



(21)申請案號：099130148 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/36 (2006.01)* *C08B37/08 (2006.01)*
B01J13/00 (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)；蕭孟軒 HSIAO, MENG HSUAN (TW)；林立傑 LIN, LI JIE (TW)

(74)代理人：林火泉

(56)參考文獻：

TW 201016223A1 US 2009/0099353A1
 Eve Ruel-Gariepya, Matthew Shive et al: A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 57 (2004) 53-63.

審查人員：陶楷韻

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：3 共 0 頁

(54)名稱

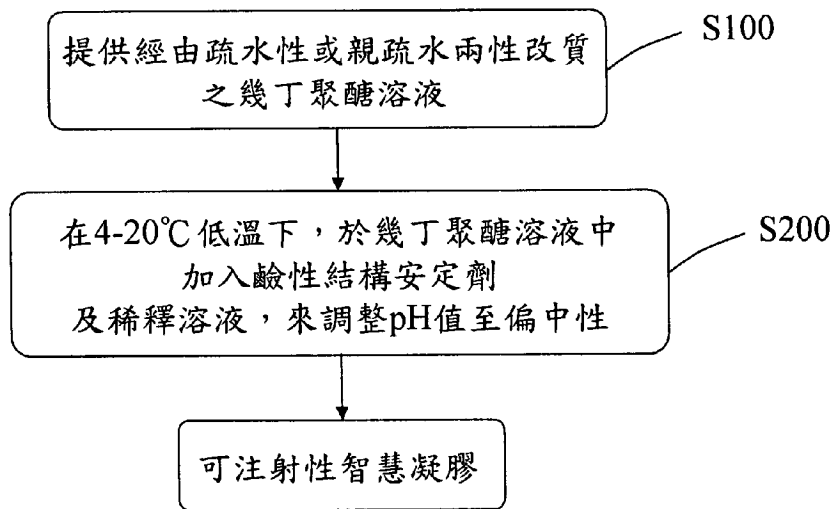
可注射性智慧凝膠及其製備方法

AN INJECTABLE SMART GEL AND THE FABRICATING METHOD THEREOF

(57)摘要

一種可注射性智慧凝膠及其製備方法，係對於改質後之幾丁聚醣，加入鹼性結構安定劑及稀釋溶液，而將幾丁聚醣溶液調整為偏中性，以接近人體之 pH 值，並可在低溫下形成可流動狀態的幾丁聚醣溶膠，當回到人體溫度則形成不可流動之幾丁聚醣凝膠，或者，利用於幾丁聚醣溶液中加入高分子電解液後再添加鈣離子或調成酸性溶液的方式，亦可將可流動狀態的幾丁聚醣溶膠轉為不可流動的幾丁聚醣凝膠，藉此製備而成的可注射性智慧凝膠不但具有可注射性，同時，可作為已載有藥物分子的磁敏性奈米膠囊之藥物載體凝膠，經由外加的磁場、電場及超音波等非接觸力的方式，控制其膠囊的破裂而釋放藥物至可注射性智慧凝膠中，再進行長時效及可階段性的藥物釋放，在生醫工程方面極具利用價值。

An injectable smart gel and the fabricating method thereof is provided. By adding a polymer electrolyte or a basic structural stabilizer, and a diluted solution in a modified chitosan, while the chitosan solution adjusted to neutral pH value that closing to the body. The chitosan solution flows at low temperatures to form a chitosan sol, and is solidified at body temperatures to form a chitosan gel. Therefore, the injectable smart gel is obtained. The injectable smart gel is not only injectable, meanwhile, is used as a magnetic nanoparticles capsule with drug molecules for drug delivery gel. By applying the external magnetic field, the electric field, ultrasonic waves or the other method with non-contact forces, the capsule rupture is controlled to released rugs to the injectable smart gel for long-acting and multi-stages drug delivery. The present invention is highly valuable in the biomedical engineering.



