



(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 201247225 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100117136

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K49/08 (2006.01)*

*A61K49/12 (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, SAN YUAN (TW)；胡尚秀 HU, SHANG HSIU (TW)；黃信揚 HUANG, HSIN YANG (TW)

(74)代理人：黃于真；李國光

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：14 共 37 頁

(54)名稱

具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途

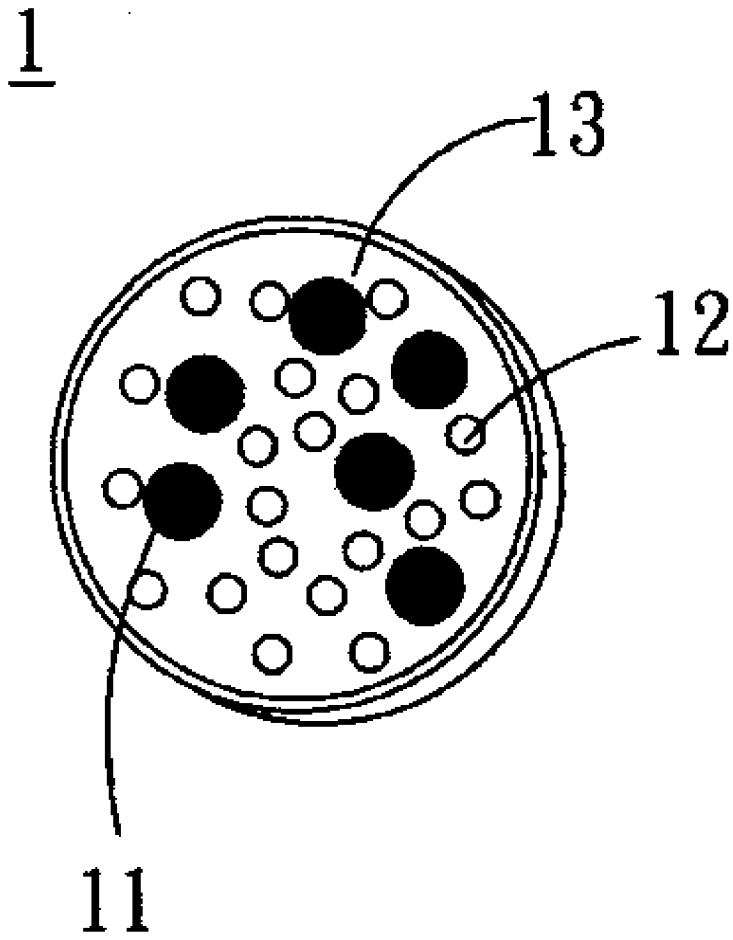
DRUG CARRIER WITH THERMAL SENSITIVITY, MANUFACTURING METHOD THEREOF, AND USE OF THE SAME AS NMR CONTRAST AGENT

(57)摘要

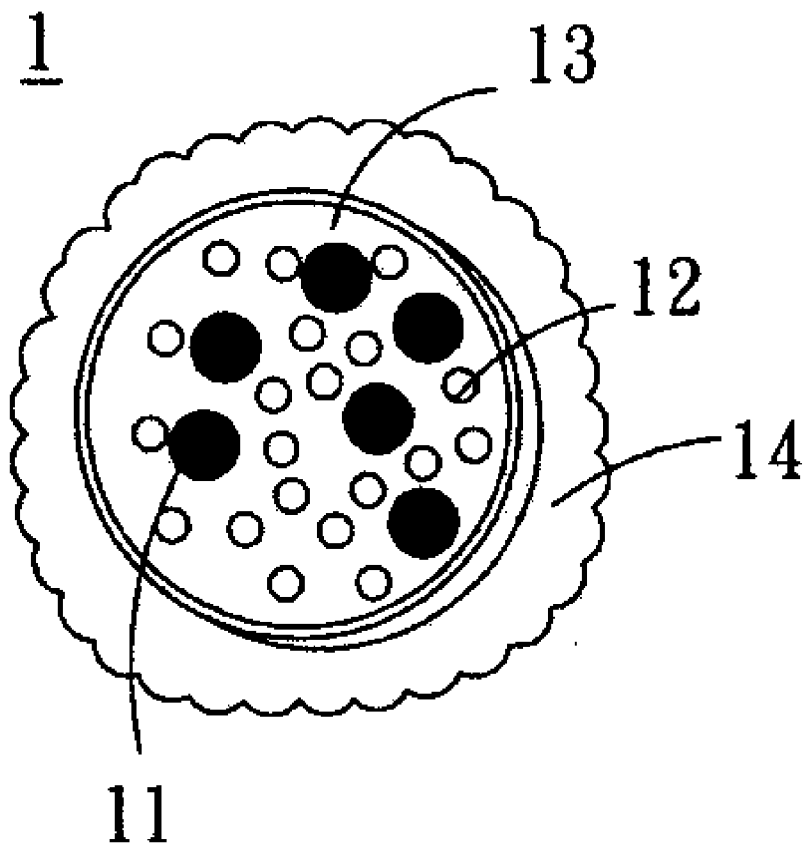
本發明係揭露一種具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途。具溫度敏感性之藥物載體包含磁性奈米粒子、藥物及複合高分子，且磁性奈米粒子及藥物係分散於複合高分子之中。複合高分子是由水溶性高分子(例如聚乙烯醇)及溫度敏感型高分子(例如普郎尼克 F68 或普郎尼克 F127)不經化學鍵結自組裝而成。其中，藉由施加一外部磁場，使得磁性奈米粒子產生熱而升溫至一預定溫度範圍(約攝氏 37~50 度)，而導致藥物載體之體積產生改變，造成藥物載體之結構改變或瓦解，進而快速地釋放分散於複合高分子中的藥物。

- 1：藥物載體
- 11：磁性奈米粒子
- 12：藥物
- 13：複合高分子
- 14：殼體

(a)



(b)



專利案號：100117136



日期：100年05月17日

發明專利說明書 A61k 49/08 (2006.01)

※申請案號：100117136

※IPC分類：

※申請日：

A61k49/12 (2006.01)

## 一、發明名稱：

具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途

DRUG CARRIER WITH THERMAL SENSITIVITY, MANUFACTURING METHOD THEREOF, AND USE OF THE SAME AS NMR CONTRAST AGENT

## 二、中文發明摘要：

本發明係揭露一種具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途。具溫度敏感性之藥物載體包含磁性奈米粒子、藥物及複合高分子，且磁性奈米粒子及藥物係分散於複合高分子之中。複合高分子是由水溶性高分子（例如聚乙烯醇）及溫度敏感型高分子（例如普郎尼克F68或普郎尼克F127）不經化學鍵結自組裝而成。其中，藉由施加一外部磁場，使得磁性奈米粒子產生熱而升溫至一預定溫度範圍（約攝氏37~50度），而導致藥物載體之體積產生改變，造成藥物載體之結構改變或瓦解，進而快速地釋放分散於複合高分子中的藥物。

## 三、英文發明摘要：

The present invention discloses a drug carrier with thermal sensitivity, a manufacturing method thereof, and use of the same as a NMR contrast agent. The drug carrier comprises nano-magnetic particles, drugs and a composite polymer. The nano-magnetic particles and drugs are en-

capsulated in the composite polymer. The composite polymer is made of self-assembly polymers formed of a water-soluble polymer (such as poly vinyl alcohol) and a thermosensitive copolymer (such as Pluronic F68 or Pluronic F127) by a self-assembly method. When an external magnetic field is applied, the nano-magnetic particles generate heat so as to increase a predetermined temperature range (about 37-50°C), thereby resulting in the volume change of the drug carrier. Therefore, the drug carrier is changed, destructed and collapsed to lead a rapid drug release.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1：藥物載體

