



(21) 申請案號：104124706

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 30 日

(51) Int. Cl. :

*A61K47/36 (2006.01)**A61P35/00 (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：黃唯婷 HUANG, WEI TING (TW)；李翊綺 LEE, YI CHI (TW)；劉典謨 LIU, DEAN MO (TW)

(74) 代理人：陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 22 頁

(54) 名稱

藥物組成物及其製法

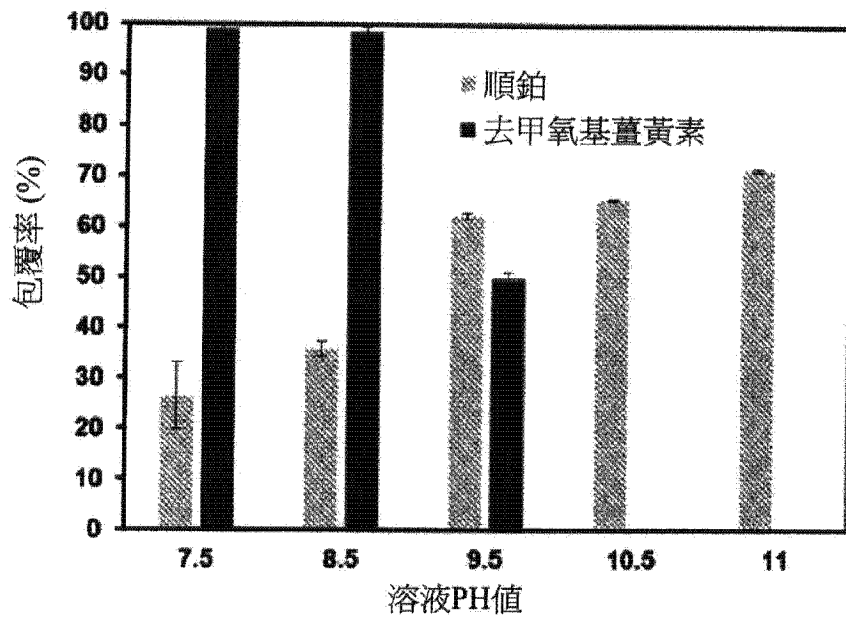
DRUG COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

(57) 摘要

一種藥物組成物之製法，係包括：將雙性幾丁聚醣衍生物、至少一種疏水性藥物、至少一種親水性藥物分散於溶劑中，以形成混合溶液，其中，該雙性幾丁聚醣衍生物係經複數親水基和複數疏水基改質，且調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍；以及攪拌該混合溶液至少 12 小時後，待該混合溶液的 pH 介於 6 至 7 時，收取該藥物組成物，俾藉由一鍋合成法同時包覆親水性及疏水性藥物，並且以一鍋合成法進行蛋白質修飾以提供一多功能性之藥物組成物。

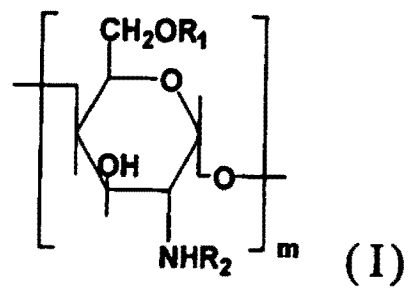
The present invention provides a one-pot synthesis method for preparing a drug composition encapsulating hydrophobic drug(s), hydrophilic drug(s), and modifying protein in the same environment, the method comprises steps of suspending an amphiphilic chitosan derivative, at least one hydrophobic drug (s), at least one hydrophilic drug(s) into a solvent to form a mixture in a condition that the pH value of the mixture is in a range without precipitating from the hydrophilic drug(s) and the hydrophobic drug(s), wherein the amphiphilic chitosan derivative is modified by hydrophilic group(s) and hydrophobic group(s); and after at least 12 hours, receiving the drug composition until pH value of the mixture is between pH 6 to 7. In the same reactor, the hydrophilic drug(s) and the hydrophobic drug (s) are encapsulated by one-pot synthesis and the protein could be modified on the amphiphilic chitosan nanoparticles. The present invention further provides a drug composition.

指定代表圖：



第1圖

特徵化學式：



發明摘要

※申請案號：104124706

※申請日：104.7.30

※IPC分類：A61K47/36(2006.01)

A61P35/00(2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

藥物組成物及其製法

DRUG COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING
THEREOF

【中文】

一種藥物組成物之製法，係包括：將雙性幾丁聚醣衍生物、至少一種疏水性藥物、至少一種親水性藥物分散於溶劑中，以形成混合溶液，其中，該雙性幾丁聚醣衍生物係經複數親水基和複數疏水基改質，且調配該混合溶液的pH在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍；以及攪拌該混合溶液至少12小時後，待該混合溶液的pH介於6至7時，收取該藥物組成物，俾藉由一鍋合成法同時包覆親水性及疏水性藥物，並且以一鍋合成法進行蛋白質修飾以提供一多功能性之藥物組成物。

