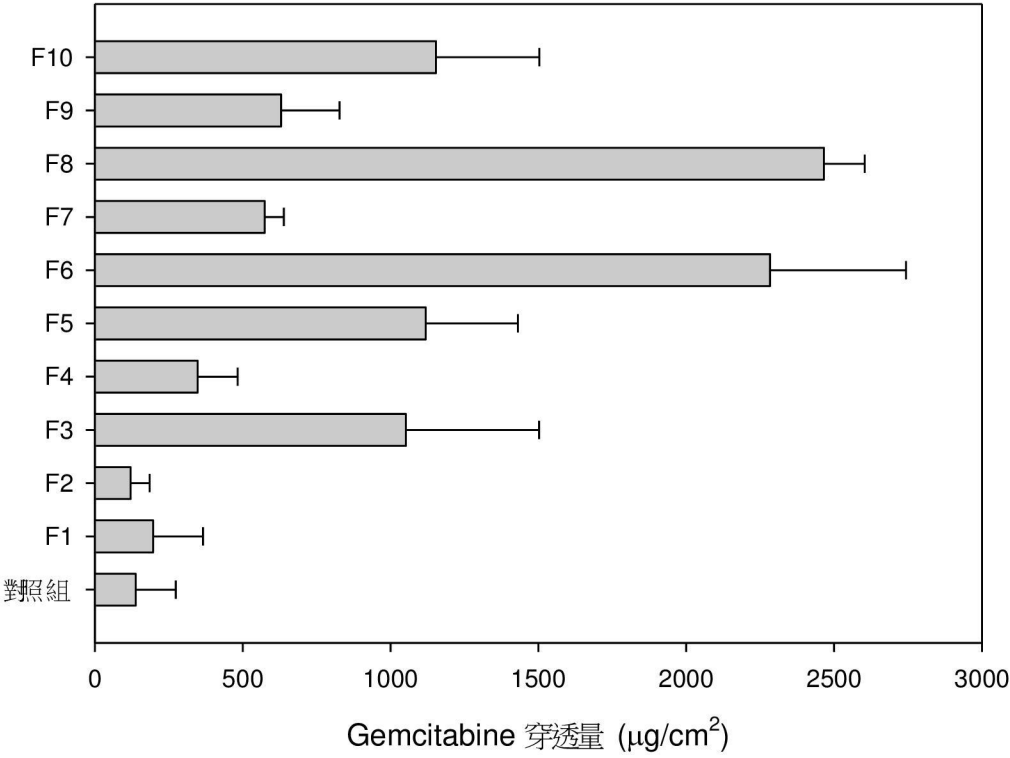
水相組分，重量百分比為60-70%。

【第2項】 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該油相組分為丙二醇單辛酸酯(Capryol 90)。

