

【11】證書號數：I439294

【45】公告日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

【51】Int. Cl. : A61K9/127 (2006.01) A61K31/122 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 13 頁

【54】名稱：含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統及其製造方法
LIPOSOME-DELIVERY SYSTEM CONTAINING ALOE
HYDROXYANTHRAQUINONE DERIVATIVE AND ITS METHOD OF
MANUFACTURING

【21】申請案號：098123253 【22】申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 09 日

【11】公開編號：201102109 【43】公開日期：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

【72】發明人：周宗翰 (TW) CHOU, TZUNGHAN；梁家華 (TW) LIANG, CHIAHUA；洪偉章 (TW) HUNG, WEIJING

【71】申請人：嘉南藥理科技大學 CHIA NAN UNIVERSITY OF
PHARMACY AND SCIENCY

臺南市仁德區二仁路 1 段 60 號

【74】代理人：蔡坤財；李世章

【56】參考文獻：

TW I282741B

Aloe-emodin 調控皮膚細胞中 DNA 修補酵素活性之機轉探討及預防與治療 UV 誘導皮膚癌之療效評估。行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告。2008/10/11

審查人員：俞樹生

[57]申請專利範圍

1. 一種含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統，至少包含：0.01 莫耳百分比至 10 莫耳百分比之蘆薈羥基蒽醌衍生物，其中該蘆薈羥基蒽醌衍生物為蘆薈大黃素且作為有效成分，以引起皮膚癌細胞或口腔癌細胞之細胞凋亡；以及 90 莫耳百分比至 99.99 莫耳百分比之微脂粒，該微脂粒具有至少一層脂質膜，且該蘆薈羥基蒽醌衍生物係嵌於該脂質膜中，其中該微脂粒為一帶正電荷之微脂粒，該脂雙層膜係由莫耳比為 $x:y:z$ 之一中性磷脂、膽固醇以及一離子性共脂所組成，該中性磷脂為氫化大豆磷脂或卵磷脂，該離子性共脂為雙十六烷基二甲基溴化銨，且 x 為 50 至 100， y 為 1 至 50，而 z 為 1 至 50，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統具有 50 奈米至 1000 奈米之平均粒徑，且該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 80 天。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統，其中該微脂粒遞送系統之該平均粒徑為 50 奈米至 200 奈米。
3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 100 天。
4. 一種含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統之醫療組成物，其係用於製備治療皮膚癌或口腔癌之藥物，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統至少包含：0.01 莫耳百分比至 10 莫耳百分比之蘆薈羥基蒽醌衍生物，其中該蘆薈羥基蒽醌衍生物為蘆薈大黃素且作為有效成分，以引起皮膚癌細胞或口腔癌細胞之細胞凋亡；以及 90 莫耳百分比至 99.99 莫耳百分比之微脂粒，該微脂粒具有至少一層脂質膜，且該蘆薈羥基蒽醌衍

(2)

生物係嵌於該脂質膜中，其中該微脂粒為一帶正電荷之微脂粒，該脂雙層膜係由莫耳比為 $x : y : z$ 之一中性磷脂、膽固醇以及一離子性共脂所組成，該中性磷脂為氫化大豆磷脂或卵磷脂，該離子性共脂為雙十六烷基二甲基溴化銨，且 x 為 50 至 100， y 為 1 至 50，而 z 為 1 至 50，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統具有 50 奈米至 1000 奈米之平均粒徑，且該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 80 天。

