



(21)申請案號：099144446

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 17 日

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

A61K47/30 (2006.01)

A61K47/02 (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)；董簪華 TUNG, TSAN HUA (TW)；程洪偉 CHENG, HONGWEI (CA)

(74)代理人：林火泉

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：11 共 30 頁

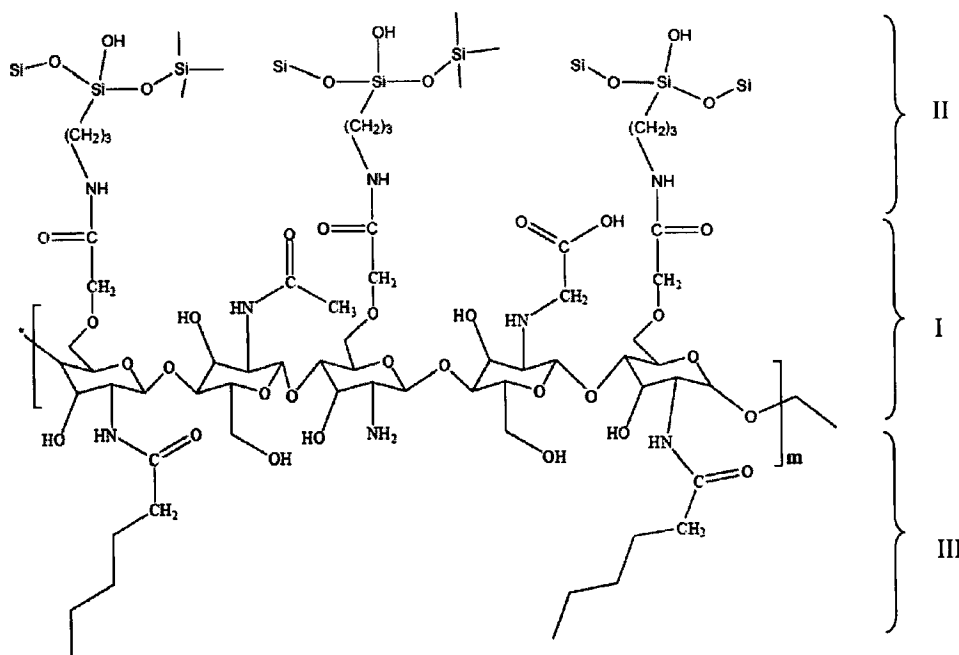
(54)名稱

藥物載體原料及其製備方法和使用方法

THE SYNTHESIS OF A NEW-TYPE CHITOSAN-BASED HYBRID MACROMOLECULE AND A METHOD FOR PRODUCING OR USING THE MACROMOLECULE

(57)摘要

本發明係一種藥物載體原料及其製造方法和使用方法，藥物載體原料係以化學鍵結的方式結合有具抗菌效果的改質有機幾丁聚醣和具有矽烷基的無機偶聯劑，本發明的藥物載體原料製造方法十分簡單，所形成的藥物載體原料可以在水溶液進行自組裝以包覆藥物，並可適用於多種藥物之包覆，亦具有生物相容性佳、藥物包覆率高和細胞吸收率良好之優點。



# 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： 99144446

※ 申請日： 99.12.17

※IPC 分類：

A61C 47/36 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

藥物載體原料及其製備方法和使用方法 / The synthesis of a new-type chitosan-based hybrid macromolecule and a method for producing or using themacromolecule

二、中文發明摘要：

本發明係一種藥物載體原料及其製造方法和使用方法，藥物載體原料係以化學鍵結的方式結合有具抗菌效果的改質有機幾丁聚醣和具有矽烷基的無機偶聯劑，本發明的藥物載體原料製造方法十分簡單，所形成的藥物載體原料可以在水溶液進行自組裝以包覆藥物，並可適用於多種藥物之包覆，亦具有生物相容性佳、藥物包覆率高和細胞吸收率良好之優點。

三、英文發明摘要：

The invention discloses the synthesis of a new-type chitosan-based hybrid macromolecule and a method for producing or using themacromolecule. This macromolecule comprises an amphiphatic chitosan and a silicon-based coupling agent that is anchored by a chemical bonding. The method for producing the hybrid macromolecule can be easily operated under ambient environment. The produced macromolecule can be self-assembled in an aqueous environment to form a nanocarrier, and has the ability to efficiently encapsulate drugs for a subsequent sustained release purpose. This self-assembled hybrid nanocarrier demonstrated features of excellent biocompatibility, drug loading ability and cellular uptake efficiency.

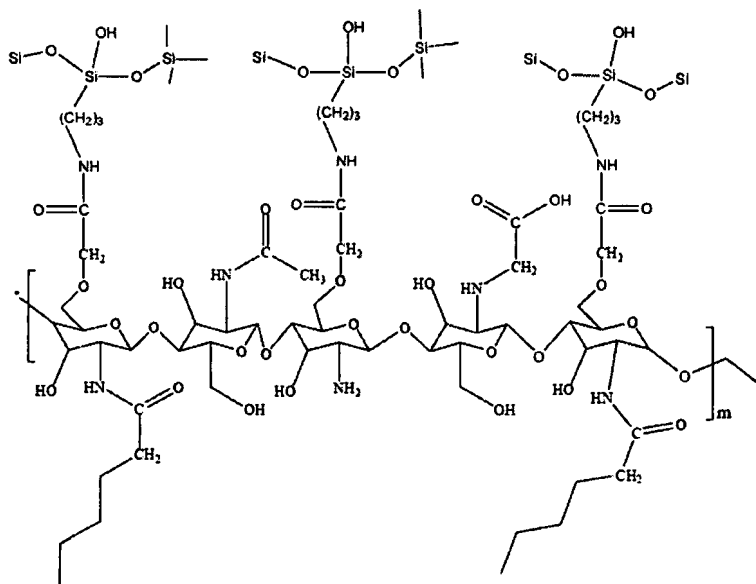
## 四、指定代表圖：

(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：

- I 碳骨架  
 II 羧基改質親水端  
 III 長鏈碳基改質疏水端

## 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】

本發明係關於一種藥物載體原料及其製備方法和使用方法，特別係關於一種可以在水中自行組裝為微胞有機-無機混成分子並具有良好藥物包覆能力、生物相容性和細胞吸收率的藥物載體原料及其製備方法和使用方法。

### 【先前技術】

目前的藥物載體系統大致可分為將藥物吸附或鍵結在一藥物載體表面或是將藥物包覆在一藥物載體內部兩種，其中將藥物吸附或鍵結在藥物載體表面的方法通常具有藥物承載量低及藥物在短時間內的缺點，而將藥物包覆在藥物載體內部的系統則為因為選用的藥物載體材質，而使得藥物出現因為載體出現膨潤而漏藥的情形，或是無法妥善控制藥物釋放時間的使用方法問題。