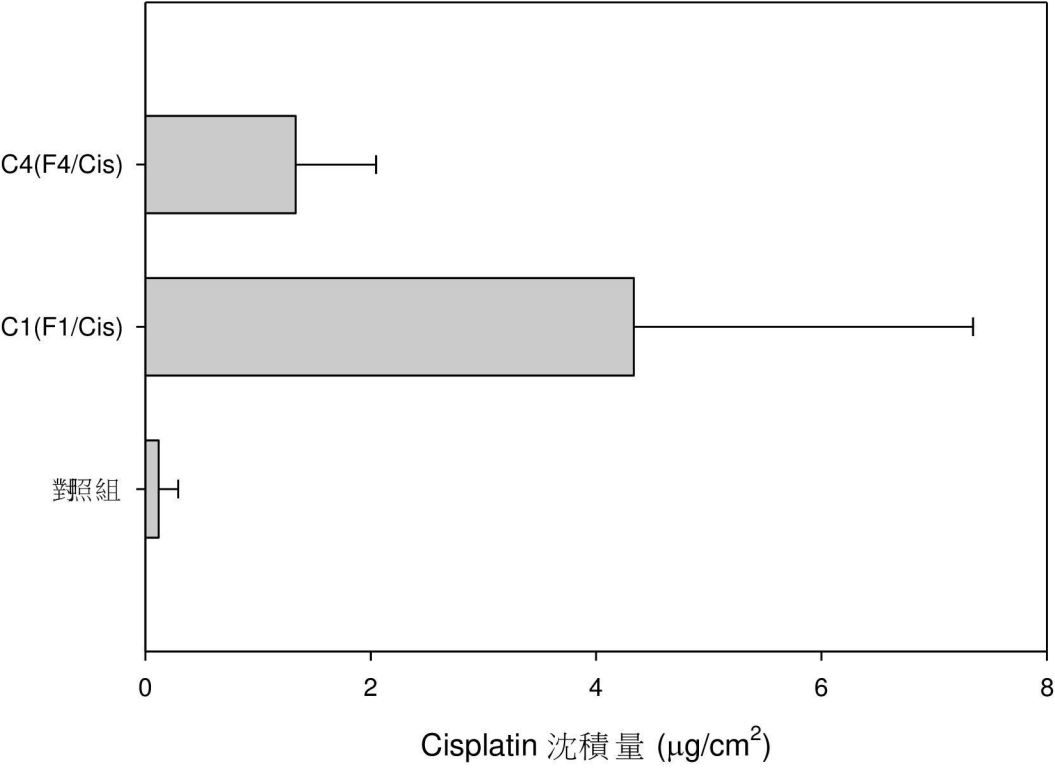
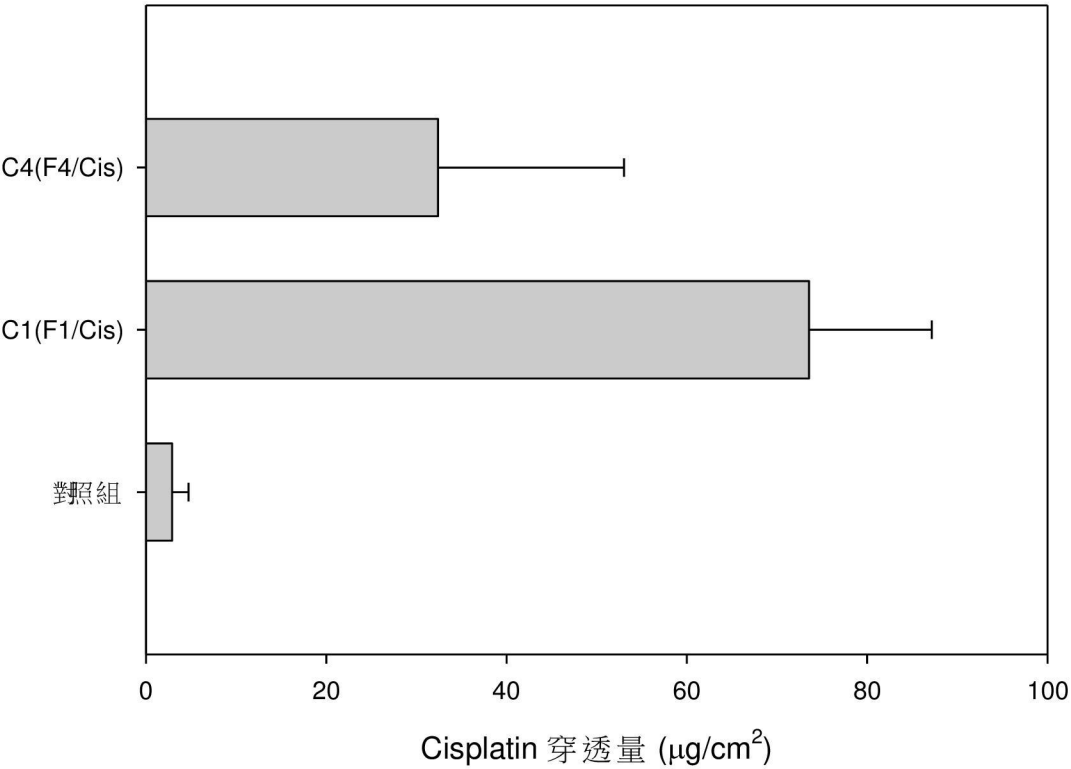
【第3項】 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為選自苯扎氯銨（Benzakonium chloride，BC）、西吡氯銨（Cetylpyridinium chloride，CTMB）、Tween 80、或其組合所組成之群組。

【第4項】 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該短鏈醇為二乙二醇單丁醚（Diethylene glycol monobutyl ether）、卡必醇（carbitol）、乙醇、或其組合所組成之群組。