5. 根據申請專利範圍第 4 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統之醫療組成物，其中該微脂粒遞送系統之該平均粒徑為 50 奈米至 200 奈米。
6. 根據申請專利範圍第 4 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統之醫療組成物，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 100 天。
7. 一種含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的製造方法，至少包含：提供一第一混合溶液，其中該第一混合溶液具有 0.01 莫耳百分比至 10 莫耳百分比之蘆薈羥基蒽醌衍生物以及 90 莫耳百分比至 99.99 莫耳百分比之脂質混合物並溶於一有機溶劑中，該蘆薈羥基蒽醌衍生物為蘆薈大黃素且係作為有效成分，以引起皮膚癌細胞或口腔癌細胞之細胞凋亡，該脂質混合物係由莫耳比為 $x : y : z$ 之一中性磷脂、膽固醇以及一離子性共脂所組成，該中性磷脂為氫化大豆磷脂或卵磷脂，該離子性共脂為雙十六烷基二甲基溴化銨， x 為 50 至 100， y 為 1 至 50，而 z 為 1 至 50；進行一減壓蒸發步驟，藉以去除該有機溶劑，並使該混合溶液形成一薄膜；進行一水合步驟，係於該薄膜中添加一水溶液以形成一第二混合溶液；以及進行一間接式超音波震盪步驟，係於溫度介於 40 至 50 下，使該第二混合溶液不接觸一超音波震盪設備之一探針，並以超音波震盪該第二混合溶液 30 分鐘至 60 分鐘，藉以獲得該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統具有 50 奈米至 1000 奈米之平均粒徑，且該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 80 天。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的製造方法，其中該有機溶劑為甲醇、乙醇、乙醚或氯仿。
9. 根據申請專利範圍第 7 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的製造方法，其中該水溶液為純水、緩衝溶液或生理食鹽水。
10. 根據申請專利範圍第 7 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的製造方法，其中該間接式超音波震盪步驟係使該第二混合溶液於一水浴環境中間接進行超音波震盪。
11. 根據申請專利範圍第 7 項所述之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的製造方法，其中該含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下維持該平均粒徑至少 100 天。

圖式簡單說明

為讓本發明之上述和其他目的、特徵、優點與實施例能更明顯易懂，所附圖式之詳細說明如下：

第 1 圖係繪示根據本發明一實施例之受體調節與依賴粒線體之凋亡蛋白酶途徑的示意圖。

第 2A 圖係繪示根據本發明一實施例之皮膚癌細胞或口腔癌細胞經系列稀釋濃度之蘆薈大黃素處理 72 小時後的細胞存活率曲線圖。

第 2B 圖係繪示根據本發明一實施例之正常皮膚細胞經系列稀釋濃度之蘆薈大黃素處理 72 小時後的細胞存活率曲線圖。

(3)

第 3A 圖係顯示根據本發明一實施例之皮膚癌細胞經濃度為 IC_{50} 及 IC_{80} 之蘆薈大黃素處理 72 小時後，細胞內各凋亡蛋白酶表現程度之長條圖。

第 3B 圖係顯示根據本發明一實施例之口腔癌細胞經濃度為 IC_{50} 及 IC_{80} 之蘆薈大黃素處理 72 小時後，細胞內各凋亡蛋白酶表現程度之長條圖。

第 4A 圖與第 4B 圖係顯示根據本發明一實施例之皮膚癌細胞或口腔癌細胞經濃度為 IC_{50} 及 IC_{80} 之蘆薈大黃素分別處理 24 小時、48 小時、72 小時後，各凋亡蛋白酶表現程度之長條圖。

第 5A 圖與第 5B 圖係顯示根據本發明一實施例之皮膚癌細胞或口腔癌細胞經濃度為 IC_{250} 、 IC_{50} 及 IC_{80} 之蘆薈大黃素單獨處理或與 5-氟尿嘧啶共同處理 24 小時、48 小時、72 小時後，其細胞存活率之長條圖。

第 6 圖係顯示根據本發明一實施例之含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統的粒徑分佈圖。

第 7 圖係顯示根據本發明一實施例含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統於室溫下儲存穩定性之長條圖。