11：磁性奈米粒子

12：藥物

13：複合高分子

14：殼體

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】

[0001] 本發明是有關於一種藥物載體、其製造方法及其用途，特別是有關於一種可磁控且具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途。

## 【先前技術】

[0002] 近年來，由於我國國民罹患癌症的比率逐年增加，因此如何設計藥物釋放系統，以操控藥物釋放系統來進行標靶治療以治療癌症，就顯得相當的重要。然而，目前用於藥物釋放控制系統，大多為酸鹼及熱敏感性材料所構成，酸鹼及熱敏感性材料只能在人身體的某些特定部位達到功效，而無法廣泛地滿足大多數需要控制藥物釋放的情況。

[0003] 由於磁場屬於超距力，因此若能藉由外部施加磁場來控制藥物釋放系統進行釋放藥物，則可以有效的地在身體的任何一個部位進行局部治療。此外，由於磁控藥物釋放系統需包含磁性粒子，因此更可藉由核磁共振(MRI)來進行追蹤或定位，進而使藥物釋放於特定位置，來大幅度地提升局部治療的功效。

[0004] 然而，多數的藥物釋放系統或藥物載體，其結構鬆散不穩定，因此當使用目前習知的技術如W02010134087、US20090324494、US20050130167、CN200310122436等所發展的藥物載體，於人身體中輸送時，其結構非常容易遭受破壞，且在輸送過程中容易漏藥，進而無法在特定的位置釋放特定的藥物，尤其是熱敏感性的高分子

，由於其具有溫度敏感性(lower critical solution temperature, LCST)等特質，其所合成的奈米藥物載體，若沒有利用化學交聯劑，則使熱敏感奈米藥物載體的結構不穩定且不易製備，但化學交聯劑的使用又常常對於動物體的生物相容性較差。

[0005] 因此，如何能夠有效地且不使用化學交聯劑，能夠製備出穩定的熱敏感奈米藥物載體，進而於藥物釋放系統或藥物載體在到達標的位置前，能達到降低自然漏藥的特性，且到達標的位置後，能夠以外加磁場的方式來控制藥物釋放之技術手段，係為在本領域中的首要課題。

#### 【發明內容】

[0006] 有鑑於上述習知技藝之問題，本發明之目的就是在提供一種具有高生物相容性及長時間體內循環之溫度敏感性之藥物載體，且又具有高敏感性核磁共振顯影劑之功效，同時其製造方法並不需藉由化學交聯劑，而且可以簡易的製程來製備穩定且又可降低在輸送藥物時產生自然漏藥或甚至幾乎可達到零釋放之載體。藉此，解決習知的藥物釋放系統所無法達到並同時藉由外界來控制局部性地釋放藥物的問題。

[0007] 根據本發明之目的，提出一種藥物載體，其包含磁性奈米粒子、藥物及複合高分子。磁性奈米粒子及藥物分散於複合高分子內。複合高分子是由水溶性高分子(例如聚乙烯醇)及溫度敏感型高分子(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物，其可為普郎尼克F68或普郎尼克F127)經由自組裝及氫鍵而成。其中，藉由施加一外部磁



場，使得磁性奈米粒子升溫度至一預定溫度範圍(約攝氏37~50度)，而導致藥物載體之體積產生改變，造成藥物載體之結構改變或瓦解，進而持續性緩慢或快速地釋放分散於複合高分子中的藥物。

[0008] 其中，為達到幾乎零釋放漏藥及改變藥物釋放模式，本發明之藥物載體更可包含一殼體，其係包覆該複合高分子之表面，其殼體之材料可包含二氧化矽、二氧化鈦或氫氧基磷灰石之無機材料。

[0009] 根據本發明之目的，再提出一種使用如上述之具溫度敏感性之藥物載體作為核磁共振顯影劑之用途。

[0010] 根據本發明之目的，又提出一種具溫度敏感性之藥物載體的製造方法，包含下列步驟。於一有機溶劑中，均勻混合磁性奈米粒子與藥物。將水溶性高分子及溫度敏感型高分子溶解於一水溶液中，使其自組裝形成一複合高分子。接著，將含有複合高分子的水溶液以及含有磁性奈米粒子與藥物之有機溶劑混合在一起，並震盪以形成一乳化液。透過自組裝及氫鍵，並使有機溶劑揮發，則可使磁性奈米粒子與藥物分散於複合高分子中，進而形成一具有高分子外層的穩定藥物載體。

[0011] 其中，本發明之藥物載體的製造方法更可包含下列步驟。將上述步驟製得之藥物載體加入含有酒精及另一水溶液之一混合液中，再加入一含矽先驅物(例如矽酸四乙酯，TEOS)於混合溶液中。藉由其含矽先驅物之水解與縮合，使藥物載體之表面覆蓋一含矽無機殼體(即為上述之殼

體)。

[0012] 承上所述，依本發明之具溫度敏感性之藥物載體、其製造方法及其作為核磁共振顯影劑之用途，其可具有一或多個下述優點：

[0013] (1) 本發明之藥物載體的表面可具有由無機材料所構成之殼體，使得包覆於本發明藥物載體中的藥物能夠在到達標的位置之前，達到降低漏藥率之特性。

[0014] (2) 本發明所述之複合高分子主要由水溶性高分子(如聚乙烯醇)及溫度敏感型高分子(如普朗尼克F68或F127)以一定比例自組裝而成，並未使用任何的化學交聯劑，故本發明之藥物載體具有低毒性之特性。

[0015] (3) 因本發明所述之複合高分子係由水溶性高分子及溫度敏感型高分子以一定比例摻混搭配，故其體積收縮/膨脹比可超過800倍。

[0016] (4) 當利用外部磁場誘導本發明之藥物載體之溫度上升至40~47°C時，本發明之藥物載體會迅速地收縮，其尺寸大小收縮幅度約原來的10倍，體積變化近千倍。

[0017] (5) 藉由本發明之藥物載體內的磁性奈米粒子(例如氧化鐵)，並配合外部磁場，可將本發明之藥物載體作為生物體內的核磁共振顯影劑之用途。

#### 【實施方式】

[0018] 請參閱第1圖，其係為本發明之藥物載體結構之一實施例示意圖。第1圖之第(a)圖中，本發明之藥物載體1包含磁性奈米粒子11、藥物12及複合高分子13。其中，磁性奈

米粒子11與藥物12係分散於複合高分子13中，而複合高分子13是由兩種高分子以一定比例自組裝而成，分別為水溶性高分子及溫度敏感型高分子，進而形成一複合高分子。較佳地，水溶性高分子及溫度敏感型高分子之重量比可為1：10 ~ 10：1。

[0019] 在一較佳實施例中，本發明之藥物載體1更可包括一由無機材料(例如二氧化矽、二氧化鈦或氫氧基磷灰石等的無機材料)所製得之殼體14，其殼體14是包覆複合高分子13之表面，如第1圖之第(b)圖，使本發明之藥物載體1可達到緩慢釋放藥物之功效。

