201613645

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201613645 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：103135071 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/36 (2006.01)* *A61K47/42 (2006.01)*

(71)申請人：國立交通大學 (中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)
新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：劉典謨 LIU, DEANMO (TW) ；周昊勳 CHOU, HAOSYUN (TW) ；蕭孟軒 HSIAO, MENGHSUAN (TW) ；陳怡潔 CHEN, YICHIEH (TW)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 30 頁

(54)名稱

長效型持續釋放藥物之注射式凝膠組成物及其製備方法

LONG-ACTING, SUSTAINED DRUG DELIVERY, INJECTABLE GEL COMPOSITION AND FABRICATING METHOD THEREOF

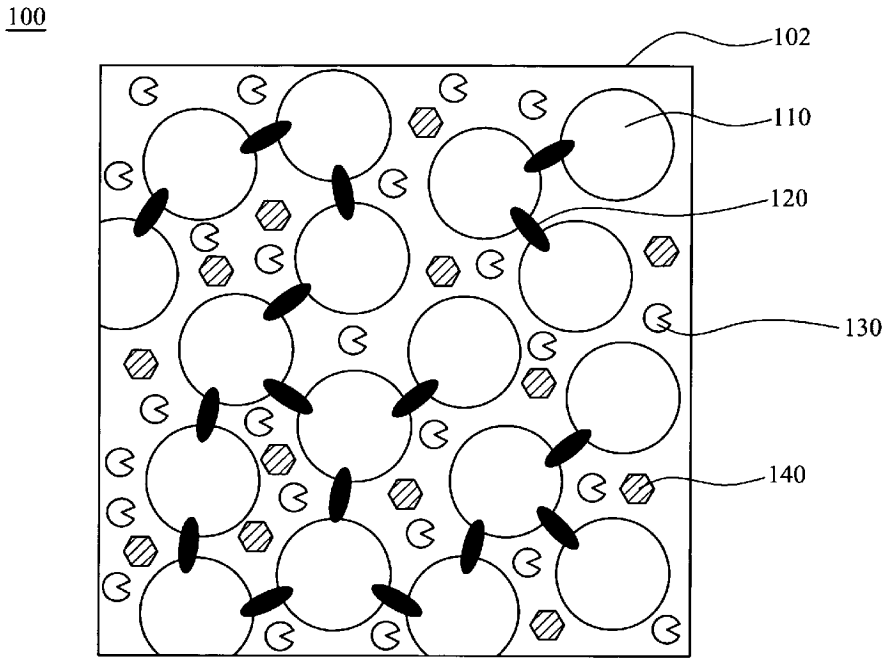
(57)摘要

本發明提供一種凝膠組成物及其製備方法。凝膠組成物，包含複數個幾丁聚醣球、鹼性幾丁聚醣結構安定劑、幾丁聚醣分解酵素以及藥物。幾丁聚醣球係由幾丁聚醣自我組裝形成。鹼性幾丁聚醣結構安定劑使幾丁聚醣球彼此連接以形成凝膠體。幾丁聚醣分解酵素散佈於凝膠體中，並於20~40℃的溫度下分解凝膠組成物。藥物散佈於凝膠體中。

A gel composition and a fabricating method thereof are provided. The gel composition includes a plurality of chitosan spheres, an alkaline chitosan structure stabilizer, a chitosan-degrading enzyme, and a drug. The chitosan sphere is formed by self-assembly of chitosan. The alkaline chitosan structure stabilizer connects the chitosan spheres to each other to form a gel. The chitosan-degrading enzyme is distributed over the gel, and degrades the gel composition at a temperature of 20-40℃. The drug is distributed over the gel.

指定代表圖：

TW 201613645 A



第 1 圖

符號簡單說明：

100・・・凝膠組成物

102・・・凝膠體

110・・・幾丁聚醣球

120・・・鹼性幾丁聚醣結構安定劑

130・・・幾丁聚醣分解酵素

140・・・藥物

201613645

201613645

發明摘要

※申請案號：103135071

※申請日： 103. 10. 08

※IPC 分類：
A61K47/36 (2006.01)
A61K47/42 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

長效型持續釋放藥物之注射式凝膠組成物及其製備方法

LONG-ACTING, SUSTAINED DRUG DELIVERY, INJECTABLE GEL COMPOSITION AND FABRICATING METHOD THEREOF

【中文】

本發明提供一種凝膠組成物及其製備方法。凝膠組成物，包含複數個幾丁聚醣球、鹼性幾丁聚醣結構安定劑、幾丁聚醣分解酵素以及藥物。幾丁聚醣球係由幾丁聚醣自我組裝形成。鹼性幾丁聚醣結構安定劑使幾丁聚醣球彼此連接以形成凝膠體。幾丁聚醣分解酵素散佈於凝膠體中，並於 20~40°C 的溫度下分解凝膠組成物。藥物散佈於凝膠體中。

【英文】

A gel composition and a fabricating method thereof are provided. The gel composition includes a plurality of chitosan spheres, an alkaline chitosan structure stabilizer, a chitosan-degrading enzyme, and a drug. The chitosan

sphere is formed by self-assembly of chitosan. The alkaline chitosan structure stabilizer connects the chitosan spheres to each other to form a gel. The chitosan-degrading enzyme is distributed over the gel, and degrades the gel composition at a temperature of 20-40°C. The drug is distributed over the gel.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

100：凝膠組成物

102：凝膠體

110：幾丁聚醣球

120：鹼性幾丁聚醣結構安定劑

130：幾丁聚醣分解酵素

140：藥物

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

長效型持續釋放藥物之注射式凝膠組成物及其製備方法

LONG-ACTING, SUSTAINED DRUG DELIVERY, INJECTABLE GEL COMPOSITION AND FABRICATING METHOD THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種凝膠組成物及其製備方法，特別是有關於一種長效型連續釋放藥物之注射式凝膠組成物及其製備方法。

【先前技術】

【0002】現今的醫療中，許多慢性病患者需按時注射或服用藥物以控制病情。注射式藥物係直接將藥物注射至體內，藥物吸收效率高，但大多數的注射式藥物由於無法控制藥物釋放的速率，故患者需定時注射藥物，造成患者身理上及心理上的負擔。口服式藥物雖可避免注射藥物對患者造成的負擔，但大多數的口服式藥物並無法確實傳遞至所欲治療的區域，故藥物吸收效率低，治療效果不佳。

【0003】以糖尿病而言，現今的治療方法以定時注射爲主，患者需每日定時注射兩次胰島素針劑，並隨時監控血糖值。另，依病情所需，所施打的針劑種類、劑量會有所不同。不但造成患者極大的身、心負擔，且一旦施打錯誤之

胰島素種類或劑量，對患者有立即地生命危險。因此，急需開發其他更爲方便，良好之療法。

【0004】目前研究著重的方案中，以口服式胰島素最爲簡便，但其胰島素吸收效率過低，需投入大劑量才能達到有效劑量。另，口服式胰島素需經腸胃吸收進入體循環，所需時間過長無法即時作用，若患者未按時吃藥，其後果相當嚴重。另一研究重點在於長效型釋放的藥物載體，其利用血糖濃度或是血液的酸鹼值來操控藥物載體進行胰島素釋放。此類藥物載體能在血糖過高時，迫使藥物載體之結構變爲鬆散或是瓦解，而釋出胰島素。待血糖值恢復正常後再變回緊密的結構，停止胰島素的釋放。此種藥物釋放機制需要血糖值達到一定的濃度後才會開始啓動，且需待血糖值夠低時才能關閉，其啓動與關閉的時間不易掌控，易造成血糖值波動過大。此種機制並無法掌握藥物載體每次釋出之胰島素劑量，亦不能避免突放的產生，其有效時間和存量皆不易掌控。

