



(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 201347785 A

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：101119161

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 29 日

(51) Int. Cl. :

A61K9/107 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

B01F3/08 (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：陳三元 CHEN, SANYUAN (TW)；蘇嘉偉 SU, CHIAWEI (TW)；劉典謨 LIU, DEANMO (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：17 項 圖式數：7 共 32 頁

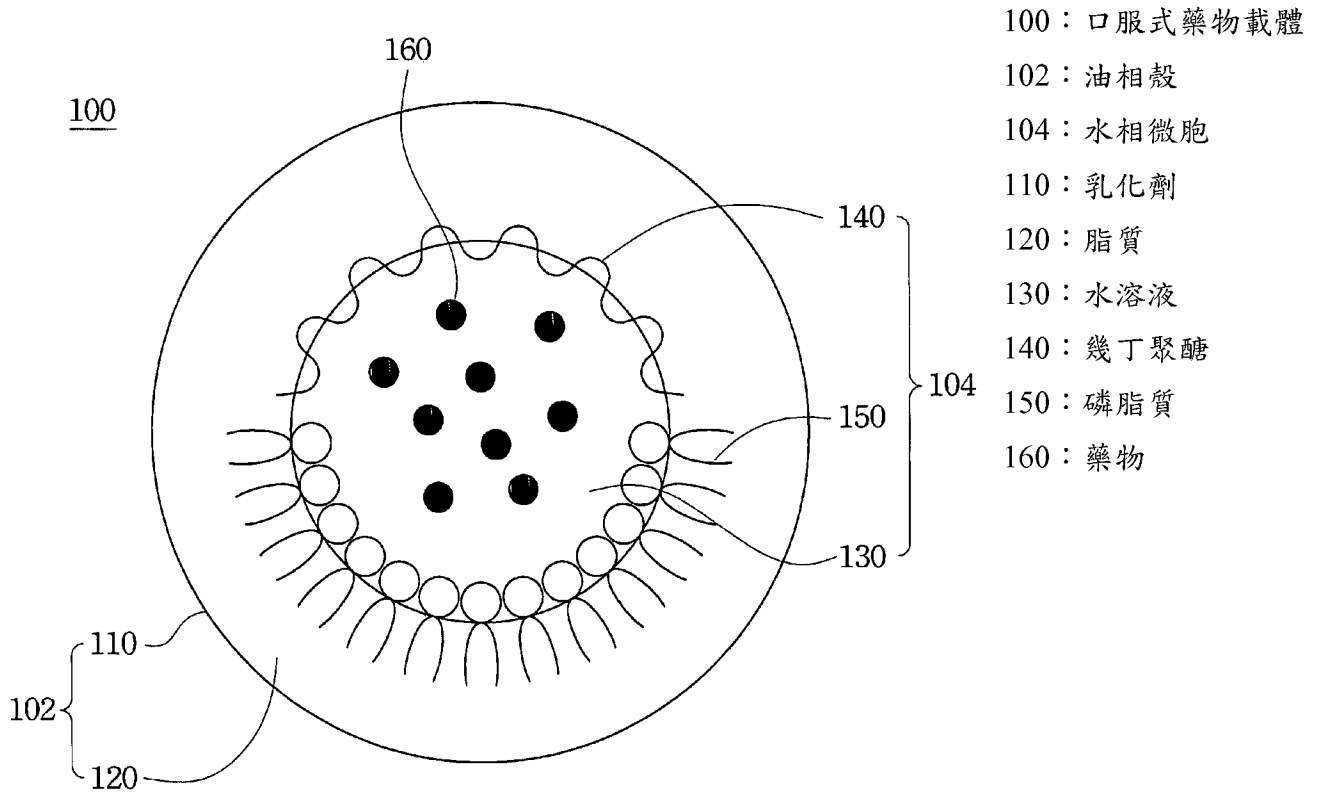
(54) 名稱

口服式藥物載體及其製備方法

DRUG CARRIER AND PREPARATION METHOD THEREOF

(57) 摘要

本發明提供一種口服式藥物載體，其係由油相殼包覆複數個水相微胞組合而成，其中油相殼之組成包含一脂質及一乳化劑，且乳化劑包覆脂質。各水相微胞均勻分散於該油相殼內，其成分包含磷脂質及雙性幾丁聚醣，且微胞內包覆一含藥物水溶液。此外，也提供上述之口服式藥物載體的製備方法。本載體具有脂質粒子的優點，如低漏藥率和可克服多重抗藥性，並且藉由包覆雙性幾丁聚醣而具有高包覆率。這些特性可提升癌細胞內藥物濃度與口服的生體利用率。



第 1A 圖

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：(0111916)

A61K 9/07 (2006.01)

※申請日：101. 5. 29

※IPC 分類：A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

B01F 3/08 (2006.01)

(中文) 口服式藥物載體及其製備方法

(英文) DRUG CARRIER AND PREPARATION

METHOD THEREOF



二、中文發明摘要：

本發明提供一種口服式藥物載體，其係由油相殼包覆複數個水相微胞組合而成，其中油相殼之組成包含一脂質及一乳化劑，且乳化劑包覆脂質。各水相微胞均勻分散於該油相殼內，其成分包含磷脂質及雙性幾丁聚醣，且微胞內包覆一含藥物水溶液。此外，也提供上述之口服式藥物載體的製備方法。本載體具有脂質粒子的優點，如低漏藥率和高包圍率。這些特性可提升癌細胞內藥物濃度與口服的生體利用率。

三、英文發明摘要：

A drug carrier is provided. The drug carrier is a structure of an oil shell enclosing water micelles. The components of the oil shell are lipid and emulsifier, and the emulsifier encloses the lipid. The components of the water

micelles are phospholipids and amphiphilic chitosan, and the water micelles enclose an aqueous solution containing a drug. Furthermore, the method of preparing the drug carrier is also provided. Therefore, by taking the pharmaceutical advantages of lipid-based nanoparticle included low drug leakage and the ability of overcome multidrug resistance, this new formulation were further incorporated with the chitosan and featured with high payload efficiency. The features could enhance intracellular concentration of anti-cancer drug and oral bioavailability.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1A) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100：口服式藥物載體

102：油相殼

104：水相微胞

110：乳化劑

120：脂質

130：水溶液

140：幾丁聚醣

150：磷脂質

160：藥物

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種藥物載體及其製備方法，且特別是有關於一種口服式藥物載體及其製備方法。

【先前技術】

自 1965 年發現微脂體 (Liposome) 後，微脂體一直被認為是載運藥物的理想劑型。微脂體可攜帶並釋放出抗癌藥物於腫瘤區，且不容易進到正常組織中，減少對正常細胞的傷害。然而微脂體結合藥物的臨床試驗上仍然存在著許多的問題，包括較低的藥物包覆率、昂貴的製備成本、長時間下的穩定性不足、製程不易控制以及少許生物不相容性等缺點。

此外，高分子聚合物材料雖然可靈活地藉由改質進而操控聚合物載體的特性，但也存在易受到溫度與環境酸鹼性影響造成不穩定的缺點，同時大部分高分子的生物相容性仍不理想，因而限制此類載體的發展性。

在治療惡性腫瘤的研究中，癌細胞表現出多重抗藥性，使得傳統抗癌藥物無法於細胞內部累積足夠的濃度而限制藥物的效力。多重抗藥性的起因為 P-glycoprotein (P-gp) 在正常組織細胞(如：小腸細胞)過度表現，而許多藥物正是 P-gp 的受體(Substrate)，導致口服生體利用率太低而無法以口服投藥方式治療。

因此，在治療疾病(特別是惡性腫瘤治療)投藥的技術領域中，仍需要一種製程簡易、低成本且穩定性高的口服

式藥物載體結構及製造方法，來提升投藥的效果。

【發明內容】

本發明結合高分子聚合物與脂質粒子的特性製備一種口服式藥物載體，並利用此口服式藥物載體作出具備高包覆率、低漏藥率與可克服多重抗藥性的口服式藥物載體。

本發明之一態樣是在提供一種口服式藥物載體，其係由油相殼包覆複數個水相微胞組合而成，且該等水相微胞係均勻分散於油相殼內。其中，油相殼的成分包含一乳化劑及一脂質，且乳化劑包覆脂質；其中微胞包含磷脂質及幾丁聚醣，且水相微胞內包覆一含藥物之水溶液。

