



(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 201711674 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：105115869

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K9/00 (2006.01)**A61K31/04 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/08 (2006.01)**A61K47/16 (2006.01)**A61K47/20 (2006.01)**A61K47/30 (2006.01)**A61K47/42 (2006.01)**A61K49/16 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/05/20

美國

62/164,212

(71)申請人：國立成功大學(中華民國) NATIONAL CHENG KUNG UNIVERSITY (TW)

臺南市東區大學路 1 號

國立臺灣大學醫學院附設醫院(中華民國) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
HOSPITAL (TW)

臺北市中正區中山南路 7 號

國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市東區大學路 1001 號

(72)發明人：葉晨聖 YEH, CHEN SHENG (TW)；李偉鵬 LI, WEI PENG (TW)；廖奕翰 LIAU, IAN (TW)；張維典 CHANG, WEI TIEN (TW)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：26 共 53 頁

(54)名稱

載體及其用途

CARRIERS AND USES THEREOF

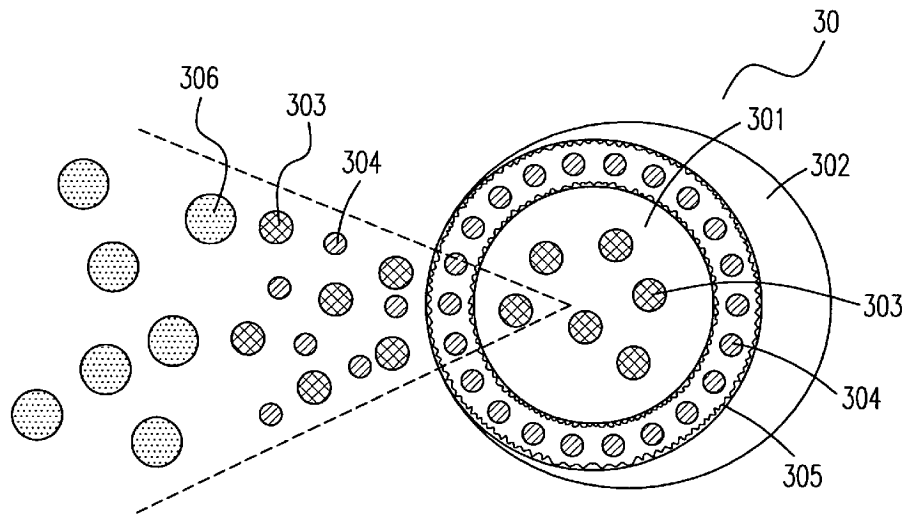
(57)摘要

一種載體之用途，其係用於製備治療癌症之藥物，其中該載體包含：親水性內核，包含過氧化氫；以及疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含金屬離子提供者及高分子化合物，其中：當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬離子提供者所提供之金屬離子產生芬頓反應而生成反應性含氧物種。另一種載體之用途，其係用於製備治療心血管疾病之藥物，其中該載體包含：親水性內核，包含 S-亞硝基硫醇；疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含催化劑，其中：當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，會產生催化反應而生成一氧化氮。

Use of a carrier is provided. The use is for the preparation of a drug for treating a cancer. The carrier comprises an aqueous phase inner core including a hydrogen peroxide (H₂O₂); and an oil phase outer shell layer covering the aqueous phase inner core. The oil phase outer shell layer includes a metal ion provider and a polymer compound, wherein when the hydrogen peroxide contacts the metal ion provider, the hydrogen peroxide and a metal ion provided by the metal ion provider produce a Fenton reaction and generate a reactive oxygen species (ROS). In addition, use of another carrier is provided. The use is for the preparation of a drug for treating the cardiovascular diseases. The carrier comprises an aqueous phase inner core including

指定代表圖：

406 · · · 功能產物



第四圖

201711674

發明摘要

※ 申請案號：105115869

※ 申請日：105.5.20

※IPC 分類：

A61K 9/00, 31/64 (2006.01)

A61K 47/02, 47/08, 47/16 (2006.01)

47/30, 47/30, 47/42 (2006.01)

A61K 49/16 (2006.01)

A61P 9/00, 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

載體及其用途

Carriers and Uses Thereof

【中文】

一種載體之用途，其係用於製備治療癌症之藥物，其中該載體包含：親水性內核，包含過氧化氫；以及疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含金屬離子提供者及高分子化合物，其中：當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬離子提供者所提供之金屬離子產生芬頓反應而生成反應性含氧物種。另一種載體之用途，其係用於製備治療心血管疾病之藥物，其中該載體包含：親水性內核，包含 S-亞硝基硫醇；疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含催化劑，其中：當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，會產生催化反應而生成一氧化氮。

【英文】

Use of a carrier is provided. The use is for the preparation of a drug for treating a cancer. The carrier comprises an aqueous phase inner core including a hydrogen peroxide (H_2O_2); and an oil phase outer shell layer covering the aqueous phase inner core. The oil phase outer shell layer includes a metal ion provider and a polymer compound, wherein when the hydrogen peroxide contacts the metal ion provider, the hydrogen peroxide and a metal ion provided by the metal ion provider produce a Fenton reaction and generate a reactive oxygen species (ROS). In addition, use of another carrier is provided. The use is for the preparation of a drug for treating the cardiovascular diseases. The carrier comprises an aqueous phase inner core including the S-nitrosothiols (RSNO); and an oil phase outer shell layer covering the aqueous phase inner core. The oil phase outer shell layer includes a catalyst, wherein when the S-nitrosothiols contacts the catalyst, the S-nitrosothiols and the catalyst produce a catalytic reaction and generate a nitric oxide (NO).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（四）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

40 載體

401 親水性內核

402 疏水性外殼

403 物質

404 奈米粒子

405 兩性分子化合物

406 功能產物

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

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)

載體及其用途

Carriers and Uses Thereof

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種載體及其用途，尤指一種包含親水性內核及疏水性外殼之載體及其用途。

【先前技術】

【0002】 微米或奈米載體的最新進展在生命科學領域產生了許多前所未有的機會。特別是在發展各種具有廣泛的功能之微米或奈米載體方面有很大的突破。制定微米或奈米載體內在和外在的特性之能力進一步創造了微米或奈米載體在體內新穎的治療/診斷(治療診斷學)之應用，在此基礎上可以實現對人類疾病更佳地理解和治療。因此，如何制定微米或奈米載體內在和外在的特性，以將其有效的運用在疾病的診斷及治療上是現今生命科學領域之重要的課題。

【0003】 在疾病的診斷方面，由於成本低廉、使用安全、操作無痛、容易獲得以及非侵入性即時成像等特點，超音波(ultrasound, US)被廣泛用於疾病的診斷。超音波影像可藉由將微米或奈米載體做為超音波對比劑來增強，做為超音波對比劑之微米或奈米載體一般內部是充填全氟碳化物(perfluorocarbons)或氮。