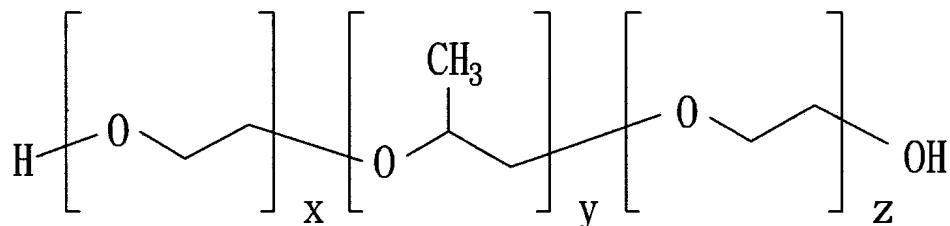
[0020] 其中，藥物載體1之形狀較佳為球形，亦可為其它不同形狀的形貌。而無殼體之藥物載體之直徑可由10 nm至500 nm，磁性奈米粒子之直徑則可由3 nm至30 nm，殼體之厚度可由1 nm至50 nm。

[0021] 當施加一外部磁場於一標的位置時，因本發明之藥物載體1包含有磁性奈米粒子11，故可引導藥物載體1移動至該標的位置，並因磁性奈米粒子11受到外部磁場之刺激，使得磁性奈米粒子11產熱，而使磁性奈米粒子11之溫度升高至一預定溫度範圍(約37~50°C)後，導致藥物載體1之體積產生顯著地改變，造成藥物載體1之結構改變或瓦解，進而使複合高分子13中的藥物12快速地釋放至標的位置。

[0022] 上述磁性奈米粒子11可為氧化亞鐵( $\text{Fe}_2\text{O}_4$ )、氧化鐵( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、氧化鐵鈷( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ )、氧化鐵錳( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ )或

氧化錳等之奈米粒子。另一方面，可藉由氯化亞鐵 (FeCl<sub>2</sub>)、氯化鐵(FeCl<sub>3</sub>)、氯化鈷(CoCl<sub>2</sub>)、硝酸鐵(Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、醋酸鐵(Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>)、醋酸鈷(Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>)、醋酸錳(Mn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>)等的前驅物製作成磁性奈米粒子11。水溶性高分子可包含聚乙烯醇(poly vinyl alcohol, PVA)，而溫度敏感型高分子則可包含聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物(PEO-PP0-PE0 polymer)、聚異丙基丙烯醯胺(poly(N-isopropyl acrylamide))、明膠或甲殼素。其中，聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物如下列結構式所示。

[0023]



[0024] 其中，當 $x=76$ 、 $y=29$ 、 $z=76$ 時，聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物則為普郎尼克F68 (Pluronic F68)。而當 $x=100$ 、 $y=64$ 、 $z=100$ 時，聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物則為普郎尼克F127 (Pluronic F127)。

[0025] 請參閱第2圖，其係為本發明之具溫度敏感性之藥物載體的製造方法之第一實施例流程圖。圖中，步驟S21，於一有機溶劑中，均勻混合磁性奈米粒子與藥物。步驟S22，將水溶性高分子及溫度敏感型高分子溶解於水溶液中，

使其自組裝形成一複合高分子。步驟S23，混合含有複合高分子的水溶液及含有磁性奈米粒子與藥物之有機溶劑，並震盪以形成一乳化液。步驟S24，揮發有機溶劑，使磁性奈米粒子與藥物包覆於複合高分子中，進而形成一藥物載體。

[0026] 另外，當藥物載體之表面欲覆蓋有一殼體時，於步驟S24後更可包含下列步驟：先將該藥物載體加入含有酒精及另一水溶液之一混合液中，再加入一含矽先驅物(例如矽酸四乙酯)於上述混合溶液中，並藉由含矽先驅物之水解與縮合，使藥物載體之表面覆蓋一含矽無機殼體(即為第1圖所示之殼體)。

[0027] 為了能使本領域具有通常知識者能夠明瞭本發明之具溫度敏感性之藥物載體的結構與其所具有之功效，故以下將詳述本發明之藥物載體之製程步驟及功效試驗。但須注意的是，以下所述之所有所使用的材料及參數，包含濃度、含量、反應時間等，皆不應以此作為限制，其相似或對等之範疇皆須包含於其中。

[0028] 於本發明之具溫度敏感性之藥物載體之第二實施例製造方法中，磁性奈米粒子係使用氧化鐵( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )奈米粒子(不以此為限)來達成。首先，將氧化鐵奈米粒子(0.5 wt%)與藥物分子(0.1%)溶解於約2 mL氯仿中。將普郎尼克F68(溫度敏感型高分子)與聚乙烯醇(水溶性高分子)於去離子水中加熱(約70度)溶解約1小時，直至去離子水呈現澄清的狀態。此後，將去離子水降溫至室溫。再者，將去離子水與含有氧化鐵奈米粒子與藥物之氯仿混和

，去離子水與氯仿之體積比約為5：2。混合後，利用強超音波震盪約3分鐘，產生均一乳化相溶液。爾後，該乳化相溶液放至室溫下攪拌約24小時，將有機溶劑完全揮發。並且，利用離心方式，將未分散於複合高分子之氧化鐵奈米粒子及藥物與剩餘之高分子除去，再利用清水清洗約三次，即可得到本發明之藥物載體。

[0029] 再者，在殼體製備部分，將處理完畢的藥物載體加入酒精與水混合溶液中。此後，再加入1%的矽酸四乙酯 (Tetraethoxysilane, TEOS) 於混合溶液中，以進行水解縮合。經約30分鐘後，加入氨水加速反應。反應一天後，即可收集具有二氧化矽殼體之藥物載體。其後，可用清水清洗所收集之藥物載體數次，以將未反應的物質除去。

[0030] 本發明在製備具有高度溫度感性之藥物載體，係藉由兩種高分子的比例混摻搭配，進而建構高穩定度與超溫度敏感型之創新型高分子，達到可利用磁場快速驅動藥物釋放，並藉由奈米材料的製程技術，來控制藥物載體結構使其呈現具有最佳特性的程度。

[0031] 普朗尼克F68具有溫度敏感的特性，不過由於其結構鬆散不穩定，故於作為奈米藥物載體於體內輸送時，其結構容易遭受破壞，造成藥物自然釋放現象。此情況對於需要進入人體的藥物傳輸系統較不理想，因此，利用混摻型高分子的作用，加入第二種水溶性高分子「聚乙烯醇」以強化奈米載體內部鍵結，進而形成高穩定度奈米藥物載體。此外，並在藥物載體表面包覆一層由無機材料

構成的殼體，在未加外部磁場刺激的狀態下，可以大大地降低藥物自然釋放之功效。

[0032] 請參閱第3A至3C圖，其分別係為藉由本發明之上述第二實施例所製得之藥物載體的穿透式電子顯微鏡影像圖、掃描式電子顯微鏡影像圖、以及高解析度穿透式電子顯微鏡(HR-TEM)影像圖。於第3A圖中，可以看出二氧化矽殼體31之厚度，並均勻的包覆著複合高分子13。利用二氧化矽緻密的結構，藥物可以輕易的被包覆於複合高分子13內。此外，本實施例所述之製程在室溫下即可進行藥物載體之合成，並不會造成對於藥物活性的破壞。在第3B圖中，可看到本發明之藥物載體1之表面結構並無任何的裂縫，且殼體14與複合高分子13呈現連續的結構，其之間亦無任何縫隙，且其平均直徑約為76 nm，而二氧化矽殼體31之厚度約為7 nm。而在第3C圖中，則可很清楚地看出氧化鐵奈米粒子111之晶體結構。