【英文】

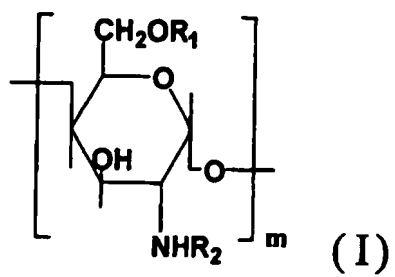
The present invention provides a one-pot synthesis method for preparing a drug composition encapsulating hydrophobic drug(s), hydrophilic drug(s), and modifying protein in the same environment, the method comprises steps of suspending an amphiphilic chitosan derivative, at least one hydrophobic drug(s), at least one hydrophilic drug(s) into a solvent to form a mixture in a condition that the pH value of the mixture is in a range without precipitating from the hydrophilic drug(s) and the hydrophobic drug(s), wherein the amphiphilic chitosan derivative is modified by hydrophilic group(s) and hydrophobic group(s); and after at least 12 hours, receiving the drug composition until pH value of the mixture is between pH 6 to 7. In the same reactor, the hydrophilic drug(s) and the hydrophobic drug (s) are encapsulated by one-pot synthesis and the protein could be modified on the amphiphilic chitosan nanoparticles. The present invention further provides a drug composition.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藥物組成物及其製法

DRUG COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING
THEREOF

【技術領域】

本發明係關於一種藥物組成物及其製法，尤其是關於一種以雙性幾丁聚醣包覆疏水性藥物及親水性藥物的藥物組成物及其製法。

【先前技術】

幾丁質(chitin)在自然界中分佈很廣，除了存在於甲殼類動物(如蝦、蟹、昆蟲的外殼)之外，還包括了微生物界(細菌的細胞壁或菇類)及植物界的藻類等。幾丁聚醣(chitosan)[聚(β -1,4-葡萄糖胺)][poly(β -1,4-glucosamine)]又稱殼醣素，是由幾丁質經由不同程度的脫乙酰基反應而得的非均一性聚合體。幾丁聚醣為 N-乙酰葡萄糖胺與 N-葡萄糖胺為結構單元之共聚合體，而 N-葡萄糖胺結構單元在聚合體中之含量通常高於 60%以上。由於幾丁聚醣良好的生物相容性(biocompatibility)、無毒性、可生物體內分解(溶菌酶)、價格便宜以及生產原料不虞匱乏等優點，使得幾丁聚醣成為近年來高分子生醫材料中頗受重視的材料。

在習知藥物載體包覆技術中，皆以多殼層的方式包覆兩種以上的抗癌藥物(例如，親水性藥物及疏水性藥物)以

形成奈米粒子，或在此奈米粒子上連結具專一性辨識的抗體/蛋白質/胜肽/多醣類，或加入可以顯影的物質，使該奈米粒子在癌症治療上具有多功能。然而，以多殼層的方式包覆兩種藥物容易產生藥物滲漏、包覆率不佳、製程繁複等問題。另外，如欲以高分子自組裝方式包覆藥物，則難以同時包覆親水性與疏水性的藥物。

因此，如何解決習知之奈米粒子包覆多種藥物需要多個步驟及多種環境的製程問題，提供一個於單一步驟同時包覆親水性與疏水性藥物，以製備載藥粒子，實為一重要課題。

【發明內容】

本發明提供一種藥物組成物之製法，係包括：將雙性幾丁聚醣衍生物、至少一種疏水性藥物、至少一種親水性藥物分散於溶劑中，以形成混合溶液，其中，該雙性幾丁聚醣衍生物係經複數親水基和複數疏水基改質，且調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍；以及攪拌該混合溶液至少 12 小時後，待該混合溶液的 pH 介於 6 至 7 時，收取該藥物組成物。

本發明進一步提供一種藥物組成物，係包括：雙性幾丁聚醣衍生物，係經複數親水基和複數疏水基改質；至少一種親水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且該至少一種親水性藥物係藉由靜電力吸引該複數親水基；以及至少一種疏水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且集中於該複數疏水基之間。

由上可知，本發明使用具有高度生物相容性的雙性幾丁聚醣高分子作為基底，藉由調整該雙性幾丁聚醣高分子自組裝的溶液環境，達到同時包覆一種或多種相同/不同親疏水性的藥物的目的，並且透過交聯劑將抗體等具有專一性辨識的標靶物質修飾在該藥物粒子的表面，或可以在包覆藥物的同時，包覆具有顯影效果的化合物，使該奈米粒子成為有辨識，顯影及治療等多功能的醫療平台，有效毒殺癌症細胞。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示在不同 pH (pH 7.5、pH 8.5、pH 9.5、pH 10.5 及 pH 11) 溶液下之包覆雙藥之奈米粒子的順鉑 (CDDP) 及去氧甲基薑黃素 (DMC) 包覆率；

第 2 圖顯示在不同 pH (pH 8、pH 8.5 及 pH 9) 溶液下之包覆雙藥之奈米粒子的順鉑及去氧甲基薑黃素包覆率；

第 3 圖顯示包覆雙藥之奈米粒子之穿透式電子顯微鏡圖；

第 4 圖顯示以自由態 DMC-CDDP 組合、CHC/DMC-CDDP 奈米粒子以及 CHC/DMC-CDDP/抗-CD133 奈米粒子三種不同藥物/載體組合對細胞存活率的影響；以及

第 5 圖顯示以 CHC/DMC-CDDP 奈米粒子以及 CHC/DMC-CDDP/抗-CD133 奈米粒子對細胞存活率的影響，其中，X 軸係顯示奈米粒子中之 DMC 及 CDDP 含量。