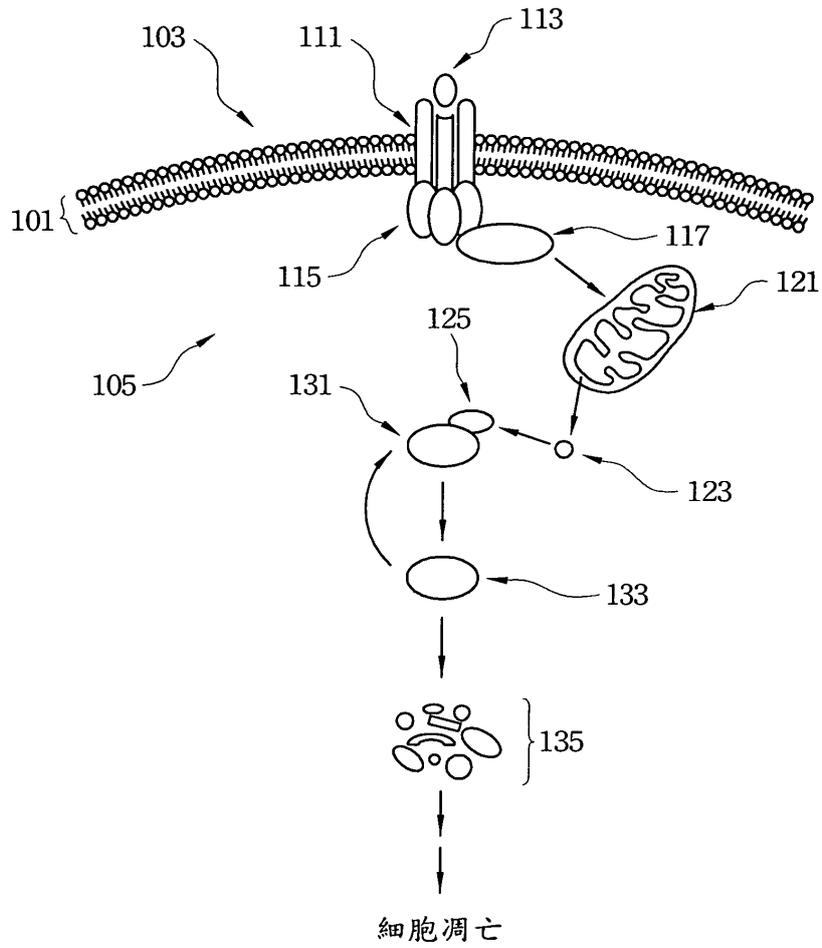
第 8A 圖與第 8B 圖係顯示根據本發明一實施例之皮膚癌細胞或口腔癌細胞經微脂粒遞送系統、或經相當於蘆薈大黃素濃度為 IC_{50} 及 IC_{80} 的蘆薈大黃素水溶液、蘆薈大黃素 DMSO 溶液、或含有蘆薈羥基蒽醌衍生物之微脂粒遞送系統，分別處理 24 小時或 48 小時後，其細胞存活率長條圖。

第 9 圖係繪示根據本發明一實施例之體外皮膚擴散試驗裝置示意圖。

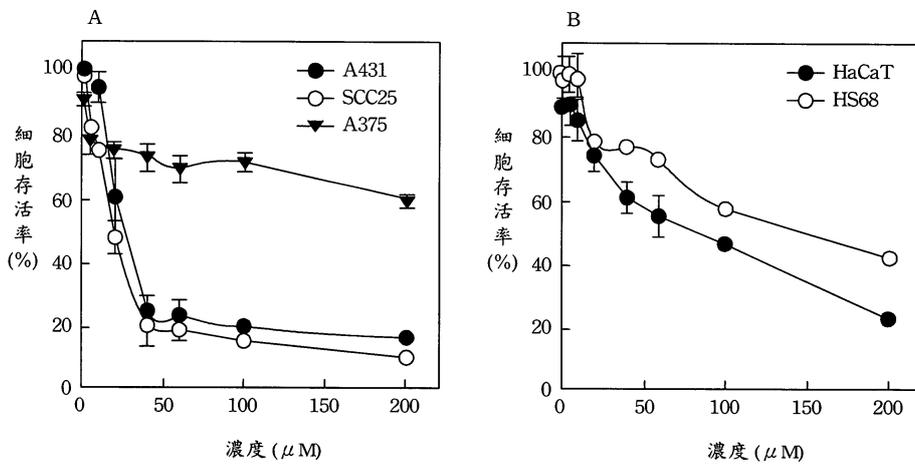
第 10 圖係顯示根據本發明一實施例之體外皮膚穿透性試驗之曲線圖。

第 11 圖係顯示根據本發明另一實施例之體外皮膚穿透性試驗之曲線圖。

(4)