【0005】有鑑於此，目前需要一種長效型藥物承載用之組成物，其可解決前述問題，並可大幅提升治療的效果。

【發明內容】

【0006】本發明之一態樣提供一種凝膠組成物，包含複數個幾丁聚醣球、鹼性幾丁聚醣結構安定劑、幾丁聚醣分解酵素以及藥物。幾丁聚醣球係由幾丁聚醣自我組裝形成。鹼性幾丁聚醣結構安定劑使幾丁聚醣球彼此連接以形成凝膠

體。幾丁聚醣分解酵素散佈於凝膠體中，並於 20~40°C 的溫度下分解凝膠組成物。藥物散佈於凝膠體中。

【0007】根據本發明之一實施方式，凝膠組成物之 pH 值約爲 5~9。

【0008】根據本發明之一實施方式，幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣。

【0009】根據本發明之一實施方式，鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲綠梔子素(genipin)、β-甘油基磷酸鈉(sodium β-glycerophosphate)、碳酸氫鈉($NaHCO_3$)或其組合。

【0010】根據本發明之一實施方式，幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶(lysozyme)、纖維素酶(cellulase)、幾丁質酶(chitinase)或其組合。

【0011】根據本發明之一實施方式，藥物散佈於幾丁聚醣球內及/或幾丁聚醣球之間。

【0012】根據本發明之一實施方式，藥物爲胰島素(insulin)、胰島素增敏劑、磺醯尿素類(sulfonylurea)或其組合。胰島素增敏劑例如：Thiazolidinedione(TZD)。

【0013】根據本發明之一實施方式，凝膠組成物更包含稀釋溶液，以調整凝膠組成物之 pH 值。在一實施方式中，稀釋溶液爲水或水與油性溶劑之混合物，且油性溶劑爲二甲基亞碸、乙醇、乙二醇或甘油。

【0014】本發明之另一態樣提供一種製備凝膠組成物的方法，包含製備一濃度爲 1~10%重量/體積百分率(w/v)之幾丁聚醣溶液，製備幾丁聚醣溶液包含將幾丁聚醣溶於溶劑

中，幾丁聚醣自我組裝形成複數個幾丁聚醣球分散於溶劑中。接著，在 4~10°C 的溫度下，將藥物加入幾丁聚醣溶液以形成第一溶液。然後，將鹼性幾丁聚醣結構安定劑以及幾丁聚醣分解酵素加入第一溶液並混合，鹼性幾丁聚醣結構安定劑使幾丁聚醣球彼此連接，靜置凝固後，形成凝膠組成物。其中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑於凝膠組成物之濃度爲 0.1~10% (w/v)，且幾丁聚醣分解酵素係於 20~40°C 的溫度下分解凝膠組成物。

【0015】 根據本發明之一實施方式，幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣。

【0016】 根據本發明之一實施方式，藥物爲胰島素、胰島素增敏劑、磺醯尿素類或其組合。在一實施方式中，藥物於凝膠組成物之濃度爲 0.1~10 mg/mL。

【0017】 根據本發明之一實施方式，製備凝膠組成物的方法更包含將稀釋溶液加入幾丁聚醣溶液以形成第一溶液，並調整第一溶液之 pH 值爲 5~9。在一實施方式中，稀釋溶液爲水或水與油性溶劑之混合物，且油性溶劑爲二甲基亞碸、乙醇、乙二醇或甘油。

【0018】 根據本發明之一實施方式，幾丁聚醣分解酵素於凝膠組成物之濃度爲 0.1~500 μg/mL。

【0019】 本發明之凝膠組成物爲一種長效型、酵素誘發藥物釋放之可注射式凝膠組成物。藉由添加幾丁聚醣分解酵素於凝膠組成物內，將幾丁聚醣球降解成小片段，進而使凝膠組成物分解並將藥物釋出。藉由調整添加酵素之濃度，

可控制凝膠組成物的分解速度，亦可控制藥物釋放速度與釋放量，以達到治療所需求之劑量，使其可持續、穩定且長時間地釋放藥物。

【圖式簡單說明】

【0020】 爲使本發明之特徵、優點與實施例能更明顯易懂，所附圖式之說明如下：

第 1 圖係繪示依據本發明一實施方式之凝膠組成物的剖面示意圖。

第 2A~2C 圖係繪示依據本發明一實施方式之凝膠組成物的藥物釋放示意圖。

第 3 圖係繪示依據本發明一實施方式之製備凝膠組成物的流程示意圖。

第 4 圖係本發明一實驗例之凝膠組成物的重量百分比-時間關係圖。

第 5 圖係本發明一實驗例之凝膠組成物的胰島素累積釋放量-時間關係圖。

第 6 圖係本發明一實驗例之糖尿病小鼠的血糖值-時間關係圖。

【實施方式】

【0021】 爲了使本揭示內容的敘述更加詳盡與完備，下文將參照附隨圖式來描述本發明之實施態樣與具體實施例；但這並非實施或運用本發明具體實施例的唯一形式。以下所

揭露的各實施例，在有益的情形下可相互組合或取代，也可在一實施例中附加其他的實施例，而無須進一步的記載或說明。

【0022】請參照第 1 圖，其係繪示依據本發明一實施方式之凝膠組成物 100 的剖面示意圖。凝膠組成物 100 包含複數個幾丁聚醣球 110、鹼性幾丁聚醣結構安定劑 120、幾丁聚醣分解酵素 130 以及藥物 140。幾丁聚醣球 110 係由幾丁聚醣(未繪示)自我組裝形成。鹼性幾丁聚醣結構安定劑 120 使幾丁聚醣球 110 彼此連接以形成凝膠體 102。幾丁聚醣分解酵素 130 散佈於凝膠體 102 中，並於 20~40°C 的溫度下分解凝膠組成物 100。藥物 140 散佈於凝膠體 102 中。

【0023】在一實施方式中，凝膠組成物之 pH 值約爲 5~9，此範圍係爲了使凝膠組成物與體內環境之 pH 值相仿，以避免造成對身體的傷害。

【0024】在一實施方式中，幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣。雙性幾丁聚醣同時具有親水端與疏水端，會依親、疏水結構自我組裝成幾丁聚醣球。

【0025】鹼性幾丁聚醣結構安定劑 120 係用以穩定幾丁聚醣球 110 之結構。鹼性幾丁聚醣結構安定劑 120 具有負電性，故會使帶正電之幾丁聚醣球 110 彼此連接以形成凝膠體 102。在一實施方式中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲綠槪子素 (genipin)、β-甘油基磷酸鈉 (sodium β-glycerophosphate)、碳酸氫鈉($NaHCO_3$)或其組合。

【0026】溫度可影響幾丁聚醣分解酵素 130 的活性及反應

5

速率。在正常情況下，並於適當的溫度範圍內，酵素的活性會隨著溫度的升高而增加，使反應速率加快。當溫度超過活性溫度範圍時，酵素活性銳減。當溫度低於活性溫度範圍時，酵素雖然沒有催化作用，卻沒有被破壞。因此，若再逐漸提高溫度時，其酵素活性可慢慢恢復。幾丁聚醣分解酵素 130 之活性溫度約爲 20~40°C，其在此溫度範圍內可分解幾丁聚醣。因此，當凝膠組成物 100 尚未注射至使用者體內時，凝膠組成物 100 之溫度需控制在低溫(約 4~10°C)，以避免幾丁聚醣分解酵素 130 將幾丁聚醣球 110 分解，而將藥物 140 釋出。待凝膠組成物 100 注入體內後，體溫使凝膠組成物 100 的溫度上升，當達到幾丁聚醣分解酵素 130 之活性溫度範圍時，幾丁聚醣分解酵素 130 會開始將幾丁聚醣球 110 分解成小片段。被分解成小片段之幾丁聚醣無法維持凝膠體 102 的結構，進而使凝膠組成物 100 隨之分解，並將藥物 140 釋出。因此，藉由調整幾丁聚醣分解酵素 130 的濃度，可控制幾丁聚醣球 110 被分解的速率，進而控制藥物 140 釋放的劑量及時間。