第1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：99130148

※申請日：99.9.7

※IPC 分類：

A61K 47/46 (2006.01)

C02B 37/00 (2006.01)

B01J 13/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可注射性智慧凝膠及其製備方法 / An injectable smart gel and the fabricating method thereof

二、中文發明摘要：

一種可注射性智慧凝膠及其製備方法，係對於改質後之幾丁聚醣，加入鹼性結構安定劑及稀釋溶液，而將幾丁聚醣溶液調整為偏中性，以接近人體之 pH 值，並可在低溫下形成可流動狀態的幾丁聚醣溶膠，當回到人體溫度則形成不可流動之幾丁聚醣凝膠，或者，利用於幾丁聚醣溶液中加入高分子電解液後再添加鈣離子或調成酸性溶液的方式，亦可將可流動狀態的幾丁聚醣溶膠轉為不可流動的幾丁聚醣凝膠，藉此製備而成的可注射性智慧凝膠不但具有可注射性，同時，可作為已載有藥物分子的磁敏性奈米膠囊之藥物載體凝膠，經由外加的磁場、電場及超音波等非接觸力的方式，控制其膠囊的破裂而釋放藥物至可注射性智慧凝膠中，再進行長時效及可階段性的藥物釋放，在生醫工程方面極具利用價值。

三、英文發明摘要：

An injectable smart gel and the fabricating method thereof is provided. By adding a polymer electrolyte or a basic structural stabilizer, and a diluted solution in a modified chitosan, while the chitosan solution adjusted to neutral pH value that closing to the body. The chitosan solution flows at low temperatures to form a chitosan sol, and is solidified at body temperatures to form a chitosan gel. Therefore, the injectable smart gel is obtained. The injectable smart gel is not only injectable, meanwhile, is used as a magnetic nanoparticles capsule with drug molecules for drug delivery gel. By applying the

external magnetic field, the electric field, ultrasonic waves or the other method with non-contact forces, the capsule rupture is controlled to release drugs to the injectable smart gel for long-acting and multi-stages drug delivery. The present invention is highly valuable in the biomedical engineering.

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：

無。

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】

本發明係有關於一種注射性凝膠及其製備方法，特別是指一種適用於人體注射、同時可作為具長時效及可階段性釋放功效之藥物載體的可注射性智慧凝膠及其製備方法。

【先前技術】

一般的注射性凝膠（例如，玻尿酸）價格昂貴，在應用上卻有一定限制，主要以保濕及美容手術之填充物為主；而生醫工程方面，雖已有將幾丁聚醣（甲殼素）做成凝膠，但是只有注射性質，主要用途為承載細胞做為骨修復材料或用於人體的潤滑劑。

幾丁聚糖源自於幾丁質，但幾丁聚糖的溶解性能大大拓寬了幾丁質的應用範圍。因此，近年來，以幾丁聚糖為基質的生物醫用材料越來越受到人們的關注，並研發出許多新的產品。然而，由於幾丁聚醣不容易溶於水，吸水性差，在 pH 值接近中性的環境下會沉澱，而非形成固態水膠，在生物醫學應用上較受限制。目前少數關於注射性的幾丁聚醣作為藥物載體的研究，皆只針對未改質的幾丁聚醣材料，特性未能進一步予以提昇，且無法施予控制性地藥物釋放，也就是說，無法針對即時性的病症給予最時效性的抑制與控制。

【發明內容】

鑒於以上的問題，本發明的主要目的在於提供一種可注射性智慧凝膠及其製備方法，係對於改質後的幾丁聚醣賦予熱敏感的特性，而形成在低溫下具有可注射性、且溫度回升後可在人體中固化之幾丁聚醣凝膠，並可結合載有藥物的磁敏性奈米膠囊，可以非接觸式的外部磁場、電場、超音

波刺激來控制包覆於內部的藥物分子釋放，不但可掌握即時的釋放控制，對於病人在生活上也有極大的便利性。

本發明的另一目的在於提供一種可注射性智慧凝膠及其製備方法，係利用譬如為褐藻酸鹽之高分子電解液，使改質後的幾丁聚醣先形成可流動狀態的幾丁聚醣溶膠，繼而，於加入鈣離子或調成酸性溶液後轉為固化之幾丁聚醣凝膠，來達到可注射性，並可結合載有藥物的磁敏性奈米膠囊，可以非接觸式的外部磁場、電場、超音波刺激來控制包覆於內部的藥物分子釋放，不但可掌握即時的釋放控制，對於病人在生活上也有極大的便利性。