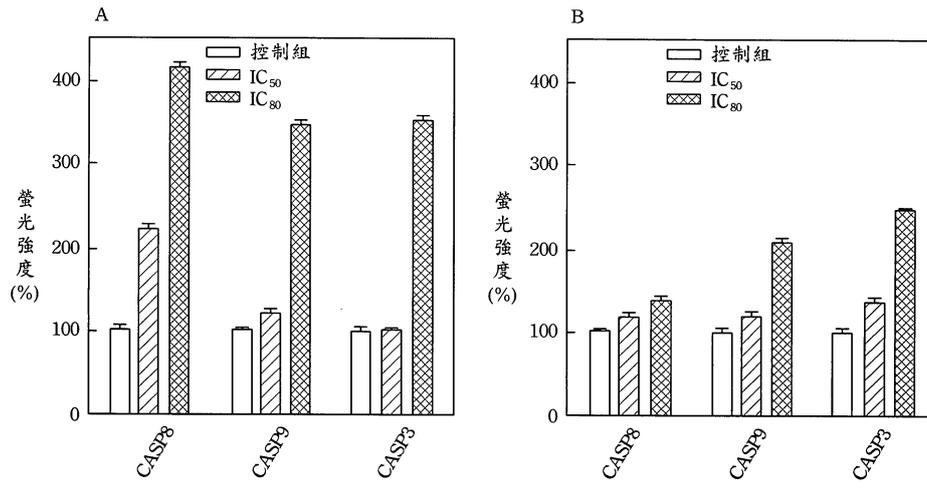


第 1 圖



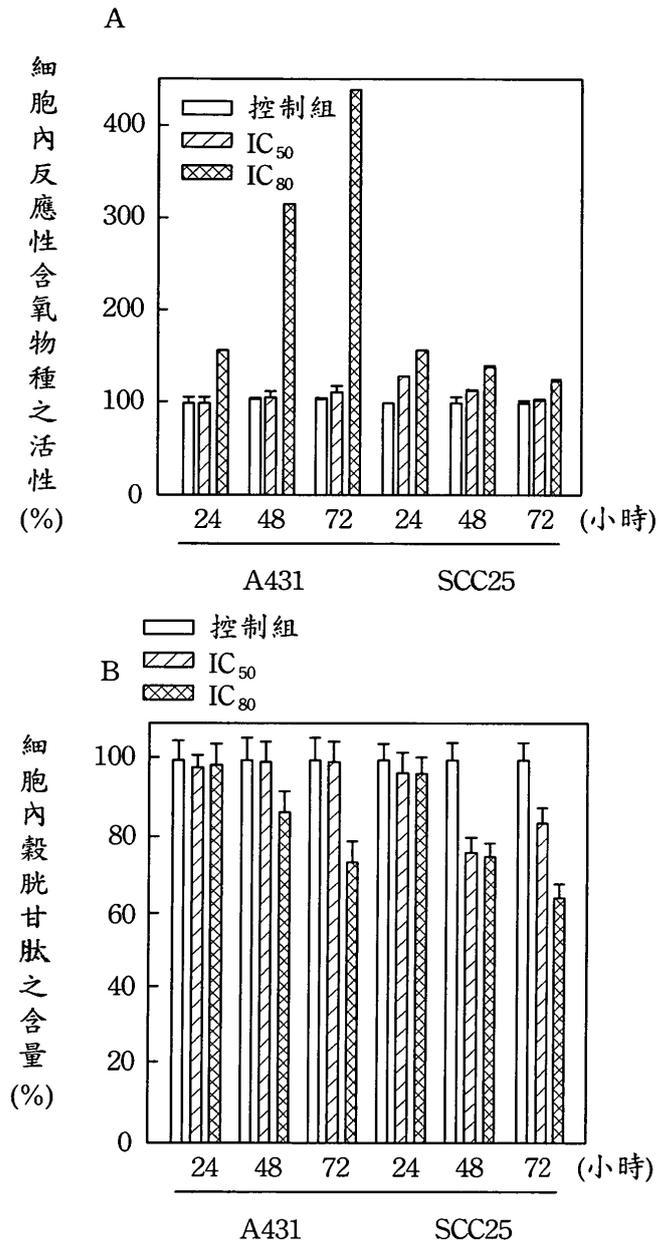
第 2 圖

(5)