【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，熟習此專業之人士可由本說明書所揭示之內容輕易地瞭解本發明之優點及功效。本發明亦可藉由其它不同之實施方式加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦可基於不同觀點與應用，在不悖離本發明所揭示之精神下賦予不同之修飾與變更。

於本說明書中，術語「一鍋合成法(one-pot synthesis)」意指在一個自組裝反應中，使反應物(例如：雙性幾丁聚醣)包覆親水性與疏水性藥物，以提高反應效率，此法可以避免冗長的分離和純化後處理過程，從而節省時間與資源並且提高收率。

本發明提供一種藥物組成物之製法，係包括：將雙性幾丁聚醣衍生物、至少一種疏水性藥物、至少一種親水性藥物分散於例如水之溶劑中，以形成混合溶液，其中，該雙性幾丁聚醣衍生物係經複數親水基和複數疏水基改質，且調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍；以及攪拌該混合溶液 12 小時後，且待該混合溶液的 pH 介於 6 至 7 時，收取該藥物組成物。

根據本發明之一具體實施例，係攪拌該混合溶液 12 至 24 小時。

根據本發明之一具體實施例，本發明製法中，雙性幾丁聚醣衍生物之重量百分比範圍為 0.01 wt% 至 2 wt%，所使用之疏水性藥物之濃度範圍為大於 0 至 3 mM，所使用之親水性藥物之濃度範圍為大於 0 至 3 mM。

幾丁聚醣之羥基(-OH)及胺基(-NH₂)官能基是一個相當容易進行修飾的區塊。通常，係以幾丁聚醣為骨架(backbone)，將其羥基端修飾成具有親水性，將其胺基端修飾成具有疏水性。由於修飾改質的技術係為習知，故不再贅述其改質方法。

於前述製法之一實施例中，係調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及疏水性藥物不沉澱的範圍。通常，係令該混合溶液微鹼性，具體而言，藉由添加鹼性水溶液，亦即添加 pH 在 8 以上之鹼性水溶液，例如，pH 在 8.5 至 12.5，其中，以 pH 在 9 至 10 的範圍為佳，以調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍。

於前述製法之一實施例中，係先將疏水性藥物加入雙性幾丁聚醣衍生物之水溶液，再加入鹼性水溶液，最後加入親水性藥物，以調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍，其中，該鹼性水溶液 pH 在 8.5 至 12.5 的範圍，以 pH 在 9.0 至 10.0 的範圍為佳。

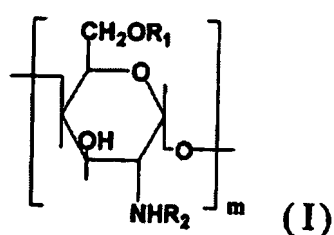
調配該混合溶液在鹼性下，或添加鹼可使該雙性幾丁聚醣衍生物結構上之親水基上之 H⁺游離出，而該雙性幾丁聚醣衍生物結構上之親水基，例如，COO⁻會因靜電力吸引而連結帶正電荷之藥物，例如親水性藥物順鉑，同時，因該靜電力吸引親水性藥物，相對地，則由該雙性幾丁聚醣衍生物結構上之疏水基，例如，己醯基團包覆如去甲氧基薑黃素之疏水性藥物；最後，根據此自組裝反應形成複數粒子形式之藥物組成物。

在包覆藥物完成後，整體溶液的 pH 值為 6 至 7，較佳為 pH 6.7，所製備之藥物載體粒子為中性，不須額外進行中和反應或純化步驟即可使用。根據本發明之一具體實施例，該藥物組成物係為複數粒子。此外，本發明之製法復可包括使用交聯劑連接標靶物質於該複數粒子表面。在非限制性實例中，該標靶物質係可選自抗體、胜肽及蛋白質所組成群組之至少一者。

於一具體實施例中，該交聯劑係可選自下列所組成群組之至少一種化合物：1-乙基-(3-二甲基胺基丙基)碳醯二亞胺(EDC)及羥基琥珀亞胺。

根據本發明製法之一具體實施例，復包括使顯影化合物分散於該溶液中，而該顯影化合物係螢光化合物或有機金屬顯影劑。

根據本發明之一具體實施例，該雙性幾丁聚醣衍生物係具有下式(I)結構之複數重複單元：

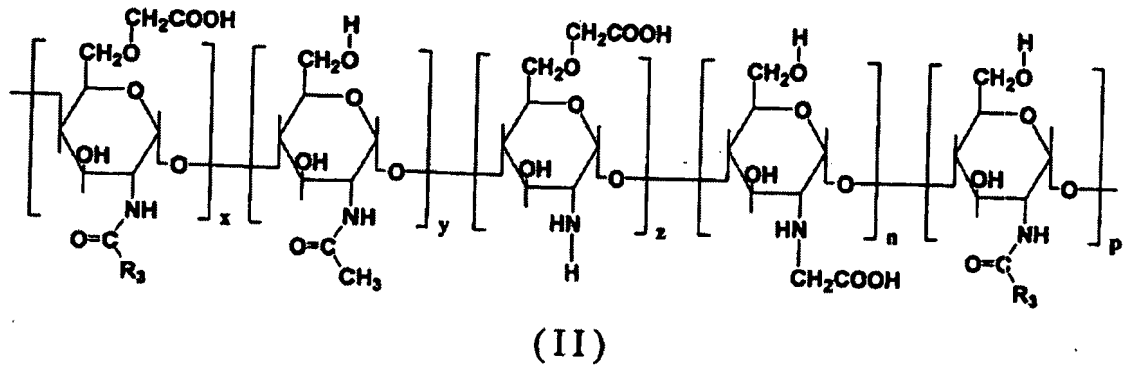


其中， R_1 各自獨立為氫、C1 至 C4 烷基或 C1 至 C6 羧基， R_2 各自獨立為氫、C1 至 C12 烷基、C1 至 C6 羧基或 C2 至 C12 醯基，且 m 為介於 100 至 2000 間之整數。