依據本發明一實施例，上述之乳化劑為膽酸鈉(Sodium cholate)、甘膽酸鈉、牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、泊洛沙姆(Poloxamer)、聚山梨醇酯(Tween)、聚乙烯醇(PVA)或聚氧乙烯氫化蓖麻油。脂質為脂質為三軟脂酸甘油酯(Glycerol tripalmitate) 三月桂酸甘油酯(Dynasan 112)、甘油三肉豆蔻酸酯(Dynasan114)、鯨蠟醇十六酸酯(Dynasan 118)、單硬脂酸甘油酯、雙硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、硬脂酸、棕櫚酸或膽固醇。

依據本發明一實施例，上述之幾丁聚醣為雙性幾丁聚醣。

依據本發明另一實施例，口服式藥物載體更包含將藥物包覆於水相微胞內，其中水相微胞內所包覆之藥物為Doxorubicin。

依據本發明又一實施例，口服式藥物載體之直徑範圍

為約 100 nm 至約 500 nm。

本發明之另一態樣是在提供一種製造口服式藥物載體之方法，首先製備第一水溶液及有機溶液，第一水溶液包含幾丁聚醣及一藥物，而有機溶液包含脂質、磷脂質及有機溶劑。接著，混合第一水溶液於該有機溶液，經超音波震盪後幾丁聚醣與磷脂質自我組裝形成一或複數個微胞 (Micelles)，並分散於溶有脂質之有機溶液中，以形成油包水型 (Water-in-oil) 之第一乳劑。再加入第一乳劑至第二水溶液中，經超音波震盪後第一乳劑均勻分散於第二水溶液中，以形成一水包油型 (Water-in-oil-in water) 之第二乳劑。然後去除第二乳劑中之有機溶劑，以得到複數個口服式藥物載體均勻分散於第二水溶液中。

依據本發明一實施例，此藥物為 Doxorubicin。

依據本發明一實施例，第一水溶液中之幾丁聚醣濃度為約 0.01% w/v 至約 5% w/v，較佳為約 0.05% w/v 至約 2% w/v。磷脂質為卵磷脂，且濃度為約 0.15% w/v 至約 0.4% w/v。有機溶劑為三氯甲烷 (Chloroform)。

依據本發明又一實施例，第二水溶液包含膽酸鈉水溶液，且濃度為約 1% w/v。

依據本發明另一實施例，於去除有機溶劑的步驟後更包含去除第二乳劑中之水成分，以得到粉末狀之口服式藥物載體。

【實施方式】

為了使本揭示內容的敘述更加詳盡與完備，下文針對

了本發明的實施態樣與具體實施例提出了說明性的描述；但這並非實施或運用本發明具體實施例的唯一形式。實施方式中涵蓋了多個具體實施例的特徵以及用以建構與操作這些具體實施例的方法步驟與其順序。然而，亦可利用其他具體實施例來達成相同或均等的功能與步驟順序。

在以下描述中，將詳細敘述許多特定細節以使讀者能夠充分理解以下的實施例。然而，可在無此等特定細節之情況下實踐本發明之實施例。在其他情況下，為簡化圖式，熟知的結構與裝置僅示意性地繪示於圖中。

口服式藥物載體

第 1A 圖及第 1B 圖係繪示依據本發明之口服式藥物載體的剖面示意圖。口服式藥物載體 100 係由複數個水相微胞 104 均勻分散於油相殼 102 中組合而成。第 1A 圖僅繪示一水相微胞，以便更清楚說明其結構組成。如圖所示，油相殼 102 的成分包含乳化劑 110 和脂質 120，並且乳化劑 110 包覆脂質 120。水相微胞 104 內包覆一含藥物 160 之水溶液 130。水相微胞的成分包含幾丁聚醣 140 及磷脂質 150。第 1B 圖所示為口服式藥物載體 100 包含複數個水相微胞 104 均勻分散於油相殼 102 中組合而成。

油相殼 102 之乳化劑 110，有助於將疏水性分子分散於溶液中。根據一實施例，乳化劑 110 為膽酸鈉(Sodium cholate)、甘膽酸鈉、牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、泊洛沙姆(Poloxamer)、聚山梨醇酯(Tween)、聚乙烯醇(PVA)或

聚氧乙烯氫化蓖麻油。

油相殼 102 內含有脂質 120，此脂質 120 為一種固態脂質，對環境的酸鹼度及溫度有較高的穩定性。根據一實施例，脂質 120 為三軟脂酸甘油酯(Glycerol tripalmitate)、三月桂酸甘油酯(Dynasan 112)、甘油三肉豆蔻酸酯(Dynasan114)、鯨蠟醇十六酸酯(Dynasan 118)、單硬脂酸甘油酯、雙硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、硬脂酸、棕櫚酸或膽固醇。

幾丁聚醣 140 為經過疏水性己醯基及親水性羧甲基酸改質為雙性幾丁聚醣，同時具有親水性及疏水性，此種雙性高分子溶於水中可形成微胞。

根據一實施例，藥物 160 為 Doxorubicin。

上述之口服式藥物載體 100 為一核殼式結構奈米粒子，其直徑範圍為約 100 nm 至約 500 nm，較佳為約 110nm 至約 200 nm，更佳為約 120 nm 至約 150 nm。

口服式藥物載體的製備方法

第 2 圖係繪示一種製造口服式藥物載體之流程示意圖。製造方法 200 如第 2 圖所示，先分別製備第一水溶液 210a 及有機溶液 210b，將兩者攪拌混合後形成油包水型(Water-in-oil)的第一乳劑 220。然後，加入第一乳劑至第二水溶液中，攪拌混合後第一乳劑均勻分散於第二水溶液中，形成一水包油型(Water-in-oil-in water)之第二乳劑 230。接著，去除第二乳劑中之有機溶劑 240，以得到複數

個口服式藥物載體 250 均勻分散於第二水溶液中。步驟 210a 中，第一水溶液包含幾丁聚醣及一藥物，幾丁聚醣濃度為約 0.01% w/v 至約 5% w/v，較佳為約 0.05% w/v 至約 2% w/v。在一實施例中，藥物為 Doxorubicin。

步驟 210b 的有機溶液係將脂質及磷脂質溶於有機溶劑中。在一實施例中，脂質為三軟脂酸甘油酯，且濃度為約 0.2% w/v 至約 0.5% w/v。磷脂質為卵磷脂，且濃度為約 0.15% w/v 至約 0.4% w/v。有機溶劑為三氯甲烷 (Chloroform)。

步驟 220 中，混合第一水溶液及有機溶液，幾丁聚醣與磷脂質自我組裝形成一或複數個微胞 (Micelles)，並分散於脂質中，以形成油包水型 (Water-in-oil) 之第一乳劑，其中藥物被包覆於微胞內。

步驟 230 中，加入第一乳劑至第二水溶液中，使得第一乳劑中之微胞均勻分散於第二水溶液中，以形成一水包油型 (Water-in-oil-in water) 之第二乳劑。上述之第二水溶液包含乳化劑。在一實施例中，乳化劑為膽酸鈉水溶液，且膽酸鈉水溶液的濃度較佳為約 1% w/v。

上述步驟 220 及步驟 230 的混合方法為利用超音波粉碎機。

步驟 240 為去除第二乳劑中之有機溶劑，以得到複數個口服式藥物載體均勻分散在第二水溶液中。在一實施例中，去除有機溶劑的方法為利用旋轉式真空蒸發儀 (Rotary vacuum evaporator)。

步驟 240 後更包含去除第二乳劑中之水成分的步驟，

以得到粉末狀之口服式藥物載體。將口服式藥物載體溶液分裝於離心管並置於凍乾瓶，加入適量液態氮於凍乾瓶內使溶液先凍結成固體後，將凍乾瓶接上冷凍乾燥機使載體在低於 -40°C 與 0.133mBar 環境下處理一天，即可得到乾燥的口服式藥物載體粉末。