目前市面上最普及使用的藥物載體係使用微脂體、電晶體包覆方法、明膠包覆方法、高分子微胞系統等方法，其中，微脂體包覆方法係將藥物包覆於微脂體粒子內，此法雖可使藥物達到緩慢釋放，並且保護藥物免於受到消化道中酵素分解的效果，但是卻無法明確計算藥物實際被釋放出來的時間和劑量；而電晶體包覆方法則需以手術的方式將包覆有藥物的電晶體植入至腫瘤細胞分布的部位，使藥物得以在具有腫瘤的部位進行釋放，以提升腫瘤細胞分布部位的藥物濃度，並且可以降低對其他沒有腫瘤細胞部位的傷害；又，高分子微胞系統，雖然可緩慢釋放藥物增加藥物在體內停留的時間，卻具有無法將所釋放之藥物集中於腫瘤部位的缺點。

### 【發明內容】

本發明之一目的在於提供一種藥物載體原料，其以化學鍵結的方式結合有具抗菌效果的雙性有機幾丁聚醣和具有例如二氧化矽之矽烷基的無機偶聯劑，本發明的藥物載體原料可以在水溶液進行自組裝以包覆藥物，並具有生物相容性佳、藥物包覆率高和細胞吸收率良好之優點。

為達上述目的，本發明中所使用的雙性有機幾丁聚醣包括有一羧基官能基，且經過改質而具有一改質親水端和一改質疏水端，因而可以溶於酸性溶液或是水中，其中利用含有羧基(carboxymethyl group)之分子、聚乙二醇(polyethylene glycol、PEG)、四氯化物(Quaternary ammonium compounds)和琥珀醯基(succinyl group)可以進行親水端的改質，利用己醯基(hexanoyl)、聚己內酯多元醇(Polycaprolactone, PCL)、十六烷基(cetyl group)、棕櫚醯基(palmitoyl group)、膽固醇(cholesteryl group)、鄰苯二甲醯亞氨基(phthalimido group)或丁基環氧丙醇醚(butyl glycidol ether)進行疏水端的改質；而無機偶聯劑係選自包括有下列化合物之群組：3-氨基丙基三甲基矽氧烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APTES)和 3-氨基丙基三甲氧基矽烷(3-Aminopropyltrimethoxysilane, APTMS)，此無機偶聯劑其至少一端具有胺基官能基；在一較佳實施例中，有機幾丁聚醣中的羧基和無機矽烷基偶聯劑的胺基比例介於 1:0.01 至 1:20 之間，在另一實施例中係使用羧基和長碳鏈的己醯基對於幾丁聚醣進行改質。

當本發明的藥物載體原料於水溶液環境中會自行組裝形成粒徑介於 50 至 500 奈米的微胞分子，且無機二氧化矽形成外殼層或層疊(layer-by-layer)的形式存在，此二氧化矽層是以連續且高度整齊排列成 4~6 奈米之間以結晶形式存在的原子層，疏水的作用力誘引此藥物載體原料中之原子自我組

織成一整齊的排列方式，而結晶層的形態在此微胞分子中扮演著物理屏障的角色，有助於減少包覆之內容物隨著高分子在水溶液中膨潤現象的產生而擴散溢出。

本發明之另一目的在於提供一種藥物載體原料的製造方法，其製程相當簡單易於操作，其包括有製備有機兩性幾丁聚醣溶液、製備有機無機混合溶液、透析及乾燥等步驟，其中幾丁聚醣溶液之濃度係 0.1 至 5%，而將無機矽烷基偶聯劑添加於有機兩性幾丁聚醣溶液中時，亦可添加催化劑以加速有機兩性幾丁聚醣和無機矽烷基偶聯劑的作用，此催化劑係 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, EDC)。

本發明之另一目的在於提供一種藥物載體原料的使用方法，其包括有下列製備一所欲進行包覆的藥物溶液及將藥物與本發明的藥物載體原料一起作用以製備藥物微胞之步驟，其中藥物係抗癌症藥物、抗發炎藥物、抗高血壓藥物、糖尿病藥物、蛋白質藥物、胜肽藥物或核酸，而藥物原液可以依其性質選擇溶解用的溶劑，並依據實際用量加以進行稀釋至所需濃度，在一較佳實施例中，其藥物包覆率超過 80%，同時展現出良好的細胞吸收率和生物相容性。

### 【實施方式】

#### 實施例一：藥物載體原料

請參考第 1 圖和第 2 圖所示，本實施例中之藥物載體原料係以有機的雙性幾丁聚醣和無機的矽烷基偶聯劑以化學鍵結方式結合而成，此幾丁聚醣係在碳骨架 I 上具有羧基改質的親水端 II 和長碳鏈改質的疏水端 III，而

本發明之藥物載體原料係一無機-有機之混成分子，在水溶液中具有自組裝形成之混成殼層(core-shell)奈米微粒的功能。

#### 實施例二：藥物載體原料之製備方法

在本實施例中，係選用 3-氨基丙基三甲基矽氧烷(3-aminopropyltriethoxysilane，以下簡稱 APTES)為無機矽烷基偶聯劑，其製備藥物載體原料之方法包括有下列步驟：

製備雙性有機幾丁聚醣溶液：將 0.25 公克(g)具有羧基改質親水端和長碳鏈改質疏水端之雙性有機幾丁聚醣添加於 50 毫升(mL)之去離子水中，並在室溫下攪拌使雙性有機幾丁聚醣完全溶解形成一雙性有機幾丁聚醣溶液；

製備雙性有機-無機混合溶液：將約 160 微升( $\mu\text{L}$ )的無機 APTES 添加至上述的雙性有機幾丁聚醣溶液，在填充氮氣的狀態下溫和攪拌，使雙性有機幾丁聚醣和無機 APTES 能充分作用，以形成一有機-無機混合溶液；

透析：將上述之有機-無機混合溶液利用一透析膜以 75%體積百分比的乙醇進行透析 24 小時，再以無水酒精進行透析 24 小時，以產生一透析產物；及

乾燥：將該透析產物以烘箱烘乾，以取得本發明之藥物載體原料。

在製備有機-無機混合溶液之步驟中，更添加有一催化劑來促進雙性有機幾丁聚醣和無機 APTES 的作用，此催化劑係選用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide，以下簡稱 EDC)，其添加比例係調整 APTES 的胺基團和雙性幾丁聚醣的羧基團莫耳使其比值為 1，在本實施例中，係添加有 0.012g 的 EDC 催化劑參與反