【0027】在一實施方式中，幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶(lysozyme)、纖維素酶(cellulase)、幾丁質酶(chitinase)或其組合。

【0028】依據藥物 140 的尺寸大小，其可散佈於幾丁聚醣球 110 內及/或幾丁聚醣球 110 之間。當藥物 140 的尺寸較大時，其係散佈於幾丁聚醣球 110 之間。當藥物 140 的尺寸較小時，其係散佈於幾丁聚醣球 110 內。凝膠組成物 100

亦可同時包含多種藥物，且藥物可同時散佈於幾丁聚醣球110內以及幾丁聚醣球110之間。

【0029】當凝膠組成物100係用於治療糖尿病時，藥物140可爲胰島素(insulin)及/或其他抗糖尿病藥物，其他抗糖尿病藥物包含但不限於胰島素增敏劑(insulin sensitizer)及磺醯尿素類(sulfonylurea)。胰島素增敏劑例如：Thiazolidinedione(TZD)。

【0030】凝膠組成物可包含稀釋溶液，以調整凝膠組成物之pH值，將凝膠組成物之pH值控制在5~9的範圍內。在一實施方式中，稀釋溶液爲水或水與油性溶劑之混合物，且油性溶劑包含但不限於二甲基亞碸(DMSO)、乙醇(ethanol)、乙二醇(glycol)及甘油(glycerin)。

【0031】請參照第2A~2C圖，其係繪示依據本發明一實施方式之凝膠組成物200的藥物釋放示意圖。

【0032】請參照第2A圖，其係繪示凝膠組成物200注射至使用者體內前的示意圖。凝膠組成物200包含複數個幾丁聚醣球210、鹼性幾丁聚醣結構安定劑220、幾丁聚醣分解酵素230以及藥物240。幾丁聚醣球210係由幾丁聚醣212自我組裝形成。鹼性幾丁聚醣結構安定劑220使幾丁聚醣球110彼此連接以形成凝膠體202。幾丁聚醣分解酵素230散佈於凝膠體202中，並於20~40°C的溫度下分解凝膠組成物200。藥物240散佈於凝膠體202中。此時，凝膠組成物200的溫度係控制在低於幾丁聚醣分解酵素230的活性溫度，使幾丁聚醣分解酵素230不具有催化作用，故還不

會將凝膠組成物 200 分解。

【0033】請參照第 2B 圖，其係繪示凝膠組成物 200 注射至使用者體內後的示意圖。此時，藉由體溫，凝膠組成物 200 的溫度逐漸上升至幾丁聚醣分解酵素 230 的活性溫度範圍，故幾丁聚醣分解酵素 230 恢復活性，並開始將幾丁聚醣球 210 分解。

【0034】請參照第 2C 圖，其係繪示凝膠組成物 200 被分解後的示意圖。幾丁聚醣分解酵素 230 將幾丁聚醣球 210 分解成幾丁聚醣片段 214，而幾丁聚醣片段 214 因不再具有球狀結構，故無法維持凝膠體 202 的凝膠結構。因此，凝膠組成物 200 隨之分解，並將藥物 240 釋出，達到傳遞藥物及治療的目的。

【0035】本發明之凝膠組成物係一種藥物裝載用凝膠組成物，藉由添加幾丁聚醣分解酵素將凝膠組成物，使藥物可以穩定且持續地釋放。此外，藉由調整幾丁聚醣分解酵素及藥物於凝膠組成物的濃度，可控制藥物釋放的劑量及時間。

製備凝膠組成物的方法

【0036】請參照第 3 圖，其顯示本發明一實施方式之製備凝膠組成物的流程示意圖。首先，製備幾丁聚醣溶液 310。接著，在 4~10°C 的溫度下，將藥物加入幾丁聚醣溶液，以形成第一溶液 320。然後，將鹼性幾丁聚醣結構安定劑以及幾丁聚醣分解酵素加入第一溶液並混合，靜置凝固後，形成

凝膠組成物 330。

【0037】在步驟 310 中，製備幾丁聚醣溶液包含將幾丁聚醣溶於溶劑中，而幾丁聚醣會自我組裝形成複數個幾丁聚醣球分散於溶劑中。幾丁聚醣濃度爲 1~10%重量/體積百分率(w/v)。溶劑可爲水或水與乙醇混合物。

【0038】重量/體積百分率(w/v)代表在 100 毫升(mL)的溶液中，所含溶質的重量，重量的單位爲公克(g)。舉例而言，1 g 的溶質在 100mL 溶液中的濃度爲 1% (w/v)。

【0039】在一實施方式中，幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣，其同時具有親水與疏水的特性，故在製備幾丁聚醣溶液時，幾丁聚醣依親、疏水結構自我組裝成幾丁聚醣球。

【0040】在一實施方式中，藥物爲胰島素、胰島素增敏劑、磺醯尿素類或其組合。藥物於凝膠組成物之濃度可爲 0.1~10 mg/mL。

【0041】在一實施方式中，步驟 320 更包含將稀釋溶液加入幾丁聚醣溶液以形成第一溶液，並藉由添加稀釋溶液將第一溶液之 pH 值調整爲 5~9。將 pH 值調整爲 5~9 之目的在於使凝膠組成物之 pH 值與體內環境相仿。稀釋溶液可爲水或水與油性溶劑之混合物，且油性溶劑於混合液之濃度可爲 1~20%。油性溶劑包含但不限於二甲基亞碸、乙醇、乙二醇及甘油。

【0042】帶負電之鹼性幾丁聚醣結構安定劑會使帶正電之幾丁聚醣球彼此連接，形成穩定的凝膠結構。因此，在步驟 330 中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑加入第一溶液並混合

後，鹼性幾丁聚醣結構安定劑會使幾丁聚醣球彼此連接，並在靜置凝固後，與同時加入之幾丁聚醣分解酵素及第一溶液中之藥物一同形成凝膠組成物。鹼性幾丁聚醣結構安定劑於凝膠組成物之濃度為 0.1~10% (w/v)，且幾丁聚醣分解酵素係於 20~40°C 的溫度下分解凝膠組成物。

【0043】幾丁聚醣分解酵素於凝膠組成物之濃度可依據實際所需之藥物釋放量及時間做調整。濃度越高，凝膠組成物被幾丁聚醣分解酵素分解的速度越快，故藥物釋放量越多，且釋放時間越快，反之亦然。在一實施方式中，幾丁聚醣分解酵素於凝膠組成物之濃度為 0.1~500 μg/mL。

【0044】本發明之凝膠組成物為一種長效型、酵素誘發藥物釋放之可注射式凝膠組成物。添加幾丁聚醣分解酵素與藥物於凝膠組成物內，藉由幾丁聚醣分解酵素將凝膠組成物分解，以控制藥物的釋放。此外，透過調整不同濃度之幾丁聚醣分解酵素與藥物，來達到控制釋藥劑量和釋藥時間的效果。

【0045】以下列舉數個實施例及實驗例以更詳盡闡述本發明之凝膠組成物，然其僅為例示說明之用，並非用以限定本發明，本發明之保護範圍當以後附之申請專利範圍所界定者為準。

