



(21)申請案號：100102234

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K9/30 (2006.01)

A61K47/36 (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, DEAN MO (TW)；張純瑜 CHANG, CHUN YU (TW)；周輔宣 CHOU, FU HSUAN (TW)；顏廷祐 YEN, TIN-YO (CA)

(74)代理人：陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：5 共 28 頁

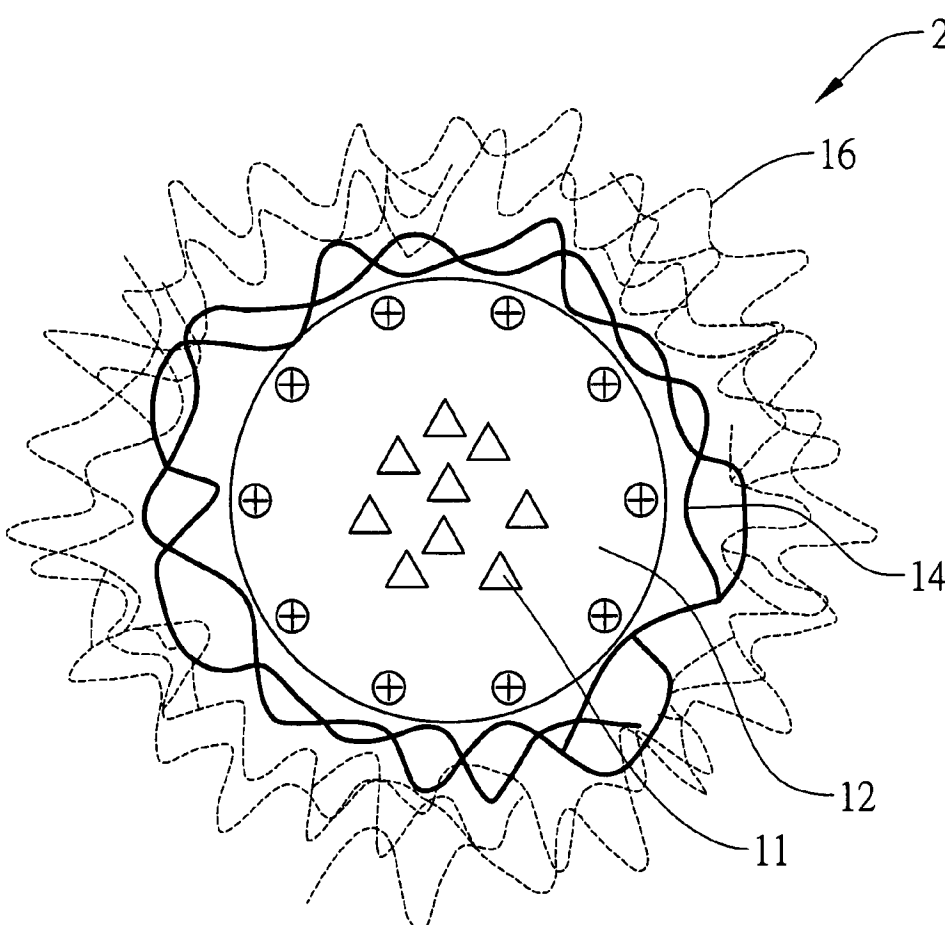
(54)名稱

載物元件及其製造方法

CARRIER COMPONENT AND FABRICATION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種載物元件，包括：載物核體，包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料，且該雙性自組裝材料具有電荷；以及第一殼層，具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且該第一殼層包覆該載物核體，藉此，提供防止藥物失活、減緩漏藥及減緩釋藥速率之奈米級藥物載體。本發明復提供一種載物元件之製造方法。



- 2' : 載物元件
- 11 : 分散態之受載物
- 12 : 雙性自組裝材料
- 14 : 第一殼層
- 16 : 第二殼層

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：100102234

A61K 9/14 (2006.01)

※申請日：

※IPC 分類：

A61K 9/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 47/36 (2006.01)

載物元件及其製造方法

CARRIER COMPONENT AND FABRICATION METHOD THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供一種載物元件，包括：載物核體，包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料，且該雙性自組裝材料具有電荷；以及第一殼層，具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且該第一殼層包覆該載物核體，藉此，提供防止藥物失活、減緩漏藥及減緩釋藥速率之奈米級藥物載體。本發明復提供一種載物元件之製造方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed is a carrier component, comprising a carrier core body consisting of a separate mode carried object and a dualistic self-assembly material encompassing the separate mode carried object, wherein the dualistic self-assembly material has an electric charge; and a first shell layer having an opposite electric charge to that of the dualistic self-assembly material and encompassing the carrier core body, thereby providing a nano-level medicine carrier body capable of preventing loss of activity, reducing the rate of leakage and release of the medicine. The invention further provides a method for fabricating the carrier component as described above.

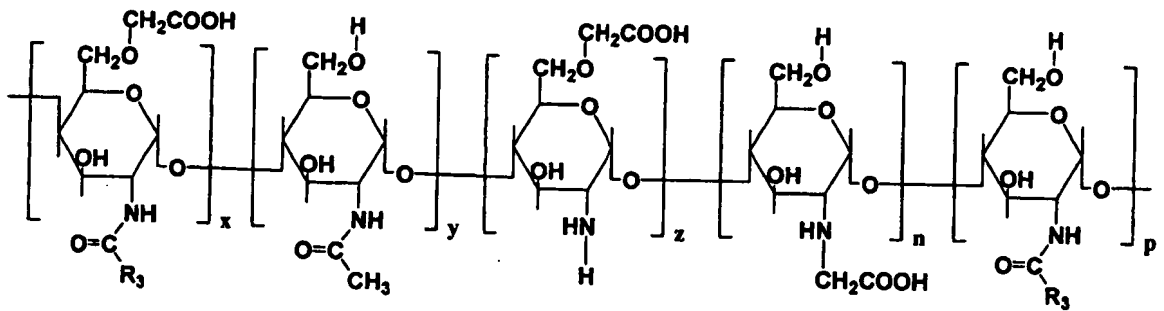
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1D) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- | | |
|----|---------|
| 11 | 分散態之受載物 |
| 12 | 雙性自組裝材料 |
| 14 | 第一殼層 |
| 16 | 第二殼層 |
| 2' | 載物元件 |

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種載物元件及其製造方法；尤其關於一種奈米級藥物載體及其製造方法。

【先前技術】

奈米級藥物載體能承載分子級藥物，將其應用於疾病之治療，能治療許多傳統醫學無法處理之疑難雜症。因此，開發奈米級藥物載體，已成為奈米及醫療技術領域之必行之趨勢。

習知之奈米級藥物載體之製備通常利用層疊(layer-by-layer)處理、酸洗或煅燒處理以移除模仁，以獲得中空之奈米球體。然而，煅燒處理的高溫或酸洗處理皆會破壞藥物的活性，而降低治療效果。

另一方面，利用具有親水基及親油基之自組裝材料包覆油性藥物以形成奈米微胞之技術，已廣泛應用於醫學領域中。習知奈米載體之製備亦有利用自組裝技術者。然而，此等技術形成之藥物載體通常會因為高分子膨潤現象造成漏藥。