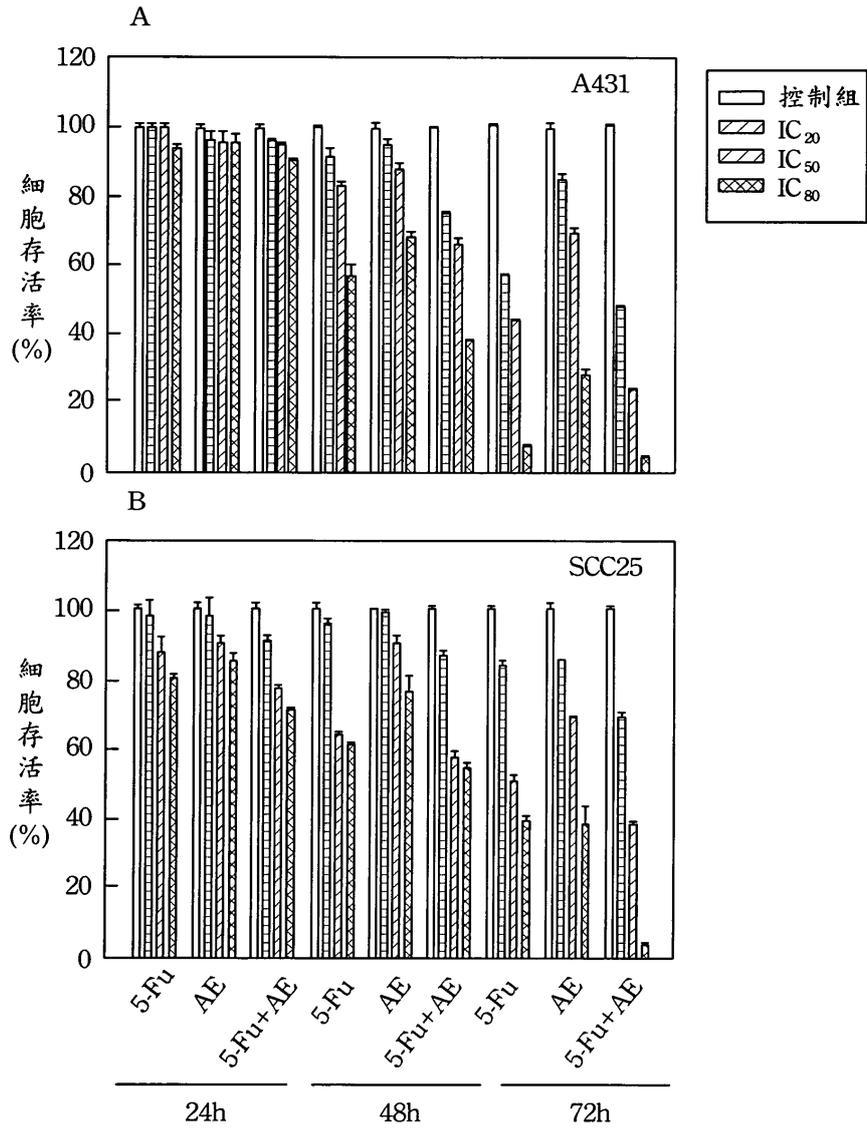
第 3 圖

(6)



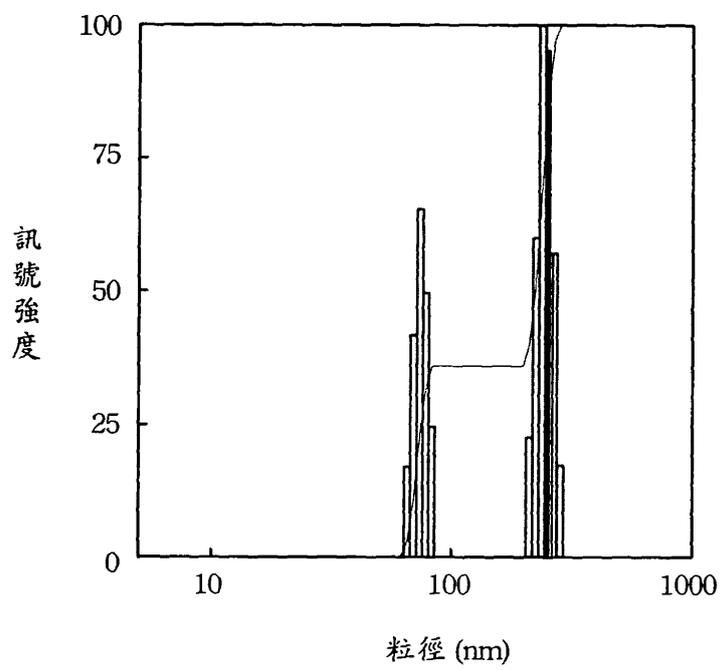
第 4 圖

(7)