【0004】 在疾病的治療方面，以癌症為例，近年來微米或奈米載體常被用以攜帶抗癌藥物至體內。然而，目前微米或奈米載體的作用僅僅是單

純的運送抗癌藥物，對於抗癌藥物之功效並無實質的助益。

【0005】 此外，心腦血管疾病是全球的頭號死因，先前的研究將這些重要疾病的高死亡率歸咎於缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)損傷。一氧化氮(nitric oxide, NO)，其為心腦血管系統中的關鍵媒介，由於具有血管舒張和抗細胞凋亡活性，被認為具有抑制I/R損傷的潛力。進一步來說，低濃度的NO可避免營養因子(trophic factor)撤出(withdrawal)、Fas、腫瘤壞死因子 α (TNF α)及脂多醣所誘導的細胞凋亡。其抗細胞凋亡機制可藉由表現保護性基因例如熱休克蛋白及B細胞淋巴瘤-2(Bcl-2)以及藉由半胱胺酸硫醇(cysteine thiol)亞硝基化(S-nitrosylation)直接抑制細胞凋亡蛋白酶家族蛋白酶(apoptotic caspase family proteases)來達到抗細胞凋亡的效果。然而，NO在心腦血管疾病的臨床應用主要限於急性心肌梗塞，部分是由於控制這種結構上簡單但化學上複雜的分子在體內多方面活動的困難。發展控制NO的劑量以及它在複雜的生理環境的作用時機、持續時間和位置之策略至為必要，因為這樣的發展不僅可促進我們對NO治療活性的了解，還可擴展NO在其他重要的心腦血管疾病的臨床應用。

【發明內容】

【0006】 本發明之第一面向係提供一種載體之用途，其係用於製備治療一癌症之藥物，其中該載體包含：一親水性內核，包含一過氧化氫(H_2O_2)；以及一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬離子提供者及一高分子化合物，其中：當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬離子提供者所提供之一金屬離子產生一芬頓反應(Fenton reaction)而生成一反應性含氧物種(reactive oxygen species, ROS)。

【0007】 本發明之第二面向係提供一種載體之用途，其係用於製備治療一心血管疾病之藥物，其中該載體包含：一親水性內核，包含一S-亞硝基硫醇(S-nitrosothiols, RSNO)；一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一催化劑，其中：當該S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，會產生一催化反應而生成一一氧化氮(nitric oxide, NO)。

【0008】 本發明之第三面向係提供一種載體之用途，其係用於製備治療一疾病之藥物，其中該載體包含：一親水性內核，包含一化合物；以及一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：當該化合物與該金屬奈米粒子接觸時，會產生一化學反應而生成一功能產物。

本發明之第四面向係提供一種載體，包含：一親水性內核，包含一物質；一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：當該物質與該奈米粒子接觸而產生一化學反應時，將生成一功能產物。

【圖式簡單說明】

【0009】

第一圖顯示本發明第一實施例之載體。

第二圖顯示本發明第一實施例之載體。

第三圖顯示本發明第二實施例之載體。

第四圖顯示本發明第三實施例之載體。

第五圖顯示本發明第四實施例之載體。

第六圖(a)顯示本發明之四氧化三鐵(Fe_3O_4)-聚乳酸甘醇酸

(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)載體之低解析度穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(b)顯示本發明之 Fe_3O_4 -PLGA載體之高放大倍率穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(c)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體之低解析度穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(d)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體之高放大倍率穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(e)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體之低解析度穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(f)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體之高放大倍率穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(g)顯示本發明之注入200 μL 過氧化氫的 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體之穿透式電子顯微鏡影像。

第六圖(h)顯示本發明之注入400 μL 過氧化氫載體的 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA之穿透式電子顯微鏡影像。

第七圖(a)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體的比色試驗(colormetric test)之校正曲線。

第七圖(b)顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體的比色試驗之不同濃度過氧化氫的比較。

第八圖顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA及 Fe_3O_4 -PLGA載體的安全性評估。

第九圖顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體在磷酸鹽緩衝液(phosphate buffered saline, PBS) (pH 5)的穩定性評估。

第十圖顯示本發明之微超音波觸發的 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體崩解。

第十一圖顯示本發明之載體與 $\text{Ru}(\text{dpp})_3\text{Cl}_2$ 的反應。

第十二圖顯示本發明之載體在瓊脂凝膠模型之體外產生聲波性能。

第十三圖顯示本發明之 Fe_3O_4 奈米粒子和 H_2O_2 的反應。

第十四圖顯示本發明之 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體之超音波照射時間與反應性含氧物種產量的關係。

第十五圖顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體產生聲波性能之動物實驗的結果。

第十六圖(a)及第十六圖(b)顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體在使用和不使用磁鐵的情形下產生聲波性能之動物實驗的結果。

第十七圖顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體抗腫瘤效果之動物實驗的結果。

第十八圖顯示本發明之動物實驗中腫瘤照射超音波之熱重量分析結果。

第十九圖顯示本發明之 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體之毒性評估的結果。

第二十圖顯示本發明之S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)/GSNO/金(Au)-PLGA載體之產生NO的原理。

第二十一圖顯示本發明之GSNO與金奈米粒子反應中GSNO濃度與NO產量的關係。

第二十二圖顯示本發明之GSNO與金奈米粒子反應中金奈米粒子濃度與NO產量的關係。

第二十三圖顯示本發明之GSNO與硫化銅(Cu_{2-x}S)奈米粒子金奈米粒子反應中不同尺寸之金奈米粒子的反應活性。

第二十四圖顯示本發明之GSNO與硫化銅(Cu_{2-x}S)奈米粒子反應中GSNO濃度與NO產量的關係。

第二十五圖顯示本發明之GSNO與硫化銅(Cu_{2-x}S)奈米粒子反應中硫化銅奈米粒子濃度與NO產量的關係。

第二十六圖顯示本發明之 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體氧氣生成的情況。

【實施方式】

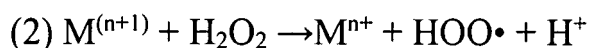
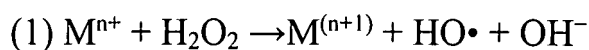
【0010】 有關本發明之技術內容、特點及功效，藉由以下較佳實施例的詳細說明將可清楚的呈現。

【0011】 請參閱第一圖，本發明第一實施例係提供一種載體10之用途，其係用於製備治療一癌症之藥物，其中該載體10包含：一親水性內核101，包含一過氧化氫(H_2O_2)103；以及一疏水性外殼102，包覆該親水性內核101，且包含一金屬離子提供者104及一高分子化合物105，其中：當該過氧化氫103與該金屬離子提供者104接觸時，該過氧化氫103、與該金屬離子提供者104所提供之一金屬離子產生一芬頓反應(Fenton reaction)而生成一反應性含氧物種(reactive oxygen species, ROS)106。