[0033] 藉由上述第二實施例所述之製造方法，進一步調整水溶性高分子及溫度敏感型高分子重量比、以及氧化鐵奈米粒子之含量，進而檢測其收縮度、藥物釋放率等，而本發明之不同藥物載體之水溶性高分子及溫度敏感型高分子重量比、以及氧化鐵奈米粒子含量如下表1所示。

[0034] 表1

[0035] 本發明之藥物載體	重量比	有機/ 無機 (TGA	飽和磁 化強度 (emu/	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (%)	包覆率 (%)

		)	g)			
$\text{Fe}_3\text{O}_4$	PVA/ F68	TEOS				
1	1	5/1	2.5	66/34	7.9	12
2	1	5/2.5	2.5	72/28	6.7	10
3	1	5/5	2.5	79/21	4.9	8
4	1	5/10	2.5	85/15	3.1	5

[0036] 其中，包覆率(encapsulation efficiency)之計算係為(總IBU含量－藥物載體中剩餘之IBU含量)／總IBU含量 $\times 100$ 。本發明之藥物載體所包覆之藥物較佳可為疏水性藥物(hydrophobic drug)，而此實施例中，本發明之藥物載體係利用異丁苯丙酸(ibuprofen, IBU)鎮痛消炎藥物作為模擬藥物分子。

[0037] 請一併參閱第4及5圖，其係分別為本發明之不含二氧化矽殼體之藥物載體-a~藥物載體-d與含二氧化矽殼體之藥物載體-1~藥物載體-4，在室溫的情況下之藥物釋放行為曲線圖。在第4及5圖中，構成這些載體的複合高分子是由聚乙烯醇(PVA)與普朗尼克F68聚合成，且其比例分別為以5/1、5/2.5、5/5以及5/10的比例混合(如表1)。

[0038] 如第4圖所示，本發明之藥物載體-a~本發明之藥物載體-d係為表1中未利用TEOS形成殼體之藥物載體-1~藥物載體-4。當本發明之藥物載體尚未包覆殼體時，藥物釋放速度相當快速，在約45分鐘時，藥物釋放的量皆達到60%以上。



[0039] 然而，第5圖中，藥物載體-a~藥物載體-d在二氧化矽殼體包覆後(即為表1之藥物載體-1~藥物載體-4)，並在45分鐘後都穩定的保持僅僅只有不到5%的藥物自然釋放率。其係因藥物載體中加入了聚乙烯醇，故大幅度地提升原先僅以普朗尼克F68作為藥物載體時的不穩定性，而矽殼體的包覆，可更明顯看出以本發明之藥物載體-1~藥物載體-4在輸送藥物時，大部分的藥物皆保持於複合高分子中，其不到標的組織是不會自複合高分子中被釋放出來。由本圖亦可發現，雖然聚乙烯醇不具有溫度敏感性，不過聚乙烯醇可提供大量穩定結構的氫鍵。若聚乙烯醇的量過低時，藥物載體之內部作用力即不夠強，進而不易形成穩定的奈米球結構。而當提高聚乙烯醇的比例時，大量的氫鍵則可穩定藥物載體的奈米結構，且更有助於二氧化矽殼體的形成，來降低漏藥，也因此藥物載體-1的自然釋放率為最低(即為藥物包覆率最高)。請一併參閱第6圖，其係本發明之藥物載體-1~藥物載體-4在溫度40°C與47°C下，其粒徑變化之柱狀圖。如圖所示，在聚乙烯醇與普朗尼克F68的互相作用之下，藥物載體的溫度敏感特性變的非常明顯，其於特定溫度(本實施例中為攝氏47度)下的體積變化甚至可以達到超過800倍。再者，藥物載體在不同溫度下的粒徑變化，可以發現在轉移溫度47°C，藥物載體的粒徑會瞬間縮小。而若適當調控普朗尼克F68與聚乙烯醇之比例後，藥物載體之粒徑的變化甚至可以到達10倍，體積變化接近千倍，該強烈的粒徑變化，可以造成二氧化矽奈米殼體的崩解與破裂，達到藥物釋放的效果。

[0040] 請再一併參閱第7及第8圖，其係為本發明之藥物載體-1~藥物載體-4於外部磁場刺激後之藥物釋放行為之曲線圖、以及藥物載體-1於外部磁場刺激後之穿透式電子顯微鏡影像圖。在本實施例中，在未施加外部磁場前之狀態，僅有極小量的釋放，表示藥物可以儲藏於複合高分子內。而在外加磁場作用(約在4.5分鐘時，圖中表示為“on”)之後(約在施加30秒後關閉外部磁場，圖中表示為“off”)，其異丁苯丙酸藥物迅速地自複合高分子中釋放至外部，結果如第7圖所示，此證明本發明之溫度敏感藥物載體具有良好的磁場敏感特性。而在經過磁場刺激後，二氧化矽殼體的確有明顯地破裂，如第8圖所示。以上試驗佐證本發明之溫度敏感性之藥物載體，可藉由外部磁場而使藥物釋放之作用。

[0041] 為了顯示本發明之藥物載體對於細胞之生物相容性測試，於此實施例中，本發明之藥物載體標記有綠色螢光(FITC)，並將其共同培養於視網膜色素上皮細胞(ARPE-19)，進一步利用共焦顯微鏡作觀察。結果如第9圖之第(a)圖所示，本發明之藥物載體與細胞共同培養4小時後，本發明之藥物載體並無明顯地被細胞攝入(即呈現少數綠點)。然而，當培養時間提高至24小時，如第9圖之第(b)及(c)圖所示，可看到大量綠點呈現在細胞中，表示細胞已涉入本發明之藥物載體，並且進入細胞質中，而細胞仍保持完好的細胞型態。以上數據皆證明本發明之藥物載體具良好的細胞相容性。此外，在細胞毒性存活試驗中，在施加磁場與長時間培養之條件下，細

胞存活率都在90%以上，如第10圖所示。

[0042] 此外，在另一較佳實施範例中，以溫度敏感型高分子普朗尼克F127來取代上述實施例之普朗尼克F68，而氧化鐵奈米粒子與聚乙醇醇/普朗尼克F127之重量比與臨界相轉移溫度如下表2所示。

[0043] 表2

[0044] 本發明之藥物載體	重量比	臨界相轉移溫度 (°C)	
$Fe_3O_4$	PVA/F127		
5	1	1/4	32.7
6	1	2/3	38.0
7	1	3/2	42.6
8	1	4/1	45.4

[0045] 由上表可知，本實施例中，係以PVA/F127為1/4、2/3、3/2及4/1的比例建構成本發明所述之複合高分子。

[0046] 請參閱第11A圖，其係為本發明之藥物載體-5~藥物載體-8隨溫度變化之粒徑曲線圖。如圖所示，本實施例的藥物載體-5~藥物在體-8中擁有在攝氏37~50度之間最大的體積變化率，且隨溫度變化，本發明之藥物載體也會快速的縮小。由於人體的體溫大約是攝氏37~39度之間，因此以本實施例作為藥物載體，並在施加磁力下於人體中輸送藥物至特定位置，本發明之藥物載體係可維持穩定的結構而不會產生過多藥物自然釋放的現象。然而，

若僅以普朗尼克F127製作為本發明之藥物載體，其臨界相轉移溫度較低(約25.8°C，表中未列出)。僅以聚乙烯醇作為本發明之載體時，其並無臨界相轉移溫度，因此都不適合於單獨應用於製作成熱敏感藥物載體。