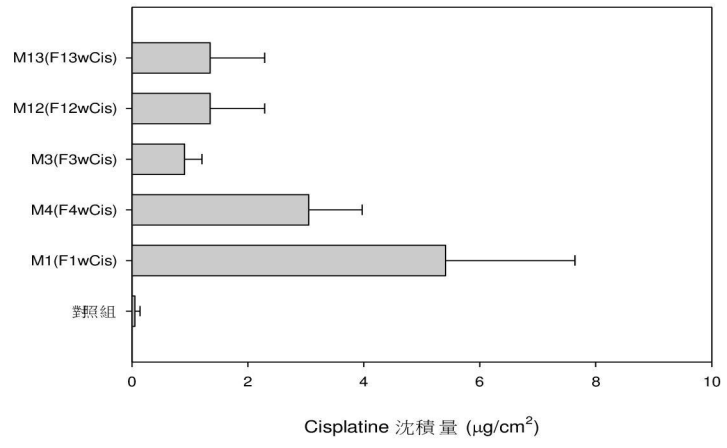
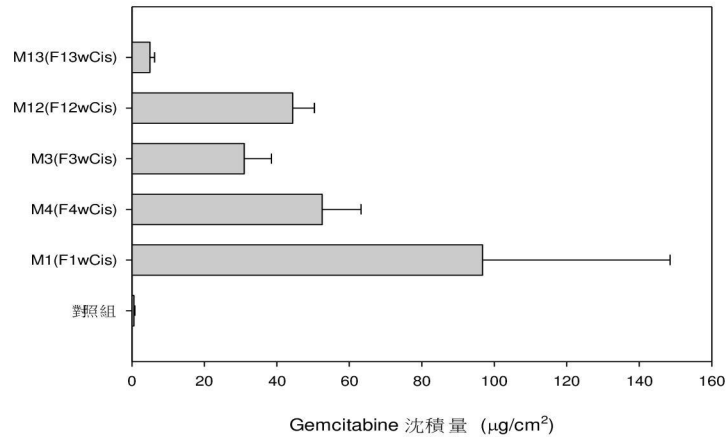
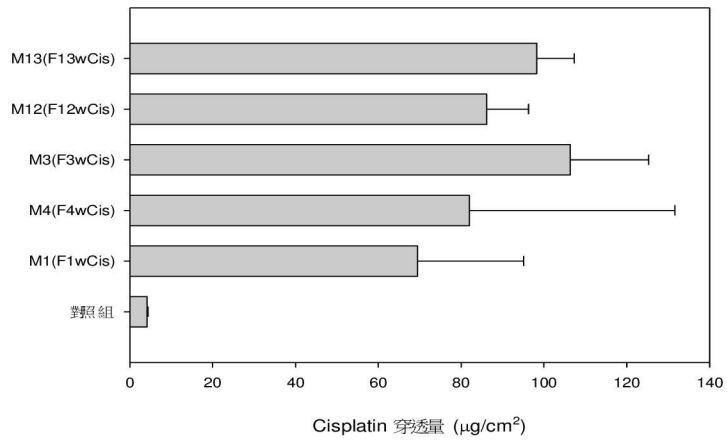
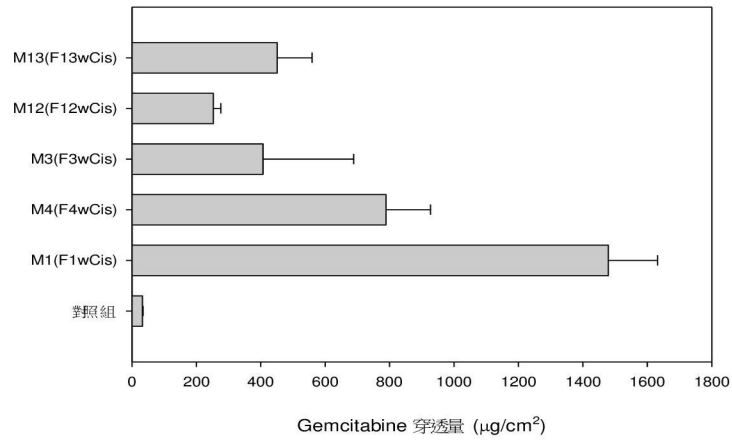
【發明圖式】