為達以上之目的，本發明提供一種可注射性智慧凝膠之製備方法，其步驟包含：先提供經由疏水性或親疏水兩性改質之 0.1-10% (w/v) 的幾丁聚醣溶液，然後，在 4-20°C 之低溫下，於幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10% (w/v) 的鹼性結構安定劑及 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液，來調整 pH 值，並形成偏中性之幾丁聚醣溶膠，當幾丁聚醣溶膠之溫度由低溫回升至 30-40°C 時，即形成固狀之幾丁聚醣凝膠。

而根據本發明所製備之可注射性智慧凝膠，其 pH 值係調整至與人體相仿，且由於溫度敏感而達到可注射之特性，可於低溫呈現可流動狀態之幾丁聚醣溶膠，溫度回升則呈現不可流動狀態之幾丁聚醣凝膠。而可注射性智慧凝膠製成後，可再經由簡單的攪拌混合載有藥物的磁敏性奈米膠囊，達到以非接觸力控制且具有長時間及可階段性藥物釋放之醫療元件。此外，可注射性智慧凝膠不須藉由開刀即可放置於人體內，且可生物降解，更免除舊式生物醫療元件需開刀取出的二次傷害。因此，對於生醫工程、

慢性疾病、美容填充物等領域皆極具利用性。

另外，本發明也提供另一種可注射性智慧凝膠之製備方法，其步驟包含：先提供經由疏水性或親疏水兩性改質之 0.1-10% (w/v) 的幾丁聚醣溶液，然後，於幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10%(w/v)的高分子電解液及 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液，來調整 pH 值，並形成偏中性之幾丁聚醣溶膠，接著，於幾丁聚醣溶液中加入鈣離子 (Ca^{2+}) 或調成酸性溶液，即形成固狀之幾丁聚醣凝膠。藉此製備而成的可注射性智慧凝膠乃有別於以往幾丁聚醣/褐藻酸鹽混合後立即形成凝膠的狀態，不但具有可注射性，同樣可進一步和載有藥物的磁敏性奈米膠囊結合，達到以非接觸力控制和長時間及可階段性進行藥物釋放，並可廣泛應用於生醫工程、慢性疾病、美容填充物等領域。

為使對本發明的目的、特徵及其功能有進一步的瞭解，茲配合圖式詳細說明如下：

【實施方式】

請參照第 1 圖，係繪示本發明所提供之可注射性智慧凝膠之製備方法之流程圖。

首先，如步驟 S100，提供經由疏水性或親疏水兩性改質之 0.1-10%(w/v) 的幾丁聚醣溶液。本發明中，是使用分子量為 50kDa~250kDa、去乙酰化 95% 之幾丁聚醣粉末，並以鹵乙酸類進行親水性改質、以炭數 2-12 長炭鏈之酸酐進行疏水性改質。其中，鹵乙酸類可譬如為一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸或一溴一氯乙酸；酸酐可譬如為乙酸酐或己酸酐。而此經改質之幾丁聚醣溶液係具有負電性 (negative charge zeta potential)、生物降解性及自組裝 (self-assemble) 形成微胞之能力。

然後，如步驟 S200，在 4-20°C 低溫下，於幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10% (w/v) 的鹼性結構安定劑 (basic structural stabilizer)，譬如可為天然交聯劑綠梔子素 (genipin)、 β -甘油基磷酸鈉、碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 或其組合其中之一。在此步驟中，幾丁聚醣溶液之溶劑，可由水或水與油類的混合物組成，即 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液中加入 1-20% 的有機溶劑 (油類)，油類可譬如為二甲基亞砷 (DMSO)、乙醇 (alcohol)、乙二醇 (glycol) 或甘油 (glycerin)。

依照上述比例，將 pH 值調整至 5-9 的範圍，即可製得與人體相仿 pH 值之可注射性智慧凝膠，且因溫度敏感，在 4-20°C 低溫時，可注射性智慧凝膠呈現為可流動狀態之幾丁聚醣溶膠 (sol)，而達到可注射之特性，而當幾丁聚醣溶膠由低溫回升至 30-40°C 接近人體體溫時，即呈現為不可流動狀態 (固狀) 之幾丁聚醣凝膠 (gel)。