【0012】 該金屬離子提供者104可為包含 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^+ 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 或 Mo^{5+} 之金屬或金屬化合物奈米粒子，較佳為四氧化三鐵(Fe_3O_4)奈米粒子，但不限於此。該金屬或金屬化合物奈米粒子的尺寸可為1-30 nm，但不

限於此。該金屬離子可為 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^{+} 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 或 Mo^{5+} ，但不限於此。該高分子化合物105可為所有兩性的高分子化合物，例如聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)，但不限於此。PLGA具有高生物相容性及生物可分解性，為美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration, FDA)所認可本發明中所使用之PLGA的分子量與乳酸和甘醇酸的比例不受限制。

【0013】 芬頓反應的機制如下：



芬頓反應所生成的反應性含氧物種(ROS)是一群高反應性氧衍生的分子，包括超氧化物陰離子自由基($\cdot\text{O}_2^-$)、氫氧自由基($\cdot\text{OH}$)、單重態氧和過氧化氫(H_2O_2)等分子。

【0014】 該治療包含：將該藥物遞送至一標靶部位；在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該載體10之該疏水性外殼102，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；當該疏水性外殼102被破壞時，該過氧化氫103被釋放並與該金屬離子提供者104接觸；以及當該過氧化氫103與該金屬離子提供者104接觸時，該過氧化氫103、與該金屬離子提供者104所提供之該金屬離子產生該芬頓反應而生成該反應性含氧物種106。

【0015】 該診斷用超音波的一平均強度為 $0.0001\text{-}10 \text{ W/cm}^2$ ，且該診斷用超音波的一平均頻率為 $20 \text{ KHz-}100 \text{ MHz}$ ；該光源為一近紅外光、一紫外光或一可見光；以及該反應性含氧物種106的一生成速率係藉由該刺激之

一強度、一頻率、一時間點及一時間長度來調控。

【0016】 該載體10生成該反應性含氧物種以殺死一癌細胞，生成氧氣以做為一超音波影像的一回音來源，且提供核磁共振造影所需的一磁性；以及該治療更包含：藉由一步驟將該載體10導引至該標靶部位，該步驟為在該載體10表面修飾一抗體，或提供一磁場產生裝置以產生一磁場標靶。該抗體可為抗癌細胞表面抗原之抗體，而該磁場產生裝置可為磁鐵，但不限於此。

【0017】 請參閱第二圖。該親水性內核更包含一穩定劑107，該穩定劑107可為二磷酸三鈉(trisodium diphosphate, TSDP)或焦磷酸四鈉(tetrasodium pyrophosphate, TSPP)，但不限於此。該反應性含氧物種106的一產量係藉由該過氧化氫103的一濃度與該金屬離子提供者104的一數量來調控。該載體10表面可修飾一帶正電荷分子108，該帶正電荷分子108可為牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)，但不限於此。修飾該帶正電荷分子108可避免載體10被血液中的單核細胞或巨噬細胞吞噬。

【0018】 自從芬頓反應在1894年被發現，其已被運用在處理廢水和被污染的土壤和氧化有機污染物，以及化療、放療及光療上。儘管ROS在各種細胞訊號傳導途徑中扮演著重要的角色以調節細胞生長，ROS的過度生產可導致細胞功能的氧化損傷。ROS的角色取決於其量。這種矛盾在利用ROS壓力用於癌症治療的發展上導致了很大的挑戰。此外，腫瘤細胞對額外的ROS所造成的的損害比正常細胞更脆弱。因此，ROS的增加了的量可以抑制腫瘤的生長。所以，外源性的ROS可用於消滅癌細胞，從而在癌症治療提供有希望的治療選擇。不幸的是，過量的ROS的生產通常是無法控制的。

【0019】 非手術治療方法，包括化學療法、放射線療法和光照療法，可被用來產生ROS。化療主要依賴藉由產生ROS的抗癌藥物增加在癌細胞中的內源性ROS。光照療法是利用光敏劑照光產生單重態氧。為了達到控制ROS，放射線療法和光照療法是藉由使用電磁波透過外界的刺激操作。然而，光線難以滲透到深層組織是光照療法的主要障礙。此外，在放射線療法中，放射線被用於在去氧核糖核酸(DNA)上產生自由基，在有氧條件下導致進一步的氧化，導致DNA雙鏈斷裂。氧氣的需求極度限制了放射線療法和光照療法在固態腫瘤的低氧區域之應用。

【0020】 本發明之載體10分別在疏水性外殼102中攜帶金屬離子提供者104，以及在親水性內核101攜帶過氧化氫103，使得載體10被破壞導致過氧化氫103與該金屬離子提供者104接觸後自然產生芬頓反應而生成ROS。因此不像光照療法需要光敏劑才能產生ROS，也不受深層組織光線難以滲透及固態腫瘤的低氧區域氧氣不足等限制。而且，反應性含氧物種106的產量係藉由該過氧化氫103的濃度與該金屬離子提供者104的數量來調控，且該反應性含氧物種106的生成速率係藉由診斷用超音波、光源或溫度等刺激之強度、頻率、時間點及時間長度來調控。解決了習知ROS產量無法控制的問題。

【0021】 如前所述，超音波技術已被廣泛用於疾病的診斷。除了診斷的目的外，高強度聚焦超音波(high-intensity focused ultrasound, HIFU)常被用來破壞載體以使藥物釋放或透過高溫消融惡性腫瘤。因此，高強度聚焦超音波需要小心操作，因為其容易造成目標部位周圍的健康組織之損傷。診斷用超音波提供了對健康組織無害以及對接受者無痛之優勢。藉由本發明

之載體10，可使用診斷用超音波來同時執行成像和治療，又可避免高強度聚焦超音波的危險性，使用上安全、方便又經濟。

【0022】 習知增強超音波影像的方法，常是在微米或奈米載體內充填全氟碳化物或氬。本發明之載體10則是充填過氧化氫103，過氧化氫103會生成氧氣以做為超音波影像的回音來源，藉此增強超音波影像。過氧化氫103具有良好的成本效益，使用過氧化氫103較習知方法經濟許多。

【0023】 本發明之載體10由於具有金屬離子提供者104，例如四氧化三鐵(Fe_3O_4)，因此可提供核磁共振造影所需的磁性，且可藉由提供磁場產生裝置以產生磁場標靶，而將該載體10導引至該標靶部位，藉此達到標靶治療的效果。

【0024】 請參閱第三圖，本發明第二實施例係提供一種載體20之用途，其係用於製備治療一心腦血管疾病之藥物，其中該載體20包含：一親水性內核201，包含一S-亞硝基硫醇(S-nitrosothiols, RSNO)203；一疏水性外殼202，包覆該親水性內核201，且包含一催化劑204，其中：當該S-亞硝基硫醇203與該催化劑204接觸時，會產生一催化反應而生成一氧化氮(nitric oxide, NO)206。該催化劑204可為包含 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 或 Cu^+ 之金屬或金屬化合物奈米粒子，例如可為金奈米粒子或硫化銅(Cu_{2-x}S)($0 < x < 1$)奈米粒子，但不限於此。該親水性內核201可更包含一高分子化合物205，該高分子化合物205可為所有兩性的高分子化合物，例如聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)，但不限於此。