第 774464 號美國專利揭露一種投藥裝置，其表面形成有各層間以靜電力相吸之層疊結構(layer-by-layer structure)。然而，此種裝置尺寸大，不易應用於奈米級醫療領域，例如基因治療。而且，其層疊結構係形成於平面狀的基板上，限制了包覆藥物的能力，容易造成漏藥。

第 7758892 號美國專利亦揭露一種投藥裝置，也因其

層疊結構形成於平面狀的基板上，而具有容易漏藥的缺點。

第 7763275 號美國專利揭露一種微膠囊之製造方法，以免清洗、分離或過濾之方式於模板外圍形成層疊結構。然而，此種方法仍需要煅燒或酸洗以移除模仁，始能獲得微膠囊。因此，具有成降低藥物活性的缺點。

第 1660082 號中國專利揭露一種微膠囊及其製法，其在藥物微晶表面形成有層疊結構。然而，藥物只由層疊結構包覆，容易因為高分子膨潤現象造成漏藥。

綜上所述，如何提供能防止藥物失活、減緩漏藥及減緩釋藥速率之奈米級藥物載體，實為一重要課題。

【發明內容】

鑑此，本發明提供一種載物元件，包括：載物核體，包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料，且該雙性自組裝材料具有電荷；以及第一殼層，具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且該第一殼層包覆該載物核體。

此外，本發明亦提供一種載物元件之製造方法，包括步驟：(A)將分散態之受載物溶於含雙性自組裝材料之溶液中，以形成包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料之載物核體，其中，該雙性自組裝材料具有電荷；以及(B)加入具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷之第一分子，以形成包覆該載物核體之第一殼層，以獲得該載物元件。

綜上，本發明之載物元件及其製造方法結合層疊與自

組裝技術兩者之優點達成，於室溫或低溫下進行，且不需要酸洗或煅燒處理，因此免於破壞分散態之受載物如藥物的活性。藉此，能提供防止藥物失活、減緩漏藥及減緩釋藥速率之奈米級藥物載體。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容瞭解本發明之其他優點與功效。本發明也可藉由其他不同的具體實施例加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦可基於不同觀點與應用，在不悖離本創作之精神下進行各種修飾與變更。

為得到本發明之載物元件，本發明提供一種之載物元件之製造方法，請參閱第 1A 至 1D 圖，該載物元件之製造方法包含步驟：

(A)如第 1A 及 1B 圖所示，將分散態之受載物 11 溶於含雙性自組裝材料 12 之溶液中，以形成包含分散態之受載物 11 及包覆該分散態之受載物 11 之雙性自組裝材料 12 之載物核體 1。此處之“自組裝材料”意指具有下列特性之物質：能在溶液中形成類微胞狀的團聚物或中空微膠囊。再者，此處之“雙性”意指同時具有親水性及親油性。此處之“雙性自組裝材料”意指有下列特性之物質：同時具有親水性及親油性，且能在溶液中形成類微胞狀的團聚物或中空微膠囊。

於本發明之載物元件之製造方法中，雙性自組裝材料

可為雙性幾丁聚醣、雙性凝膠(amphiphilic gelatin)、微脂體(liposome)或聚乳酸-甘醇酸(PLGA)，較佳為雙性幾丁聚醣。具體而言，利用經改質後具有雙性之幾丁聚醣於水溶液中自組裝包覆該分散或溶解於水溶液中之分散態之受載物 11，即可形成載物核體 1。雙性幾丁聚醣同時擁有親水性和親油性的特性，藉由親油基團分子或親油基團分子間的作用力，雙性幾丁聚醣能夠在水溶液中自組裝形成類微胞狀的團聚物，在此過程中即可包覆分散態之受載物 11 形成載物核體 1。

前述步驟中，分散態之受載物可為螢光分子、親水性藥物分子、親油性藥物分子、親水及親油性藥物分子或生物分子，較佳為親水及親油性藥物分子。

該分散態之受載物可為藥物，並選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。

(B) 如第 1C 圖所示，於該溶液中加入具有與該雙性自組裝材料 12 之電荷相反之電荷之第一分子，以形成包覆該載物核體 1 之第一殼層 14，以獲得該載物元件 2。用以形成該第一殼層 14 之第一分子可為聚苯乙烯磺酸鈉、聚丙烯酸(PAA)、多環芳香烴(PAH)、聚對苯乙炔、氧化矽或奈米金粒子；較佳為聚苯乙烯磺酸鈉。於一實施態樣中，雙性自組裝材料為帶正電荷雙性幾丁聚醣，第一分子為帶負電荷之聚苯乙烯磺酸鈉，如此即可藉由靜電吸附作用形成

第一殼層 14。

如第 1D 圖所示，本發明之載物元件之製造方法復可包括步驟(C)：加入具有與該第一殼層 14 之電荷相反之電荷之第二分子，以形成第二殼層 16。於一具體實施例中，該第二分子為親水性之自組裝材料，如親水性幾丁聚醣。

於一實施態樣中，本發明之載物元件之製造方法於步驟(B)及(C)之間可復包括步驟(B-1)：移除未吸附於第一殼層 14 表面之第一分子，之後再進行步驟(C)。於另一實施態樣中，本發明之載物元件之製造方法於步驟(C)之後，可復包括步驟(C-1)：以去離子水清洗該載物元件 2'。

又，於另一實施態樣中，本發明之載物元件之製造方法可重複步驟(B)及(C)至少一次，以形成由多層之第一殼層 14 及第二殼層 16 交互形成之層疊結構。藉此，可提高載物元件的包覆能力。於一實施態樣中，載物元件為載藥元件，且該載藥元件之包藥率為 90 至 100%。其中，包藥率是利用紫外-可見光光譜儀量測，其計算方式如下：

$$EE = \frac{D_{\text{total}} - D_{\text{free}}}{D_{\text{total}}} \times 100\%$$

EE：包藥率， D_{total} ：溶液中起始藥量， D_{total} ：溶液中未包覆之自由藥量。

於一實施態樣中，本發明之載物元件之製造方法於步驟(A)及(B)之間復可包括步驟(A-1)：於該溶液中加入層間

藥物 13，以分別在步驟(A-1)、(B) 依序沉積層間藥物 13 及第一殼層 14，使該層間藥物 13 夾置在該載物核體 1 與第一殼層 14 之間，其中，該層間藥物 13 為具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷或不帶電，但以具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷為佳，如第 1E 圖所示。

再者，於又一實施態樣中，上述層間藥物 13 可與第一分子共沉積(co-deposited)於載物核體 1 表面，以將層間藥物 13 設置於第一殼層 14 之中。具體而言，步驟(B)中之溶液中復包括加入層間藥物 13，俾使該第一殼層 14 包埋該層間藥物 13，如第 1F 圖所示。本發明之載物元件之製造方法可於室溫或低溫下進行，且不需要酸洗或煅燒處理，因此免於破壞受載物如藥物的活性。本發明之載物元件之製造方法之製程溫度，例如溶液溫度可為-100 至 100°C之間，較佳為 20 至 100°C之間，更佳為 25 至 100°C之間。