實驗例一

【0046】 實驗例一以 2.4% (w/v)與 3% (w/v)兩種不同幾丁聚醣濃度，分別加入 10 與 100 μg/mL 兩種不同濃度之幾丁聚醣分解酵素，以形成凝膠組成物，並以未添加幾丁聚醣分解酵素之凝膠組成物作爲對照組，比較凝膠組成物之重量變化。在本實驗例中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲 β-甘油基磷酸鈉，且幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶。值得注意的是，凝膠組成物注射至體內後，由於體液的流動，會將分解後之幾丁聚醣片段隨之帶離注射區域。因此，本實驗例模擬體內之環境，將凝膠組成物置於與體液條件相近之緩衝溶液中，並定期更換緩衝溶液以將分解後之幾丁聚醣片段移除，藉此得知凝膠組成物的重量變化。

【0047】 請參照第 4 圖，其係凝膠組成物的重量百分比-時間關係圖，係以尚未注射凝膠組成物之第 0 天的重量爲 100%，計算其餘時間之重量百分比。折線 410、420、430、440 以及 450 分別代表由未添加溶菌酶與 3%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物、由 10 μg/mL 溶菌酶與 3%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物、由未添加溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物、由 10 μg/mL 溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物以及由 100 μg/mL 溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物重量百分比隨時間的變化。由第 4 圖中可以看出由較高幾丁聚醣濃度製得之凝膠組成物具有明顯較慢的分解速度，折線 410 與折線 430 在 14 天時差異超過 20%。另，隨著溶菌酶濃度的增加，在 2.4%或 3%的凝膠組成物中都有較快的分解速度。折線 450 經過 14

天可減少約 70%的重量。因此，藉由調整凝膠濃度與加入之酵素濃度，可控制凝膠組成物分解時間，由此可依照需求調整濃度配方，控制凝膠組成物存在的時間與降解的速度。

實驗例二

【0048】 實驗例二以不同濃度之幾丁聚醣溶液與不同濃度之幾丁聚醣分解酵素形成凝膠組成物，比較凝膠組成物之藥物累積釋放量。在本實驗例中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲 β-甘油基磷酸鈉，幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶，藥物爲胰島素，且濃度爲 5 mg/mL。

【0049】 請參照第 5 圖，其係凝膠組成物的胰島素累積釋放量-時間關係圖，其中折線 510、520、530 以及 540 分別代表由未添加溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物、由 10 μg/mL 溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物、由 100 μg/mL 溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物以及由 10 μg/mL 溶菌酶與 3%幾丁聚醣濃度形成之凝膠組成物的胰島素隨時間的累積釋放量。由第 5 圖中可以看出隨著添加的溶菌酶濃度增加，胰島素釋放量也明顯地大幅提升。相較於未添加溶菌酶之凝膠組成物(折線 510)，添加 10 μg/mL 溶菌酶之凝膠組成物(折線 520)約增加了 1 倍的胰島素釋放量，而添加 100 μg/mL 溶菌酶之凝膠組成物(折線 530)則大幅地提高了 5 倍左右的胰島素釋放量。因此，可以按照病情所需調整胰島素的釋放量，以達

到有效控制血糖所需之劑量。

實驗例三

【0050】實驗例三爲動物實驗，以糖尿病小鼠爲模型，探討本發明之凝膠組成物的功效。在本實驗例中，鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲 β-甘油基磷酸鈉，幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶，藥物爲胰島素，且濃度爲 5 mg/mL。

【0051】請參照第 6 圖，其係糖尿病小鼠的血糖值-時間關係圖，其中折線 610 以及 620 分別代表未注射凝膠組成物之比較例的糖尿病小鼠以及注射實施例之凝膠組成物的糖尿病小鼠，其血糖值隨時間的變化。實施例之凝膠組成物係由 10 μg/mL 溶菌酶與 2.4%幾丁聚醣濃度所形成。正常的血糖值需控制在低於 200 mg/dl。由第 6 圖可知，未注射凝膠組成物之糖尿病小鼠(折線 610)，其血糖值皆高於 400 mg/dl，爲血糖過高之狀態。而經注射添加 10 μg/mL 溶菌酶之凝膠組成物(折線 620)，可有效地將血糖值控制在低於 200 mg/dl 的正常範圍之內，且維持時間長達 10 天。因此，本發明之凝膠組成物可穩定並持續地釋放胰島素，具有長時間控制血糖的能力，一次注射之有效時間可達 10 天，故能有效地減少患者身理上及心理上的負擔。

【0052】本發明之凝膠組成物注射至組織後，不會引起免疫反應，具有良好的生物相容性。

【0053】本發明之凝膠組成物爲一種長效型、酵素誘發藥物釋放之可注射式凝膠組成物。藉由添加幾丁聚醣分解酵素於凝膠組成物內，將幾丁聚醣球降解成小片段，進而使凝膠組成物分解並將藥物釋出。雖然其他研究亦提出利用體內存在之酵素來分解凝膠，然其存在酵素濃度與分解速度皆無法控制的問題。本發明直接於凝膠組成物內添加幾丁聚醣分解酵素，不僅可藉由調整添加酵素之濃度來控制凝膠組成物的分解速度，亦可控制藥物釋放速度與釋放量，以達到治療所需求之劑量，使其可持續、穩定且長時間地釋放藥物。此外，在一實施方式中，本發明之凝膠組成物施打一次劑量即可提供 2 週所需之胰島素劑量，故可有效地減少患者施打針劑次數。而凝膠組成物之穩定釋放可準確的估算其釋放之胰島素濃度與膠體內藥物存量，以確保血糖控制能力。藉由上述之特點，本發明之凝膠組成物能減少每日注射之心身負擔，有效地改善患者之生活品質。

【0054】雖然本發明已以實施方式揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者爲準。

【符號說明】

【0055】

100、200：凝膠組成物

102、202：凝膠體

110、210：幾丁聚醣球

120、220：鹼性幾丁聚醣結構安定劑

130、230：幾丁聚醣分解酵素

140、240：藥物

212：幾丁聚醣

214：幾丁聚醣片段

310、320、330：步驟

410、420、430、440、450、510、520、530、540、610、620：折線

申請專利範圍

1. 一種凝膠組成物，包含：

複數個幾丁聚醣球，其中每一該幾丁聚醣球係由幾丁聚醣自我組裝形成；

一鹼性幾丁聚醣結構安定劑，使該些幾丁聚醣球彼此連接以形成一凝膠體；

一幾丁聚醣分解酵素，散佈於該凝膠體中；以及

一藥物，散佈於該凝膠體中，

其中，該幾丁聚醣分解酵素係於 20~40°C 的溫度下分解該凝膠組成物。

2. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該凝膠組成物之 pH 值約爲 5~9。

3. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣。

4. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該鹼性幾丁聚醣結構安定劑爲綠槲子素、β-甘油基磷酸鈉、碳酸氫鈉或其組合。

5. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該幾丁聚醣分解酵素爲溶菌酶、纖維素酶、幾丁質酶或其組合。

6. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該藥物散佈於該些幾丁聚醣球內及/或該些幾丁聚醣球之間。

7. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，其中該藥物爲胰島素、胰島素增敏劑、磺醯尿素類或其組合。

8. 如請求項 1 所述之凝膠組成物，更包含一稀釋溶液，以調整該凝膠組成物之 pH 值。

9. 如請求項 8 所述之凝膠組成物，其中該稀釋溶液爲水或水與一油性溶劑之混合物，該油性溶劑爲二甲基亞碸、乙醇、乙二醇或甘油。

10. 一種製備凝膠組成物的方法，包含：

製備一濃度爲 1~10%重量/體積百分率(w/v)之幾丁聚醣溶液，包含將幾丁聚醣溶於一溶劑中，該幾丁聚醣自我組裝形成複數個幾丁聚醣球分散於該溶劑中；

在 4~10°C 的溫度下，將一藥物加入該幾丁聚醣溶液以形成一第一溶液；以及

將一鹼性幾丁聚醣結構安定劑以及一幾丁聚醣分解酵素加入該第一溶液並混合，該鹼性幾丁聚醣結構安定劑使該些幾丁聚醣球彼此連接，靜置凝固後，形成該凝膠組成物，其中該鹼性幾丁聚醣結構安定劑於該凝膠組成物之濃度爲 0.1~10% (w/v)，且該幾丁聚醣分解酵素係於 20~40°C