應。

請參考第 3 圖至第 5 圖所示，利用傅立葉轉換紅外線光譜儀(FTIR)對於本發明的藥物載體原料和一般的雙性幾丁聚醣進行比較可以發現，相較於一般的雙性幾丁聚醣，原本在雙性幾丁聚醣可觀察到在波長為  $1720\text{cm}^{-1}$  處羧基團(-COOH)官能基之 OH 的伸縮振動吸收峰，在經過矽烷基偶聯劑改質後，此吸收峰消失，代表原先雙性幾丁聚醣羧基團(-COOH)官能基因為與矽烷基偶聯劑反應，而在  $2300\text{-}2360\text{cm}^{-1}$  是為 C=N 的伸縮振動吸收峰， $900\text{-}950\text{cm}^{-1}$  是 Si-OH 伸縮振動吸收峰， $1110\text{cm}^{-1}$  是 Si-O-Si 的伸縮振動峰；又若是比較雙性幾丁聚醣和本發明藥物載體原料之碳 13 核磁共振( $^{13}\text{C}$ NMR)圖譜可以發現，在本發明藥物載體原料之  $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜上，多了 11、23、44 ppm 之峰波，分別為  $(\text{CH}_2)_3$  脂肪族碳鏈的特徵峰以及與矽原子連接之酯類碳(-Si- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )之特徵峰，在 160-170ppm 之間的特徵峰是由具有 C=O 之氨基化合物所產生，因此足以證明矽烷基偶聯劑是以胺基( $\text{NH}_2$ )之官能基與雙性幾丁聚醣之羧基(COOH)官能基反應，而形成本發明藥物載體原料；再由矽 29 核磁共振( $^{29}\text{Si}$  NMR)圖譜，可觀察到  $\text{T}_1$ (-48~-50ppm)， $\text{T}_2$ (-58~-59ppm)， $\text{T}_3$ (-66~-68ppm)峰值，其分別代表  $(\text{SiO})\text{Si}(\text{CH}_2)_3(\text{OH})_2$ 、 $(\text{SiO})_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  和  $(\text{SiO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ，由圖譜中可看出， $\text{T}_2$ 、 $\text{T}_3$  佔的比例大於  $\text{T}_1$ ，顯示大多數架接上的矽烷基都水解縮合成 Si-O-Si 結構，但仍有少部分 Si-OH 官能基暴露外。

再者，請參考第 6 圖至第 8 圖所示，利用掃描式電子顯微鏡(Scanning Electron Microscopy)觀察可以知曉，本時施例的藥物載體原料於水溶液環境中自組裝所形成的奈米微粒，其大小約在 50-100 奈米(nm)之間；若是利用



穿透式電子顯微鏡(Transmission Electron Microscopy, 以下簡稱 TEM)進行觀察可以發現有層狀二氧化矽的結晶相, 推測在此藥物載體原料所形成之奈米微粒, 係以無機二氧化矽形成外殼層或層疊(layer-by-layer)的形式存在, 且由 TEM 的影像可觀察到, 二氧化矽層是以連續且高度整齊排列成 4~6 奈米之間的原子層, 類似是以結晶二氧化矽的形式存在, 推測此結晶二氧化矽的產生, 與此藥物載體原料在水溶液中自組裝的行為所導致有關, 疏水的作用力誘引此藥物載體原料中之原子自我組織成一整齊的排列方式。排列成結晶層的形態在此混成奈米微粒中, 扮演著物理屏障的角色, 將有助於減少包覆之內容物隨著高分子在水溶液中膨潤現象的產生而擴散溢出。此結晶二氧化矽層的存在, 顯示了一潛在的新可能性, 即在室溫, 水溶液的環境下, 成功合成出結晶相二氧化矽; 並且在不含交鏈劑的情況下, 成功製備出本發明之藥物載體原料, 其具有不可逆之自組裝能力, 在水溶液中亦具有穩定性。

實施例二：本發明藥物載體原料作為藥物載體的藥物包覆效率

在本實施例中, 係以抗癌藥物喜樹鹼((S)-(+)-camptothecin, 以下簡稱 CPT)為例, 來說明本發明藥物載體原料使用方法於包覆藥物之方法, 其包括有下列步驟:

製備藥物溶液: 係將 20 毫克(mg)CPT 添加於 5mL 二甲基亞砒(DMSO)溶液, 使其完全溶解形成一藥物原液, 並以去離子水將藥物原液稀釋至濃度為每毫升 50 微克( $\mu\text{g/mL}$ ), 在室溫下充分混合 30 分鐘, 以形成一藥物溶液; 及

製備藥物微胞: 係將本發明之藥物載體原料添加於藥物溶液中, 並持

續在室溫下攪拌 1 天，使藥物被包覆在本發明之藥物載體原料中並形成藥物微胞，再利用 8000rpm 之轉速在 20 下進行離心，濾除上清液以取得分離之藥物微胞。

在製備藥物微胞之過程中，藥物載體原料的添加量需視所添加的藥物種類和特性而有所不同，在本實施例中，藥物載體原料之添加量為每毫升藥物溶液中添加 1.5 毫克藥物載體原料。

藥物釋放效率：本實施例所得的藥物微胞係添加於磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液(phosphate buffer saline. PBS)中，於室溫放置固定時間間隔之一段時間後，以離心方式分離藥物微胞，並檢測上清液的紫外光吸光值，以估算 CPT 藥物釋放效率。

請參見第 9 圖所示，隨著此藥物載體原料在水溶液中的濃度上升，包覆的藥量隨之降低。推測可能與其黏度的影響有關。隨著濃度上升，黏度越高，自組裝受到的阻礙亦越大，因此較不易自組裝成奈米微胞，隨之包覆的藥量亦越低。比較單純以雙性有機幾丁聚醣包覆 CPT 藥物與以此藥物載體原料包覆藥物之釋放結果，可看出由此藥物載體原料所形成之微胞分子包覆的 CPT 藥物呈現緩慢釋放的趨勢，推測是因有二氧化矽層的存在，降低了藥物擴散出微胞分子的速率，而達到緩慢釋放的效果。

實施例三：利用本發明藥物載體原料製備之 CPT 藥物微胞的生物相容性

在本實施例中，係將實施例二中所形成的 CPT 藥物微胞進行生物相容性試驗，以了解使用方法本發明藥物載體原料所製備的藥物是否會對生物產生毒害。

本實施例使用人類視網膜色素上皮細胞株 APRE-19 (human retinal pigment epithelium，購自新竹生物資源保存及研究中心，BCRC 60383，培養於等體積混合的 DEME 基本培養基(dulbecco's modified eagle's medium)和含有 1.2g/L 碳酸氫鈉、2.5mM 麩胺醯胺(L-glutamine)、15mM 4-羥乙基乙磺酸(HEPES)、0.5mM 丙酮酸鈉(sodium pyruvate)和 10%胎牛血清的漢氏 F12 培養基之培養液中)、人類肺腺癌細胞株 A-549(human lung carcinoma)和人類乳癌細胞株 MCF-7(human breast carcinoma)(此二細胞株係培養於添加有 10%胎牛血清和 1%青黴素或鏈黴素的 DEME 基本培養基)進行細胞毒性測試。

請參考第 10 圖、第 11A 圖、第 11B 圖、第 11C 圖所示，若是使本發明之奈米藥物載體以 5、10、50、100 和 250 微克/毫升等不同濃度與 ARPE-19 細胞株共同培養，對於 ARPE-19 細胞株的細胞生長率並沒有造成顯著的影響，更進一步的，若是以添加不同比例無機 APTES 所形成之藥物載體原料(雙性幾丁聚糖的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:1(B)、1:2(C)、1:5(D)和 1:10(E))，即使每種藥物載體原料都以 250 微克/毫升的高濃度和 ARPE-19 細胞株共同培養兩天，細胞存活率依然達 85%以上；又，若是將添加不同比例無機 APTES 所形成之藥物載體原料(雙性幾丁聚糖的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:0.5(A)、1:1(B)、1:2(C)、1:5(D)和 1:10(E))，以 250 微克/毫升的高濃度和癌症細胞人類肺腺癌細胞株 A-549 和人類乳癌細胞株 MCF-7 共同培養，也可以發現，在培養兩天後，細胞的存活率相對於對照組來說，仍然高達 90%以上。