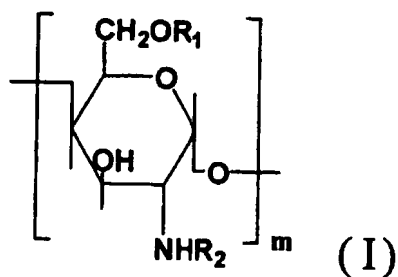
根據前述之製法，本發明提供一種載物元件 2、2'，如第 1C 及 1D 圖所示，該載物元件包括：載物核體 1，包含分散態之受載物 11 及包覆該分散態之受載物 11 之雙性自組裝材料 12，該雙性自組裝材料 12 具有電荷；以及第一殼層 14，具有與該雙性自組裝材料 12 之電荷相反之電荷，且該第一殼層 14 包覆該載物核體 1。

本發明之載物元件復可包括第二殼層 16，其具有與該第一殼層 14 之電荷相反之電荷。於一實施態樣中，本發明之載物元件復可包括由多層之第一殼層 14 及多層之第二

殼層 16 形成之層疊結構(layer-by-layer structure)。此處之“層疊結構”意指各第一殼層 14 與各第二殼層 16 彼此交互堆疊或覆蓋。此外，第一殼層 14 及第二殼層 16 間之吸附作用力主要為靜電力。

於本發明之載物元件中，雙性自組裝材料可為雙性幾丁聚醣、雙性凝膠、微脂體或聚乳酸-甘醇酸，較佳為雙性幾丁聚醣。具體而言，利用經改質後具有雙性之幾丁聚醣於水溶液中自組裝包覆該分散或溶解於水溶液中之分散態之受載物 11，即可形成載物核體 1。雙性幾丁聚醣同時擁有親水性和親油性的特性，藉由親油基團分子或親油基團分子間的作用力，雙性幾丁聚醣能夠在水溶液中自組裝形成類微胞狀的團聚物，在此過程中即可包覆分散態之受載物 11 形成載物核體 1。

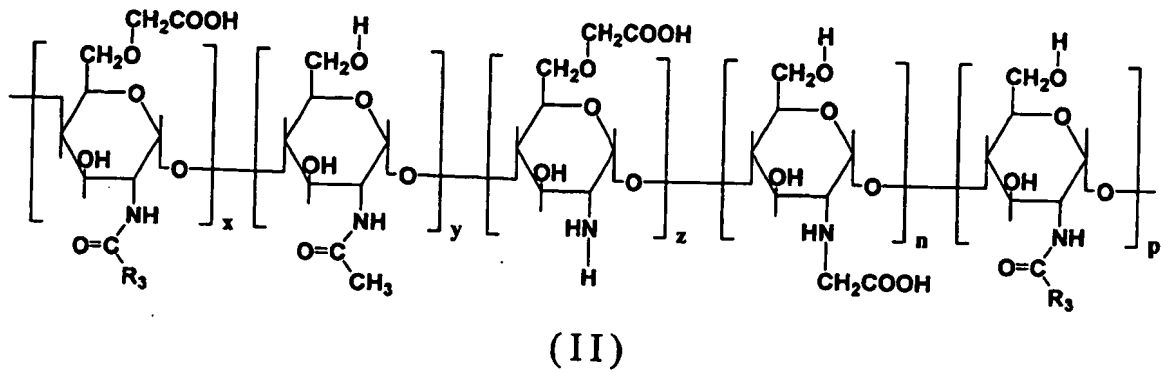
於一較佳實施態樣中，上述雙性幾丁聚醣為下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物：



其中， R_1 各自獨立為氫、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_6 羧基、硫酸根或磷酸根， R_2 各自獨立為氫、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_6 羧基或 C_2 至 C_{12} 醯基，且 m 為介於 100 至 2000 間之整數。

於又一較佳實施態樣中，上述雙性幾丁聚醣為下式(II)

所示之化合物：



其中， R_3 各自獨立為 C_5 至 C_{11} 烷基，且 x 、 y 、 z 、 n 及 p 各自獨立為介於 20 至 2000 間之整數。

分散態之受載物可為螢光分子、親水性藥物分子、親油性藥物分子、親水及親油性藥物分子或生物分子，較佳為親水及親油性藥物分子。

再者，本發明之載物元件中，分散態之受載物可為藥物，並選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。

本發明之載物元件中，第一殼層 14 可為聚苯乙烯磺酸鈉、聚丙烯酸、多環芳香烴、聚對苯乙炔、氧化矽或奈米金粒子；較佳為聚苯乙烯磺酸鈉。於一實施態樣中，第二殼層 16 為親水性之自組裝材料，如親水性之幾丁聚醣。

本發明之載物元件中，載物核體 1 之直徑較佳為 50 至 300nm，更佳為 100 至 150nm。載物元件之直徑較佳為 200 至 500nm，更佳為 200 至 250nm。於一實施態樣中，載物核體之直徑為 100 至 150nm，且載物元件之直徑為 200

至 250nm。

於本發明之載物元件中，分散態之受載物可為螢光分子、親水性藥物分子、親油性藥物分子、親水及親油性藥物分子或生物分子，較佳為親水及親油性藥物分子。

於本發明之載物元件中，載物元件可為載藥元件，且本發明之載藥元件之包藥率高達 90 至 100%。於一實施態樣中，本發明之載藥元件之分散態之受載物為選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。

於另一實施態樣中，上述本發明之載物元件復包括至少一層間受載物，其可設置於載物核體 1 及第一殼層 14 之間(如第 1E 圖)、第一殼層 14 中(如第 1F 圖)、第一殼層 14 及第二殼層 16 之間，或第二殼層 16 中。舉例而言，層間受載物可為層間藥物 13、顯影材料。於分散態之受載物及層間受載物皆為藥物的情形時，層間藥物與分散態之受載物為彼此不同之藥物，且層間藥物為選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。顯影材料可為氧化鐵、釷氧化物、釷複合物、鉑粒子或金粒子。標靶性物質為胜肽、蛋白質或抗體。

實施例

實施例 1

首先，準備抗癌藥物(S)-(+)-camptothecin(CPT)11 作為分散態之受載物，操作濃度為 100ug/mL。

接著，進行經改質之雙性幾丁聚醣的製備。於室溫下將 5g 幾丁聚醣($M_w=215,000\text{g/mol}$ ，去乙酰度=80 至 90%，購自於 Adrich-Sigma)懸浮於異丙醇(50mL)中，並攪拌 30 分鐘。將所得之懸浮液緩慢地與 NaOH 水溶液(12.5mL)混合得到混合溶液，並將該混合溶液中 NaOH 濃度調整成 13.3M。接著，將此混合溶液與氯乙酸(chloroacetic acid)反應，以製得水溶性之親水性羧甲酸改質之幾丁聚醣(carboxymethyl-modified chitosan)，並乾燥之。