其中，具有 R_1 選自 C1 至 C4 烷基及 C1 至 C6 羧基的重複單元數量為 20 至 2000；具有 R_2 選自 C1 至 C12 烷基、C1 至 C6 羧基或 C2 至 C12 醯基的重複單元數量為 20 至

2000。

根據本發明之一具體實施例，本發明所使用之幾丁聚醣衍生物係為如下式(II)所示：



其中， R_3 係各自獨立為 C5~C11 烷基，且 x 、 y 、 z 、 n 、及 p 係各自獨立為介於 20 至 2000 之整數。

根據本發明之一具體實施例，本發明所使用之疏水性藥物係選自，但不限於，下列所組成群組之至少一者：紫杉醇(Taxol)、喜樹鹼(Camptothecin)、去甲氧基薑黃素(Demethoxycurcumin, DMC)、托普樂肯(Topotecan)、環孢靈素(Cyclosporine A)、泛艾黴素(Epirubicin) 及雷帕霉素(Rapamycin)。

根據本發明之一具體實施例，本發明所使用之親水性藥物係選自，但不限於，下列所組成群組之至少一者：順鉑(Cisplatin, CDDP)、阿黴素(Doxorubicin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奈達鉑(Nedaplatin) 及賽特鉑(Satraplatin)。

本發明復提供一種藥物組成物，係包括：雙性幾丁聚醣衍生物，係經複數親水基和複數疏水基改質；至少一種親水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且該至

少一種親水性藥物係藉由靜電力吸引該複數親水基；以及至少一種疏水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且集中於該複數疏水基之間。

根據本發明之一具體實施例，該藥物組成物係為複數粒子。根據本發明之另一具體實施例，該複數粒子之粒徑大小係於 50 nm 至 300 nm 範圍內。

根據本發明之一具體實施例，本發明之藥物組成物係用於抑制癌細胞生長，其中，係用於抑制非小細胞肺癌細胞、卵巢癌細胞、睪丸癌細胞、膀胱癌細胞、子宮頸癌細胞及肺癌細胞所組成群組之至少一種癌細胞生長。

根據本發明之一具體實施例，本發明之藥物組成物可使用冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥的方式去除溶劑及水分。

本發明將以下述實施例來作進一步說明，但應了解到該等實施例僅為例示說明之用，而不應被解釋為限制本發明的實施。

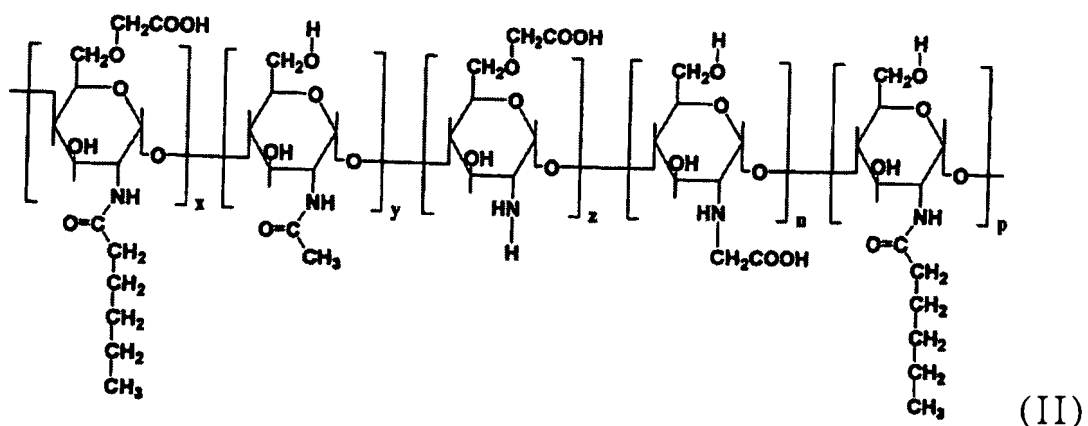
實施例

實施例 1：製備疏水性己醯基修飾及親水性羧甲酸修飾之雙性幾丁聚醣衍生物

首先，於室溫下將 5 克(g)幾丁聚醣($M_w=215,000$ g/mol，去乙醯度為 80 至 90%，係購自 Adrich-Sigma)懸浮於異丙醇(50 毫升(mL))中，並攪拌 30 分鐘。將所得之懸浮液緩慢地與氫氧化鈉水溶液(12.5 mL)混合得一混合溶

液，且藉由調整混合溶液中氫氧化鈉濃度可控制親水性官能基之嫁接量。在此，混合溶液中含有 13.3 M 之氫氧化鈉。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修飾之幾丁聚醣(carboxymethyl-modified chitosan)，並乾燥之。