根據本發明一實施例所製造出的口服式藥物載體如第3A圖所示。第3B圖所示為放大第3A圖之部分水相微胞，如圖所示，藥物均勻分散於水相微胞中。

實施例一

在實施例一中，以Doxorubicin (DOXO)抗癌藥物作為包覆的藥物。參考第2圖之製造口服式藥物載體的流程示意圖及上述實施方式之說明。首先，將 1mg 的Doxorubicin hydrochloride溶於去離子水中，再加入適量經羧甲基修飾之水溶性幾丁聚醣(Chitosan)以形成 0.05% w/v之第一水溶液。接著，將三軟脂酸甘油酯(Glycerol tripalmitate)與卵磷脂(Lecithin)溶於 1mL 三氯甲烷(Chloroform)中，以形成濃度分別為 0.5% w/v與 0.15% w/v之有機溶液。將含有DOXO的第一水溶液加入有機溶液後，經超音波粉碎機混合乳化，形成油包水型(Water-in-oil)之第一乳劑。

將第一乳劑加入含有 1% w/v膽酸鈉(Sodium cholate)之第二水溶液，再經超音波粉碎機乳化後形成水包油型(Water-in-oil-in-water)之第二乳劑。接著，以旋轉式真空蒸發儀(Rotary vacuum evaporator)除去三氯甲烷，使得口服式

藥物載體析出並穩定分散於溶液中。

實施例二

參考第 2 圖之製造口服式藥物載體的流程示意圖及上述實施方式之說明。首先，將 1mg 的 Doxorubicin hydrochloride 溶於去離子水中，再加入適量經羧甲基修飾之水溶性幾丁聚醣(Chitosan)以形成 0.05% w/v 之第一水溶液。接著，將三軟脂酸甘油酯(Glycerol tripalmitate)與卵磷脂(Lecithin)溶於 1mL 三氯甲烷(Chloroform)中，以形成濃度分別為 0.2% w/v 與 0.4% w/v 之有機溶液。將含有 DOXO 的第一水溶液加入有機溶液後，經超音波粉碎機混合乳化，形成油包水型(Water-in-oil)之第一乳劑。

將第一乳劑加入含有 1% w/v 膽酸鈉(Sodium cholate)之第二水溶液，再經超音波粉碎機乳化後形成水包油型(Water-in-oil-in-water)之第二乳劑。接著，以旋轉式真空蒸發儀(Rotary vacuum evaporator)除去三氯甲烷，使得口服式藥物載體析出並穩定分散於溶液中。第 3C 圖所示為穿透式顯微鏡(Transmission electron microscopy, TEM)下所觀察之核殼式奈米結構的口服式藥物載體。由此可知，改變三軟脂酸甘油酯與卵磷脂的比例，可影響雙乳化核殼式奈米結構的型態。

實施例三

依照第 2 圖之流程示意圖及上述實施方式，並參考表一所列出利用不同幾丁聚醣濃度製備口服式藥物載體，然後分析其相關特性。如表一所示，幾丁聚醣濃度為 0.05% 時，口服式藥物載體包覆藥物的效率較高。並且幾丁聚醣濃度過低會導致包覆藥量較少，而幾丁聚醣濃度過高又會降低藥物的溶解度而無法包覆更多藥物。

表一：使用不同濃度幾丁聚醣製備口服式藥物載體之口服式藥物載體特性分析表

樣品	幾丁聚醣濃度 (%)	平均粒徑大小 (nm)	表面電位 (mV)	包覆率 (%)
1	0.01	179.5 ± 3.2	-29.21 ± 0.56	68.25 ± 1.75
2	0.05	181.3 ± 2.1	-30.70 ± 0.48	78.95 ± 2.71
3	0.2	183.5 ± 3.6	-31.54 ± 1.02	76.35 ± 3.12
4	1	190.4 ± 5.5	-32.82 ± 0.98	71.24 ± 1.89
5	3	205.6 ± 7.5	-29.35 ± 1.83	69.53 ± 2.52
6	5	217.4 ± 5.8	-27.28 ± 0.78	65.31 ± 3.29

* 包覆率 (%) = Doxo 負載總量 / Doxo 總量 × 100%

由此可知，幾丁聚醣濃度會影響藥物的包覆率與口服式藥物載體的粒徑大小。

實施例四

依照第 2 圖之流程示意圖及上述實施方式製備口服式藥物載體，以 Doxorubicin (DOXO) 抗癌藥物作為包覆的藥物，並測試不同 pH 值的環境是否會影響藥物釋放速率。如第 4 圖所示，在 pH 為 2 的環境下，藥物累積釋放量低於 pH 為 7.4 環境下之藥物累積釋放量。

由此可知，在酸性 pH 環境中，口服式藥物載體受到幾丁聚醣之胺基與膽酸鈉之羧基的質子化影響，使得釋藥速率明顯低於在中性 pH 環境中。此特性對於口服式藥物載體在投藥途徑會經過胃部等低 pH 環境的情形，不但可以保護所包覆之藥物，也能降低漏藥率。

實施例五

參考第 2 圖之流程示意圖及上述實施方式之說明製造口服式藥物載體，以 Doxorubicin (DOXO) 抗癌藥物作為包覆的藥物，並以體外 (In vitro) 實驗測試此口服式藥物載體建構的口服式藥物載體在小腸的穿透度。

在體外 (In vitro) 實驗中，常使用 Caco-2 單層細胞 (Caco-2 cell monolayers) 作為模擬藥物在小腸穿透度 (Permeability) 測試。第 5A 圖為上述之攜帶 DOXO 藥物的口服式藥物載體作 Caco-2 單層細胞穿透度測試的共軛焦顯微鏡影像圖，第 5B 圖為僅利用 DOXO 作 Caco-2 單層細胞穿透度測試的共軛焦顯微鏡影像圖。如第 5A 圖所示，包覆 DOXO 的口服式藥物載體在 2D 與 3D 共軛聚焦顯微鏡

影像均可發現在 15 μ m 深度仍有可辨別的紅色螢光訊號(紅色螢光訊號來自 DOXO)。然而在第 5B 中，未包覆於載體內的 DOXO 僅在最上層可見到紅色螢光訊號。

由上述體外實驗可知，利用本發明所揭露之口服式藥物載體作為口服式藥物載體具有增加 DOXO 藥物在小腸穿透度之效果。

實施例六

參考第 2 圖之流程示意圖及上述實施方式之說明製造口服式藥物載體，以 Doxorubicin (DOXO) 抗癌藥物作為包覆的藥物，並測試以此口服式藥物載體建構的口服式藥物載體在小腸的穿透度。

在活體(In vivo)動物腫瘤模式實驗中，首先製備控制組為以 DOXO 治療的小鼠模式，以及實驗組為以攜帶 DOXO 藥物之口服式藥物載體治療的小鼠模式。接著，將藥物治療後的小鼠模式以 IVIS 活體影像系統紀錄其腫瘤大小的變化(因小鼠身上種植的癌細胞帶有發螢光基因)。

第 6A 圖為實驗組在第 0 天及第 6B 圖為經 28 天治療後小鼠模式之 IVIS 活體影像圖。實驗組的小鼠模式之腫瘤為治療前的 65%。第 6C 圖為控制組在第 0 天及第 6D 圖為經 28 天治療後小鼠模式之 IVIS 活體影像圖。如第 6D 所示，控制組的小鼠模式之腫瘤仍然繼續成長成治療前的 220%。第 7 圖為上述之小鼠模式經藥物治療後利用 IVIS 活體影像偵測腫瘤螢光值所製成之腫瘤細胞變化圖。