或者，請參照第 2 圖，係繪示本發明所提供之另一種可注射性智慧凝膠之製備方法之流程圖。

在步驟 S100 之後，於幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10% (w/v) 的高分子電解液，譬如可為褐藻酸鹽，如步驟 S300。上述高分子電解液係帶有負電性及具有可降解性，並可溶解在中性環境下，與幾丁聚醣溶液混和時不會形成固態膠體或沉澱。在此步驟中，幾丁聚醣溶液之溶劑，可由水或水與油類的混合物組成，即 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液中加入 1-20% 的有機溶劑 (油類)，油類可譬如為二甲基亞砷 (DMSO)、乙醇 (alcohol)、乙二醇 (glycol) 或甘油 (glycerin)。依照前述比例，將 pH 值調整至 5-9 的範圍，即可製得與人體相仿 pH 值之可注射性智慧凝膠，此時，可注射性智慧凝膠呈現可流

動狀態之幾丁聚醣溶膠，而達到可注射之特性。

然後，如步驟 S400，當於幾丁聚醣溶液中加入鈣離子 (Ca^{2+}) 或調成酸性溶液，幾丁聚醣溶膠則會轉成為不可流動狀態（固狀）之幾丁聚醣凝膠 (gel)。

以下詳細說明本發明可注射性智慧凝膠之製備方法之具體實施例。

首先，合成親疏水兩性改質的幾丁聚醣 (Amphiphilic Chitosan, CHC) 粉末。其步驟包含：

1. 在 1000ml 三頸圓底瓶中放入 20g 幾丁聚醣 (chitosan)，加入 200ml 異丙醇 (Isopropano) 攪拌 30min，呈懸浮溶液。
2. 然後，每五分鐘加入 5ml 13.3N 的氫氧化鈉 (NaOH) 溶液，共加入 10 次 50ml。
3. 攪拌 30 分鐘後，將 100g 氯乙酸分五等份在五分鐘之內加入瓶中，注意不可太快避免氯乙酸未完全溶解。
4. 再油浴加熱至 60°C 。反應 4 小時後，以抽氣過濾方式收集產物，以水：甲醇（體積比 1：9）把產物邊過濾邊洗淨。
5. 接著，於 60°C 烘箱內烘乾 1 天，產物為白色帶淡黃色之 N,O-羧甲基幾丁聚醣 (N, O-carboxymethyl chitosan, NOCC) 粉末，可溶於水。
6. 取 4g NOCC 於 250ml 反應瓶中，添加 100ml 純水完全攪拌溶解一天。
7. 加入 50ml 甲醇混合均勻後，再加入 2.8ml 的己酸酐 (hexanoyl anhydride) 反應 24 小時。

8. 反應完的溶液以透析帶收集，先以水比乙醇（1：4）透析一天後，再以純乙醇透析兩天去除酸及離子。

9. 將產物收集後於 60°C 下烘乾一天，產物為兩性改質幾丁聚醣粉末（6C）。

然後，製備可注射性智慧凝膠，在此舉出（a）兩性改質幾丁聚醣（CHC）凝膠，及（b）CHC / 褐藻酸鹽凝膠的例子。

（a）CHC 凝膠。本實施例乃利用 β -甘油基磷酸鈉的陰電性及 pH 值偏鹼的特性，調整可注射性智慧凝膠為中性，以達到符合人體的 pH 值 7.4 附近，而 β -甘油基磷酸鈉具多個氫氧基（-OH）可與幾丁聚醣形成氫鍵穩定凝膠結構，另外， β -甘油基磷酸鈉或綠梔子素（genipin）等交鏈劑，在體溫下會與親疏水兩性幾丁聚醣高分子進行交鏈，使幾丁聚醣凝膠在含水溶液的環境下不會因水分子滲入，導致凝膠結構逐漸鬆散，可長時間在含水溶液環境下維持良好的物理性質。其製備步驟說明如下：

1. 取 0.5-3 g CHC 粉末溶解於 100 ml 去離子水（DI-water）、磷酸緩衝溶液（phosphate buffer solution, PBS）或仿生溶劑（simulated body fluid, SBF）中，製備成 0.5-3%（w/v）的 CHC 溶液。
2. 在 CHC 溶液中加入甘油（glycerol），製備成含有 0-10%（w/v）甘油的 CHC 溶液。
3. 於 4°C 下，在已製備好的 10ml CHC/甘油溶液中加入 0.1-1g 的 β -甘油基磷酸鈉（ β -glycerophosphate），製備成含有 1-10%（w/v） β -甘油基磷酸鈉的 CHC/甘油溶液，pH 值調整到