由此可知，本發明的藥物載體原料並不會引發細胞的死亡，因此具有

高度的細胞相容性。

實施例四：利用本發明藥物載體原料製備之細胞吸收率

在本實施例中，係將細胞與本發明藥物載體原料製備程的微胞分子共同進行培養，其中微胞分子上係鍵結有異硫氰酸熒光黃 (fluorescein isothiocyanate, FITC)，在培養一段時間後取出細胞，將細胞以 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole，以下簡稱 DAPI) 和 rhodamine-phalloidin 螢光染劑進行染色，並利用螢光顯微鏡觀察細胞分子吸收微胞分子的情形。

請參考附件一所示，在經過 4 小時的培養後，即有不少微胞分子進入到細胞質部位，而當培育時間進行到第 8 小時，多數的微胞分子都已經進入細胞中，顯示利用本發明藥物載體原料所形成之微胞分子十分容易進入細胞內，確實具有可以成為藥物載體以將藥物攜入細胞內發揮藥物的治療功效。

綜上所述，本發明的藥物載體原料具有可以在水溶液環境中自組裝為微胞分子的優點，同時更具有良好的生物相容性和細胞吸收率，本發明之藥物載體原料其製備程序十分簡單，同時利用本發明之藥物載體原料進行藥物包覆時，也可以達到良好的包覆效果，十分具有作為藥物載體的開發潛力。

唯以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，並非用來限定本發明實施之範圍。故即凡依本發明申請範圍所述之特徵及精神所為之均等變化或修飾，均應包括於本發明之申請專利範圍內。

**【圖式簡單說明】**

第 1 圖係本發明之藥物載體原料的結構式。

第 2 圖係本發明之藥物載體原料自組裝為混成殼層奈米微粒之示意圖。

第 3 圖係本發明之藥物載體原料和習用兩性幾丁聚醣之紅外線光譜圖。

第 4 圖係本發明之藥物載體原料和習用兩性幾丁聚醣之碳 13 核磁共振( $^{13}\text{C}$  NMR)圖譜。

第 5 圖係本發明之藥物載體原料之矽 29 核磁共振( $^{29}\text{Si}$  NMR)圖譜。

第 6 圖係本發明之藥物載體原料自組裝為混成殼層奈米微粒之掃描式電子顯微鏡照片圖。

第 7 圖係本發明之藥物載體原料自組裝為混成殼層奈米微粒之穿透式電子顯微鏡照片圖。

第 8 圖係第 7 圖之局部放大照片圖。

第 9 圖係利用本發明之藥物載體原料所製備而成之藥物微胞的藥物釋放效率曲線圖。

第 10 圖係利用本發明藥物載體原料包覆不同濃度喜樹鹼藥物所形成的藥物微胞與人類視網膜色素上皮細胞株 APRE-19 的細胞相容性。

第 11A 圖係利用本發明藥物載體原料包覆 250ug/mL 喜樹鹼藥物所形成的藥物微胞與人類視網膜色素上皮細胞株 APRE-19 的細胞相容性。

第 11B 圖係利用本發明藥物載體原料包覆 250ug/mL 喜樹鹼藥物所形成的藥物微胞與人類肺腺癌細胞株 A-549 的細胞相容性。

第 11C 圖係利用本發明藥物載體原料包覆 250ug/mL 喜樹鹼藥物所形成的藥物微胞與人類乳癌細胞株 MCF-7 的細胞相容性。

附件一為利用本發明藥物載體原料所形成之微胞分子的細胞吸收率。

【主要元件符號說明】

- I 碳骨架
- II 羧基改質親水端
- III 長鏈碳基改質疏水端
- 1 本發明藥物載體原料之紅外線光譜曲線
- 2 雙性幾丁聚醣之紅外線光譜曲線
- 3 本發明藥物載體原料之碳 13 核磁共振( $^{13}\text{C}$  NMR)曲線
- 4 雙性幾丁聚醣之碳 13 核磁( $^{13}\text{C}$  NMR)共振曲線
- A 雙性幾丁聚醣的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:0.5
- B 雙性幾丁聚醣的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:1
- C 雙性幾丁聚醣的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:2
- D 雙性幾丁聚醣的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:5
- E 雙性幾丁聚醣的羧基和 APTES 的胺基比例為 1:10

## 七、申請專利範圍：

1. 一種藥物載體原料，係在水溶液中形成一微胞分子，該藥物載體原料包括有：  
一雙性有機幾丁聚醣，係包括有一改質親水端和一改質疏水端並具有至少一羧基官能基；及  
一含有矽烷基的無機偶聯劑，其至少一端具有胺基官能基；  
其中該雙性有機幾丁聚醣中的該羧基官能基和該無機矽烷基偶聯劑的該胺基官能基的比例介於 1:0.01 至 1:20。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物載體原料，其中該改質親水端係利用含有羧基(carboxymethyl group)之分子、聚乙二醇(polyethylene glycol、PEG)、四氫化物(Quaternary ammonium compounds)和琥珀醯基(succinyl group)進行改質。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的藥物載體原料，其中該改質疏水端係利用己醯基(hexanoyl)、聚己內酯多元醇(Polycaprolactone, PCL)、十六烷基(cetyl group)、棕櫚醯基(palmitoyl group)、膽固醇(cholesteryl group)、鄰苯二甲醯亞氨基(phthalimido group)或丁基環氧丙醇醚(butyl glycidol ether)進行改質。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述的藥物載體原料，其中該無機偶聯劑係選自包括有下列化合物之群組：3-氨基丙基三甲基矽氧烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APTES)和 3-氨基丙基三甲氧基矽烷(3-Aminopropyltrimethoxysilane, APTMS)。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的藥物載體原料，其中該無機偶聯劑中的矽

烷基係二氧化矽。

6. 一種藥物載體原料的製備方法，其包括有下列步驟：

製備雙性有機幾丁聚醣溶液：將具有至少一羧基之雙性有機幾丁聚醣以

去離子水溶解，以形成一雙性有機幾丁聚醣溶液；

製備有機-無機混合溶液：於該雙性有機幾丁聚醣溶液中加入一具有胺基

的矽烷基無機偶聯劑，在填充氮氣的狀態下溫和攪拌，以形成一有機

無機混合溶液；

透析：將上述之有機無機混合溶液利用一透析膜進行透析，以產生一透

析產物；及

乾燥：將該透析產物以烘箱烘乾，以取得本發明之藥物載體原料。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備方法，其中該雙性有機幾丁聚醣溶液之濃度介於 0.1% 至 5%。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述的製備方法，其中該雙性有機幾丁聚醣之該羧基和該矽烷基無機偶聯劑中該胺基之比例介於 1:0.01 至 1:20 之間。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述的製備方法，其中該製備有機無機混合溶液步驟中更添加有一催化劑。

10. 如申請專利範圍第 9 項中任一項所述的製備方法，其中該催化劑係 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的製備方法，其中該雙性有機幾丁聚醣包括有一改質親水端和一改質疏水端，該改質親水端係利用羧基(carboxymethyl group)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、四氯化物