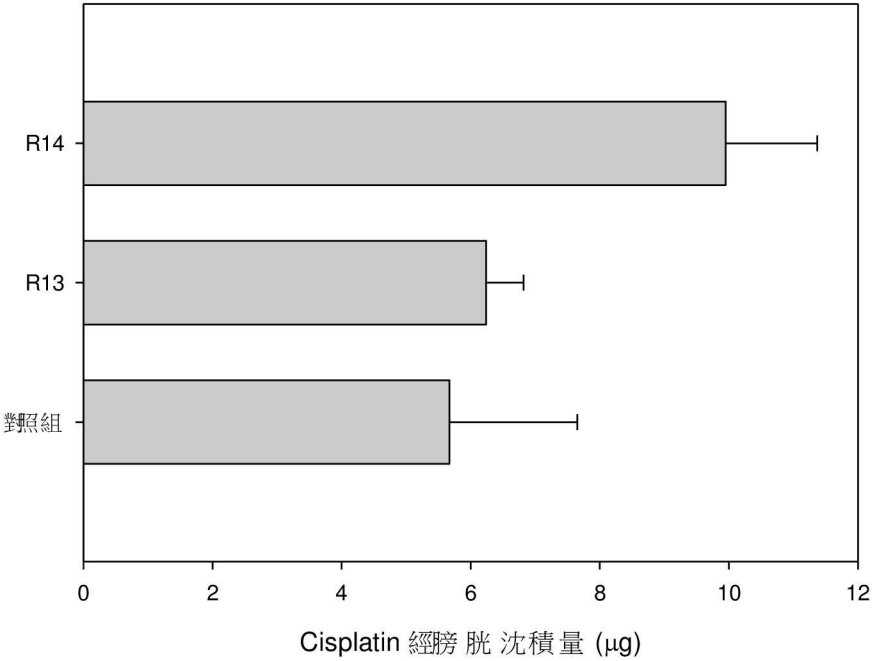
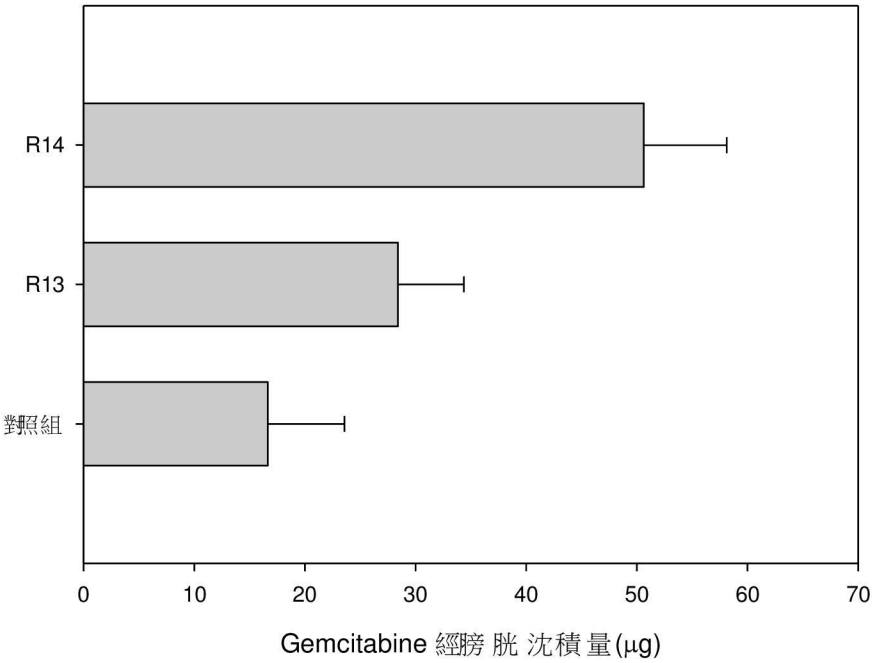
【圖1】



【圖 2】



【圖 3】

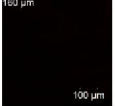
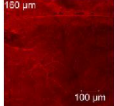
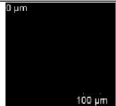
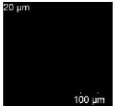
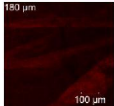
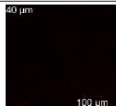
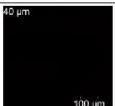
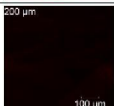
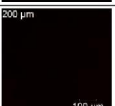
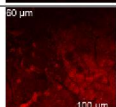
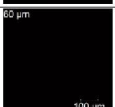
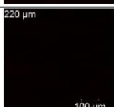
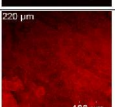
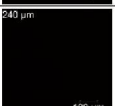
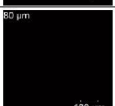
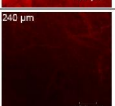
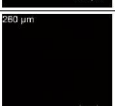
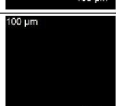
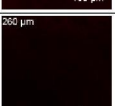
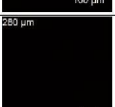
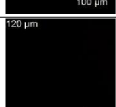
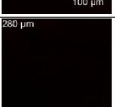
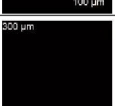
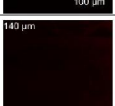


【圖 4】

對照組

R13

R14

圖片		圖片		圖片		圖片					
1		9		1		9		1		9	
2		10		2		10		2		10	
3		11		3		11		3		11	
4		12		4		12		4		12	
5		13		5		13		5		13	
6		14		6		14		6		14	
7		15		7		15		7		15	
8		16		8		16		8		16	

【圖5】