的溫度下分解該凝膠組成物。

11. 如請求項 10 所述之方法，其中該幾丁聚醣爲雙性幾丁聚醣。

12. 如請求項 10 所述之方法，其中該藥物爲胰島素、胰島素增敏劑、磺醯尿素類或其組合。

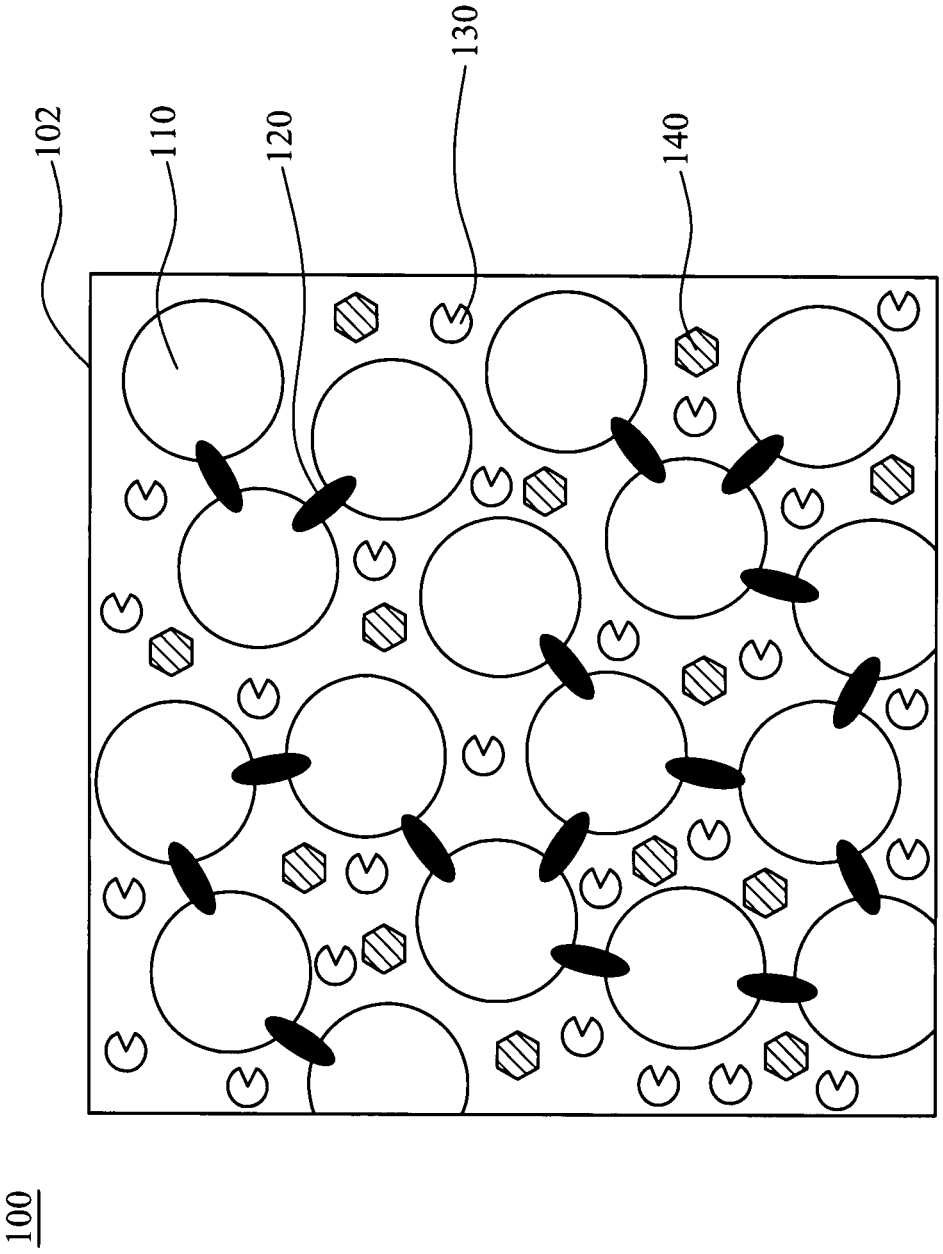
13. 如請求項 12 所述之方法，其中該藥物於該凝膠組成物之濃度爲 0.1~10 mg/mL。

14. 如請求項 10 所述之方法，更包含將一稀釋溶液加入該幾丁聚醣溶液以形成該第一溶液，並調整該第一溶液之 pH 值爲 5~9。

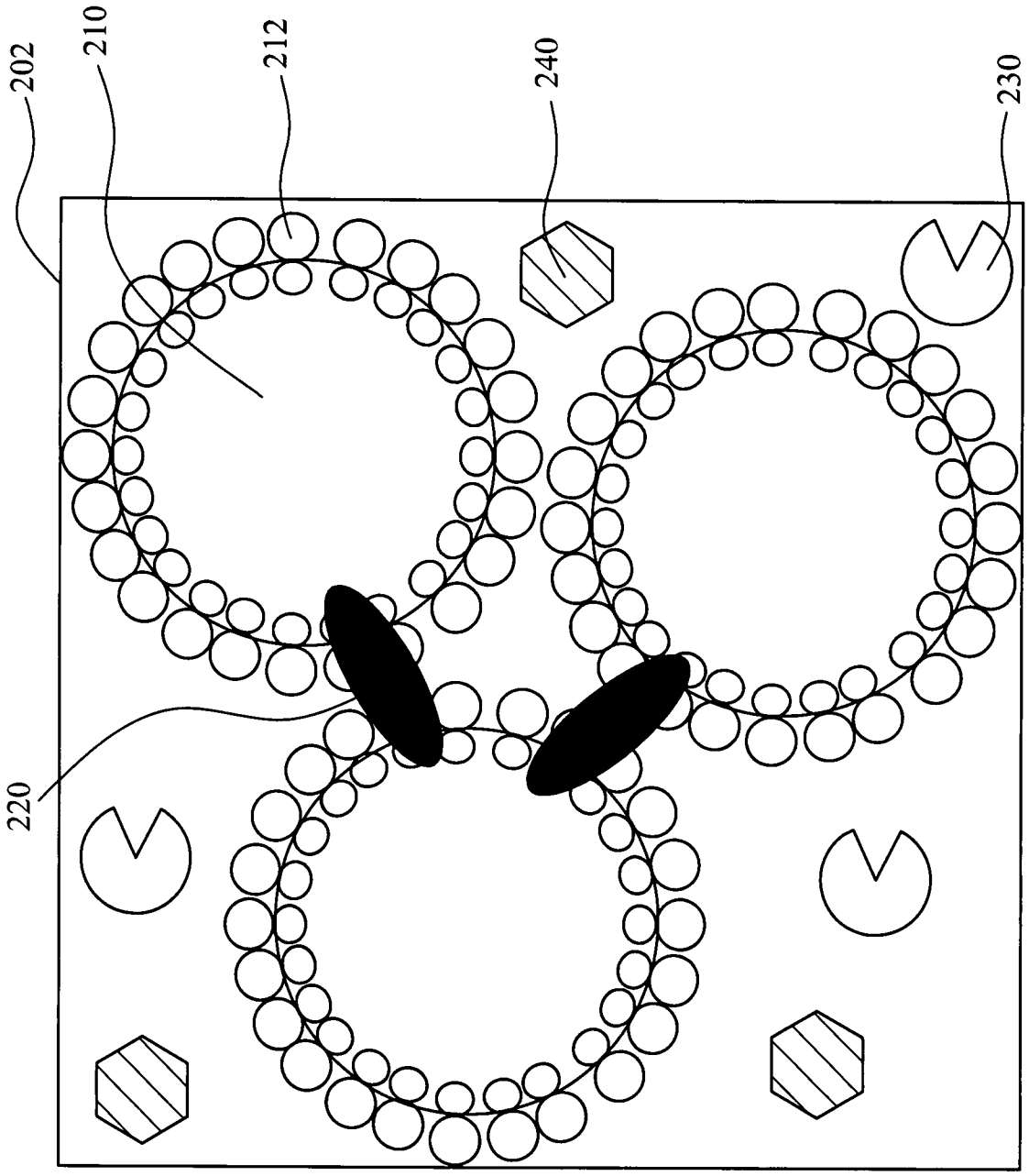
15. 如請求項 14 所述之方法，其中該稀釋溶液爲水或水與一油性溶劑之混合物，該油性溶劑爲二甲基亞碸、乙醇、乙二醇或甘油。