【0025】 該治療包含以下步驟：將該藥物遞送至一標靶部位；在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該載體20之該疏

水性外殼202，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；當該疏水性外殼202被破壞時，該S-亞硝基硫醇203被釋放並與該催化劑204接觸；以及當該S-亞硝基硫醇203與該催化劑204接觸時，產生該催化反應而生成該一氧化氮206，其中該一氧化氮206用以引起血管舒張及抑制細胞凋亡至少其中之一，以及做為一超音波影像的一回音來源。

【0026】 該 S-亞硝基硫醇 203 係為一 S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)、一亞硝基白蛋白(S-nitrosoalbumin, AlbSNO)、一S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosocysteine, CySNO)或其組合；該催化劑204為一金屬或一金屬化合物；以及該一氧化氮206的一產量係藉由該S-亞硝基硫醇203的一濃度與該催化劑204的一數量來調控。

【0027】 請參閱第四圖，本發明第三實施例係提供一種載體30之用途，其係用於製備治療一疾病之藥物，其中該載體30包含：一親水性內核301，包含一化合物303；以及一疏水性外殼302，包覆該親水性內核，且包含一金屬奈米粒子304及一兩性分子化合物305，其中：當該化合物303與該金屬奈米粒子304接觸時，會產生一化學反應而生成一功能產物306。

【0028】 該疾病可為癌症或心腦血管疾病；該化學反應可為一芬頓反應或一催化反應，該催化反應可為產生一氧化氮的催化反應或產生氧氣的催化反應，但不限於此。該化合物303可為過氧化氫或S-亞硝基硫醇；該金屬奈米粒子304可為包含 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^{+} 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 或 Mo^{5+} 之金屬或金屬化合物奈米粒子，較佳可為四氧化三鐵奈米粒子、金奈米粒子或硫化銅奈米粒子，但不限於此。該兩性分子化合物305可為所有兩性的高分子化合物，例如聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)，但不限於此。

【0029】 請參閱第五圖，本發明第四實施例係提供一種載體40，包含：一親水性內核401，包含一物質403；以及一疏水性外殼402，包覆該親水性內核401，且包含一奈米粒子404及一兩性分子化合物405，其中：當該物質與該奈米粒子接觸而產生一化學反應時，將生成一功能產物406。

【0030】 該物質403可為一化合物，該化合物可為過氧化氫或S-亞硝基硫醇，但不限於此。該奈米粒子404可為一金屬或金屬化合物奈米粒子，該金屬或金屬化合物奈米粒子可為包含 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^+ 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 或 Mo^{5+} 之金屬或金屬化合物奈米粒子，較佳可為四氧化三鐵奈米粒子、金奈米粒子或硫化銅奈米粒子，但不限於此。該兩性分子化合物405可為所有兩性的高分子化合物，例如聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)，但不限於此。該化學反應可為一芬頓反應或一催化反應，該催化反應可為產生一氧化氮的催化反應或產生氧氣的催化反應，但不限於此。

【0031】 實驗例

【0032】 1. Fe_3O_4 -PLGA載體及 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PLGA載體的製備：

【0033】 請參閱第六圖(a)至第六圖(f)。在第一次乳化過程(水/油, w/o)中，過氧化氫(H_2O_2)及二磷酸三鈉(trisodium diphosphate, TSDP)或焦磷酸四鈉(tetrasodium pyrophosphate, TSPP)(穩定劑)被裝入聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)載體的親水性內核中。方法為首先準備含有10 mg/mL聚乳酸甘醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)的4 mL二氯甲烷油相溶液，含有8 mg聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)的水相溶液被溶解在含有y μL 30% H_2O_2 (y = 0、200、400及600)及10 μL 0.1M TSDP或TSPP之x mL去離子中(200 μL 時x = 0.6、400 μL 時x = 0.4以及600 μL 時x =

0.2)。第一次乳化過程中，油相溶液在超音波處理下被緩慢加入PVA溶液中，接著冰水浴2小時。接著，在第二次乳化過程(水/油/水, w/o/w)中，四氧化三鐵(Fe_3O_4)奈米粒子(10.6 ± 0.8 nm)被嵌入PLGA載體的疏水性外殼中。方法為將1400 ppm的四氧化三鐵 Fe_3O_4 奈米粒子分散於0.5 mL的二氯甲烷中，然後被加入第一乳化溶液中。為了將 Fe_3O_4 奈米粒子嵌入PLGA殼體中，首先將含有 Fe_3O_4 奈米粒子的乳化溶液逐滴加入12ml (10 mg/mL)的PVA溶液中，並使用均質機冰浴20分鐘。第六圖(a)及第六圖(b)分別為不含過氧化氫的 Fe_3O_4 -PLGA載體之穿透式電子顯微鏡(transmission electron microscope, TEM)影像，顯示合成的 Fe_3O_4 -PLGA載體(412 ± 86 nm)形狀為球形，且10-nm的 Fe_3O_4 奈米粒子被成功地包埋於其中。第六圖(c)及第六圖(d)分別為含有過氧化氫的 Fe_3O_4 -PLGA載體($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$))之穿透式電子顯微鏡影像。在第一次乳化過程中，可以調整過氧化氫(H_2O_2)的濃度以決定注入載體的量。三種不同濃度的過氧化氫(200、400及600 μl)分別被注入 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體中。從第六圖(e)及第六圖(f)可知，過氧化氫的濃度不同並未造成載體結構形態及大小的明顯變化。製備過程中PLGA濃度可為0.01-1000 mg/mL；PVA濃度可為0.01-100 mg/mL； Fe_3O_4 奈米粒子濃度可為0-10000 ppm；穩定劑濃度可為0.001M-10M；而 H_2O_2 可為0-600 μL 。

【0034】 2. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體及 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{PLGA}$ 載體之比色試驗 (colormetric test)：

【0035】 請參閱第七圖(a)及第七圖(b)。本試驗之原理為碘化鉀和過氧化氫反應會產生黃色，黃色是由碘化鉀(KI)和過氧化氫的反應產物 I_3^- 而來。加入 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體之0.1M碘化鉀溶液顏色並無變化；加入

H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體之0.1M碘化鉀溶液加熱至45 $^\circ\text{C}$ 後產生黃色。接著以 I_3^- 的吸收值來定量載體中過氧化氫的濃度，校正曲線是由固定濃度的碘化鉀和不同濃度的過氧化氫獲得。注入200、400及600 μL 過氧化氫的載體在過量之0.1M碘化鉀溶液中在50 $^\circ\text{C}$ 中加熱15分鐘，接著離心取得黃色上清液進行紫外光/可見光測量，結果注入200、400及600 μL 過氧化氫的載體之過氧化氫濃度分別為3.5、8.6及14.3 mM。