[0047] 請一併參閱第11B圖，其係為本發明之藥物載體-6於磁場刺激0、15及30秒後，其藥物釋放行為曲線圖。如圖所示，在第5分鐘時即給予本實施例之藥物載體-5一外部磁場後，可以發現不論是給予其15秒或30秒的磁場皆可有大量的藥物被釋放出來，且其釋放量更與給予磁場的時間長短相關，亦即給予磁場的時間越久，藥物的釋放量就越大。若改以藥物載體-7，即聚乙烯醇含量較高，其聚乙烯醇(PVA)/普朗尼克(F127)=3/2，來進行類似的藥物釋放試驗，從第11C圖，可發現其藥物的釋放量較低且後續也呈現緩慢的釋放，這說明本發明之載體的藥物釋放是可透過組成改變來調控其釋放行為。

[0048] 另外，本發明之藥物載體更可用作為核磁共振顯影劑，故進行以下動物試驗。核磁共振造影技術的應用在近代醫學上的進步與發展，現在已經成為在對於檢測腦部、脊椎、肌肉與骨骼等部位最具代表性的影像處理方式。核磁共振造影主要是基於各組織中所含有的水中的氫原子在核磁共振中所測量的訊號，而這樣的訊號可以根據座標軸而分解成兩個不同方向的分量，分別為自旋-晶格弛豫(longitudinal relaxation, T1)與自旋-自旋弛豫(transverse relaxation, T2)，這兩個訊號的機制不同且不會互相影響。

[0049] 一般使用T1 機制為主的核磁共振造影顯影劑，係以具高順磁性質的離子為主，最普遍的是以小分子的有機螯合劑與釷離子反應而能穩定存在的有機金屬錯合物。而粒徑在3到10奈米左右的磁性奈米粒子也可以將其發展應用在核磁共振造影顯影劑上，在大部分的情形中，這些磁性粒子是以T2的機制為主，來影響影像的結果。請參閱第11圖，其係為本發明之藥物載體在不同鐵離子濃度下對T1加權(T1-weighted)與T2加權(T2-weighted)之測量值曲線圖。如圖所示，本發明之藥物載體係的確具有T2顯影劑的特性。此外，本發明之藥物載體之自旋-自旋遲緩速率( $r_2$ )範圍係為 $10\text{s}^{-1}\text{M}^{-1} < r_2 < 500\text{s}^{-1}\text{M}^{-1}$ 。

[0050] 再者，本發明之藥物載體注射於大鼠後，可發現大鼠腦部血管對比度大幅的提升，如第13圖所示。其中第13圖之第(a)圖為未注射本發明之藥物載體，而第13圖之第(b)圖之係為已注射本發明之藥物載體。再者，請一併參閱第14圖，其係為注射本發明之藥物載體於大鼠體內，其肝臟及腎臟核磁共振影像圖。其中，第14圖之第(a)圖為尚未注射本發明之藥物載體之大鼠的肝臟、腎臟的核磁共振影像，而第14圖之第(b)圖則揭示了將本發明之藥物載體注射後，大鼠的肝臟、腎臟之核磁共振影像，其對比度則大幅度地提升。

[0051] 綜合第12至14圖之結果，本發明之藥物載體更可藉由核磁共振影像的相關技術，來有效追蹤及監測藥物載體及病態組織位置。而當本發明之藥物載體進入人體或動物體內時，由於磁力是一種超距力，則可以前述的方式施

加一外在磁場於一標的位置(如肝臟、腎臟、大腦或脾臟等)上。即可誘發本發明之藥物載體於該標的位置，釋放包覆於複合高分子中之藥物，來達到有效的治療。以上數據皆證實本發明之藥物載體可有效地針對特定目標進行藥物釋放。

[0052] 此外，殼體之表面更可架接至少一生物分子，些生物分子係包含核糖核酸(RNA)、去氧核糖核酸(DNA)、蛋白質、半抗原(hapten)、卵白素(avidin)、鏈黴親和素(streptavidin)、指出中性鏈親和素(neutravidin)、凝集素(lectin)或選擇素(selectin)等。本發明之藥物載體架接生物分子後，即可作為標靶腫瘤之功能。

[0053] 綜上所述，由水溶性高分子(如聚乙烯醇)及溫度敏感型高分子(如普朗尼克F68或F127)以一定比例自組裝而成的複合高分子，由於使用簡易的製程且並未使用任何的化學交聯劑，因此在具備高穩定度、高溫度敏感以及高體積變化率的同時，仍可以具有高生物相容性以及低毒性。此外，本發明之藥物載體可以提高包覆藥物的效率以及具有高操控性及快速釋放等特性，更甚者其可作為核磁共振的顯影劑，達到有效追蹤及定位藥物載體在人體或動物體內的位置，並能針對特定目標進行藥物釋放，實為一劃時代之發明。

[0054] 以上所述僅為舉例性，而非為限制性者。任何未脫離本發明之精神與範疇，而對其進行之等效修改或變更，均應包含於後附之申請專利範圍中。

#### 【圖式簡單說明】

[0055] 第1圖係為本發明之具溫度敏感性之藥物載體結構之一實施例示意圖。

第2圖係為本發明之具溫度敏感性之藥物載體的製造方法之第一實施例流程圖。

第3A~3C圖係分別為藉由本發明之第二實施例所製得之藥物載體的穿透式電子顯微鏡影像圖、掃瞄式電子顯微鏡影像圖及高解析度穿透式電子顯微鏡(HR-TEM)影像圖。

第4圖係為本發明之不含二氧化矽殼體之藥物載體-a~藥物載體-d，在室溫的情況下之藥物釋放行為曲線圖。

第5圖係為本發明之含二氧化矽殼體之藥物載體-1~藥物載體-4，在室溫的情況下之藥物釋放行為曲線圖。

第6圖係為本發明之藥物載體-1~藥物載體-4在溫度40°C與47°C下，其粒徑變化之柱狀圖。

第7圖係為本發明之藥物載體-1~藥物載體-4於外部磁場刺激後之藥物釋放行為之曲線圖。

第8圖係為本發明之藥物載體-1於外部磁場刺激後之穿透式電子顯微鏡影像圖。

第9圖係為本發明之藥物載體與視網膜色素上皮細胞共同培養後之共焦顯微鏡影像圖。

第10圖係表示本發明之藥物載體在無外加磁場與導入一分鐘的磁場之細胞毒性柱狀圖。

第11A圖係為本發明之藥物載體-5~藥物載體-8隨溫度變化之粒徑曲線圖。

第11B圖係為本發明之藥物載體-6於磁場刺激0、15及30秒後，其藥物釋放行為曲線圖。

第11C圖係為本發明之藥物載體-7於磁場刺激30及90秒

後，其藥物釋放行為曲線圖。

第12圖係為本發明之藥物載體在不同鐵離子濃度下對T1加權與T2加權之測量值曲線圖。

第13圖係為注射本發明之藥物載體於大鼠前及注射後之腦部核磁共振影像圖。

第14圖係為注射本發明之藥物載體於大鼠前及注射後之肝臟及腎臟核磁共振影像圖。

**【主要元件符號說明】**

- [0056] 1：藥物載體  
11：磁性奈米粒子  
111：氧化鐵奈米粒子  
12：藥物  
13：複合高分子  
14：殼體  
31：二氧化矽殼體  
S21~S24：步驟