取 2 g 乾燥之親水性羧甲酸修飾之幾丁聚醣溶解於純水(50 mL)中，並攪拌 24 小時。接著，將所得之溶液與甲醇(50 mL)混合，再添加 0.2 M 之己酸酐得一反應溶液。於室溫下反應 20 小時後，收集反應溶液並以乙醇水溶液(25% v/v)透析 24 小時，乾燥後收集產物可得到疏水性己醯基修飾及親水性羧甲酸修飾雙性之雙性幾丁聚醣衍生物，其結構如下式(II)所示。同時，利用 ^1H NMR 光譜及 N 含量之元素分析，以確認幾丁聚醣衍生物中取代基之位置及己醯基嫁接量。於本實施例中，己醯基嫁接量為 13%。



實施例 2 利用雙性幾丁聚醣衍生物包覆藥物

秤取 0.5 毫克(mg)之實施例 1 所製備之雙性幾丁聚醣粉末，加入 200 微升(μL) 0.1%的去氧甲基薑黃素(溶於甲

醇)，利用震盪器稍做混合後，加入 540 μ L 的二次水，再加入 60 μ L 之 pH 10.5 的二次水，最後加入 200 μ L 之 0.1% 的順鉑(cisplatin)(溶於水)，攪拌 12 個小時以製備包覆雙藥(包含去氧甲基薑黃素以及順鉑)之奈米粒子。

實施例 3 包覆雙藥之奈米粒子的包覆率測試

將合成好之包覆雙藥之奈米粒子放入濃縮離心管中，以轉速 4000 rpm 離心 30 分鐘。

(1). 順鉑包覆率

將濃縮離心管下清液稀釋 20 倍，與 0.14 % 鄰苯二胺的二甲基甲醯胺溶液以 1 : 1 的比例混合，以攝氏 100°C 加熱 30 分鐘後，放入 -20°C 冰箱 10 分鐘進行冷卻，最後將溶液以 UV-可見光檢測波長 705 nm 處的峰值，換算後得知未包覆的順鉑含量，進而得知順鉑包覆率。

(2). 去氧甲基薑黃素包覆率測試

將濃縮離心管濾膜上的奈米粒子以二次水回溶，將此溶液和甲醇以 1 : 1 的比例混合，利用 HPLC 進行分析。在流速 1 mL/min 下利用 C18 做為固定相，乙腈和 0.3%FA(50:50, v/v)做為流動相，在波長為 425 nm 的條件下進行檢測，並且換算去氧甲基薑黃素的濃度來得知包藥率。

如第 1 圖所示，其結果顯示當混合有雙性幾丁聚醣衍生物、親水性藥物及該疏水性藥物的水溶液的 pH 值越高，增加順鉑的包覆率，但去氧甲基薑黃素的包覆率則隨 pH 值越高，包覆率則降低。由於去氧甲基薑黃素在鹼性環境

下容易失去藥物活性而沉澱，因此，將水溶液的 pH 值調配在 pH 8.0 至 9.0 之間為佳。

如第 2 圖所示，其結果顯示當水溶液的 pH 值在 9.0 時有最佳的雙藥包覆率，並且測量在包覆完成後整個溶液的 pH 值為 6.7。

實施例 4 連結抗體於包覆雙藥之奈米粒子

將適量抗體(抗-CD133)與 0.01% 50 μ L 交聯劑(EDC)加入上述包覆雙藥之奈米粒子溶液中，攪拌五小時，將抗體連結至上述包覆雙藥之奈米粒子表面上，所製備完成之包覆雙藥之奈米粒子的直徑為 190 nm。如下表 1 所示為雙性幾丁聚醣奈米粒子(以下簡稱 CHC)、包覆雙藥之奈米粒子(以下簡稱 CHC/DMC-CDDP)以及連接抗體之包覆雙藥之奈米粒子(以下簡稱 CHC/DMC-CDDP-抗體)的直徑大小以及表面電位(zeta potential)。

如第 3 圖所示，進一步以穿透式電子顯微鏡觀察連接抗體之包覆雙藥之奈米粒子。

表 1 本發明之各種奈米粒子的直徑及表面電位

樣品名稱	直徑(nm)	表面電位(mV)
CHC	55±2.3	-22.5±0.91
CHC/DMC-CDDP	140±7.3	-13.0±3.5
CHC/DMC-CDDP- 抗體	190±6.1	-5.1±0.6