上述本發明實施方式利用脂質粒子的特性製備一種口服式藥物載體，並將此奈米級至微米級的核殼式結構應用於口服式藥物載體。在油相殼中，雙性幾丁聚醣及卵磷脂會自行組裝形成奈米級微胞。其中幾丁聚醣的價格低廉，且具有高生物相容性、可降解性及易於化學修飾的特性，這些特性使得此微胞能有效包覆各種藥物分子、幫助提升藥物包覆率及降低漏藥率。而脂質形成的固態脂質奈米粒子(Solid lipid nanoparticles)，其對酸鹼及溫度有較高的穩定性，也可以改善僅以高分子聚合物材料包覆藥物可能導致的高漏藥性與不穩定性，另外脂質也能幫助克服癌細胞的多重抗藥性，進而提升癌細胞內藥物濃度與口服的生體利用率(Bioavailability)。期望能夠以此口服式藥物載體取代注射式劑型，作為未來在癌症治療與口服式藥物載體的新應用平台。

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為準。

【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，所附圖式之說明如下：

第 1A 及 1B 圖係繪示依據本發明一實施方式之口服式藥物載體的剖面示意圖。

第 2 圖係繪示依照本發明一實施方式之製造口服式藥物載體的流程示意圖。

第 3A 圖係繪示依照本發明一實施例之口服式藥物載體的穿透式電子顯微鏡影像圖。

第 3B 圖係依照本發明一實施例之口服式藥物載體之水相微胞的穿透式電子顯微鏡影像圖。

第 4 圖係繪示依照本發明又實施例之口服式藥物載體在不同 pH 環境之藥物釋放速率圖。

第 5A 圖係本發明一實施例之口服式藥物載體進行 Caco-2 單層細胞穿透度測試的共軛焦顯微鏡影像圖。

第 5B 圖係本發明一實施例之口服式藥物載體進行 Caco-2 單層細胞穿透度測試的共軛焦顯微鏡影像圖。

第 6A 圖係小鼠模式接受藥物治療第 0 天之 IVIS 活體影像圖。

第 6B 圖係小鼠模式接受藥物治療第 28 天後之 IVIS 活體影像圖。

第 6C 圖係小鼠模式接受藥物治療第 0 天之 IVIS 活體影像圖。

第 6D 圖係小鼠模式接受藥物治療第 28 天後之 IVIS 活體影像圖。

第 7 圖係繪示依照小鼠模式經藥物治療後的腫瘤細胞變化圖。

【主要元件符號說明】

100：口服式藥物載體

102：油相殼

104：水相微胞

110：乳化劑

120：脂質

130：水溶液

140：幾丁聚醣

150：磷脂質

160：藥物

200：製造流程

210a、210b、220、230、240、

250：步驟

七、申請專利範圍：

1. 一種口服式藥物載體，包含：
一油相殼，其中該油相殼之組成包含一脂質及一乳化劑，其中該乳化劑包覆該脂質；以及
複數個水相微胞，其係均勻分散於該油相殼內，其中構成各該諸水相微胞包含一磷脂質及一幾丁聚醣，且該微胞內包覆一含藥物之水溶液。
2. 如請求項 1 口服式藥物載體，其中該乳化劑為膽酸鈉(Sodium cholate)、甘膽酸鈉、牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、泊洛沙姆(Poloxamer)、聚山梨醇酯(Tween)、聚乙烯醇(PVA)或聚氧乙烯氫化蓖麻油。
3. 如請求項 1 口服式藥物載體，其中該脂質為三軟脂酸甘油酯(Glycerol tripalmitate) 三月桂酸甘油酯(Dynasan 112)、甘油三肉豆蔻酸酯(Dynasan 114)、鯨蠟醇十六酸酯(Dynasan 118)、單硬脂酸甘油酯、雙硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、硬脂酸、棕櫚酸或膽固醇。
4. 如請求項 1 之口服式藥物載體，其中該幾丁聚醣為雙性幾丁聚醣。
5. 如請求項 1 之口服式藥物載體，其中該磷脂質為卵磷脂、大豆卵磷脂、蛋黃卵磷脂或合成磷脂類。

6. 如請求項 1 之口服式藥物載體，其中該藥物為 Doxorubicin。

7. 如請求項 1 之口服式藥物載體，其中該口服式藥物載體之直徑範圍為約 100 nm 至約 500 nm。

8. 一種口服藥物載體之製造方法，包含：

製備一第一水溶液及一有機溶液，其中該第一水溶液包含一幾丁聚醣及一藥物水溶液，該有機溶液包含一脂質、一磷脂質及一有機溶劑；混合該第一水溶液及該有機溶液，該幾丁聚醣與該磷脂質自我組裝形成一或複數個含該藥物水溶液之微胞(Micelles)，並分散於該脂質中，形成一油包水型(Water-in-oil)之第一乳劑；

加入該第一乳劑至一第二水溶液中，該第一乳劑均勻分散於該第二水溶液中，以形成一水包油型(Water-in-oil-in-water)之第二乳劑；以及

去除該第二乳劑中之該有機溶劑，以得到複數個口服式藥物載體均勻分散於該第二水溶液中。

9. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該藥物為 Doxorubicin。

10. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該第二水溶液包含一膽酸鈉以作為乳化劑，且濃度為約 1% w/v。

11. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該有機溶劑為三氯甲烷(Chloroform)。

12. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該第一水溶液中之該幾丁聚醣濃度為約 0.01% w/v 至約 5% w/v。

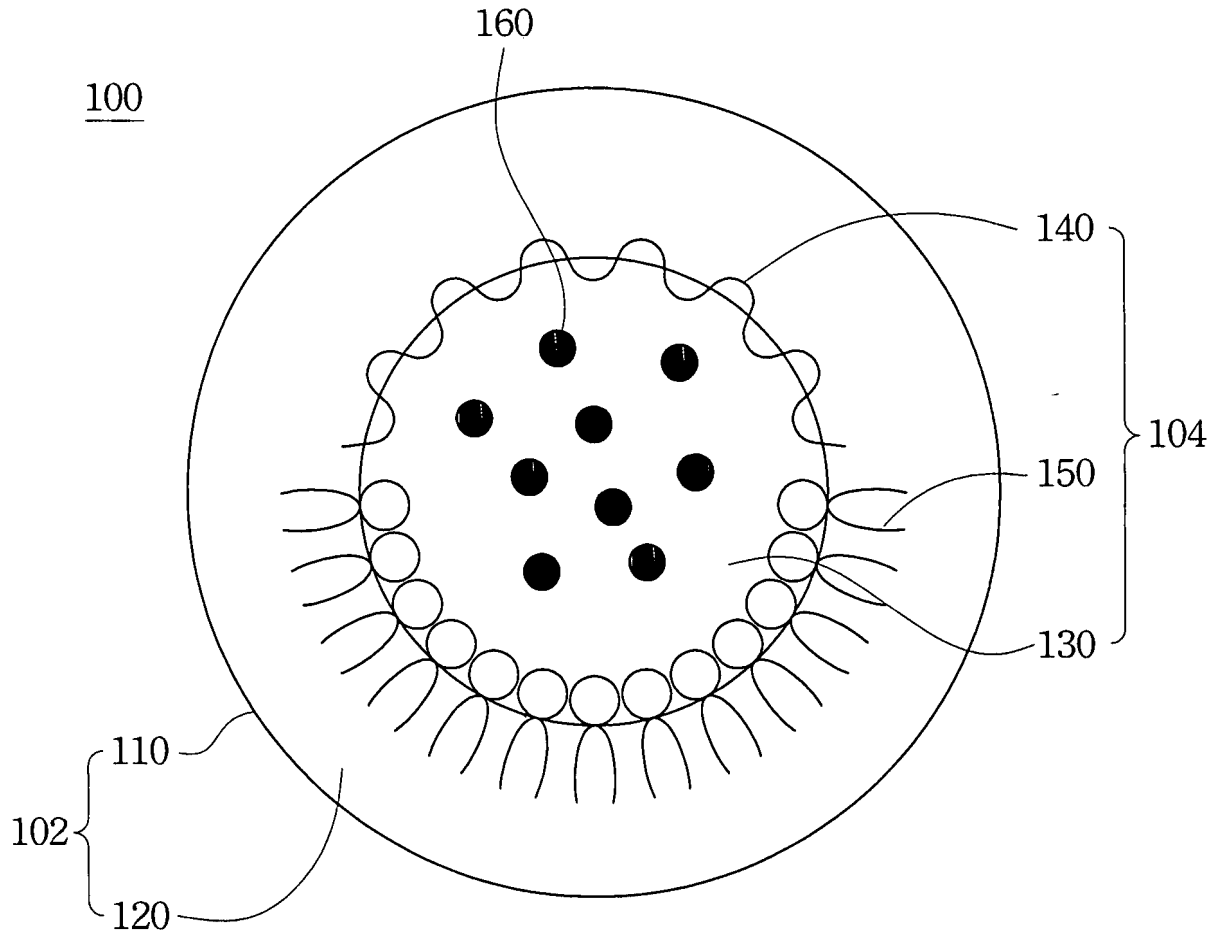
13. 如請求項 12 所述之製造方法，其中該第一水溶液中之該幾丁聚醣濃度為約 0.05% w/v 至約 2% w/v。

14. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該脂質為三軟脂酸甘油酯，且濃度為約 0.2% w/v 至約 0.5% w/v。

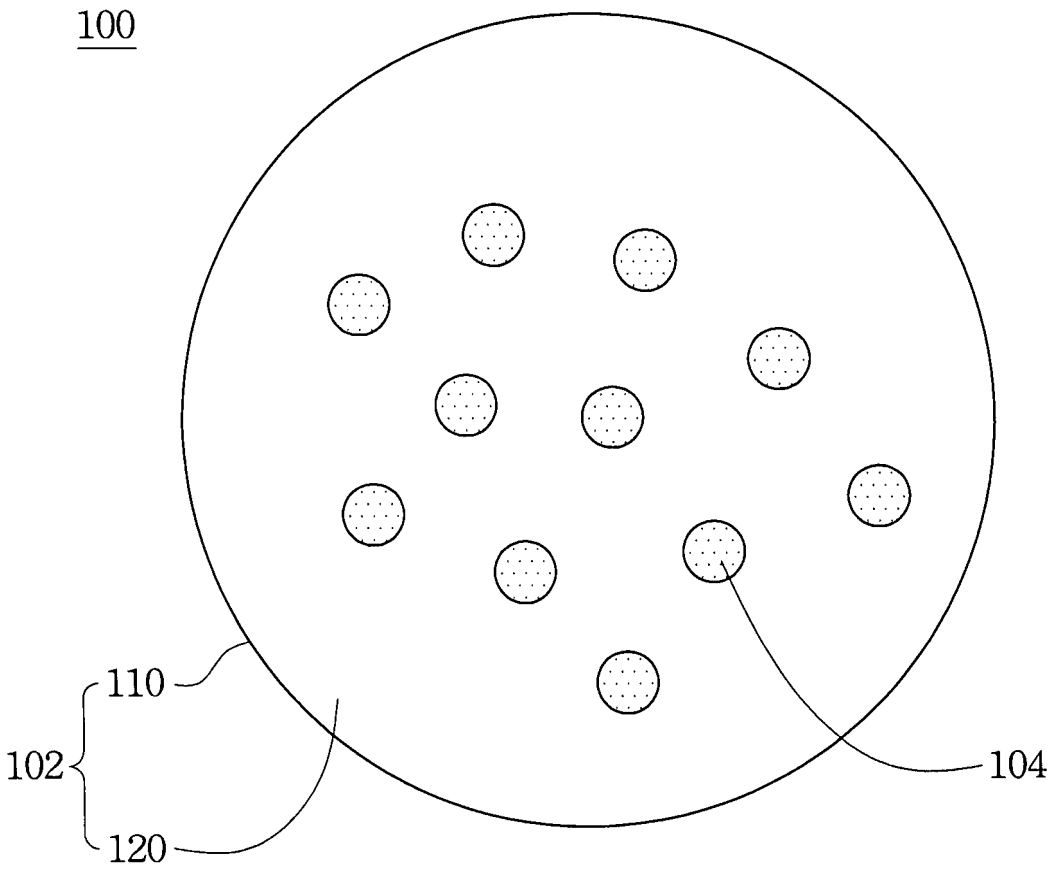
15. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該磷脂質為卵磷脂，且濃度為約 0.15% w/v 至約 0.4% w/v。

16. 如請求項 8 所述之製造方法，其中該混合方法包含使用超音波粉碎機。

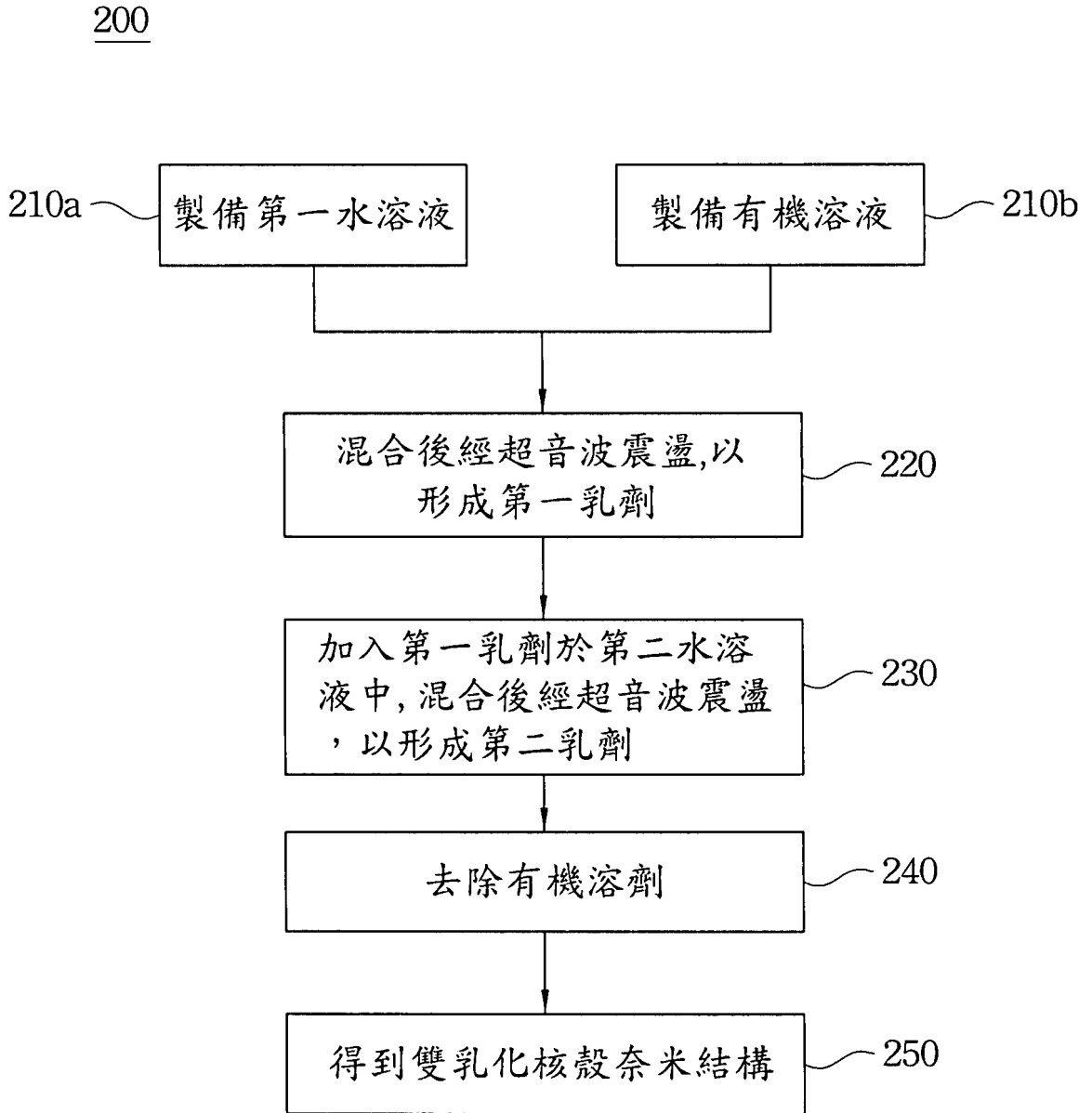
17. 如請求項 8 所述之製造方法，於去除該有機溶劑後更包含去除該第二乳劑中之水成分，以得到一粉末狀之口服式藥物載體。