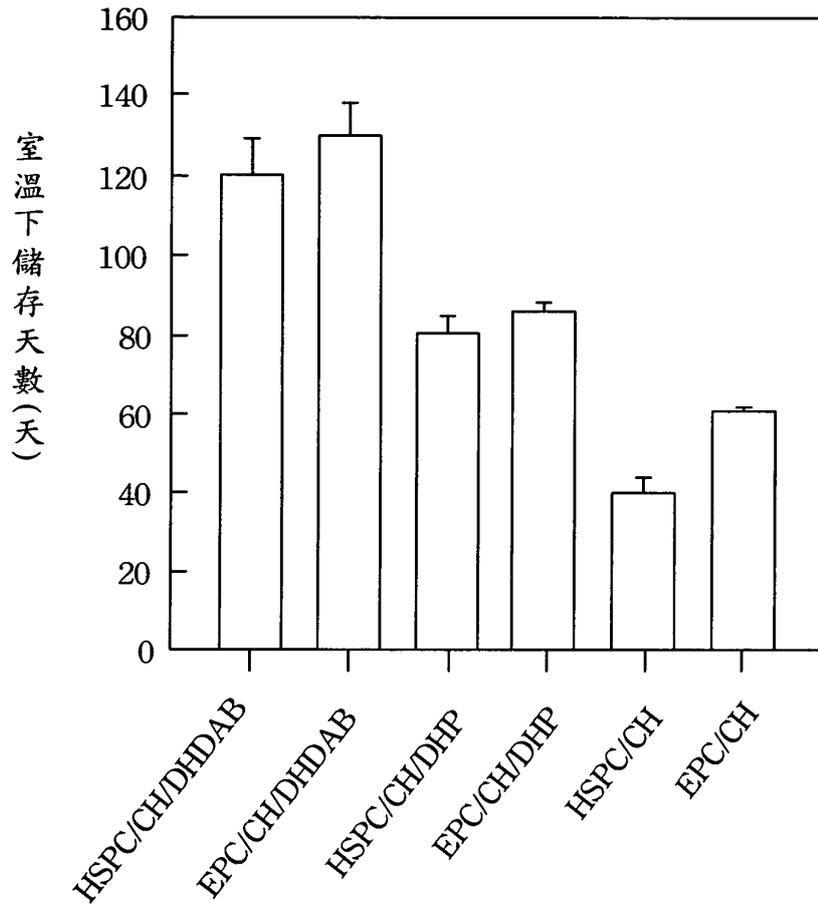
第 5 圖

(8)