(Quaternary ammonium compounds)和琥珀醯基(succinyl group)進行改質，該改質疏水端係利用己醯基(hexanoyl)、聚己內酯多元醇(Polycaprolactone, PCL)、十六烷基(cetyl group)、棕櫚醯基(palmitoyl group)、膽固醇(cholesteryl group)、鄰苯二甲醯亞氨基(phthalimido group)或丁基環氧丙醇醚(butyl glycidol ether)進行改質。

12.如申請專利範圍第 11 項所述的製備方法，其中該無機偶聯劑係選自包括有下列化合物之群組：3-氨基丙基三甲基矽氧烷(3-aminopropyltriethoxysilane, APTES)和 3-氨基丙基三甲氧基矽烷(3-Aminopropyltrimethoxysilane, APTMS)。

13.如申請專利範圍第 12 項所述的製備方法，其中該透析步驟係使用 20% 的乙醇進行透析至少一天。

14.一種藥物載體原料的使用方法，其包括有下列步驟：

製備藥物溶液：將一所欲包覆的藥物配製為溶液形態的一藥物原液，並將該藥物原液稀釋至一所需濃度；及

製備藥物微胞：將一藥物載體原料添加於藥物溶液中，並持續在室溫下攪拌，直至形成一藥物微胞，再進行離心、乾燥取得該藥物微胞粉末。

15.如申請專利範圍第 14 項所述的使用方法，其中該藥物載體原料，係包括有：

一雙性有機幾丁聚醣，係具有一改質親水端和一改質疏水端，並包括至少有一羧基；及

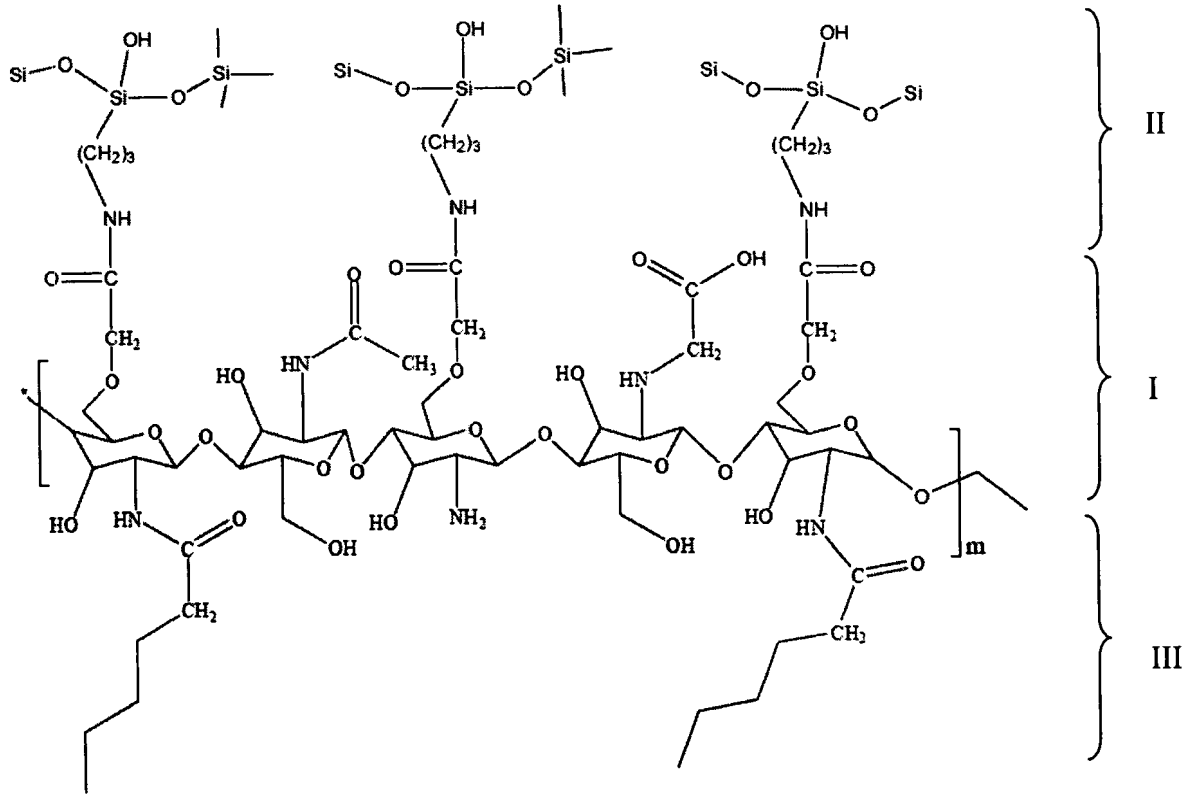
一含有矽烷基的無機偶聯劑，其至少一端具有胺基官能基；

其中有機幾丁聚醣中的該羧基和無機矽烷基偶聯劑的該胺基之比例介於

1:0.01 至 1:20。

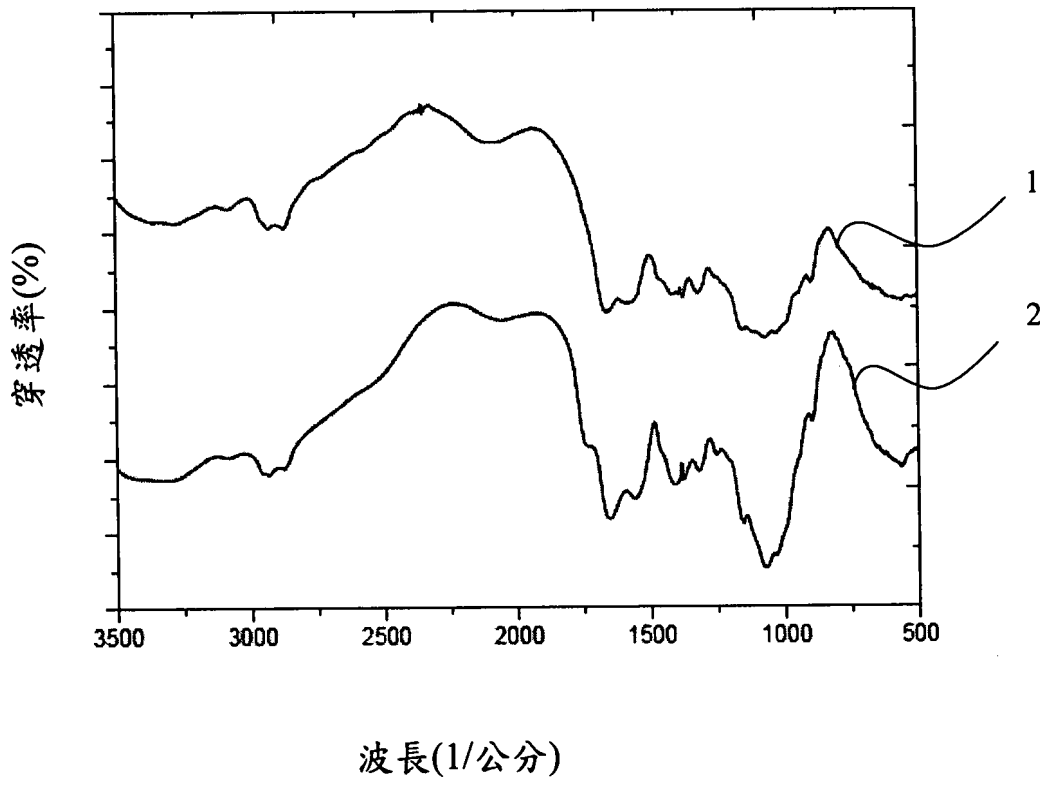
- 16.如申請專利範圍第 15 項所述的使用方法，其中該改質親水端係利用羧基(carboxymethyl group)、聚乙二醇(polyethylene glycol、PEG)、四氯化物(Quaternary ammonium compounds)和琥珀醯基(succinyl group)進行改質，該改質疏水端係利用己醯基(hexanoyl)、聚己內酯多元醇(Polycaprolactone，PCL)、十六烷基(cetyl group)、棕櫚醯基(palmitoyl group)、膽固醇(cholesteryl group)、鄰苯二甲醯亞氨基(phthalimido group)或丁基環氧丙醇醚(butyl glycidol ether)進行改質。
- 17.如申請專利範圍第 15 或 16 項所述的使用方法，其中該無機偶聯劑係選自包括有下列化合物之群組：3-氨基丙基三甲基矽氧烷(3-aminopropyltriethoxysilane，APTES)和 3-氨基丙基三甲氧基矽氧烷(3-Aminopropyltrimethoxysilane, APTMS)。
- 18.如申請專利範圍第 17 項所述的使用方法，其中該藥物載體原料於水溶液環境中會自行組裝形成粒徑介於 50 至 500 奈米的微胞分子。
- 19.如申請專利範圍第 18 項所述的使用方法，其中該藥物係抗癌症藥物、抗發炎藥物、抗高血壓藥物、糖尿病藥物、蛋白質藥物、胜肽藥物或核酸。
- 20.如申請專利範圍第 14 項所述的使用方法，其中在製備藥物微胞之步驟中，係持續在室溫下攪拌至少一天，以形成該藥物微胞。