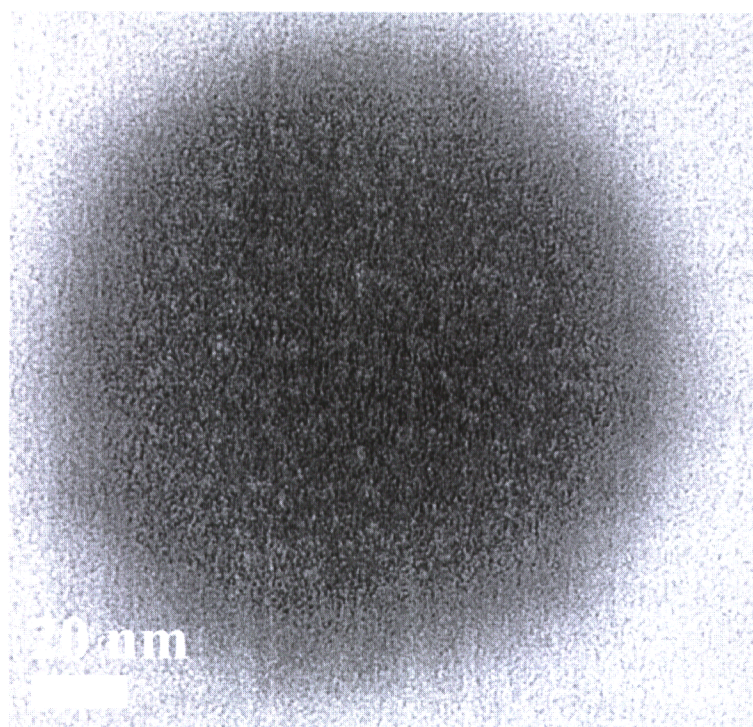
第 1A 圖



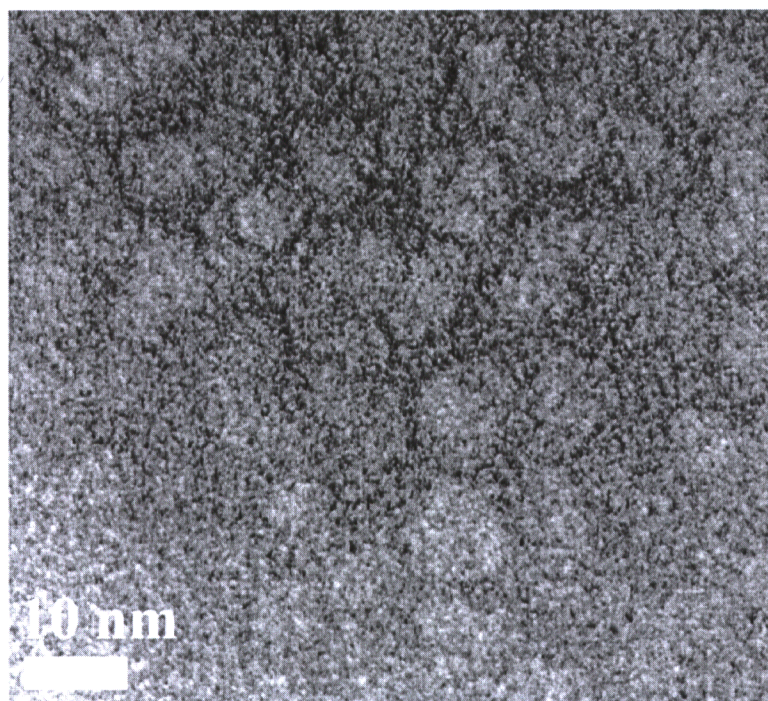
第 1B 圖



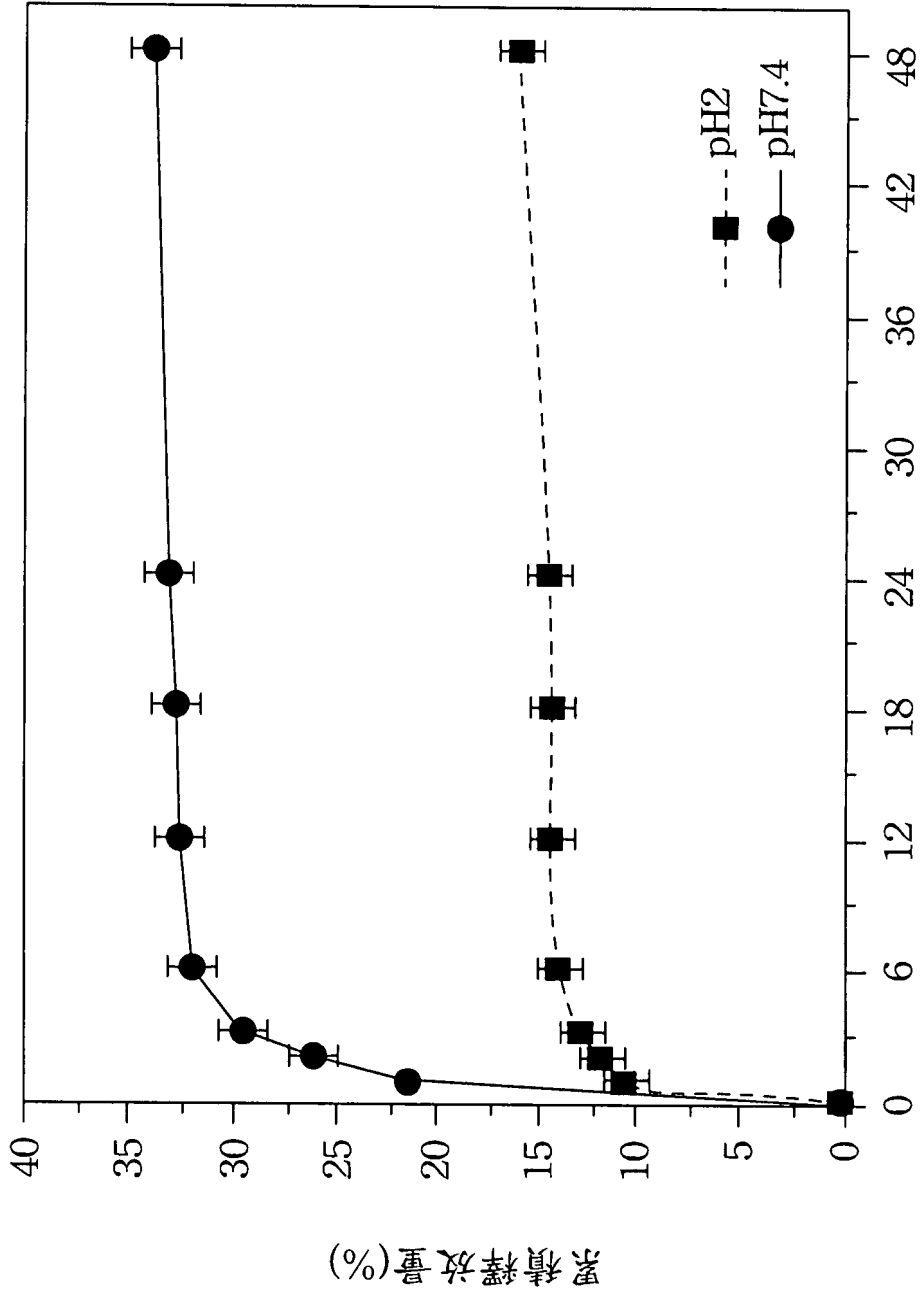
第 2 圖



第 3A 圖

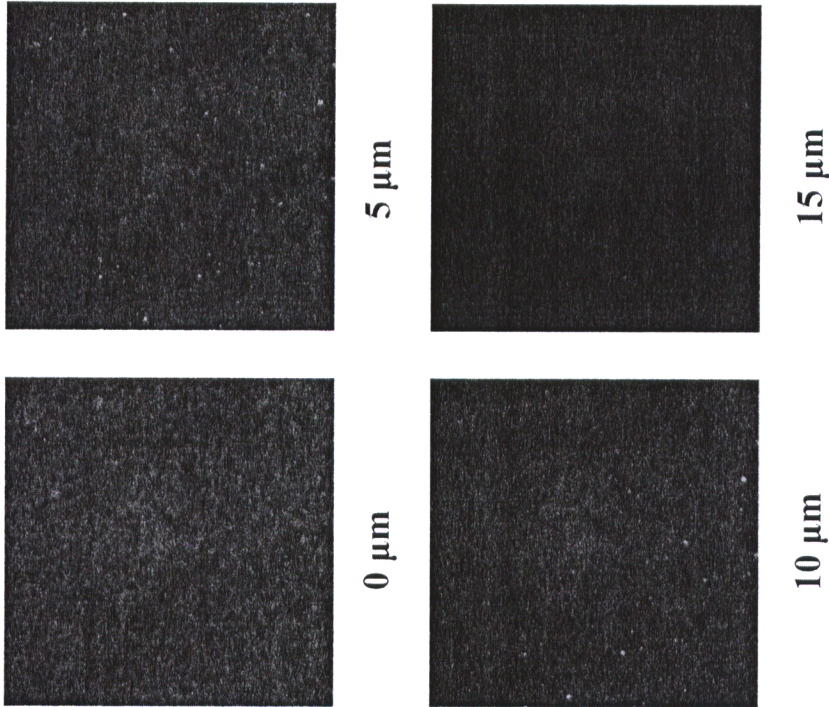


第 3B 圖