## 七、申請專利範圍：

1. 一種具溫度敏感性之藥物載體，其包含：  
一磁性奈米粒子；  
一藥物；以及  
一複合高分子，該磁性奈米粒子及該藥物係分散於該複合高分子內，該複合高分子係由一水溶性高分子及一溫度敏感型高分子自組裝而成；  
其中，藉由施加一外部磁場，使得該磁性奈米粒子升溫至一預定溫度範圍，而導致該藥物載體之體積產生改變，造成該藥物載體之結構改變或瓦解，進而快速地釋放分散於複合高分子中的該藥物。
2. 如申請專利範圍第1項所述之藥物載體，其更包含一殼體，其係包覆該複合高分子之表面。
3. 如申請專利範圍第2項所述之藥物載體，其中該殼體之材料包含二氧化矽、二氧化鈦或氫氧基磷灰石之無機材料。
4. 如申請專利範圍第1項所述之藥物載體，其中該水溶性高分子及該溫度敏感型高分子之重量比係為1：10 ~ 10：1。
5. 如申請專利範圍第1項所述之藥物載體，其中該水溶性高分子包含聚乙烯醇(poly vinyl alcohol, PVA)。
6. 如申請專利範圍第5項所述之藥物載體，其中該溫度敏感型高分子包含聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙炔三嵌段共聚物、聚異丙基丙烯醯胺(poly(N-isopropyl acrylamide))、明膠或甲殼素。
7. 如申請專利範圍第6項所述之藥物載體，其中所施加之該

外部磁場係造成該藥物載體之體積收縮，進而導致藥物載體之結構瓦解。

- 8 . 如申請專利範圍第1項所述之藥物載體，其中該磁性奈米粒子包含氧化亞鐵、氧化鐵、氧化鐵鈷、氧化鐵錳或氧化錳之奈米粒子。
- 9 . 如申請專利範圍第1項所述之藥物載體，其中該預定溫度範圍係為攝氏37~55度。
- 10 . 一種使用如申請專利範圍第1至9項中之任一項所述之具溫度敏感性之藥物載體作為核磁共振顯影劑之用途。
- 11 . 一種具溫度敏感性之藥物載體的製造方法，包含下列步驟：

於一有機溶劑中，均勻混合一磁性奈米粒子與一藥物；  
將一水溶性高分子及一溫度敏感型高分子溶解於一水溶液中，使其自組裝形成一複合高分子；  
混合含有該複合高分子的該水溶液以及含有該磁性奈米粒子與該藥物之該有機溶劑，並震盪以形成一乳化液；以及揮發該有機溶劑，使該磁性奈米粒子與該藥物分散於該複合高分子中，進而形成一藥物載體。

- 12 . 如申請專利範圍第11項所述之藥物載體的製造方法，其更包含下列步驟：

將該藥物載體加入含有酒精及另一水溶液之一混合溶液中；

加入一含矽先驅物於該混合溶液中；以及

藉由該含矽先驅物之水解與縮合，使該藥物載體之表面覆蓋一含矽無機殼體。

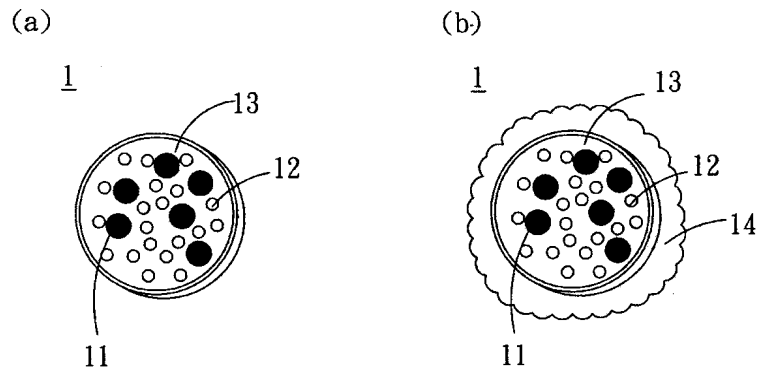
- 13 . 如申請專利範圍第12項所述之藥物載體的製造方法，其中

該含矽先驅物包括矽酸四乙酯

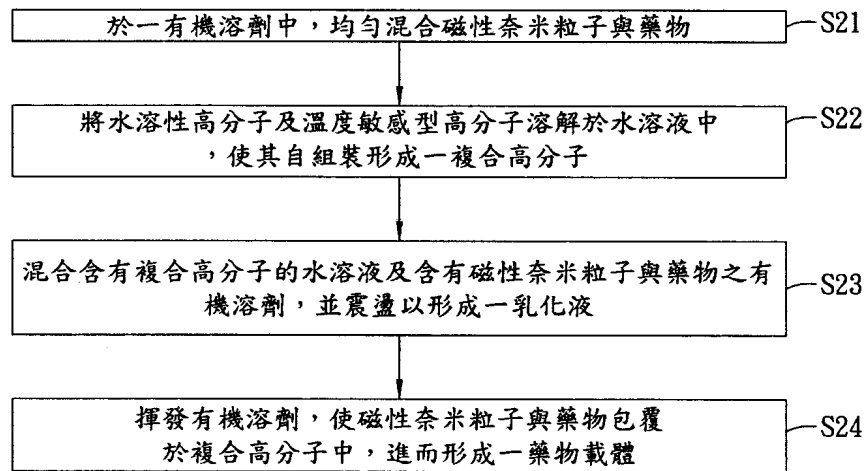
(tetraethylorthosilicate, TEOS)。

- 14 . 如申請專利範圍第11項所述之藥物載體的製造方法，其該水溶性高分子及該溫度敏感型高分子之重量比係為1：10 ~ 10：1。
- 15 . 如申請專利範圍第11項所述之藥物載體的製造方法，其中該水溶性高分子包含聚乙烯醇(poly vinyl alcohol, PVA)。
- 16 . 如申請專利範圍第15項所述之藥物載體的製造方法，其中該溫度敏感型高分子包含聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物、聚異丙基丙烯醯胺(poly(N-isopropyl acrylamide))、明膠或甲殼素。
- 17 . 如申請專利範圍第11項所述之藥物載體的製造方法，其中該磁性奈米粒子包含氧化亞鐵、氧化鐵、氧化鐵鈷、氧化鐵錳或氧化錳之奈米粒子。