取 2g 經乾燥之該親水性羧甲酸改質之幾丁聚醣、將之溶解於純水(50mL)中，並攪拌 24 小時。接著，將所得之溶液與甲醇(50mL)混合，再添加 0.2M 之己酸酐得到一反應溶液。於室溫下反應 20 小時後，收集該反應溶液並以乙醇水溶液(25% v/v)透析 24 小時，乾燥後收集產物獲得以羧甲基團(carboxymethyl group)及己醯基團(hexanoyl group)改質之具親水親油端之雙性幾丁聚醣。

接著，將經改質之雙性幾丁聚醣溶於水溶液中，其重量百分比為 2%。

然後，將 CPT11 加入上述含經改質之雙性幾丁聚醣水溶液中。經 8 小時之自組裝處理，該雙性幾丁聚醣自組裝形成包覆 CPT11 之載物核體。

接著，調整載物核體溶液之 pH 值至 6.5，再加入與經

改質之雙性幾丁聚醣水溶液等體積及濃度，並作為第一分子的帶負電荷聚苯乙烯磺酸鈉水溶液，使聚苯乙烯磺酸鈉覆蓋載物核體。隨後，以去離子水清洗數次，以移除未吸附在載物核體表面之聚苯乙烯磺酸鈉。吸附在載物核體表面之聚苯乙烯磺酸鈉即為前述之第一殼層。

然後，再於水溶液中加入與經改質之雙性幾丁聚醣水溶液等體積及濃度之親水性幾丁聚醣水溶液，藉由親水性幾丁聚醣與聚苯乙烯磺酸鈉之間互相吸引的靜電力，形成具有第二殼層之載物元件。最後，可以去離子水清洗移除多餘之親水性幾丁聚醣。

如第 2 圖所示，為實施例 1 各步驟過程中之介面電位 (zeta potential) 分析結果 (使用儀器為 Delsa Nano C, BECKMAN COULTER)。由圖中可知，原本雙性幾丁聚醣表面等電位點在 $\text{pH}=7.5$ 左右，表示其表面帶正電。接著吸附帶負電之聚苯乙烯磺酸鈉後，電性轉為負電。接著，形成第二殼層後，載物元件表面帶有正電荷。因此，上述分析結果即說明本發明形成具有第一及第二殼層之載物元件。

如第 3A 至 3C 圖所示，為實施例 1 之製造方法之各階段產物之掃描式電子顯微鏡 (SEM) 觀察結果。第 3A 圖為雙性幾丁聚醣與藥物 CPT11 形成之核體的 SEM 圖，可以觀察到其為直徑 100 至 150nm 之奈米微粒。第 3B 圖為藥物 CPT11、雙性幾丁聚醣與聚苯乙烯磺酸鈉形成具有第一殼層之載物元件的 SEM 圖，可以觀察到其為直徑 150 至

200nm 之奈米微粒。第 3C 圖為藥物 CPT11、雙性幾丁聚醣、聚苯乙烯磺酸鈉與親水性雙性幾丁聚醣形成具有第二殼層之載物元件的 SEM 圖，可以觀察到其為直徑 200 至 250nm 之奈米微粒。此外，SEM 圖的觀察結果可得知實施例 1 的載藥元件的奈米級尺寸以外，還能進一步觀察到本實施例製成之載藥元件具有層疊結構。

釋藥量是利用紫外-可見光光譜儀測量載物元件外之溶液中的藥物吸光率，再利用 Beer Lambert law 換算得知藥物濃度，即為藥物釋放量。如第 4 圖所示，係為取實施例 1 製成之載物核體(CHC)及具有第一殼層之載物元件(CHC@PSS)的釋藥速率分析結果。由圖中可知，本發明之載物元件能有效減緩初期爆量釋放(initial burst release)以外，也能長時間減緩藥物的釋放，其良好的減緩釋藥效果係因為具層疊結構之載物殼體所致。再者，第 5 圖中 P1 至 P4 表示不同之載物核體之經改質之雙性幾丁聚醣與第一分子濃度比例，分別為 1:0.3、1:1、1:3 及 1:5，由此可知，第一分子添加之濃度越高，其吸附上載物核體之量越多，則第一殼層越厚。如圖所示，藉由第一殼層厚度之調整，可控制本發明之載藥元件的釋藥速率。

上述實施例僅例示性說明本發明之組成物與製備方法，而非用於限制本發明。任何熟習此項技藝之人士均可在不違背本發明之精神及範疇下，對上述實施例進行修飾與改變。因此，本發明之權利保護範圍，應如後述之申請專利範圍所載。

【圖式簡單說明】

第 1A 至 1F 圖為本發明之載物元件之製法示意圖，其中，第 1E 及 1F 圖係包含層間藥物之之載物元件示意圖；

第 2 圖為本發明之實施例 1 各步驟過程中之電位分析圖；

第 3A 至 3C 為製造本發明載物元件之各階段 SEM 圖，其中，第 3A 圖為載物核體之 SEM 圖；第 3B 圖為具有第一殼層之載物元件之 SEM 圖；以及第 3C 圖為具有第二殼層之載物元件之 SEM 圖；

第 4 圖為本發明之實施例 1 之載物核體及具有第一殼層之載物元件的釋藥速率分析結果；以及

第 5 圖為本發明之實施例之載藥元件的釋藥速率分析結果。

【主要元件符號說明】

- | | |
|------|---------|
| 1 | 載物核體 |
| 11 | 分散態之受載物 |
| 12 | 雙性自組裝材料 |
| 13 | 層間藥物 |
| 14 | 第一殼層 |
| 16 | 第二殼層 |
| 2、2' | 載物元件 |

七、申請專利範圍：

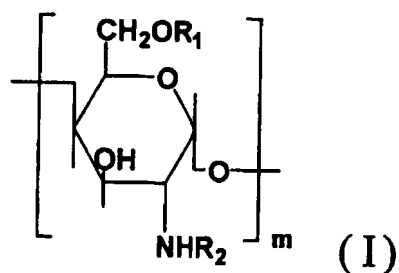
1. 一種載物元件，包括：

載物核體，包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料，且該雙性自組裝材料具有電荷；以及

第一殼層，具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且該第一殼層包覆該載物核體。

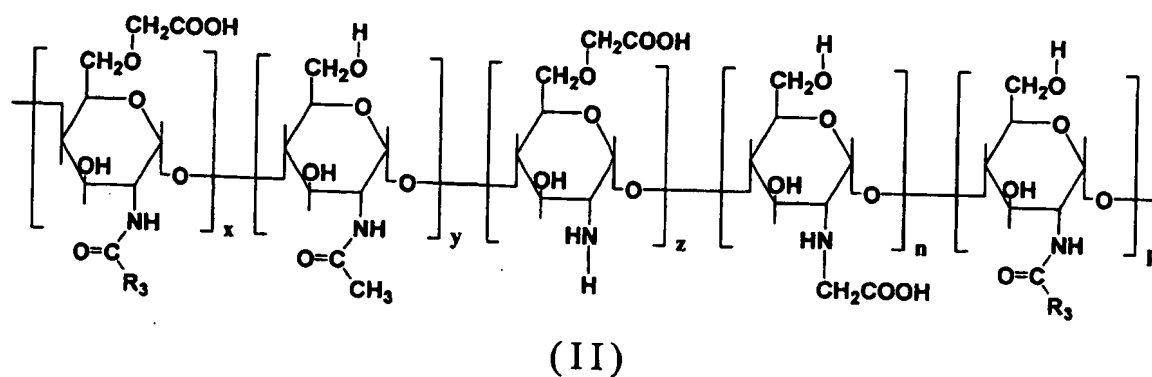
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該載物核體及該第一殼層間係透過靜電力結合。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，復包括至少一層間藥物。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之載物元件，其中，該層間藥物設置於該載物核體及該第一殼層之間。
5. 如申請專利範圍第 3 項所述之載物元件，其中，該層間藥物具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且設置於該第一殼層之中。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，復包括第二殼層，具有與該第一殼層之電荷相反之電荷。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述之載物元件，復包括由多層之該第一殼層及多層之該第二殼層交互形成之層疊結構。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該雙性自組裝材料為雙性幾丁聚醣、雙性凝膠、微脂體或聚乳酸-甘醇酸。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之載物元件，其中，該雙性幾丁聚醣為下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物：