16. 如請求項 10 所述之方法，其中該幾丁聚醣分解酵素於該凝膠組成物之濃度爲 0.1~500 μg/mL。

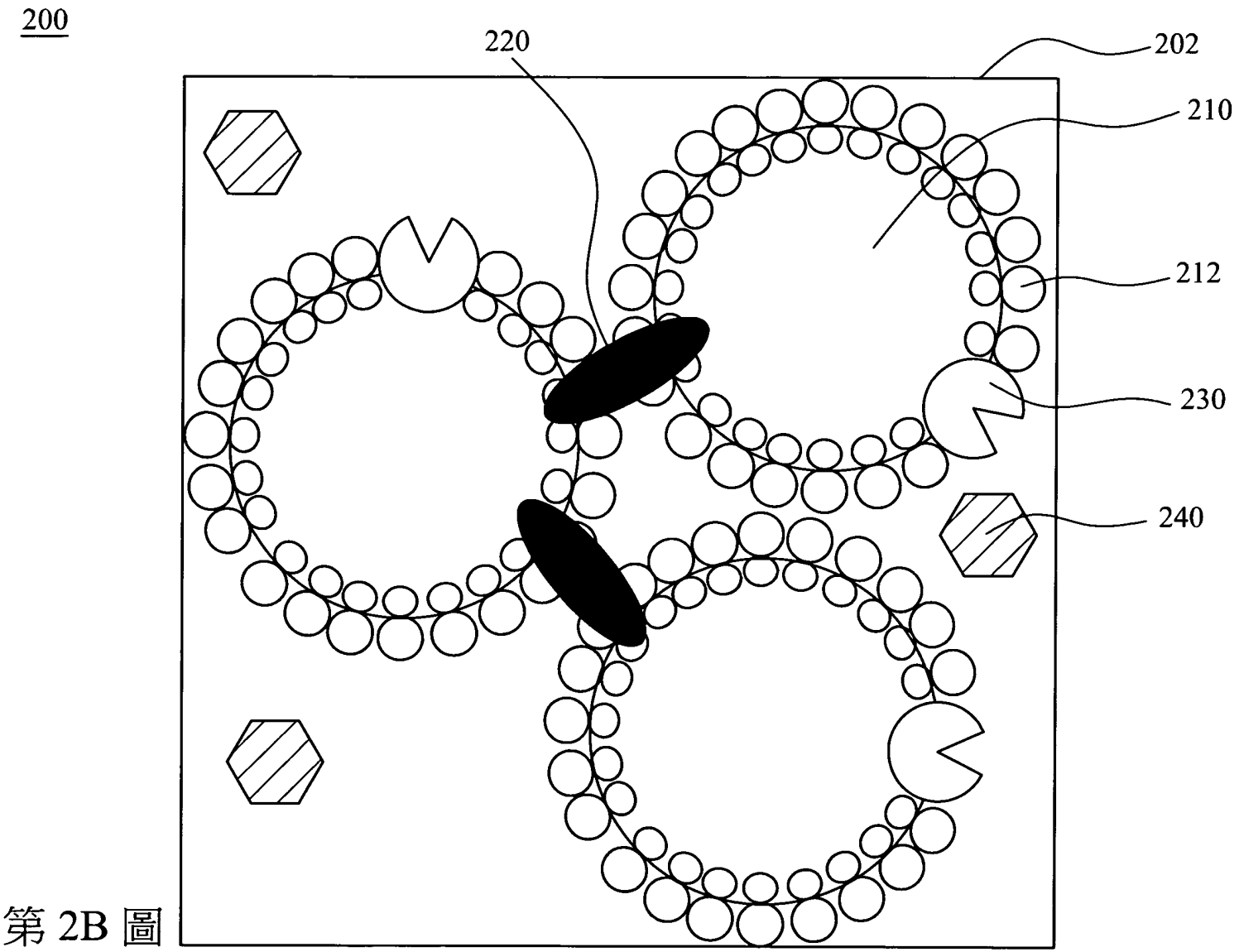
圖式



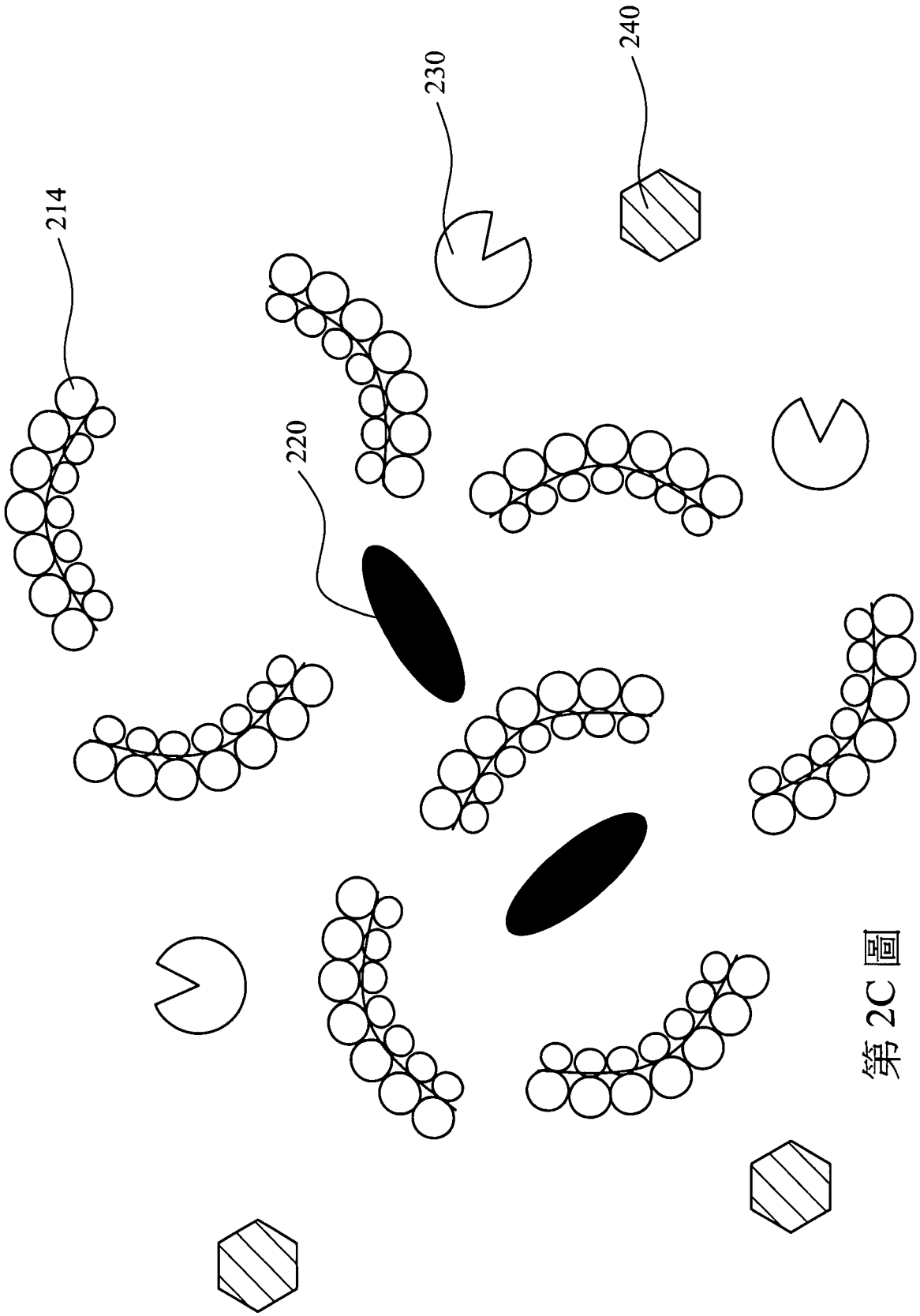
第1圖



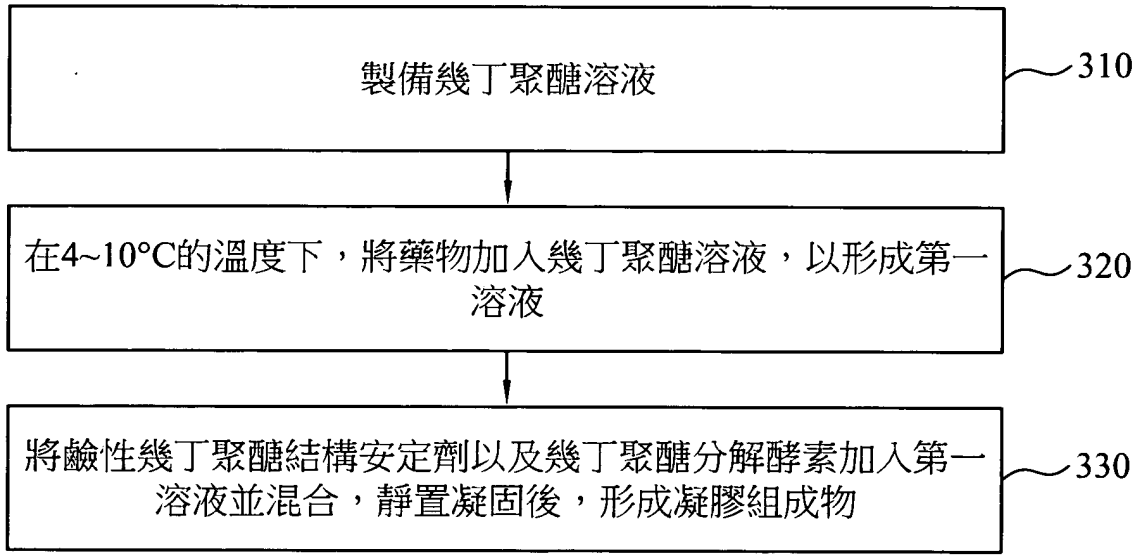
第 2A 圖



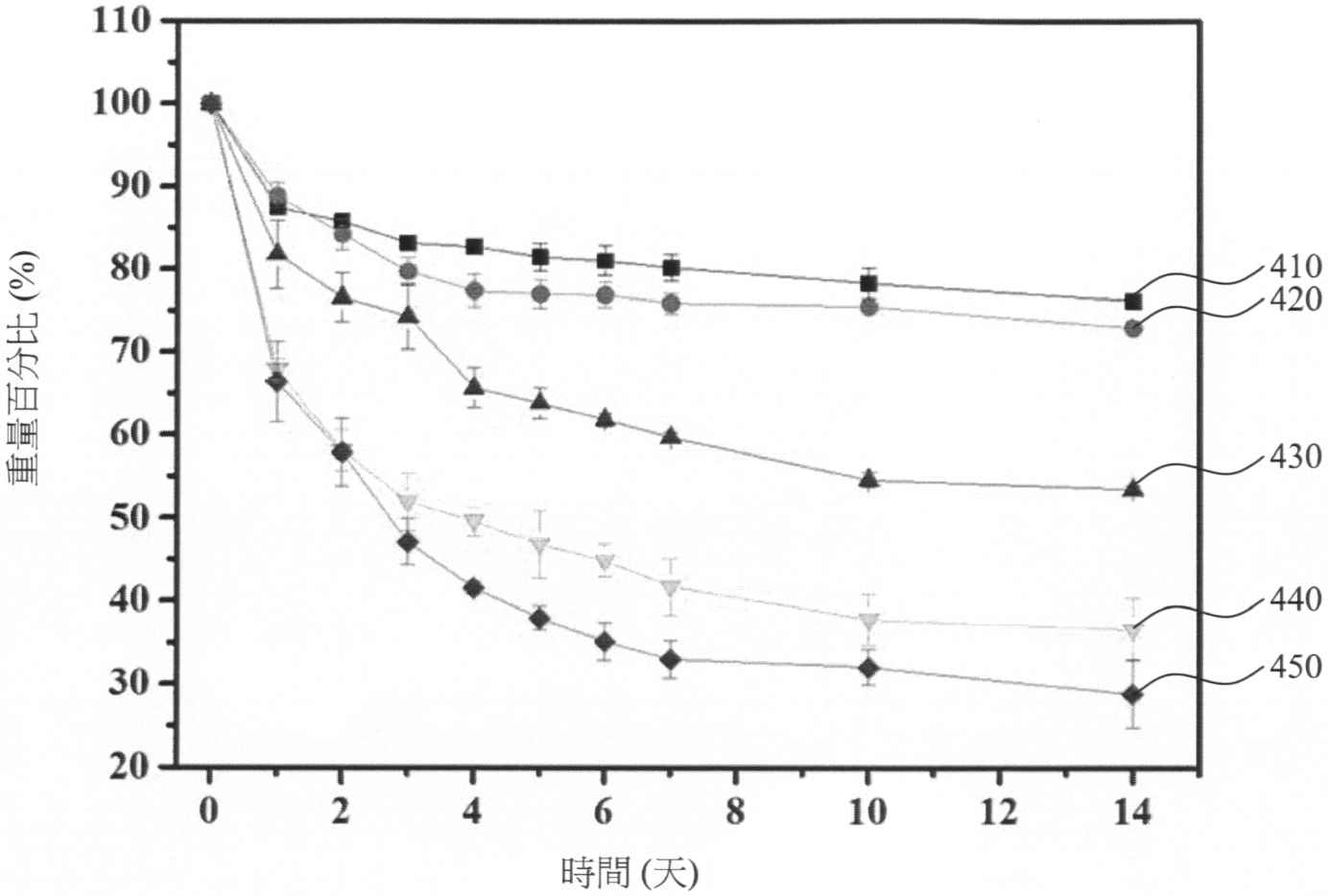
第 2B 圖