【0036】 3. 在 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體上修飾牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA)：

【0037】 為了避免載體被血液中的單核細胞或巨噬細胞吞噬，加入帶正電荷的BSA修飾 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體的表面，來與帶負電荷的PLGA靜電交互作用。將BSA接上 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體表面後，離心以收集上清液來進行紫外光/可見光測量，結果吸附於 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體的BSA濃度為100 ppm H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體中1.63 μg BSA。

【0038】 4. H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA及 Fe_3O_4 -PLGA載體的安全性評估：

【0039】 請參閱第八圖。為了評估載體的安全性，將不同濃度的 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA及 Fe_3O_4 -PLGA載體加入HeLa細胞中。經過一天的培養後測量細胞存活率，結果顯示 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA及 Fe_3O_4 -PLGA載體對HeLa細胞並未產生毒性。

【0040】 5. H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體的穩定性評估：

【0041】 穩定性評估顯示 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體可被分散在37 $^\circ\text{C}$ 之磷酸鹽緩衝液(phosphate buffered saline, PBS) (pH 7)、PBS (pH 5)、

細胞培養基(Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)以及10%胎牛血清(10% fetal bovine serum)中七天而不形成沉澱。然而，從第九圖中可見，PBS (pH 5)中的 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLG載體產生小孔，顯示酸性環境會促進載體的分解。 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA因此可以做為對pH敏感的藥物遞送載體在酸性環境中逐漸釋放治療物質。

【0042】 6. 微超音波觸發的 H_2O_2 / Fe_3O_4 -PLGA載體崩解：

【0043】 微超音波診斷探針(VisualSonics, 40 MHz)的照射下，載體表現超音波觸發的崩解作用，據推測係來自氣穴效應。請參閱第十圖。當暴露時間延長時，超音波處理過程促進了載體的逐步破壞，超音波照射30分鐘後載體的結構完全破壞。此外，在37°C，43 KHz的超音波下亦觀察到載體的破壞(Delta超音波洗淨機D200H)。

【0044】 7. 載體在超音波照射下會產生 O_2 ：

【0045】 請參閱第十一圖。為了證明載體中 O_2 的存在，使用對 O_2 反應敏感的指示劑 $\text{Ru}(\text{dpp})_3\text{Cl}_2$ ， O_2 的存在會造成其螢光強度的下降。製備不含 Fe_3O_4 之包埋 H_2O_2 的PLGA(H_2O_2 -PLGA)載體來和 $\text{Ru}(\text{dpp})_3\text{Cl}_2$ 反應，當 H_2O_2 (600 μL)-PLGA照射超音波30分鐘導致載體被破壞時， $\text{Ru}(\text{dpp})_3\text{Cl}_2$ 的螢光明顯下降，顯示 O_2 被釋放。而沒有超音波觸發時由於沒有 O_2 被釋放， $\text{Ru}(\text{dpp})_3\text{Cl}_2$ 的螢光並未下降。

【0046】 8. 載體在瓊脂凝膠模型之體外產生聲波性能：

【0047】 請參閱第十二圖。接著試驗了 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA聚合物囊泡在瓊脂凝膠模型的體外產生聲波性能(*in vitro* echogenic performance)。沒有 H_2O_2 的 Fe_3O_4 -PLGA在超音波暴露下並無產生回波信號。

相反地，可觀的回波信號在常規的B模式被捕獲，在H₂O₂(600 μL)/Fe₃O₄-PLGA注入凝膠後立刻被觀察到，表明O₂的產生是超音波共振的原因。對比加強可持續至少30分鐘。

【0048】 8. 確認Fe₃O₄奈米粒子可和H₂O₂反應產生反應性含氧物種：

【0049】 請參閱第十三圖。由於超音波觸發載體變形，封裝的H₂O₂可以滲透並通過降解的PLGA和封裝在載體膜內的Fe₃O₄反應而產生氫氧自由基(•OH，反應性含氧物種的一種)。為了確認Fe₃O₄奈米粒子可和H₂O₂反應並產生•OH，使用Fe₃O₄@PLGA進行實驗，Fe₃O₄@PLGA製備方法是將Fe₃O₄奈米粒子披覆上PLGA後轉移到水相溶液中。3'-(p-aminophenyl) fluorescein (APF)被做為試劑用於有效地檢測•OH，APF藉由與•OH反應會發射520nm的強烈螢光，其可被測量以確定形成•OH。結果包含了Fe₃O₄@PLGA奈米粒子和H₂O₂的溶液快速產生•OH。且在15分鐘的反應時間後，溶液的螢光增加了2.5倍，證實Fe₃O₄@PLGA奈米粒子和H₂O₂的混合物可進行芬頓反應。加入TSPP到包含Fe₃O₄@PLGA奈米粒子和H₂O₂的溶液中溶液的螢光增加了1.8倍，顯示TSPP提供了一定程度的H₂O₂穩定。

【0050】 9. 超音波照射時間與反應性含氧物種產量的關係：

【0051】 請參閱第十四圖。為了進一步了解H₂O₂/Fe₃O₄-PLGA載體如何在超音波場影響下產生氫氧自由基(•OH)，以不同的時間對H₂O₂/Fe₃O₄-PLGA載體進行超音波照射來觀察•OH的形成。接受較長時間超音波照射的H₂O₂(600 μL)/Fe₃O₄-PLGA載體導致更多的•OH產量，因為結構上增加的破壞導致更強的芬頓反應。

【0052】 10. H₂O₂(600 μL)/Fe₃O₄-PLGA載體產生聲波性能之動物實

驗：

【0053】 請參閱第十五圖。對裸鼠進行腫瘤內注射以證明 $\text{H}_2\text{O}_2(600\mu\text{L})/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體對腫瘤超音波影像的潛力。具有HeLa細胞癌腫瘤的裸鼠接受 $5\text{mg}[\text{Fe}]/\text{kg}$ 的劑量。根據B模式(VisualSonics, 40 MHz)的對比度在不同的時間間隔(5, 15和30分鐘)被記錄，其顯示明顯的對比度增強且在超音波場下5分鐘內灰階的定量增加到最大的強度。雖然回波信號隨著暴露時間延長顯示下降的趨勢，連續成像可長達30分鐘，這和體外瓊脂凝膠模型的結果是一致的。

【0054】 11. 使用和不使用磁鐵的情形下 $\text{H}_2\text{O}_2(600\mu\text{L})/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體產生聲波性能之動物實驗：