其中， R_1 各自獨立為氫、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_6 羧基、硫酸根或磷酸根， R_2 各自獨立為氫、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_6 羧基或 C_2 至 C_{12} 醯基，且 m 為介於 100 至 2000 間之整數。

10. 如申請專利範圍第 8 項所述之載物元件，其中，該雙性幾丁聚醣為下式(II)所示之化合物：



其中， R_3 各自獨立為 C_5 至 C_{11} 烷基，且 x 、 y 、 z 、 n 及 p 各自獨立為介於 20 至 2000 間之整數。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該第一殼層為聚苯乙烯磺酸鈉、聚丙烯酸(PAA)、多環芳香烴(PAH)、聚對苯乙炔、氧化矽或奈米金粒子。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該第二殼層為親水性之自組裝材料。

- 13.如申請專利範圍第 6 項所述之載物元件，其中，該第二殼層為親水性之幾丁聚醣。
- 14.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該載物核體之直徑為 100 至 150nm。
- 15.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該載物元件之直徑為 200 至 250nm。
- 16.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該分散態之受載物為螢光分子、親水性藥物分子、親油性藥物分子、親水及親油性藥物分子或生物分子。
- 17.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該載物元件為載藥元件，且該載藥元件之包藥率為 90 至 100%。
- 18.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，其中，該分散態之受載物為選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。
- 19.如申請專利範圍第 18 項所述之載物元件，復包括至少一層間藥物，該層間藥物不同於該分散態之受載物，且該層間藥物為選自下列組成群組之藥物：抗癌藥物、抗分化藥物、抗高血壓藥物、抗菌藥物、治糖尿病藥物、抗黴藥物、治癲癇藥物、抗過敏藥物、SiRNA、miRNA、胜肽、蛋白質、胰島素或其衍生藥物。
- 20.如申請專利範圍第 1 項所述之載物元件，復包括顯影材料，設置於該載物核體及該第一殼層之間或該第一殼層

中，該顯影材料為氧化鐵、釷氧化物、釷複合物、鉑粒子或金粒子。

21. 一種載物元件之製造方法，包括步驟：

(A) 將分散態之受載物溶於含雙性自組裝材料之溶液中，以形成包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料之載物核體，其中，該雙性自組裝材料具有電荷；以及

(B) 於該溶液中加入具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷之第一分子，以形成包覆該載物核體之第一殼層，以獲得該載物元件。

22. 如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，步驟(A)及(B)之間復包括步驟(A-1)：於該溶液中加入層間藥物，以使該層間藥物夾置在該載物核體與第一殼層之間。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之載物元件之製造方法，其中，該層間藥物為具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷或不帶電。

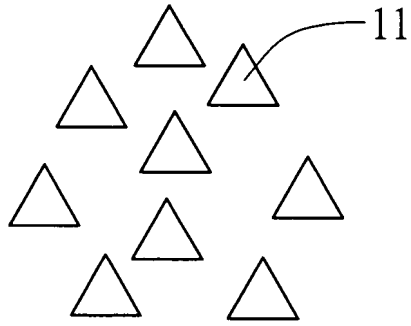
24. 如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，其中，步驟(B)之該溶液中復加入層間藥物，俾使該第一殼層包埋該層間藥物。

25. 如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，復包括步驟(C)：加入具有與該第一殼層之電荷相反之電荷之第二分子，以形成第二殼層。

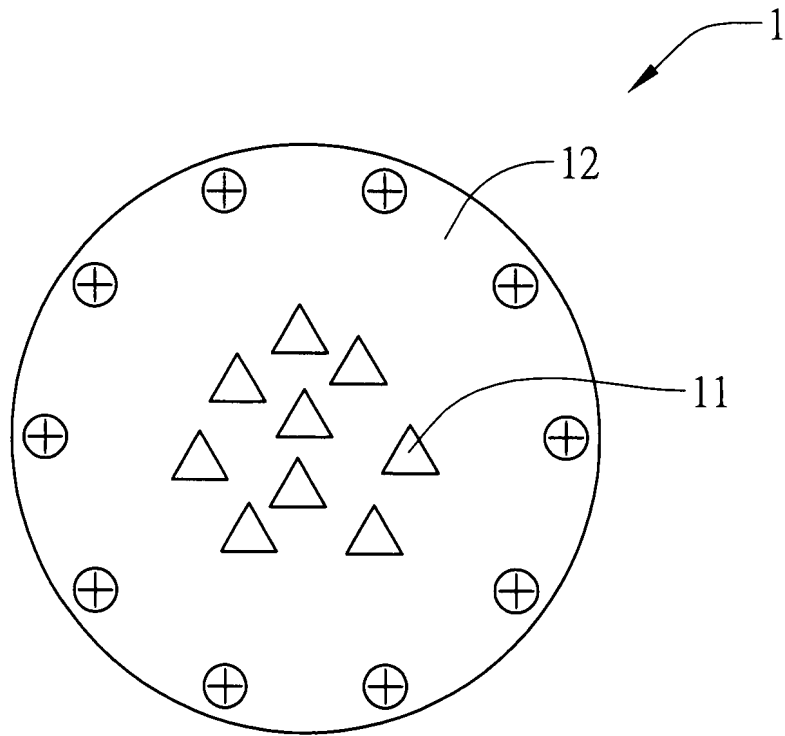
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之載物元件之製造方法，