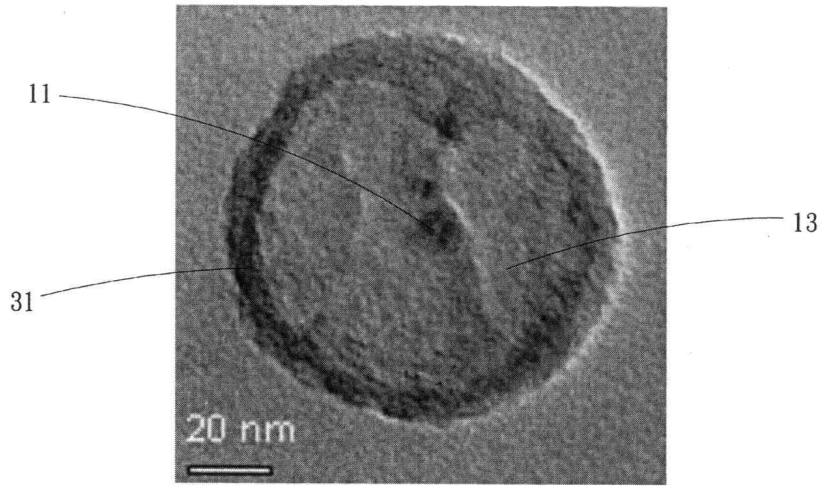
八、圖式：



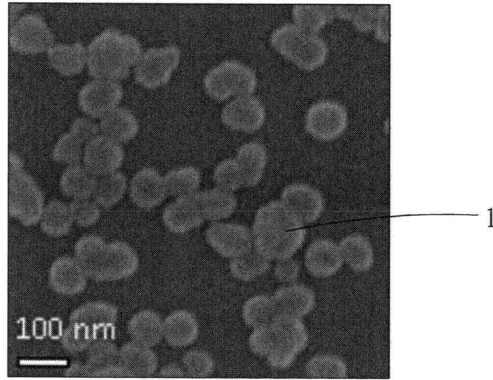
第 1 圖



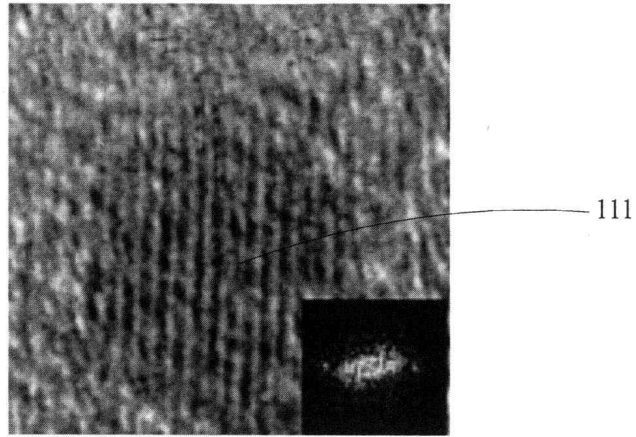
第 2 圖



第 3A 圖



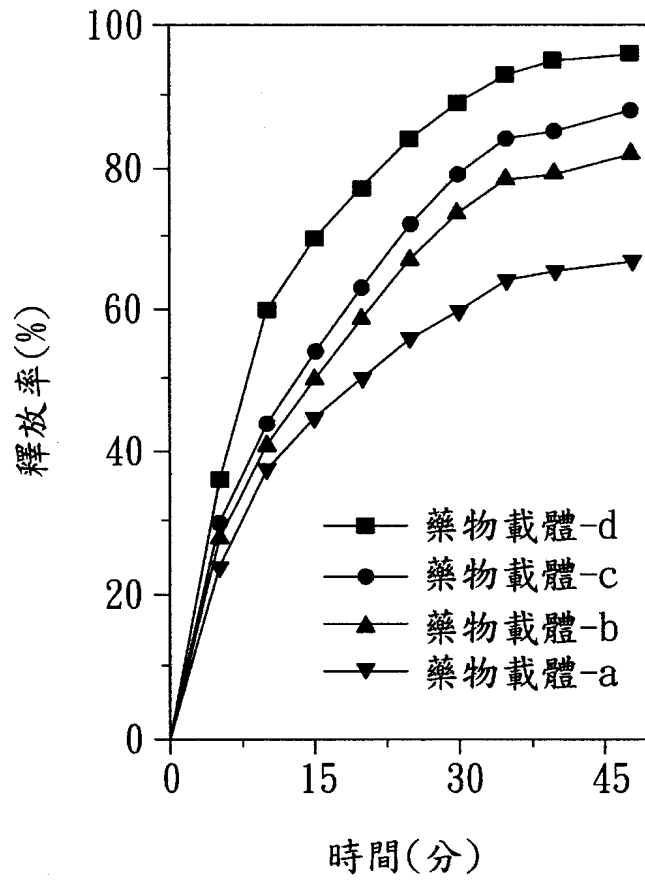
第 3B 圖



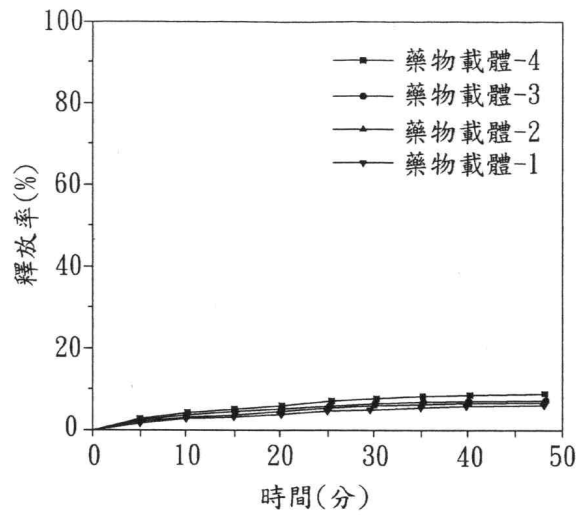
第 3C 圖



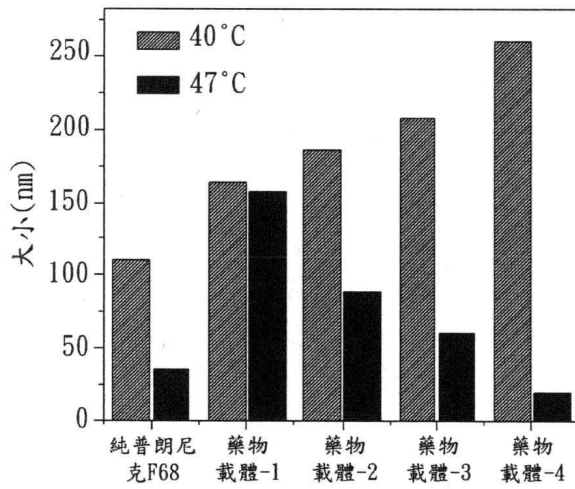
Intellectual  
Property  
Office



第4圖

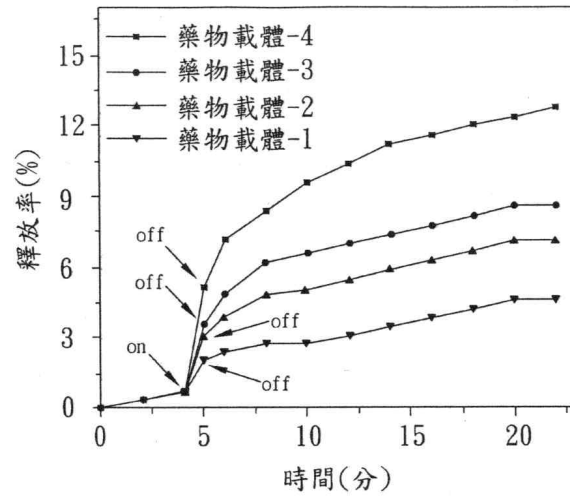


第5圖

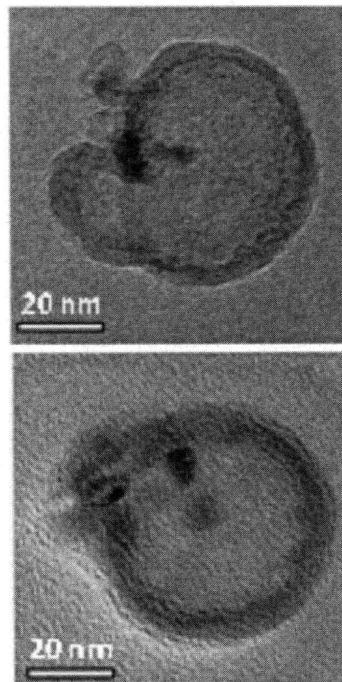