實施例 5 以本發明之 CHC/DMC-CDDP 以及 CHC/DMC-CDDP-抗體之奈米粒子毒殺癌細胞之細胞存活率試驗

培養肺癌幹細胞(A549-ON)於 24 孔盤，每孔有 1×10^5 個細胞，並將配置好不同劑量的自由態 DMC-CDDP 組合 (free drug)(第 4 圖中由左至右之劑量為：3.25-75 g/mL、7.5-150 g/mL、7.5-300 g/mL、15-300 g/mL 及 20-600 g/mL)、CHC/DMC-CDDP 奈米粒子(第 4 圖中由左至右之劑量為：1.25-95 g/mL、3-125 g/mL、5-200 g/mL、6-250 g/mL 及 9-265 g/mL)及 CHC/DMC-CDDP/抗-CD133 奈米粒子(第 4 圖中由左至右之劑量為：1.25-95 g/mL、3-125 g/mL、5-200 g/mL、6-250 g/mL 及 9-265 g/mL)給予肺癌幹細胞並培養 24 小時之後，以 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四氮唑(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)，以下簡稱 MTT)分析細胞存活率。第 4 圖為三種不同藥物/載體組合對細胞存活率的影響，如第 4 圖所示，Y 軸為組合指數(combination index，以下簡稱 CI)，當該 CI 值小於 1 時，代表有協同效應；Fa 代表細胞死亡率，當數值越接近 1 時代表細胞死亡率越高，可以達到更好的毒殺癌細胞效果。由第 4 圖可知，沒有經過 CHC 包覆的藥物(亦即自由態 DMC-CDDP 組合)並沒有協同效應，無法同時使用雙藥來提升毒殺癌細胞的效果；再經由 CHC 包覆的雙藥，明顯在部分劑量(CHC/DMC-CDDP: 6-250 g/mL 及 9-265 g/mL；CHC/DMC-CDDP/抗-CD133:5-200 g/mL、6-250

g/mL 及 9-265 g/mL) 上有雙藥協同效應出現，並且提供好的毒殺癌細胞效果。第 5 圖為以 CHC/DMC-CDDP 奈米粒子以及 CHC/DMC-CDDP/抗-CD133 奈米粒子對細胞存活率的影響，亦即，以 CHC 包覆雙藥有接上/未接上抗體奈米粒子毒殺肺癌幹細胞的效果；由第 5 圖可知，以 CHC/DMC-CDDP/抗-CD133 奈米粒子(嫁接上抗體)可以有效地降低肺癌幹細胞存活率。

上述實施例僅例示性說明本發明之原理及其功效，而非用於限制本發明。任何熟習此項專業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，舉凡所屬技術領域中具有此項專業知識者，在未脫離本發明所揭示之精神與技術原理下所完成之一切等效修飾或改變，仍應由後述之申請專利範圍所涵蓋。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種藥物組成物之製法，係包括：

將雙性幾丁聚醣衍生物、至少一種疏水性藥物、至少一種親水性藥物分散於溶劑中，以形成混合溶液，其中，該雙性幾丁聚醣衍生物係經複數親水基和複數疏水基改質，且調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍；以及

攪拌該混合溶液至少 12 小時後，待該混合溶液的 pH 介於 6 至 7 時，收取該藥物組成物。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，藉由添加 pH 在 8.5 至 12.5 之水溶液以調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之製法，其中，藉由添加 pH 在 9.0 至 10.0 之水溶液以調配該混合溶液的 pH 在該親水性藥物及該疏水性藥物不沉澱的範圍。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之製法，其中，該藥物組成物係為複數粒子。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述之製法，復包括使用交聯劑連接標靶物質於該複數粒子表面。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之製法，其中，該標靶物質係選自抗體、胜肽及蛋白質所組成群組之至少一者。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之製法，復包括使顯影化合物分散於該溶液中。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之製法，其中，該顯影化

合物係螢光化合物或有機金屬顯影劑。

9. 一種藥物組成物，包含：

雙性幾丁聚醣衍生物，係經複數親水基和複數疏水基改質；

至少一種親水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且該至少一種親水性藥物係藉由靜電力吸引該複數親水基；以及

至少一種疏水性藥物，係包埋於該雙性幾丁聚醣衍生物中，且集中於該複數疏水基之間。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之藥物組成物，其中，該藥物組成物係為複數粒子。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之藥物組成物，其中，該複數粒子之粒徑大小係於 50 nm 至 300 nm 範圍。

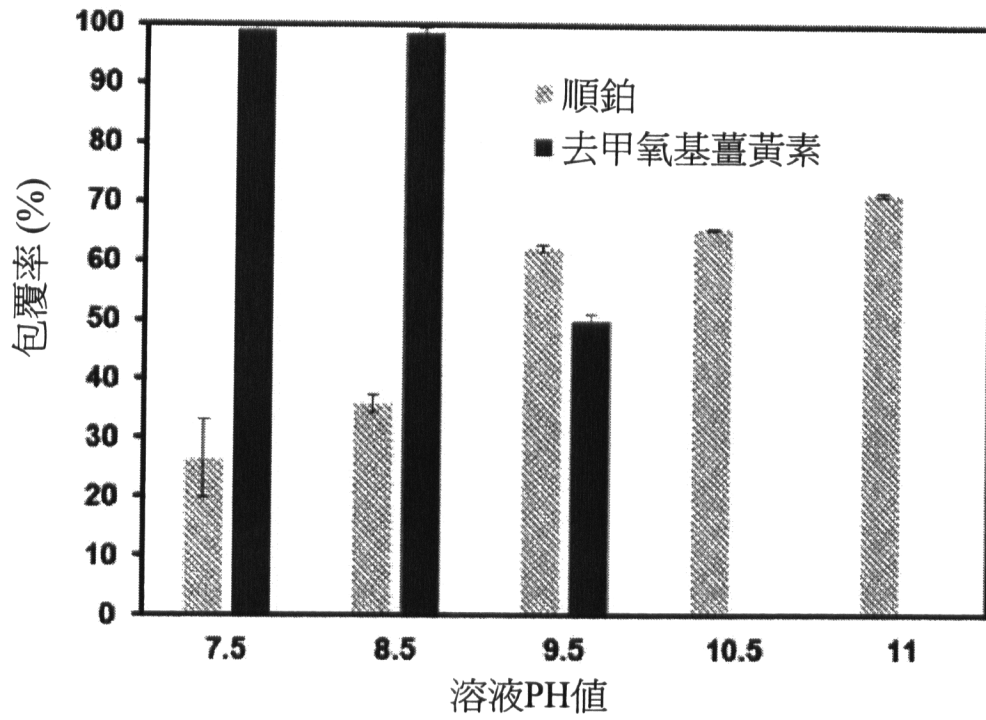
12. 如申請專利範圍第 10 項所述之藥物組成物，復包括交聯劑及藉由交聯劑連接於該複數粒子表面之標靶物質。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之藥物組成物，該標靶物質係選自抗體、胜肽及蛋白質所組成群組之至少一者。