步驟(B)及(C)之間復包括步驟(B-1)：移除未吸附於第一殼層表面之第一分子。

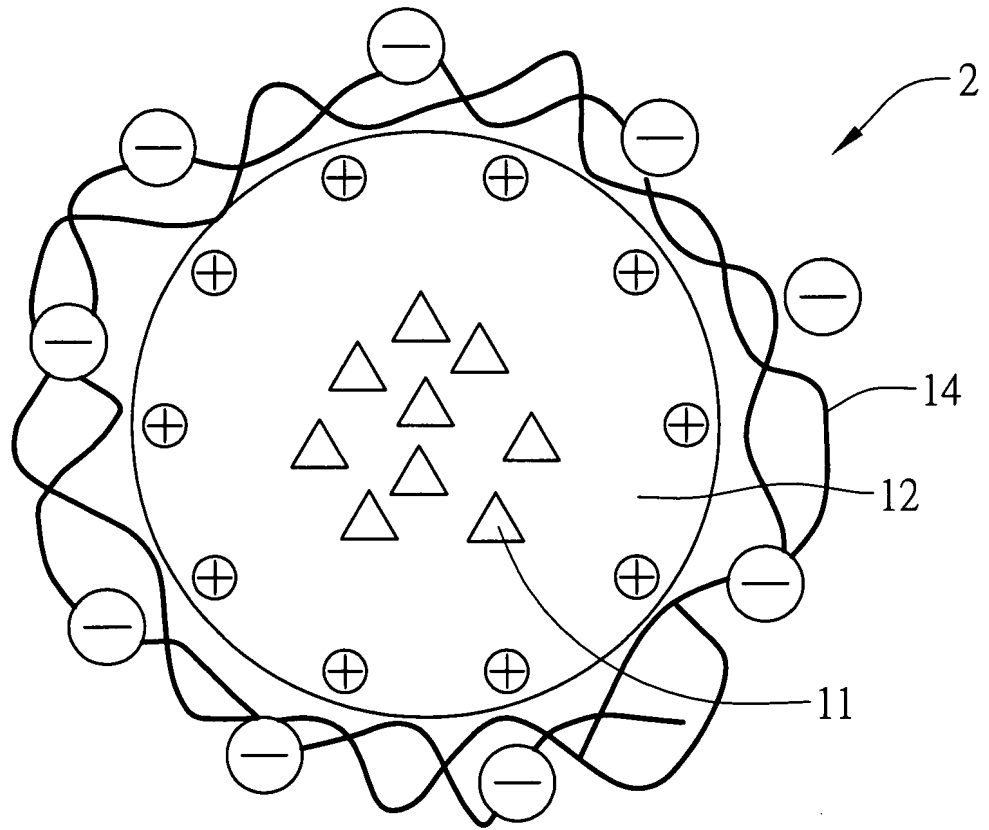
- 27.如申請專利範圍第 25 項所述之載物元件之製造方法，步驟(C)之後，復包括步驟(C-1)：以去離子水清洗所得載物元件。
- 28.如申請專利範圍第 25 項所述之載物元件之製造方法，復包括重複步驟(B)及(C)至少一次，以形成由多層之該第一殼層及該第二殼層交互形成之層疊結構。
- 29.如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，其中，該雙性自組裝材料為雙性幾丁聚醣、雙性凝膠、微脂體或聚乳酸-甘醇酸。
- 30.如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，其中，該第一分子為帶電之聚苯乙烯磺酸鈉、聚丙烯酸(PAA)、多環芳香烴(PAH)、聚對苯乙炔、氧化矽或奈米金粒子。
- 31.如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，其中，該第二分子為親水性幾丁聚醣。
- 32.如申請專利範圍第 21 項所述之載物元件之製造方法，其中，該溶液之溫度為 20 至 100°C 之間。