八、圖式：

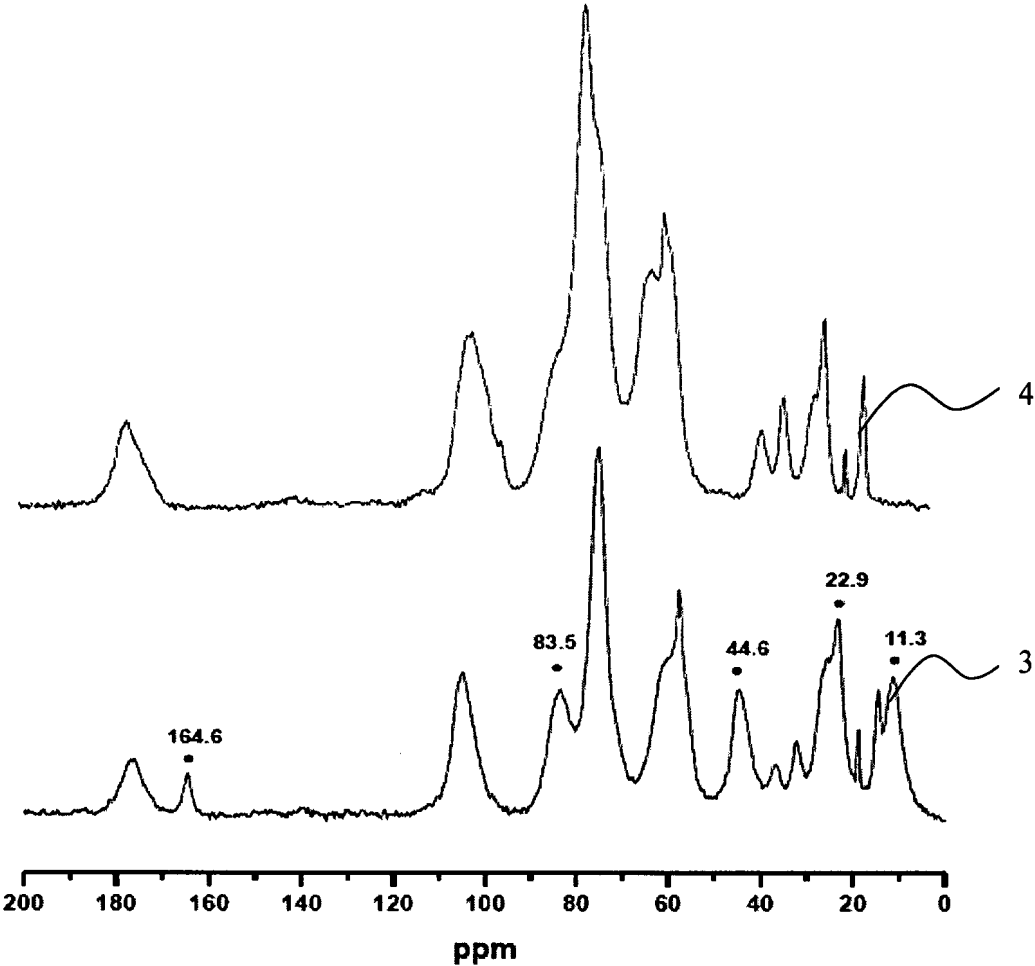


第 1 圖

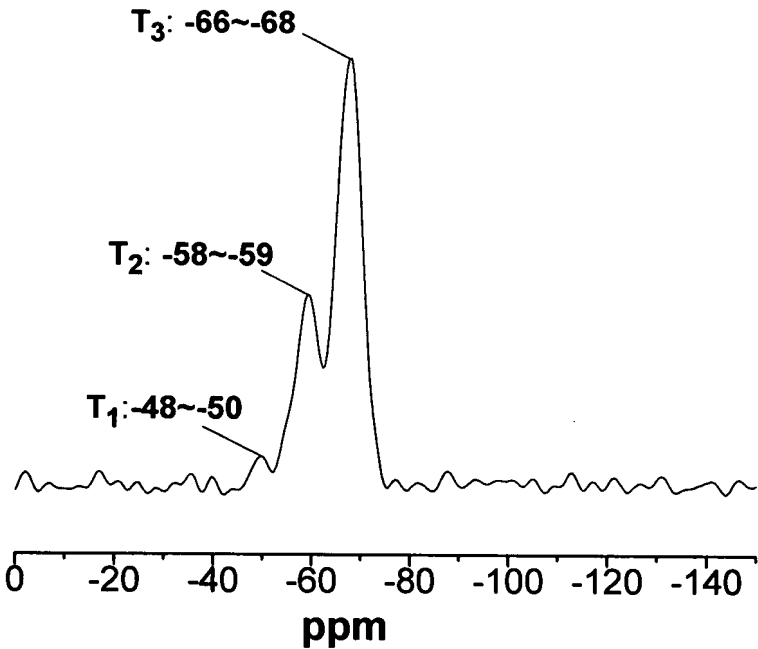




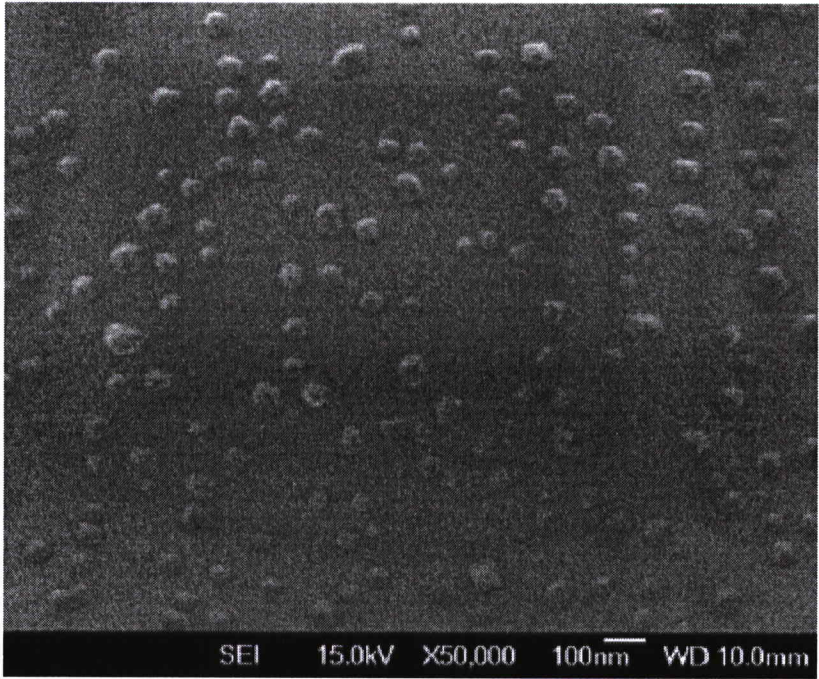
第 3 圖



第 4 圖

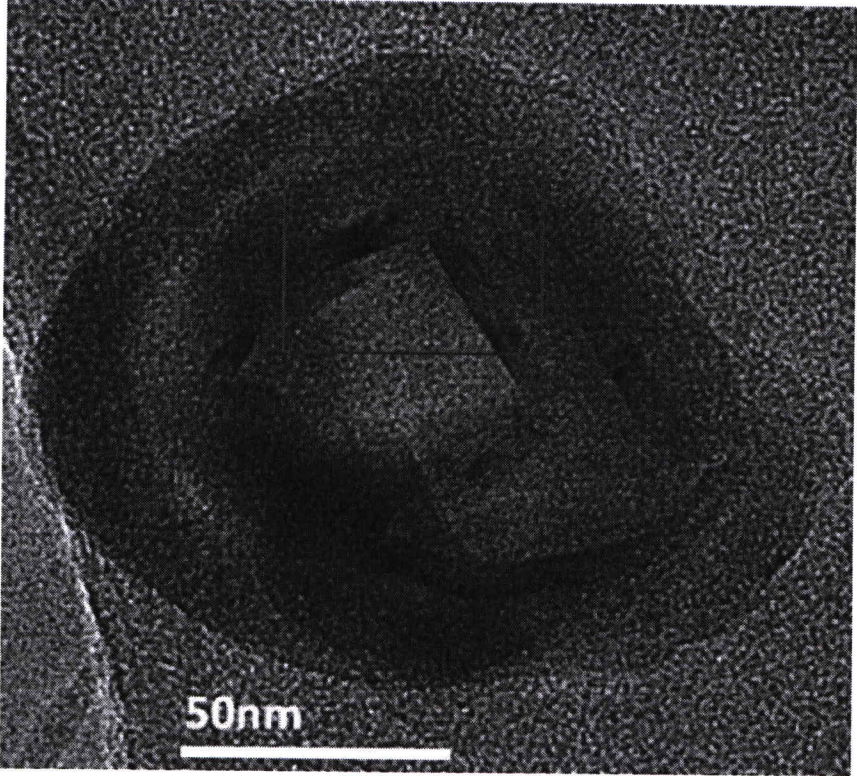