第6圖

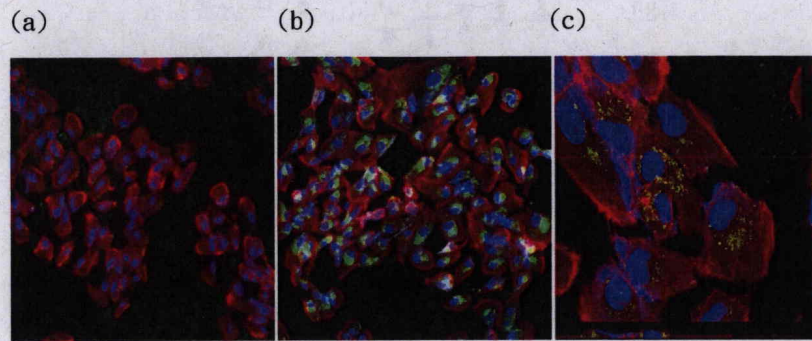




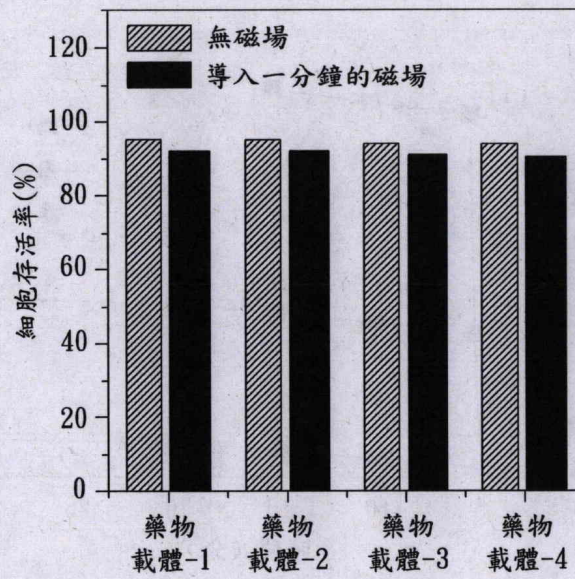
第7圖



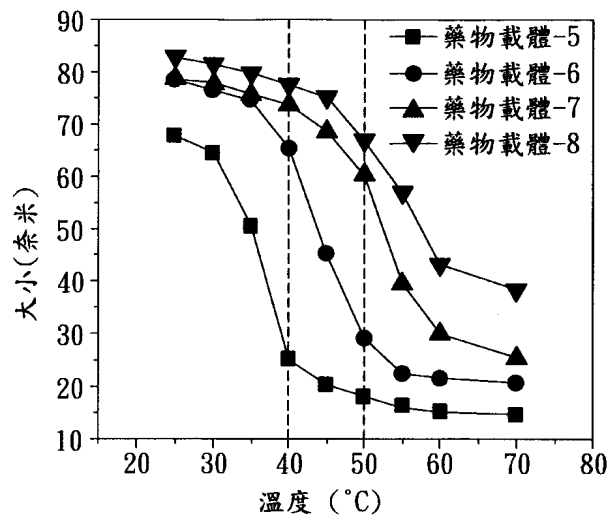
第8圖



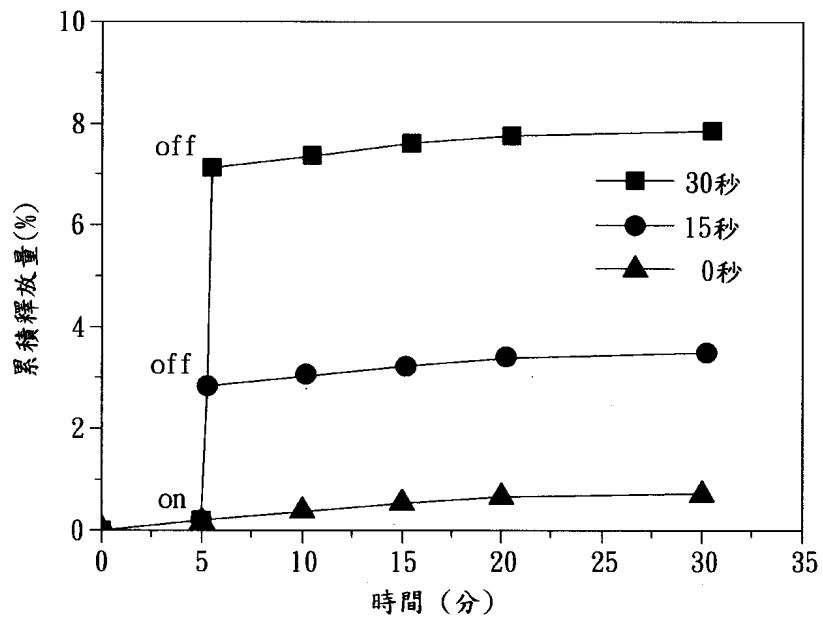
第 9 圖



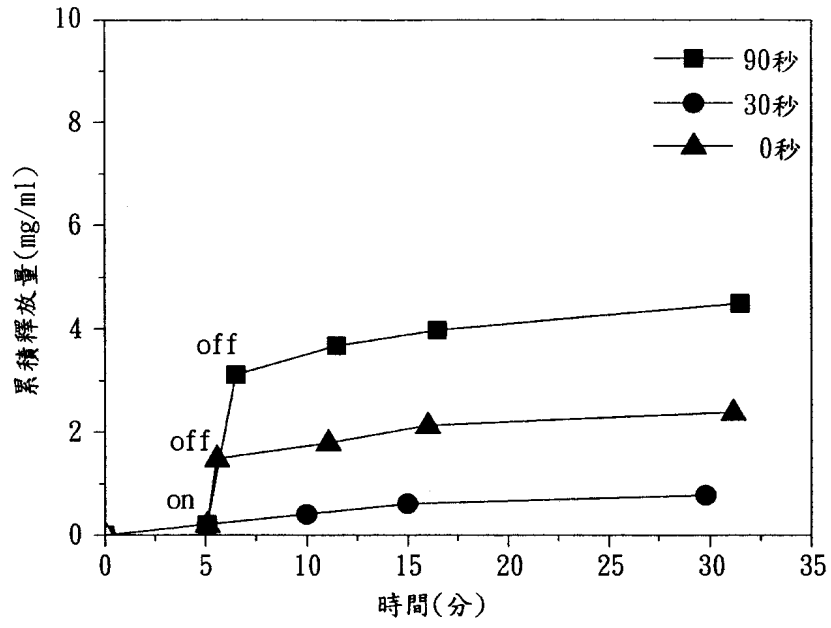
第 10 圖



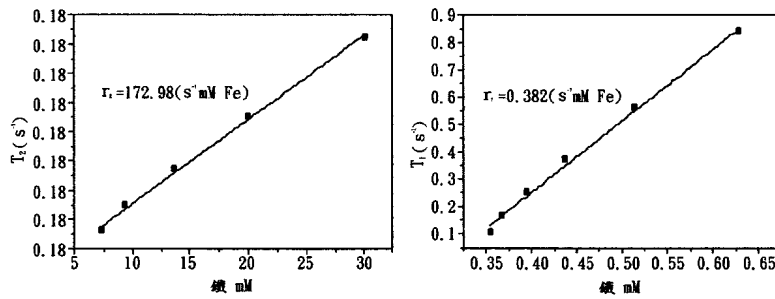
第11A圖



第11B圖



第11C圖

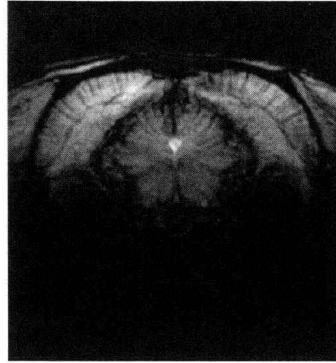


第12圖

(a)



(b)



第13圖

(a)



(b)



第14圖