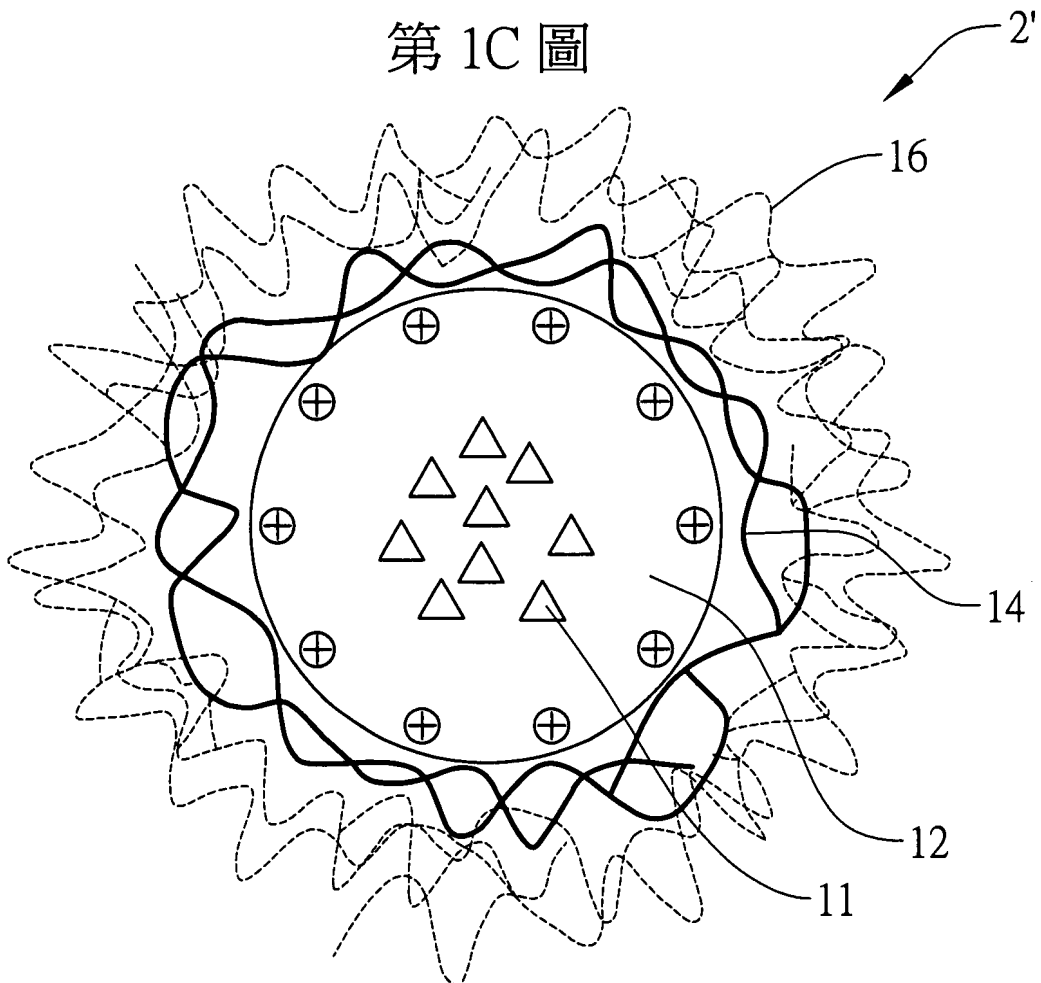
第 1A 圖



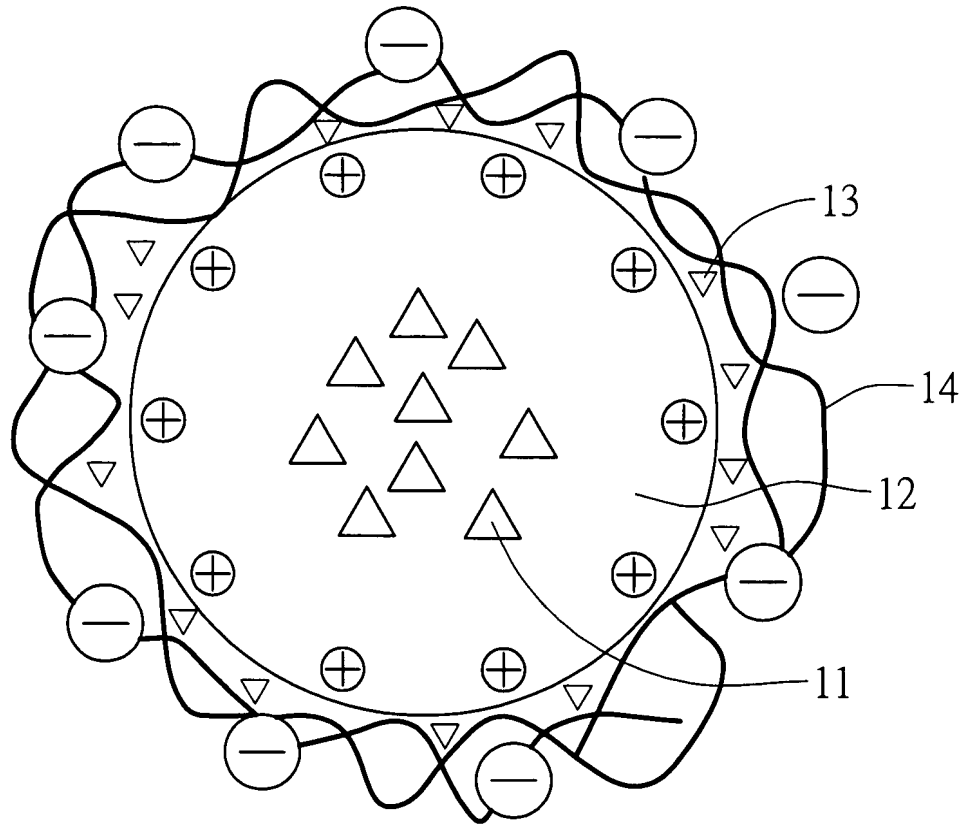
第 1B 圖



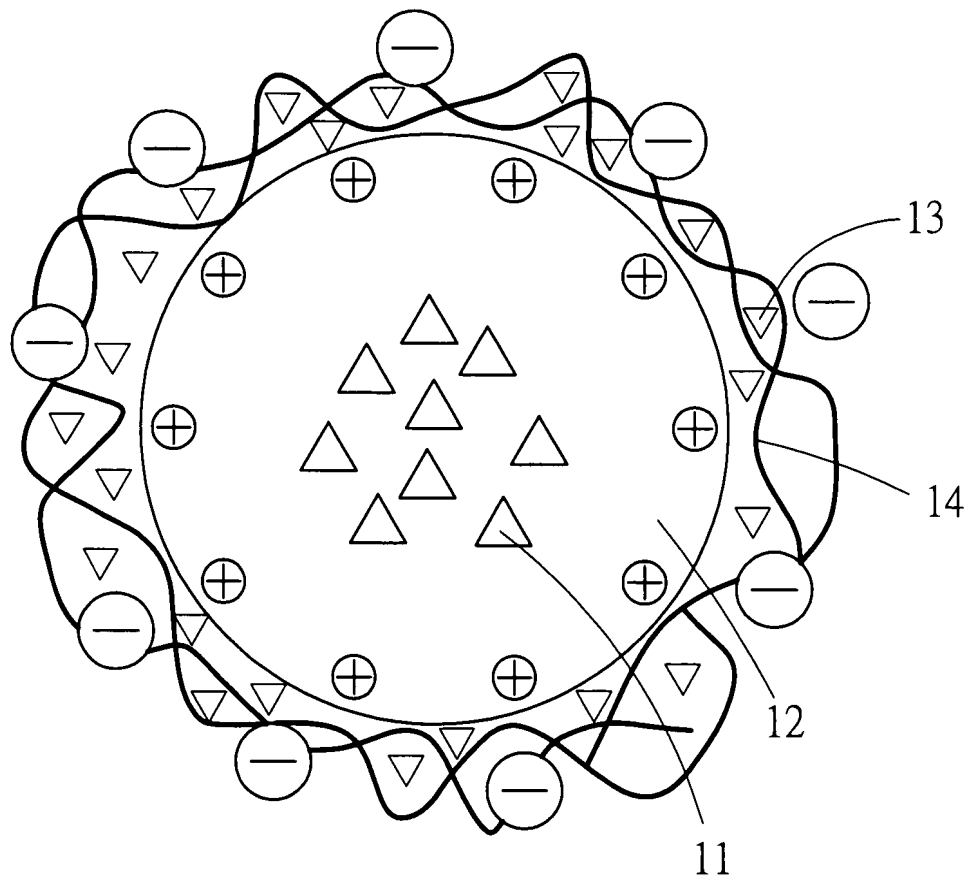
第 1C 圖



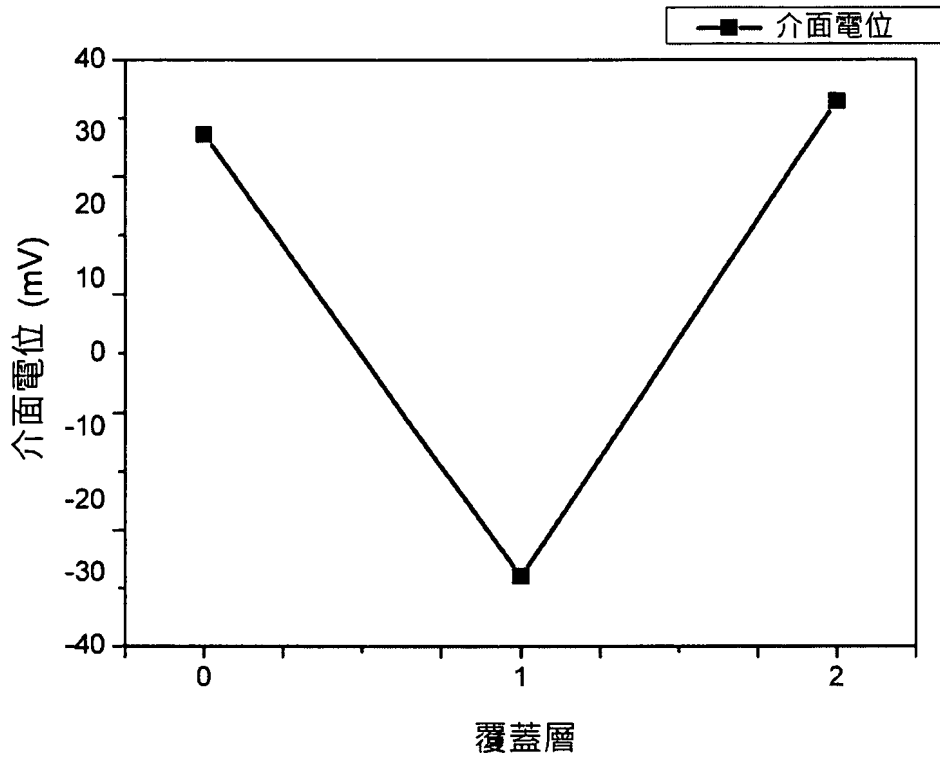
第 1D 圖



第 1E 圖



第 1F 圖



第 2 圖



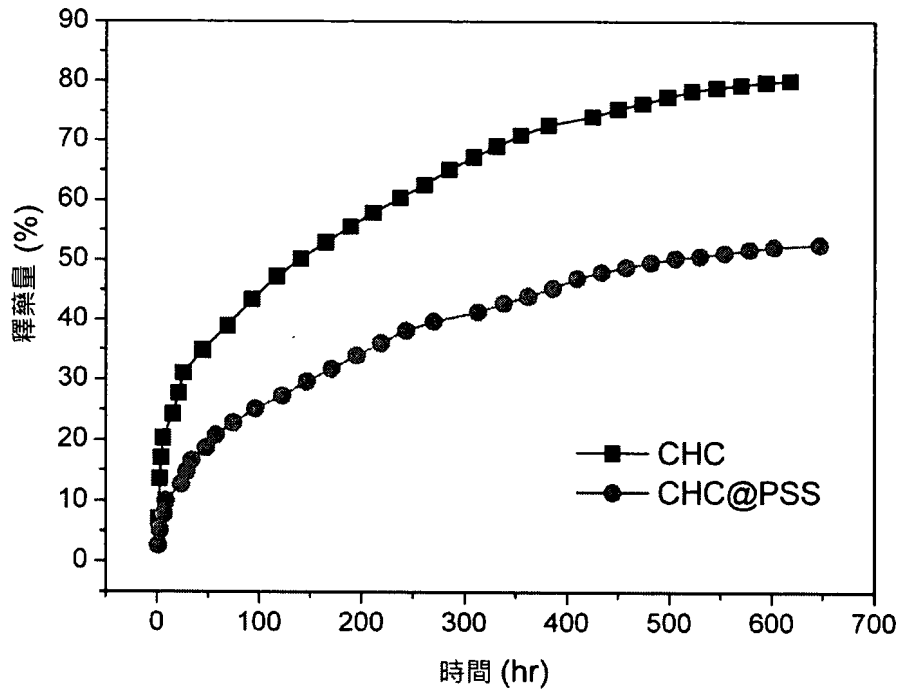
第 3A 圖



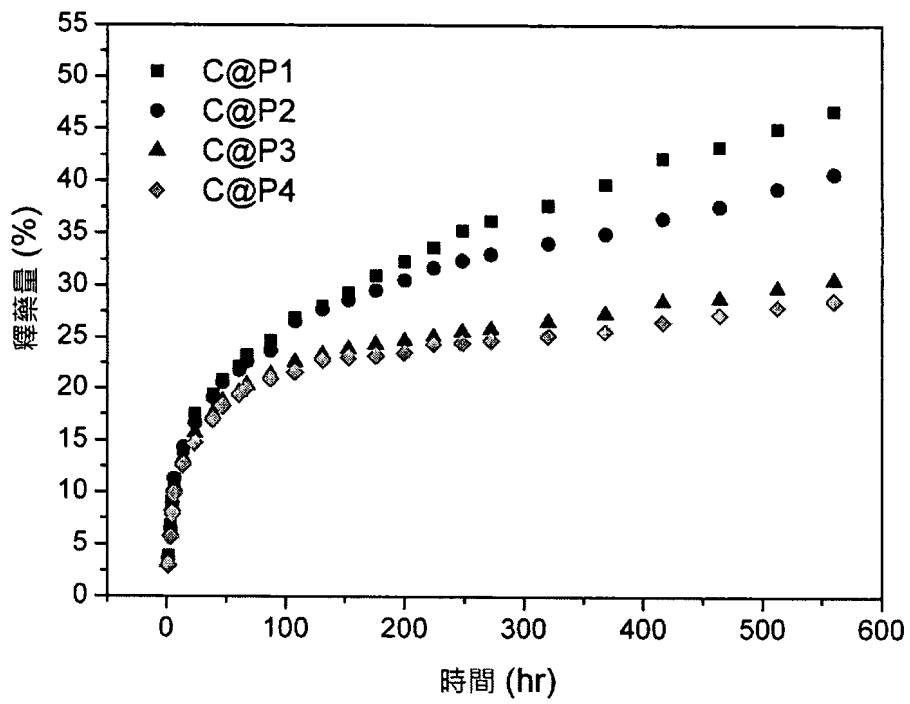
第 3B 圖



第 3C 圖



第 4 圖



第 5 圖

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種載物元件及其製造方法；尤其關於一種奈米級藥物載體及其製造方法。

【先前技術】

奈米級藥物載體能承載分子級藥物，將其應用於疾病之治療，能治療許多傳統醫學無法處理之疑難雜症。因此，開發奈米級藥物載體，已成為奈米及醫療技術領域之必行之趨勢。

習知之奈米級藥物載體之製備通常利用層疊(layer-by-layer)處理、酸洗或煅燒處理以移除模仁，以獲得中空之奈米球體。然而，煅燒處理的高溫或酸洗處理皆會破壞藥物的活性，而降低治療效果。

另一方面，利用具有親水基及親油基之自組裝材料包覆油性藥物以形成奈米微胞之技術，已廣泛應用於醫學領域中。習知奈米載體之製備亦有利用自組裝技術者。然而，此等技術形成之藥物載體通常會因為高分子膨潤現象造成漏藥。