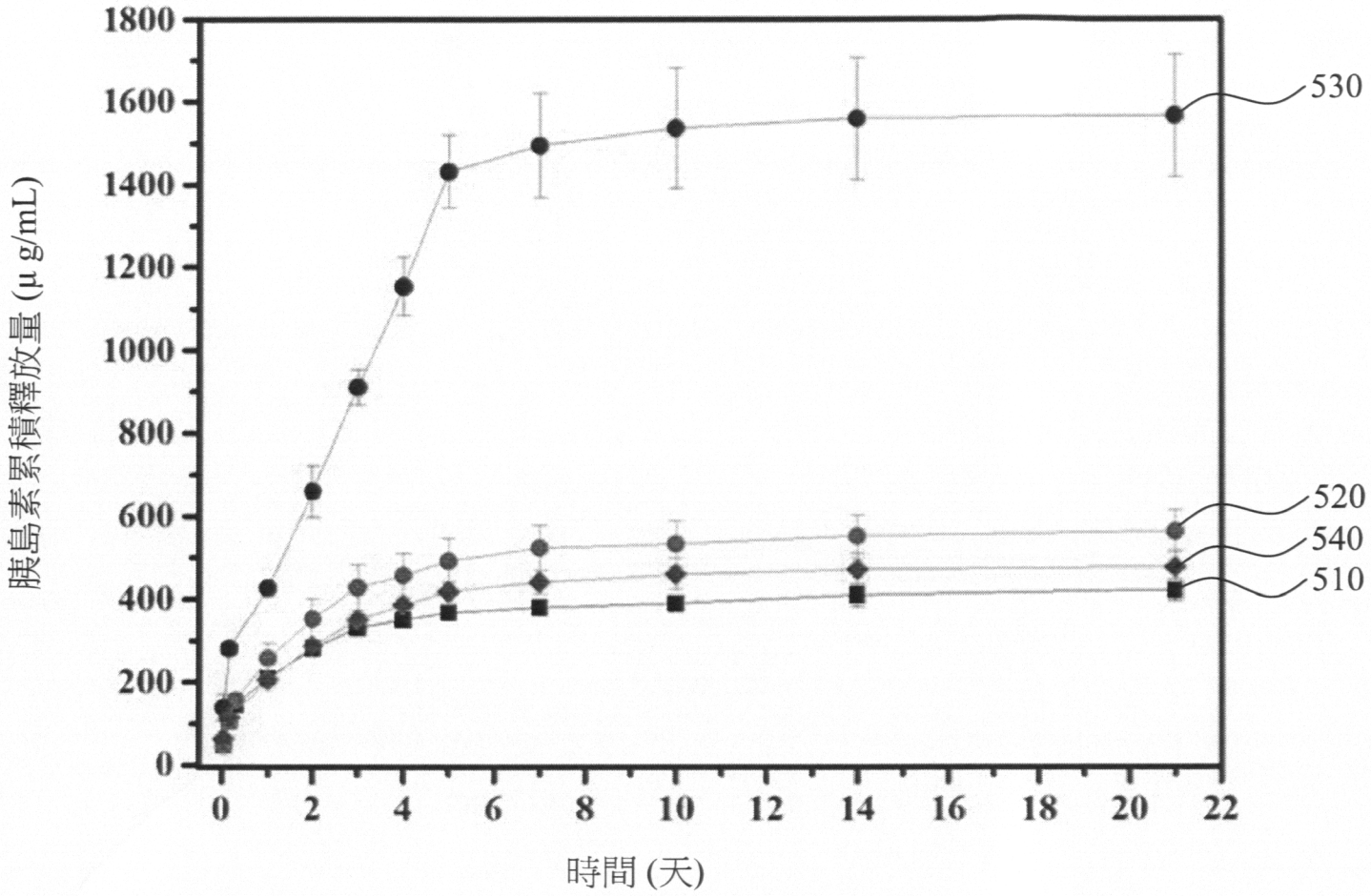
第2C圖


製備幾丁聚醣溶液
310
在4~10°C的溫度下，將藥物加入幾丁聚醣溶液，以形成第一溶液
320
將鹼性幾丁聚醣結構安定劑以及幾丁聚醣分解酵素加入第一溶液並混合，靜置凝固後，形成凝膠組成物
330

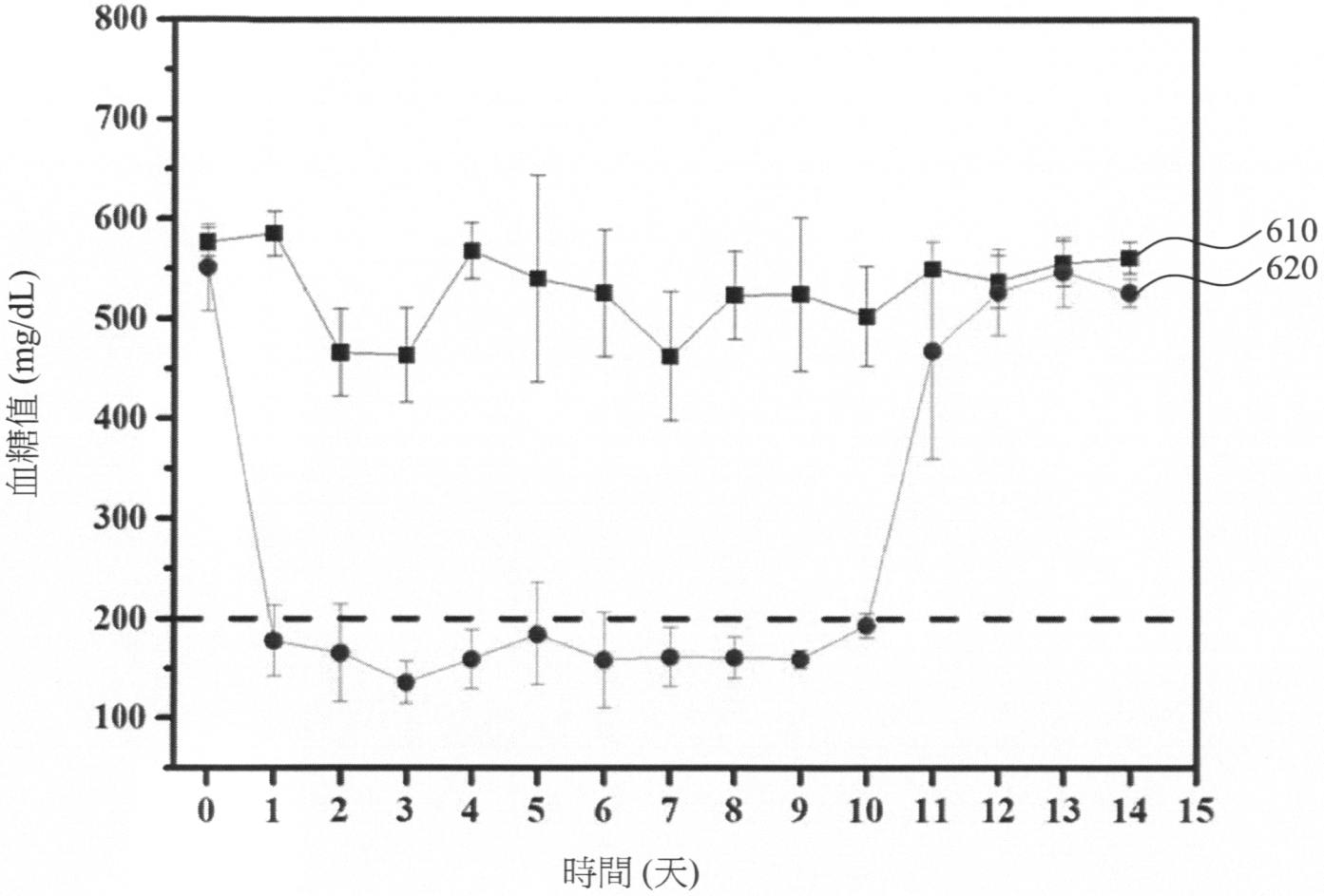
第 3 圖


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
重量百分比 (%)
0
2
4
6
8
10
12
14
時間 (天)
410
420
430
440
450

第 4 圖


1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
胰島素累積釋放量 (μ g/mL)
時間 (天)
530
520
540
510

第 5 圖


800
700
600
500
400
300
200
100
血糖值 (mg/dL)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
時間 (天)
610
620

第 6 圖