【0055】 請參閱第十六圖(a)。透過尾靜脈注射進行靜脈給藥以進行 $\text{H}_2\text{O}_2(600\mu\text{L})/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體之超音波產生聲波性能的進一步評估。因為 $\text{H}_2\text{O}_2(600\mu\text{L})/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體具有有利的磁性特性，使用和不使用磁鐵的吸引力被分別進行以比較對比度的增強。具有腫瘤的小鼠接受兩次 $5\text{mg}[\text{Fe}]/\text{kg}$ 劑量的靜脈注射。使用磁鐵的吸引力的情形，在每次注射後，磁鐵被放置在腫瘤的頂端20分鐘。第2次注射載體後，腫瘤組織(大小： 405 mm^3)的超音波對比度立即變亮且灰階的強度增加。增強在15分鐘逐漸達到高峰，然後經過30分鐘的暴露後略有下降。反之，並沒有觀察到沒有磁鐵的組別在超音波照射30分鐘的期間有任何的對比度增強。

【0056】 請參閱第十六圖(b)，其顯示了核磁共振成像(MR imaging)能見度以監控相同的靜脈注射操作後載體的堆積。腫瘤(405 mm^3)使用 9.4T 動物微核磁共振成像系統(micro MRI system)。第二次注射後，暴露超音波

30分鐘後腫瘤的對比度變暗且信號持續下降到77%。雖然基於第十圖載體在超音波暴露30分鐘後被破壞，留在腫瘤內之釋放的 Fe_3O_4 奈米粒子仍持續貢獻核磁共振成像。腫瘤較小的組對比度變化表現也相似。

【0057】 12. $\text{H}_2\text{O}_2(600\mu\text{L})/\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體抗腫瘤效果之動物實驗：

【0058】 請參閱第十七圖。過度產生活性氧可導致細胞功能的氧化損傷。此外，癌細胞比正常細胞對額外的活性氧所造成的損害更脆弱。因此，超音波觸發後 $\cdot\text{OH}$ 的產生提供了可抑制腫瘤生長的癌症療法。將HeLa細胞皮下移植到裸鼠的大腿，並將十五隻具有HeLa腫瘤的裸鼠分為五組。分別為PBS、PBS加超音波、載體加超音波、載體加磁鐵及載體加超音波/磁鐵。按照和超音波及核磁共振成像相同的給藥程序，小鼠接受經尾靜脈之 $5\text{mg}[\text{Fe}]/\text{kg}$ 劑量的兩次連續注射。考慮來自TEM、超音波和核磁共振成像獲得的資訊，PBS加超音波、載體加超音波及載體加超音波/磁鐵治療之小鼠的組別在每次靜脈注射後均經歷30分鐘的超音波照射。腫瘤生長的退化效能以腫瘤體積變化來監測。在24小時後進行核磁共振成像腫瘤組織，發現對比度持續改善負對比效果，這可能暗示載體不斷累積到腫瘤。

【0059】 超音波治療的小鼠在第2天接受1小時額外的超音波暴露。使用磁鐵吸引力的組別在抗腫瘤效果上具有統計的顯著性，表明載體位於腫瘤的量是重要的治療因子。當磁鐵的吸引力是在沒有超音波照射下提供，腫瘤生長在開始的8天被抑制，但隨著天數延長慢慢復發。開始的抑制可能是在腫瘤的酸性環境中載體降解而釋放 $\cdot\text{OH}$ 引起的。相反地，將磁性標的載體聚焦在腫瘤再加上超音波照射導致完整的腫瘤生長抑制。超音波觸發及載體在酸性條件下降解同時促成這一有效的抗腫瘤功效。

【0060】 13. 腫瘤照射超音波之熱重量分析：

【0061】 請參閱第十八圖。使用Thermo Tracer H2640 (NEC, Japan) camera進行腫瘤溫度的熱重量分析以監控腫瘤在超音波暴露(30分鐘)的過程，腫瘤位置標示為P1。結果溫度持續保持在約22℃，沒有增加的跡象，這表明了超音波場下的非熱過程。

【0062】 14. H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體之毒性評估：

【0063】 請參閱第十九圖。對於載體之毒性評估，在沒有腫瘤的健康小鼠經由尾靜脈注射5mg [Fe]/kg的 H_2O_2 (600 μL)/ Fe_3O_4 -PLGA載體。所有的小鼠在30天的實驗期間都存活。生物分佈表明載體在一個月內逐漸消滅。此外，組織學和血液生化分析顯示其作為癌症藥物沒有急性毒性。

【0064】 15. 本發明載體使用金奈米粒子及S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)用於心血管疾病的方法：

【0065】 請參閱第二十圖。將GSNO裝載於PLGA載體之親水性內核中，另外將4 nm之油相金奈米粒子包埋於疏水性外殼中，形成GSNO/Au-PLGA載體，在生物體內注射GSNO/Au-PLGA載體後，在患部施予600nm的近紅外光雷射或是超音波，金奈米粒子可以吸收該波段之近紅外光而產生熱，高溫或是超音波可以使GSNO/Au-PLGA載體的PLGA殼層產生破洞，進而使GSNO釋放出來，當GSNO流經金奈米粒子表面時，GSNO上的硫會鍵結在金奈米粒子表面，進而釋放出一氧化氮(nitric oxide, NO)氣體來進行心血管疾病的治療。

【0066】 16. GSNO濃度與NO產量的關係：

【0067】 請參閱第二十一圖。以固定濃度(100 ppm)之13 nm的金奈米

粒子與不同濃度(10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 及 5×10^{-3} M)的GSNO反應產生NO，並藉由一氧化氮呈色分析套組(Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit (BioVision K262-200))量測NO的含量。結果可以發現隨著GSNO濃度的增加，所產生的NO也會增加。

【0068】 17. 金奈米粒子濃度與NO產量的關係：

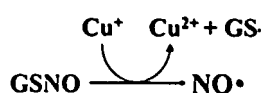
【0069】 請參閱第二十二圖。以固定濃度(5×10^{-3} M)之GSNO與不同濃度(0 ppm、10 ppm、20 ppm、30 ppm、50 ppm、100 ppm、200 ppm、300 ppm及400 ppm)之13nm金奈米粒子反應產生NO，結果可以發現當金奈米粒子濃度達到100 ppm以上時可以得到NO產生的上限。

【0070】 18. 不同尺寸之金奈米粒子的反應活性：

【0071】 請參閱第二十三圖。使用固定濃度(100 ppm)之4 nm金奈米粒子與不同濃度(10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 及 10^{-2} M)之GSNO反應產生NO，結果發現最低產生NO之GSNO濃度為 10^{-4} M，即4 nm 金奈米粒子比13 nm 金奈米粒子有更高的反應活性。

【0072】 19. 硫化銅(Cu_{2-x}S)奈米粒子與GSNO之載體：

【0073】 在PLGA疏水性外殼中包埋4 nm油相硫化銅(Cu_{2-x}S)奈米粒子，親水性內核中則裝載GSNO，形成GSNO/ Cu_{2-x}S -PLGA載體，當利用633nm雷射照射載體後， Cu_{2-x}S 會吸收能量並產生高溫，進而破壞PLGA球殼，使GSNO釋放出來，其流經硫化銅表面與 Cu^+ 反應生成 $\text{NO}^\bullet$ ，因而可應用於心血管之疾病。其反應式如下：