6.5-7.4。此 CHC/甘油/ β -甘油基磷酸鈉的混合溶液在低溫 (4-20°C) 下成為可流動的溶膠 (sol)，當溫度升高 (30-40°C) 會轉變成不可流動的凝膠 (gel)。

(b) CHC /褐藻酸鹽凝膠。其製備步驟說明如下：

1. 取 2-4g 的藻酸鈉 (sodium alginate) 分別溶解於 100ml 的純水中。
2. 取 2g 的 CHC 粉末溶解於 100ml 的純水中，製備成 2% (w/v) 的 CHC 溶液。
3. 取 10ml 2% 的 CHC 溶液加入 100ul pH=11 的 NaOH 溶液，將 CHC 溶液 pH 值調成略鹼性 (pH=8.5)。
4. 分別取 10ml 2%、3%、4% 藻酸鈉溶液，加入 1ml 甘油。
5. CHC 與藻酸鈉溶液可以各比例 (1:1、1:2) 混合成溶液。
6. 於溶液中加入鈣離子 (Ca^{2+}) 或調成酸性環境即可使其形成不可流動之凝膠。

當上述可注射性智慧凝膠製作完成後，可進一步結合載有藥物分子的磁敏性奈米膠囊 (nanocapsule)，並可再利用磁、電、超音波達到可控制藥物釋放之特點。以下以上述 CHC 凝膠為例詳細說明其步驟。

首先，要製作磁敏性二氧化矽殼層奈米膠囊。先將氧化鐵奈米粒子及藥物溶於二氯甲烷中，再利用微乳化法將油相的二氯甲烷 (dichloromethane) 溶液與水相的聚乙烯醇 (Polyvinyl Alcohol) 水溶液混合。聚乙烯醇為一種介面活性劑，在經超音波振盪 180 秒後，形成水包油的奈米微胞。再加入四乙基矽氧烷 (tetraethoxysilane, TEOS)，以溶凝膠法，將含氧化鐵的奈米

微胞用二氧化矽水解縮合或是在酸性環境下使用負電性甲殼素包覆起來，便形成二氧化矽、甲殼素外殼或二氧化矽-甲殼素混成外殼，而核心內為氧化鐵和聚乙烯醇之複合結構的磁敏性奈米膠囊，其直徑約 50~200 奈米 (nm)。藥物分子可為抗癌藥物 (anti-cancer drugs)、多肽 (peptides) 或蛋白質 (proteins)。

然後，經由簡單的機械性攪拌，將製備好的磁敏性奈米膠囊酌量加入幾丁聚醣溶膠中，均勻混合後在低溫 (4-20°C) 調整 pH 值，使本來偏酸性的改質幾丁聚醣溶膠中和至與人體相仿，增加可注射性智慧凝膠對人體的相容度，且於 37°C 時可從液態的溶膠變成凝膠，達到注入人體後形成中性固體凝膠之目的，且可利用外加磁場控制磁敏性奈米膠囊釋放藥物至可注射性智慧凝膠中，藥物在凝膠中繼續向人體釋放，達到可階段性控制的長時效藥物釋放特性。

接著，本發明為了驗證可注射性智慧凝膠的藥物釋放特性，並考量在未來的應用，能將此作為藥物載體以植入動物體的方式，來達到控制藥物釋放的功能，故以癲癇症為治療模式，在實驗中，選擇包覆控制癲癇發作的乙琥胺 (ethosuximide, ESM) 的小分子藥物，將此藥物分子先溶於合成磁敏性奈米膠囊過程中的油相二氯甲烷 (dichloromethane) 裡，以利用水相來包覆油相時，將藥物包入氧化鐵奈米粒子內，製作磁敏性奈米膠囊，並選用紫外-可見光分光儀，來進行小分子藥物的釋放實驗，其實驗過程如下：

偵測藥物在離子水中吸收波長的強度，來決定釋放藥量，其中乙琥胺的吸收波長為 258nm，設定條件為自然下將 2 ml 可注射性智慧凝膠放置於 15 ml 離心管中，再置於 8 ml 去離子水中分別進行實驗，每隔 35 分鐘給予