第 5 圖

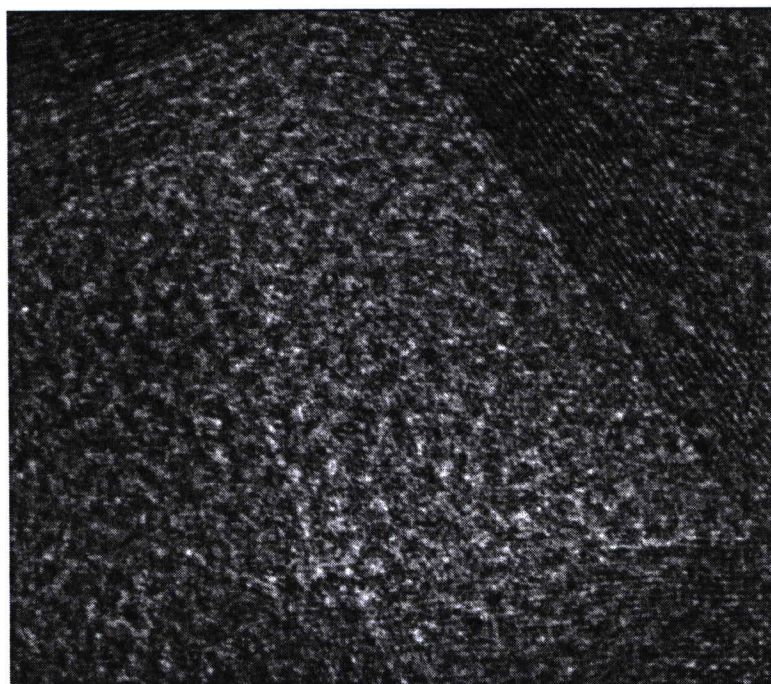


第 6 圖



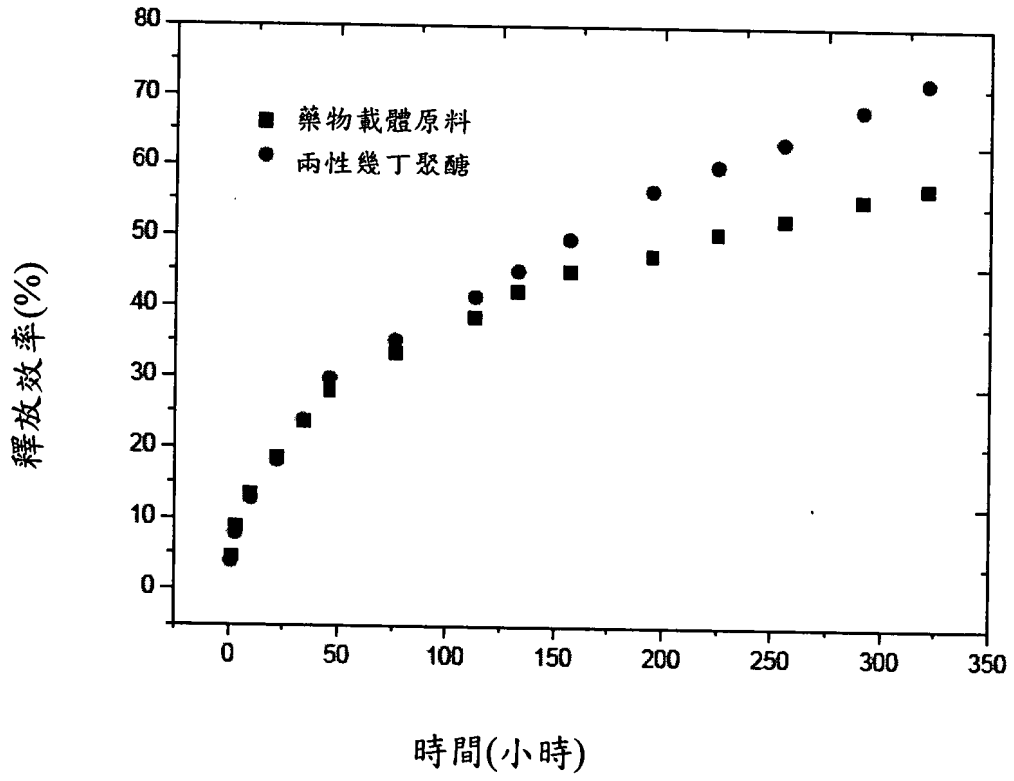


第 7 圖

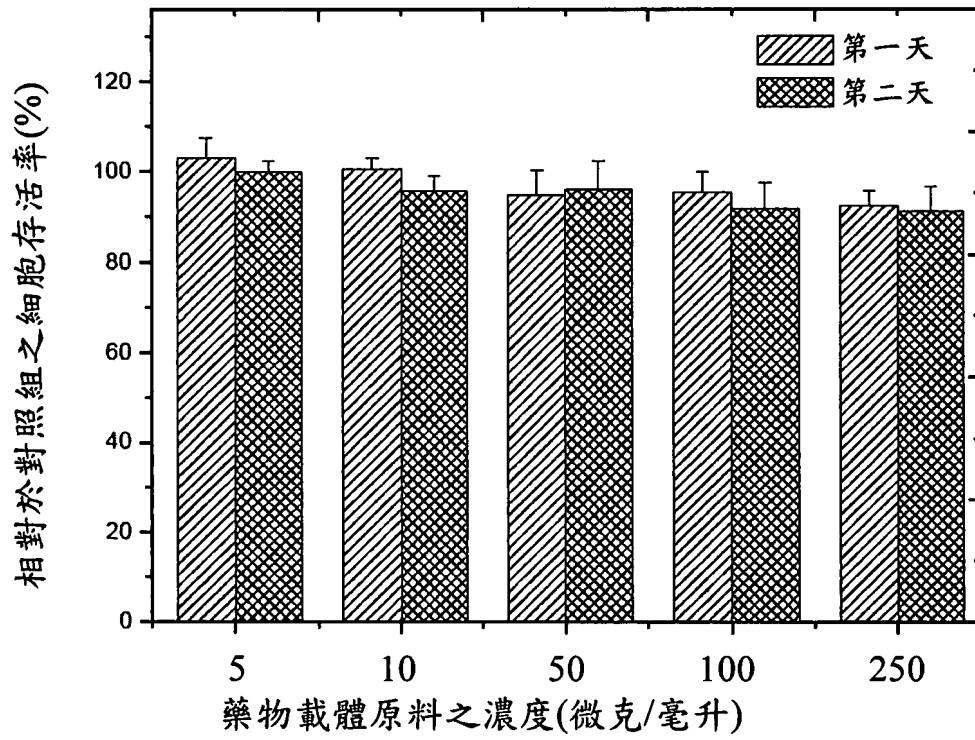


5 奈米(nm)