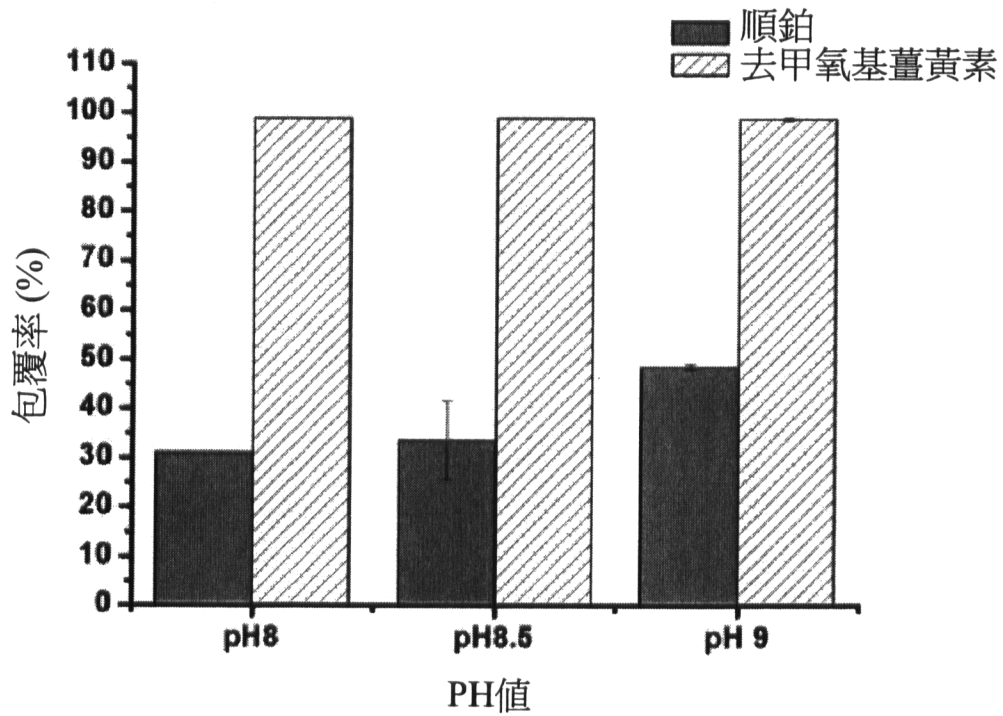
14. 如申請專利範圍第 9 項所述之藥物組成物，其係用於抑制癌細胞生長。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之藥物組成物，其係用於抑制非小細胞肺癌細胞、卵巢癌細胞、睪丸癌細胞、膀胱癌細胞、子宮頸癌細胞及肺癌細胞所組成群組之至少一種癌細胞生長。