交流磁場刺激，其在未給予磁場作用下的元件，其藥物釋放速度與在給予階段性的磁場刺激下藥物釋放的偵測結果，如第 3 圖所示，發現此可注射性智慧凝膠可以作為一具控制性藥物釋放元件，能在磁場控制下將包裹的藥物分子釋出至可注射性智慧凝膠中，再由可注射性智慧凝膠中緩慢釋出。在此功能下，可應用於各種藥物及多方面領域。

綜合上述，根據本發明所製備之可注射性智慧凝膠，除了具有可注射性之外，幾丁聚醣也經由特殊改質，具有較傳統幾丁聚醣凝膠更良好的保水性，此外，本發明在可注射性智慧凝膠中加入磁敏性奈米膠囊，作為儲存藥物之作用，除了可將奈米粒子或藥物分子固定於人體組織中，還可經由非接觸式的外部磁場、電場、超音波刺激來控制包覆於內部的藥物分子進行長時效或多階段式的藥物釋放。本發明之獨特性可用在慢性病病患的治療上，並可經由口服、皮下注射、肌肉內注射、直腸注射或腹膜注射的方式施藥。

此外，可注射性智慧凝膠不須藉由開刀即可放置於人體內，且可生物降解，此特性可在生物體內經由自然或是外部控制其降解速度，更免除舊式生物醫療元件需開刀取出的二次傷害，對於生醫工程、慢性疾病、美容填充物極具利用性。

雖然本發明以前述之實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明。在不脫離本發明之精神和範圍內，所為之更動與潤飾，均屬本發明之專利保護範圍。關於本發明所界定之保護範圍請參考所附之申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為本發明所提供之可注射性智慧凝膠之製備方法之流程圖。

第 2 圖為本發明所提供之另一種可注射性智慧凝膠之製備方法之流程圖。

第 3 圖為本發明所提供之可注射性智慧凝膠在階段性的磁場刺激下藥物釋放的紫外-可分光儀偵測結果，其採用 40.1 千赫茲 (kHz) 磁場強度下進行反覆切換 (on-off) 之感應模式。

【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

1. 一種可注射性智慧凝膠之製備方法，其步驟包含：

提供一經由疏水性或親疏水兩性改質之 0.1-10% (w/v) 的幾丁聚醣溶液；

以及

在 4-20°C 之低溫下，於該幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10% (w/v) 的鹼性結構安定劑 (basic structural stabilizer) 及 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液，來調整 pH 值為 5~9，並形成一偏中性之幾丁聚醣溶膠 (sol)，將該幾丁聚醣溶膠和一載有藥物分子的磁敏性奈米膠囊 (nanocapsule) 混合，當該幾丁聚醣溶膠之溫度由低溫回升至 30-40°C 時，即形成一固狀之幾丁聚醣凝膠 (gel)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該調整 pH 值之步驟中，更包含加入水或水與油類之混合物作為溶劑，且該油類為二甲基亞砜 (DMSO)、乙醇 (alcohol)、乙二醇 (glycol) 或甘油 (glycerin)。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該鹼性結構安定劑係綠槐子素 (genipin)、 β -甘油基磷酸鈉、碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 或其組合其中之一。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係由分子量為 50kDa~250kDa、去乙酰化 95 % 之幾丁聚醣粉末所製成。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係以鹵乙酸類進行親水性改質，且該鹵乙酸類係一氯乙酸、