第 7744644 號美國專利揭露一種投藥裝置，其表面形成有各層間以靜電力相吸之層疊結構(layer-by-layer structure)。然而，此種裝置尺寸大，不易應用於奈米級醫療領域，例如基因治療。而且，其層疊結構係形成於平面狀的基板上，限制了包覆藥物的能力，容易造成漏藥。

第 7758892 號美國專利亦揭露一種投藥裝置，也因其

層疊結構形成於平面狀的基板上，而具有容易漏藥的缺點。

第 7763275 號美國專利揭露一種微膠囊之製造方法，以免清洗、分離或過濾之方式於模板外圍形成層疊結構。然而，此種方法仍需要煅燒或酸洗以移除模仁，始能獲得微膠囊。因此，具有成降低藥物活性的缺點。

第 1660082 號中國專利揭露一種微膠囊及其製法，其在藥物微晶表面形成有層疊結構。然而，藥物只由層疊結構包覆，容易因為高分子膨潤現象造成漏藥。

綜上所述，如何提供能防止藥物失活、減緩漏藥及減緩釋藥速率之奈米級藥物載體，實為一重要課題。

【發明內容】

鑑此，本發明提供一種載物元件，包括：載物核體，包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料，且該雙性自組裝材料具有電荷；以及第一殼層，具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷，且該第一殼層包覆該載物核體。

此外，本發明亦提供一種載物元件之製造方法，包括步驟：(A)將分散態之受載物溶於含雙性自組裝材料之溶液中，以形成包含分散態之受載物及包覆該分散態之受載物之雙性自組裝材料之載物核體，其中，該雙性自組裝材料具有電荷；以及(B)加入具有與該雙性自組裝材料之電荷相反之電荷之第一分子，以形成包覆該載物核體之第一殼層，以獲得該載物元件。

綜上，本發明之載物元件及其製造方法結合層疊與自