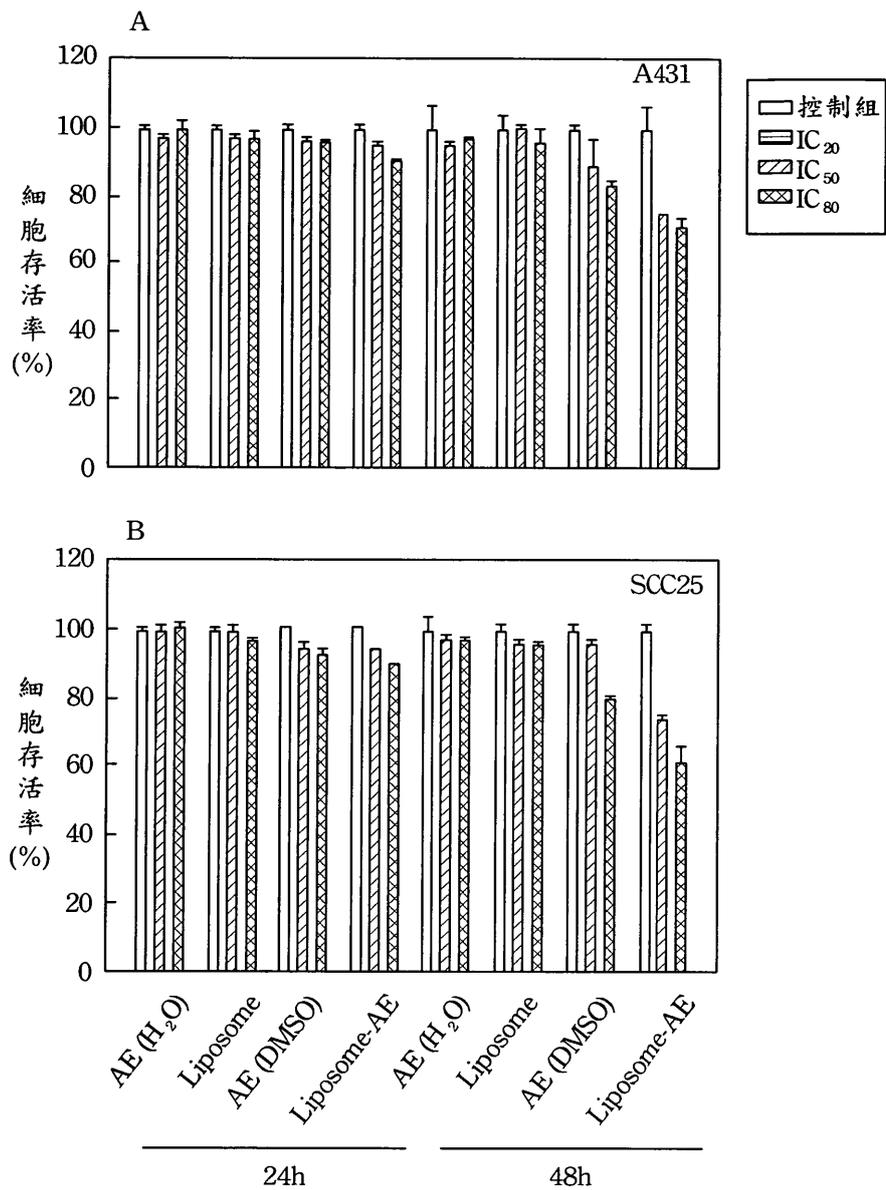
第 6 圖

(9)