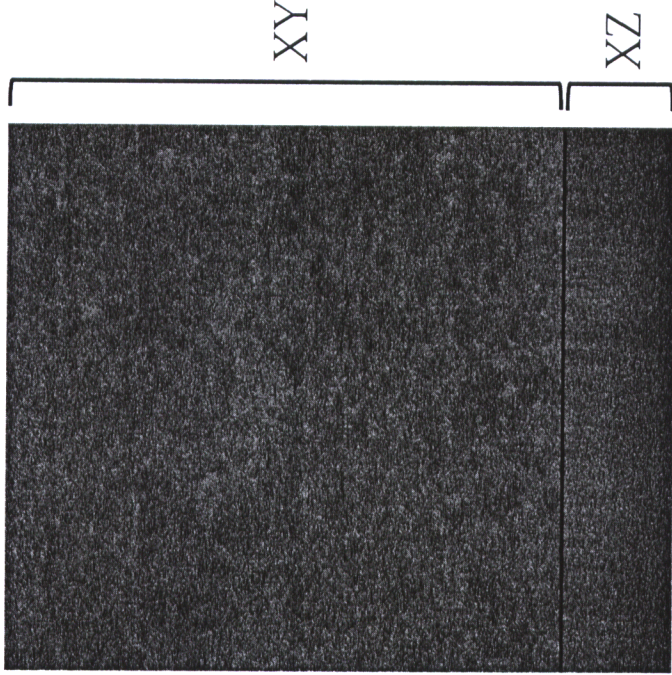


第 4 圖

(2D圖)

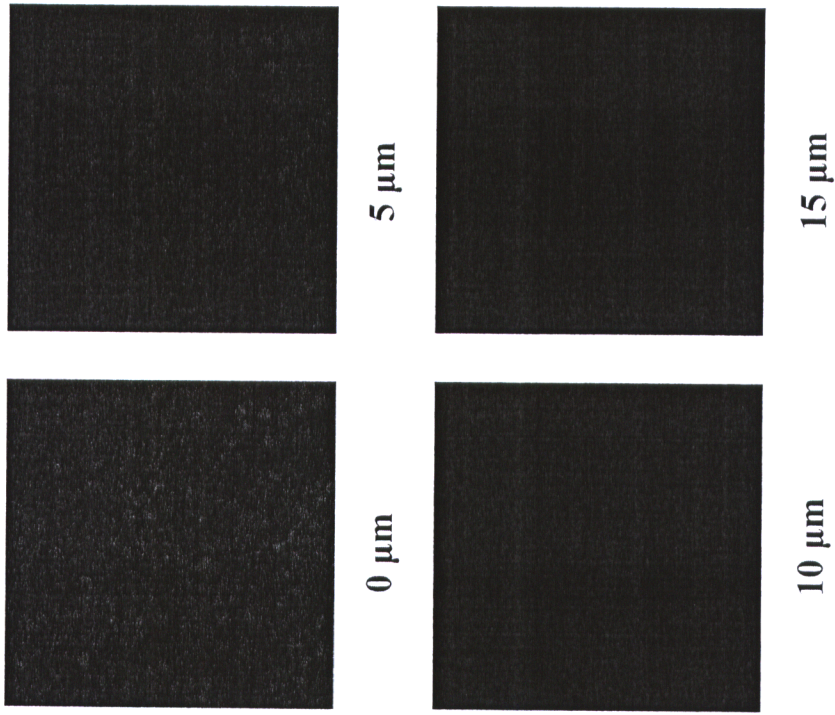


(3D圖)

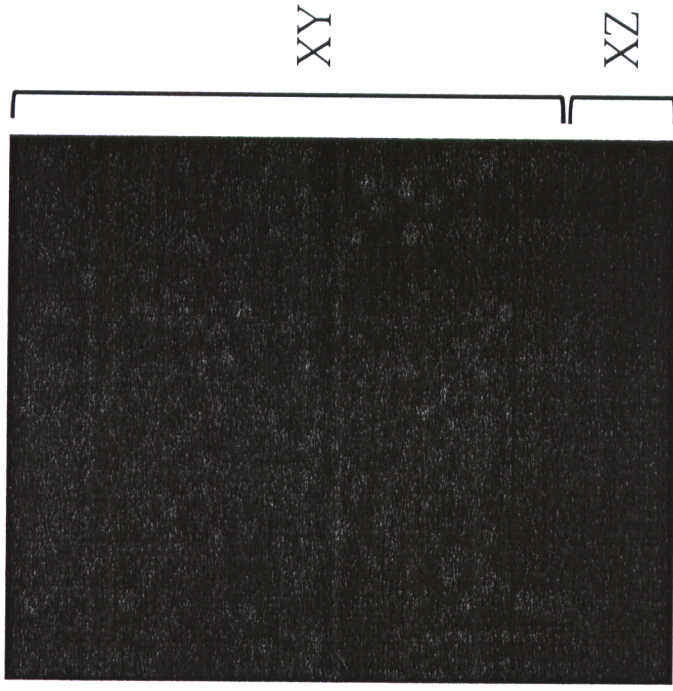


第 5A 圖

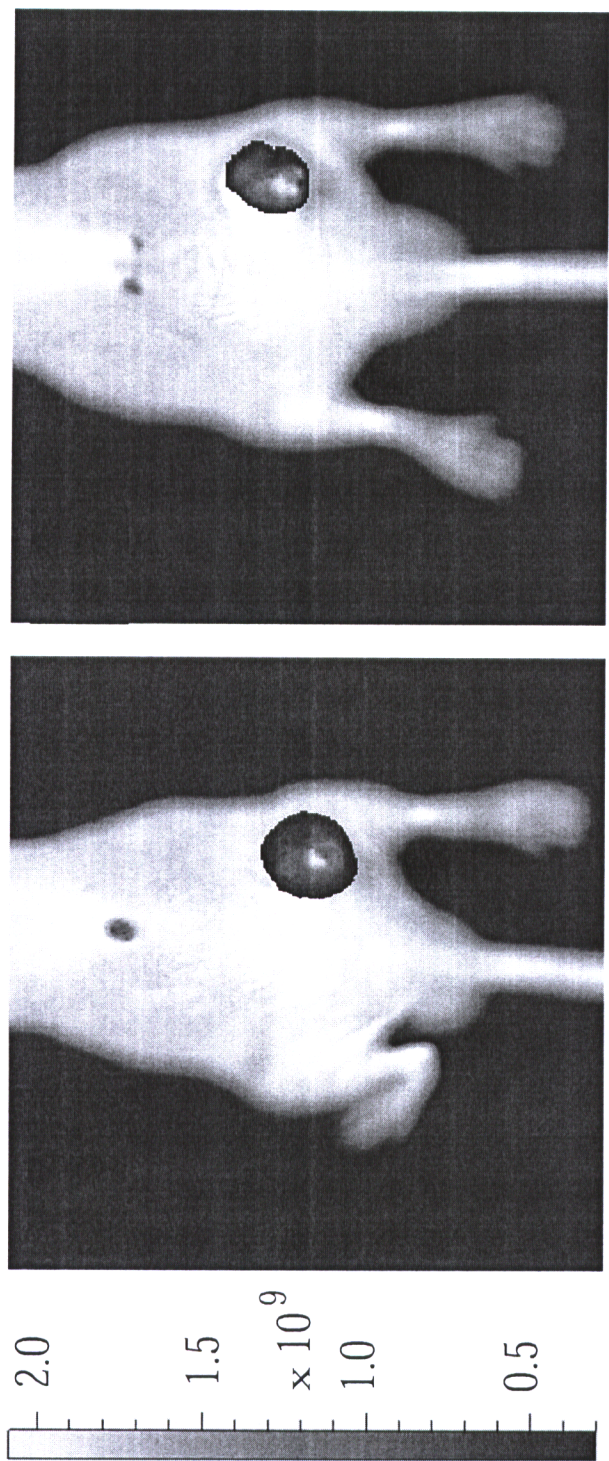
(2D圖)