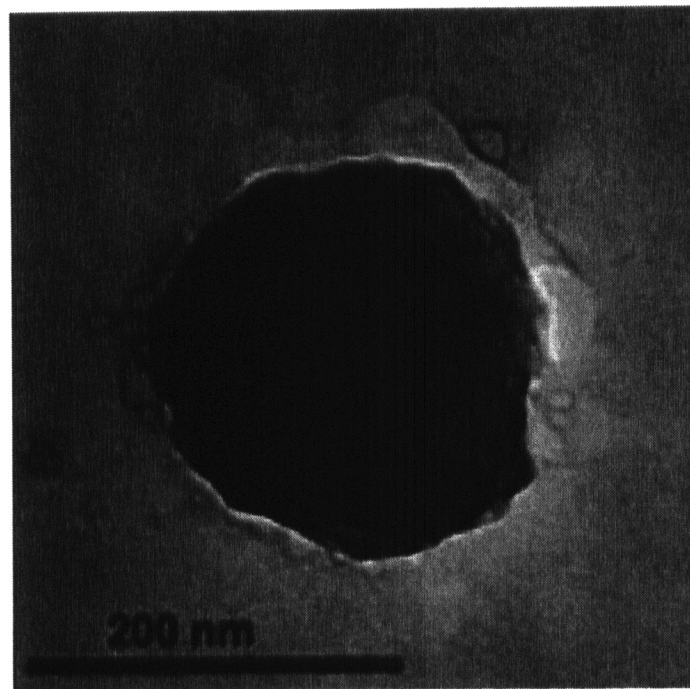
圖式



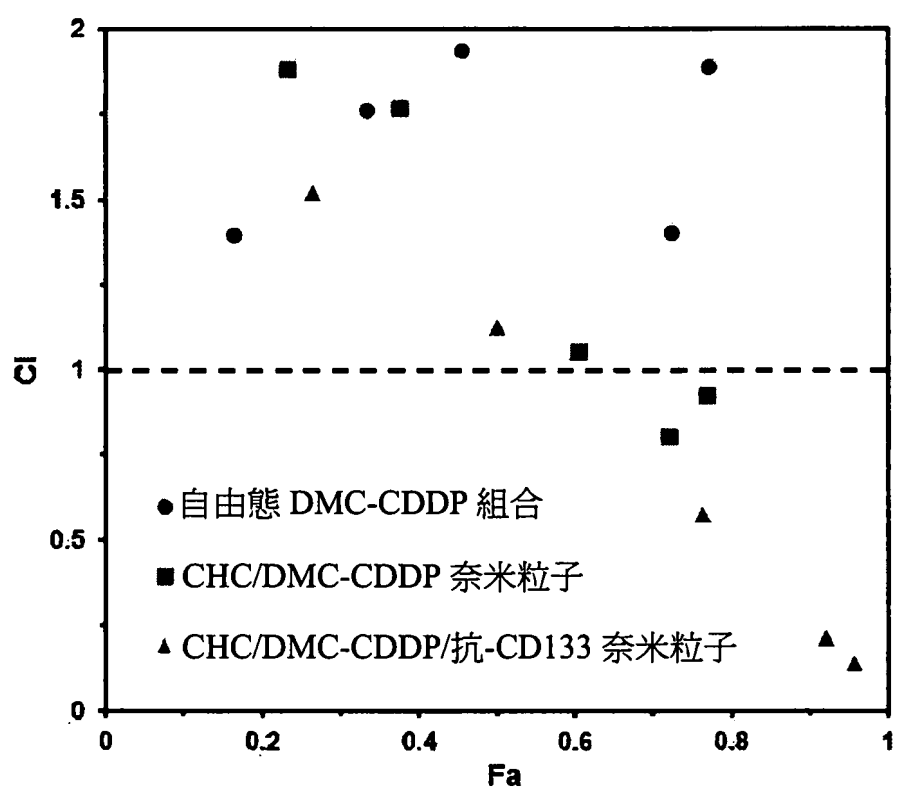
第1圖



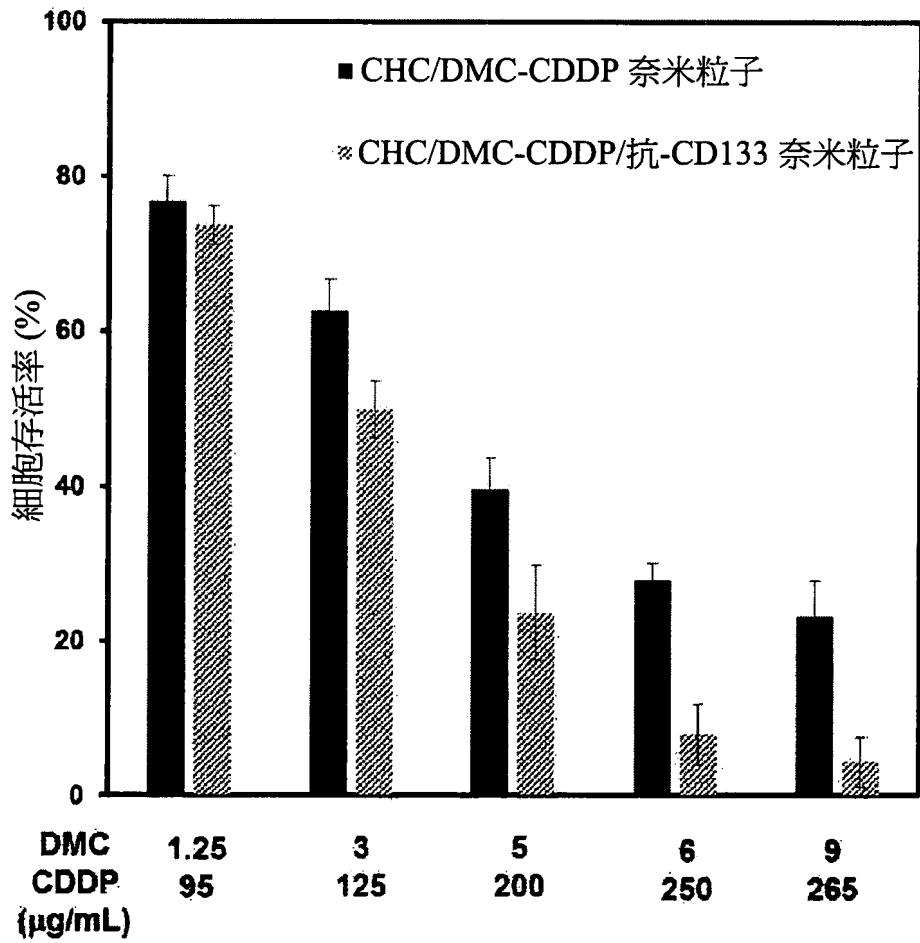
第2圖



第3圖



第4圖



第5圖