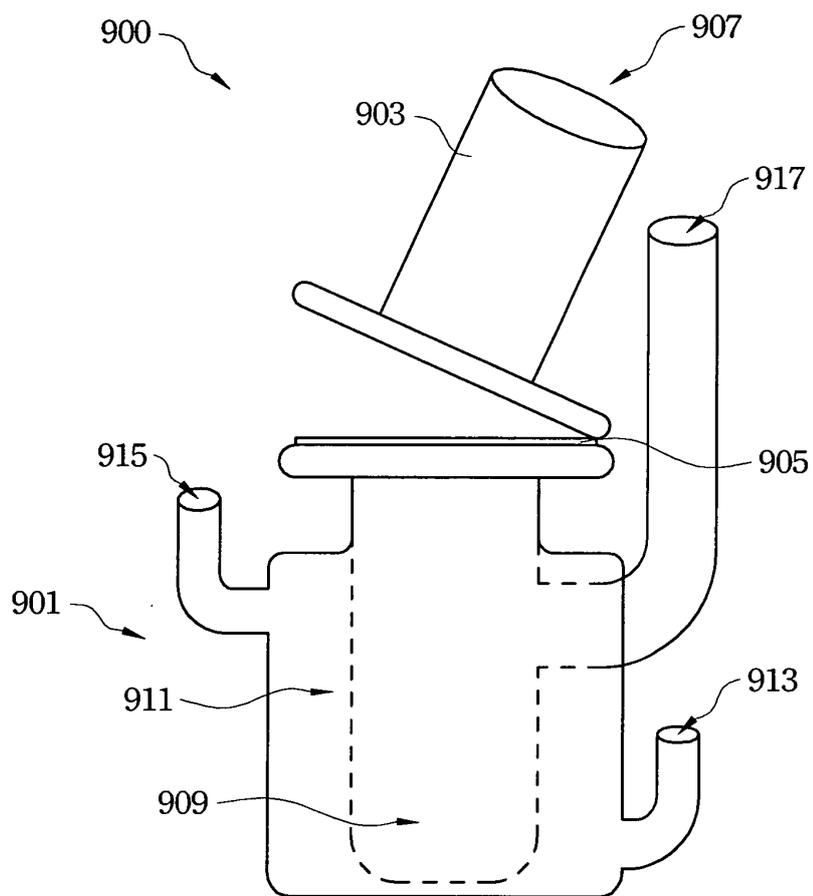


不同組成之微脂粒

第 7 圖

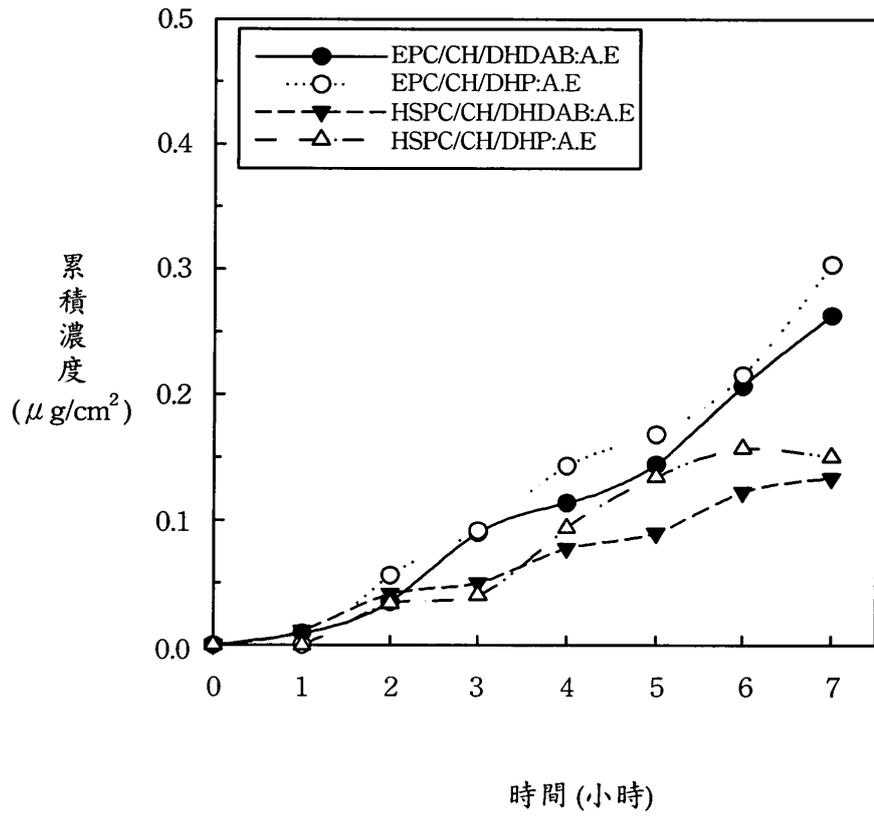


第 8 圖

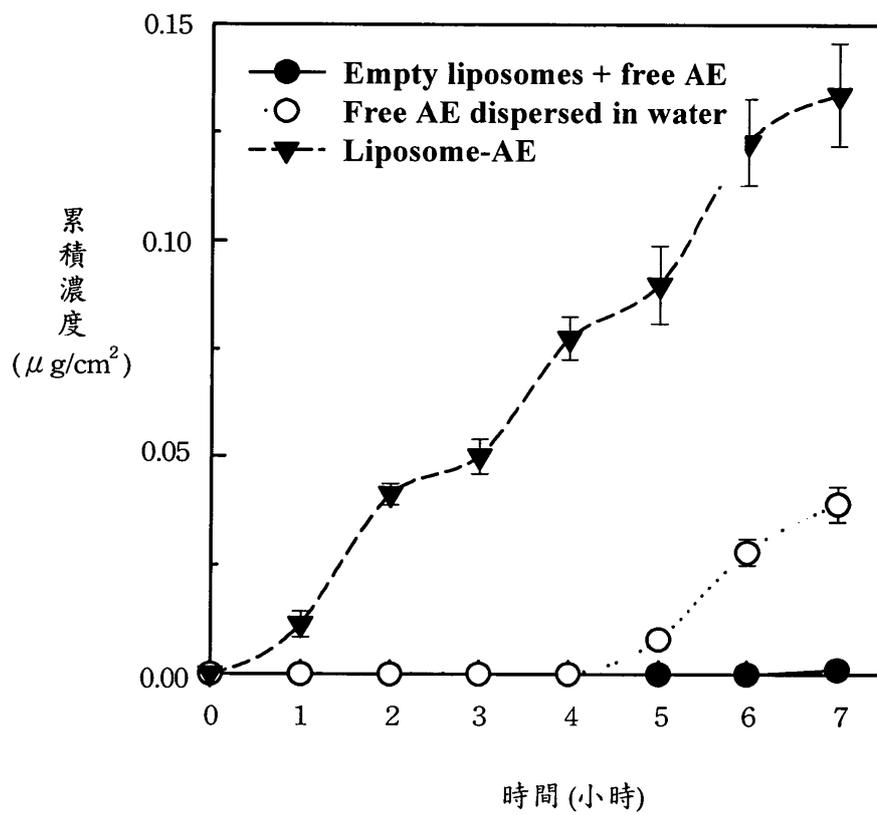


第 9 圖

(12)



第 10 圖



第 11 圖