(3D圖)

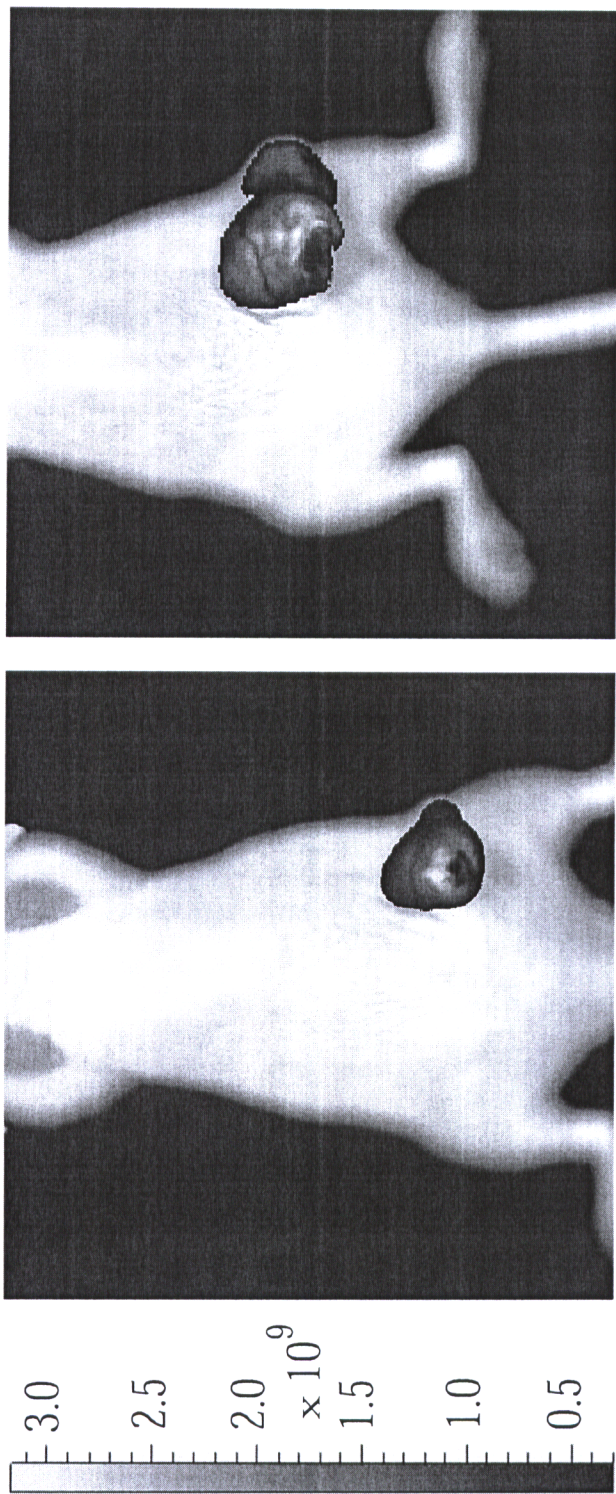


第 5B 圖



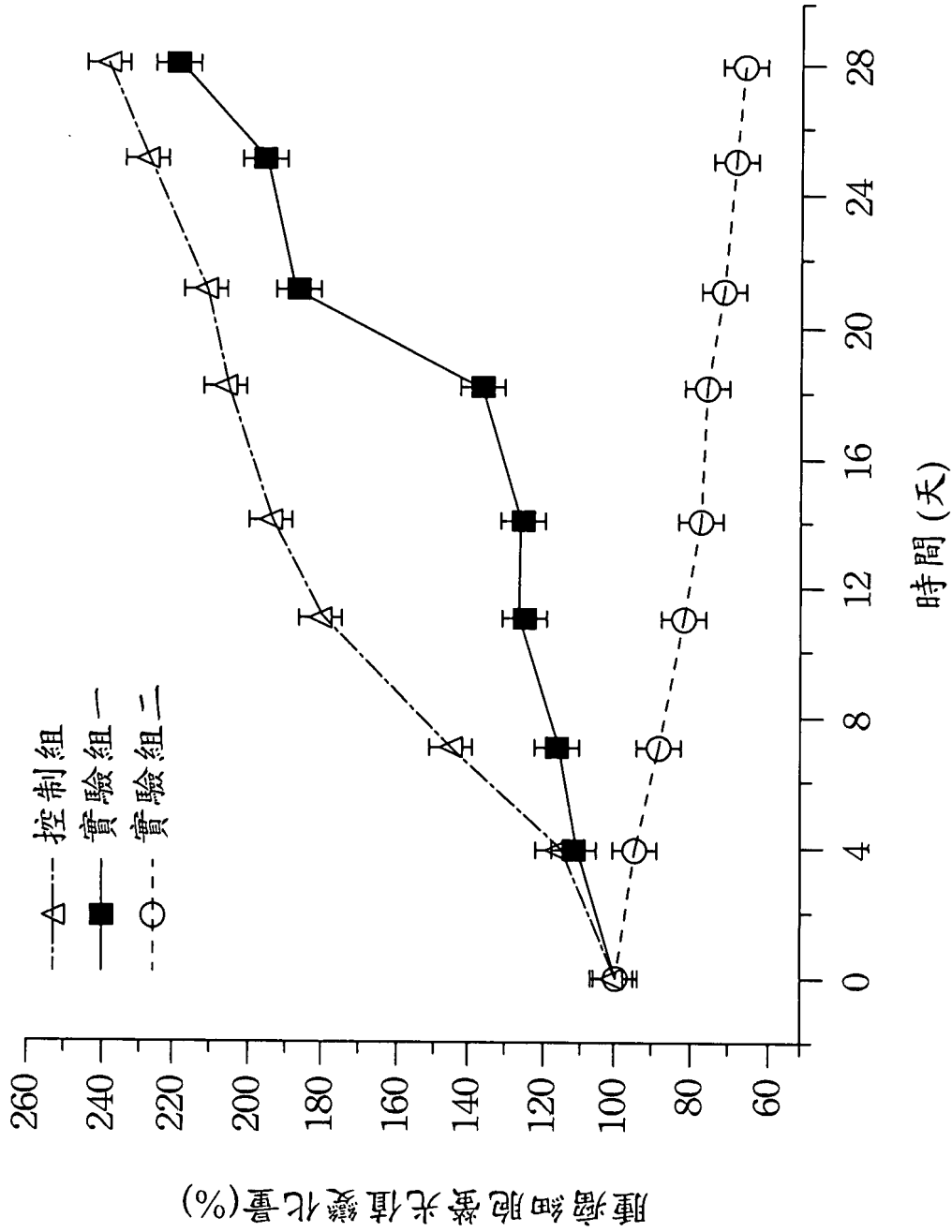
第 6A 圖

第 6B 圖



第 6D 圖

第 6C 圖



第 7 圖