【0074】 20. GSNO濃度與NO產量的關係：

【0075】 請參閱第二十四圖。利用過氧化氫比色試驗套組(Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit)(BioVision K262-200)測定NO的產量。固定濃度(100 ppm)之4 nm Cu_{2-x}S 奈米粒子與不同濃度(10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 及 10^{-2} M)之GSNO反應可產生NO，且最低產生NO之GSNO濃度為 10^{-3} M。

【0076】 21. 硫化銅奈米粒子濃度與NO產量的關係：

【0077】 請參閱第二十五圖。固定濃度(10^{-3} M)之GSNO與不同濃度(0 ppm、10 ppm、20 ppm、30 ppm、50 ppm、100 ppm、200 ppm、300 ppm及400 ppm)之 Cu_{2-x}S 奈米粒子反應產生NO，結果發現當 Cu_{2-x}S 奈米粒子濃度達到100 ppm以上時，可以得到NO產生的上限。

【0078】 22. 使用氧化錳及過氧化氫用於產生氧氣之載體：

【0079】 將油相10 nm四氧化三錳(Mn_3O_4)奈米顆粒包埋於PLGA載體之疏水性外殼之中，而親水性內核中裝載 H_2O_2 水溶液，形成 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4$ -PLGA載體，可將此材料應用於生物醫學領域作為磁振造影與超音波的顯影劑，將 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4$ -PLGA載體注射於生物體內，當 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4$ -PLGA載體累積在腫瘤位置時，其處於一個酸性的環境，此時大量的氫質子流入 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4$ -PLGA載體，當流經 Mn_3O_4 表面時，會溶解出 Mn^{2+} 離子並擴散離開載體，也會流入載體之核中，大量的 Mn^{2+} 離子可以提供磁振造影T1之顯影效果(影像變亮)，而流入核中之 Mn^{2+} 會與 H_2O_2 反應產生大量的氧氣，可以提供顯著的超音波顯影能力。相較於只包有過氧化氫的載體，雖然其也有超音波顯影能力，但並無法在酸性環境增強顯影能力，

而 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體則會在酸性環境(腫瘤)下增加磁振造影顯影能力，另一方面也有更顯著的超音波顯影效果。

【0080】 23. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體氧氣生成的情況：

【0081】 請參閱第二十六圖。第二十六圖顯示 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體氧氣生成的情況，氧氣的量測以 $\text{Ru(dpp)}_3\text{Cl}_2$ 作為偵測試劑(螢光百分比越低代表氧氣產生越多)，結果發現 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PLGA}$ 載體在酸性條件下有更大量的氧氣產生。

【0082】 實施例

1. 一種載體之用途，其係用於製備治療一癌症之藥物，其中該載體包含：

一親水性內核，包含一過氧化氫(H_2O_2)；以及

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬離子提供者及一高分子化合物，其中：

當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬離子提供者所提供之一金屬離子產生一芬頓反應(Fenton reaction)而生成一反應性含氧物種(reactive oxygen species, ROS)。

2. 如實施例 1 所述的用途，其中該治療包含：

將該藥物遞送至一標靶部位；

在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該載體之該疏水性外殼，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；

當該疏水性外殼被破壞時，該過氧化氫被釋放並與該金屬離子提供者接觸；以及

當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬

離子提供者所提供之該金屬離子產生該芬頓反應而生成該反應性含氧物種。

3. 如實施例 1-2 所述的用途，其中：

該診斷用超音波的一平均強度為 $0.0001-10 \text{ W/cm}^2$ ，且該診斷用超音波的一平均頻率為 $20 \text{ KHz}-100 \text{ MHz}$ ；

該光源為一近紅外光、一紫外光或一可見光；以及

該反應性含氧物種的一生成速率係藉由該刺激之一強度、一頻率、一時間點及一時間長度來調控。

4. 如實施例 1-3 所述的用途，其中：

該載體生成該反應性含氧物種以殺死一癌細胞，生成氧氣以做為一超音波影像的一回音來源，且提供核磁共振造影所需的一磁性；以及

該治療更包含：

藉由一步驟將該載體導引至該標靶部位，該步驟為在該載體表面修飾一抗體，或提供一磁場產生裝置以產生一磁場標靶。

5. 如實施例 1-4 所述的用途，其中：

該親水性內核更包含一穩定劑；

該金屬離子提供者所提供之該金屬離子係為 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^+ 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 、 Mo^{5+} 或其組合；以及

該反應性含氧物種的一產量係藉由該過氧化氫的一濃度與該金屬離子提供者的一數量來調控。

6. 一種載體之用途，其係用於製備治療一心血管疾病之藥物，其中該載體包含：

一親水性內核，包含一 S-亞硝基硫醇(S-nitrosothiols, RSNO)；

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一催化劑，其中：

當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，會產生一催化反應而生成一
一氧化氮(nitric oxide, NO)。

7. 如實施例 6 所述的用途，其中該治療包含以下步驟：

將該藥物遞送至一標靶部位；

在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該
載體之該疏水性外殼，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；

當該疏水性外殼被破壞時，該 S-亞硝基硫醇被釋放並與該催化劑接
觸；以及

當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，產生該催化反應而生成該一
氧化氮，其中該一氧化氮用以引起血管舒張及抑制細胞凋亡至少其中之
一，以及做為一超音波影像的一回音來源。

8. 如實施例 6-7 所述的用途，其中：

該 S-亞硝基硫醇係為一 S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosogluthathione,
GSNO)、一 S-亞硝基白蛋白(S-nitrosoalbumin, AlbSNO)、一 S-亞硝基穀
胱甘肽(S-nitrosocysteine, CySNO)或其組合；

該催化劑為一金屬或一金屬化合物；以及

該一氧化氮的一產量係藉由該 S-亞硝基硫醇的一濃度與該催化劑的
一數量來調控。

9. 一種載體之用途，其係用於製備治療一疾病之藥物，其中該載體包含：

一親水性內核，包含一化合物；以及

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：

當該化合物與該金屬奈米粒子接觸時，會產生一化學反應而生成一功能產物。

10. 一種載體，包含：

一親水性內核，包含一物質；

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：

當該物質與該奈米粒子接觸而產生一化學反應時，將生成一功能產物。

【符號說明】

【0083】

10、20、30、40 載體

101、201、301、401 親水性內核

102、202、302、402 疏水性外殼

103 過氧化氫

104 金屬離子提供者

105、205 高分子化合物

106 反應性含氧物種

107 穩定劑

108 帶正電荷分子

203 S-亞硝基硫醇

- 204 催化劑
- 206 一氧化氮
- 303 化合物
- 304 金屬奈米粒子
- 305 兩性分子化合物
- 306、406 功能產物
- 403 物質
- 404 奈米粒子
- 405 兩性分子化合物