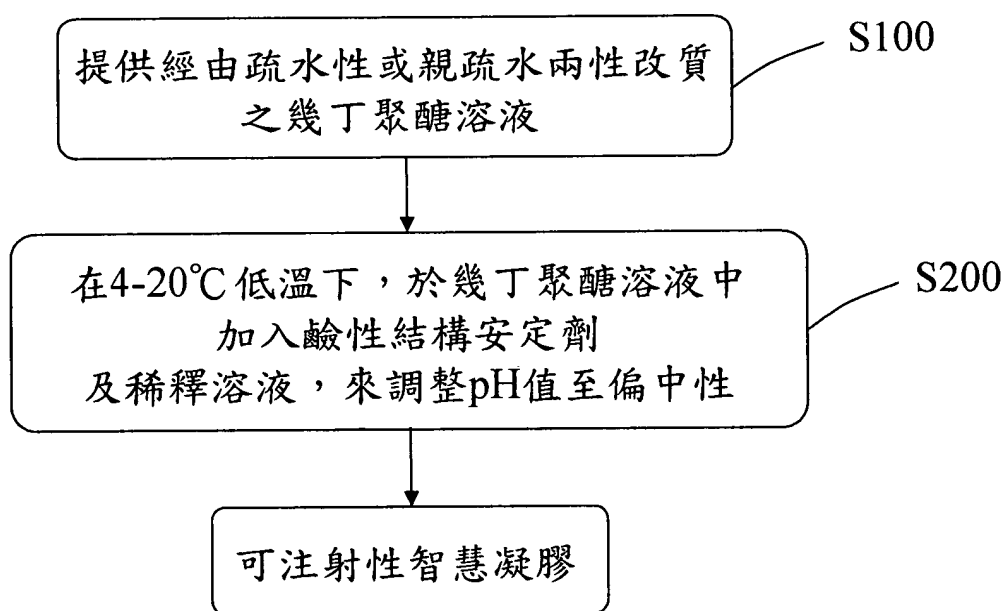
二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸或一溴一氯乙酸。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係以炭數 2-12 長炭鏈之酸酐進行疏水性改質，且該酸酐係乙酸酐或己酸酐。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該磁性奈米膠囊係以含氧化鐵之核心包覆該藥物分子，並在該核心外層覆上 (coating) 一外殼，該外殼係為二氧化矽或甲殼素，該核心係為氧化鐵和聚乙烯醇之複合結構，該藥物分子係為抗癌藥物 (anti-cancer drugs)、多肽 (peptides) 或蛋白質 (proteins)。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該磁性奈米膠囊之直徑為 50-200 奈米 (nm)。
9. 一種可注射性智慧凝膠，其係藉由申請專利範圍第 1 項所述之方法所製備。
10. 一種可注射性智慧凝膠之製備方法，其步驟包含：
 - 提供一經由疏水性或親疏水兩性改質之 0.1-10% (w/v) 的幾丁聚醣溶液；
 - 於該幾丁聚醣溶液中加入 0.1-10% (w/v) 的高分子電解液及 80-99.5% (w/v) 的稀釋溶液，來調整 pH 值為 5~9，並形成一偏中性之幾丁聚醣溶膠 (sol)；
 - 將該幾丁聚醣溶膠和一載有藥物分子的磁性奈米膠囊 (nanocapsule) 混合；以及
 - 於該幾丁聚醣溶膠中加入鈣離子 (Ca^{2+}) 或調成酸性溶液，即形成一固狀之幾丁聚醣凝膠 (gel)。