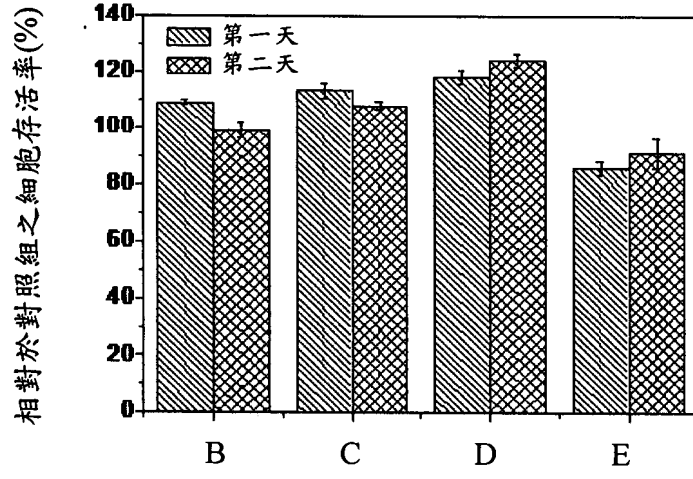
第 8 圖



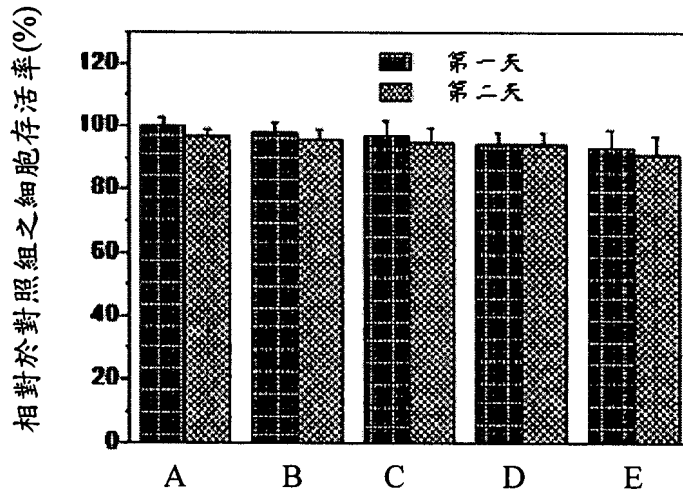
第 9 圖



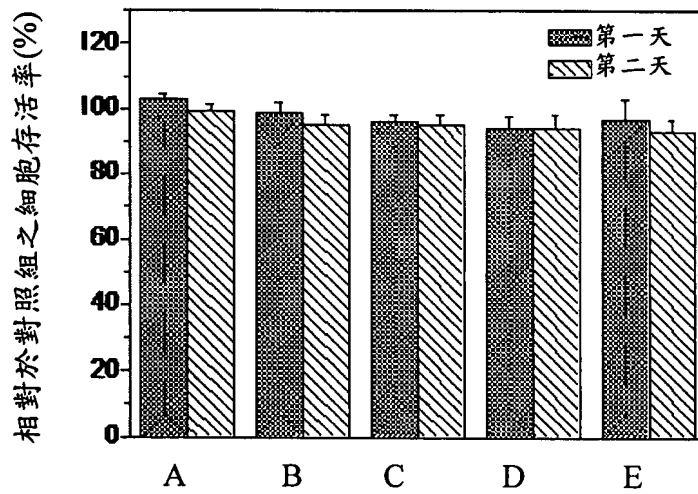
第 10 圖



第 11A 圖



第 11B 圖



第 11C 圖