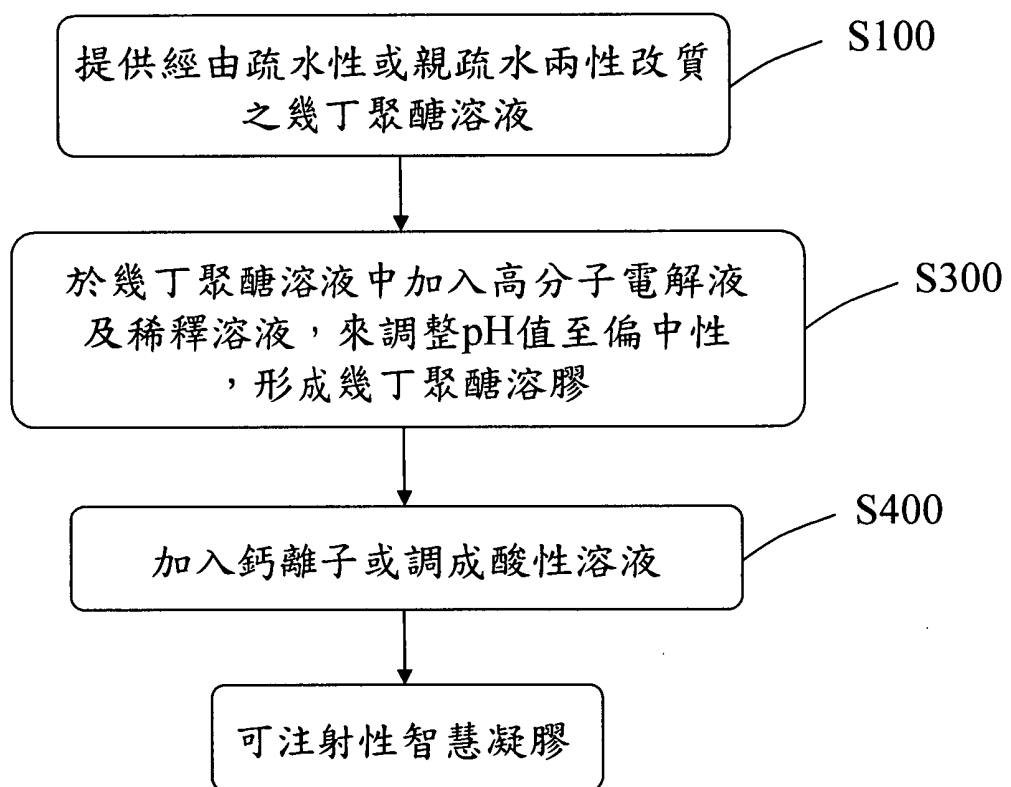
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該高分子電解液係為褐藻酸鹽。
12. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該調整 pH 值之步驟中，更包含加入水或水與油類之混合物作為溶劑，且該油類為二甲基亞砜（DMSO）、乙醇（alcohol）、乙二醇（glycol）或甘油（glycerin）。
13. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係由分子量為 50kDa~250kDa、去乙酰化 95% 之幾丁聚醣粉末所製成。
14. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係以鹵乙酸類進行親水性改質，且該鹵乙酸類係一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸或一溴一氯乙酸。
15. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該幾丁聚醣溶液係以炭數 2-12 長炭鏈之酸酐進行疏水性改質，且該酸酐係乙酸酐或己酸酐。
16. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該磁性奈米膠囊係以含氧化鐵之核心包覆該藥物分子，並在該核心外層覆上（coating）一外殼，該外殼係為二氧化矽或甲殼素，該核心係為氧化鐵和聚乙烯醇之複合結構，該藥物分子係為抗癌藥物（anti-cancer drugs）、多肽（peptides）或蛋白質（proteins）。
17. 如申請專利範圍第 10 項所述之可注射性智慧凝膠之製備方法，其中該磁性奈米膠囊之直徑為 50-200 奈米（nm）。

18. 一種可注射性智慧凝膠，其係藉由申請專利範圍第 10 項所述之方法所製備。

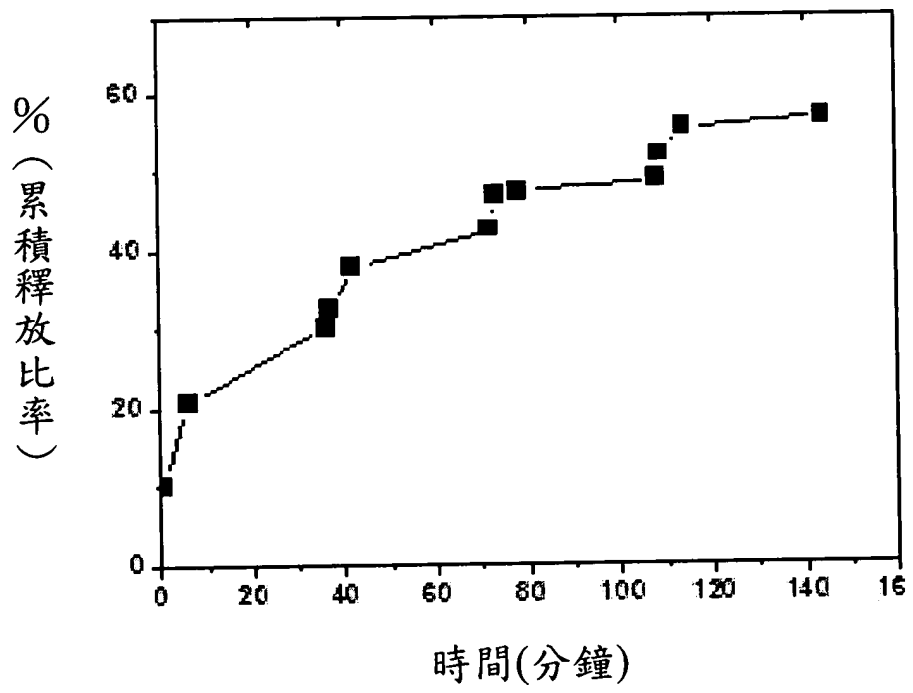
八、圖式：



第1圖



第2圖



第3圖