申請專利範圍

1. 一種載體之用途，其係用於製備治療一癌症之藥物，其中該載體包含：
一親水性內核，包含一過氧化氫(H_2O_2)；以及
一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬離子提供者及一
高分子化合物，其中：
當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬
離子提供者所提供之一金屬離子產生一芬頓反應(Fenton reaction)而生成
一反應性含氧物種(reactive oxygen species, ROS)。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中該治療包含：
將該藥物遞送至一標靶部位；
在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該
載體之該疏水性外殼，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；
當該疏水性外殼被破壞時，該過氧化氫被釋放並與該金屬離子提供
者接觸；以及
當該過氧化氫與該金屬離子提供者接觸時，該過氧化氫、與該金屬
離子提供者所提供之該金屬離子產生該芬頓反應而生成該反應性含氧物
種。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的用途，其中：
該診斷用超音波的一平均強度為 $0.0001-10\text{ W/cm}^2$ ，且該診斷用超音
波的一平均頻率為 $20\text{ KHz}-100\text{ MHz}$ ；
該光源為一近紅外光、一紫外光或一可見光；以及

該反應性含氧物種的一生成速率係藉由該刺激之一強度、一頻率、一時間點及一時間長度來調控。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中：

該載體生成該反應性含氧物種以殺死一癌細胞，生成氧氣以做為一超音波影像的一回音來源，且提供核磁共振造影所需的一磁性；以及該治療更包含：

藉由一步驟將該載體導引至該標靶部位，該步驟為在該載體表面修飾一抗體，或提供一磁場產生裝置以產生一磁場標靶。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中：

該親水性內核更包含一穩定劑；

該金屬離子提供者所提供之該金屬離子係為 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^+ 、 Ce^{3+} 、 Cr^{2+} 、 Mo^{5+} 或其組合；以及

該反應性含氧物種的一產量係藉由該過氧化氫的一濃度與該金屬離子提供者的一數量來調控。

6. 一種載體之用途，其係用於製備治療一心血管疾病之藥物，其中該載體包含：

一親水性內核，包含一 S-亞硝基硫醇(S-nitrosothiols, RSNO)；

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一催化劑，其中：

當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，會產生一催化反應而生成一氧化氮(nitric oxide, NO)。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述的用途，其中該治療包含以下步驟：

將該藥物遞送至一標靶部位；

在該藥物遞送至該標靶部位後，對該標靶部位施以一刺激以破壞該載體之該疏水性外殼，其中該刺激為一診斷用超音波、一光源或一溫度；

當該疏水性外殼被破壞時，該 S-亞硝基硫醇被釋放並與該催化劑接觸；以及

當該 S-亞硝基硫醇與該催化劑接觸時，產生該催化反應而生成該一氧化氮，其中該一氧化氮用以引起血管舒張及抑制細胞凋亡至少其中之一，以及做為一超音波影像的一回音來源。

8. 如申請專利範圍第 6 項所述的用途，其中：

該 S-亞硝基硫醇係為一 S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)、一 S-亞硝基白蛋白(S-nitrosoalbumin, AlbSNO)、一 S-亞硝基穀胱甘肽(S-nitrosocysteine, CySNO)或其組合；

該催化劑為一金屬或一金屬化合物；以及

該一氧化氮的一產量係藉由該 S-亞硝基硫醇的一濃度與該催化劑的一數量來調控。

9. 一種載體之用途，其係用於製備治療一疾病之藥物，其中該載體包含：

一親水性內核，包含一化合物；以及

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一金屬奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：

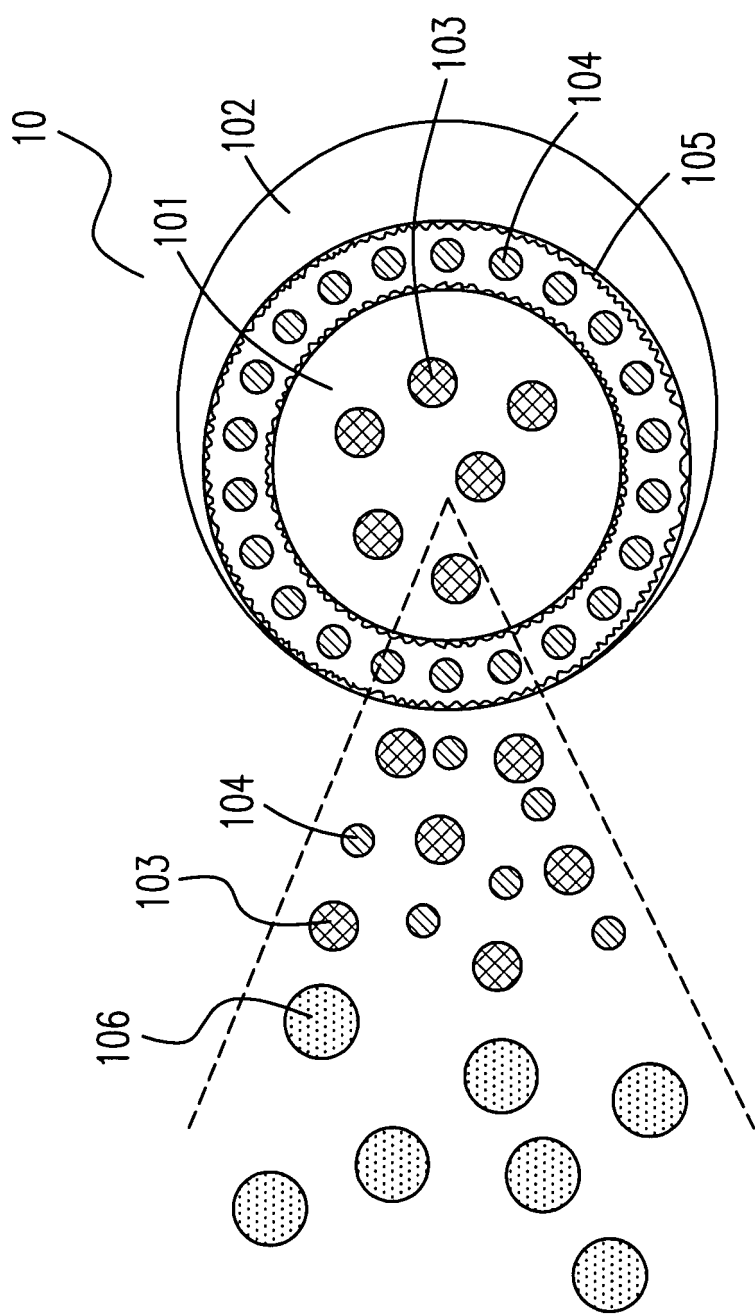
當該化合物與該金屬奈米粒子接觸時，會產生一化學反應而生成一功能產物。

10. 一種載體，包含：

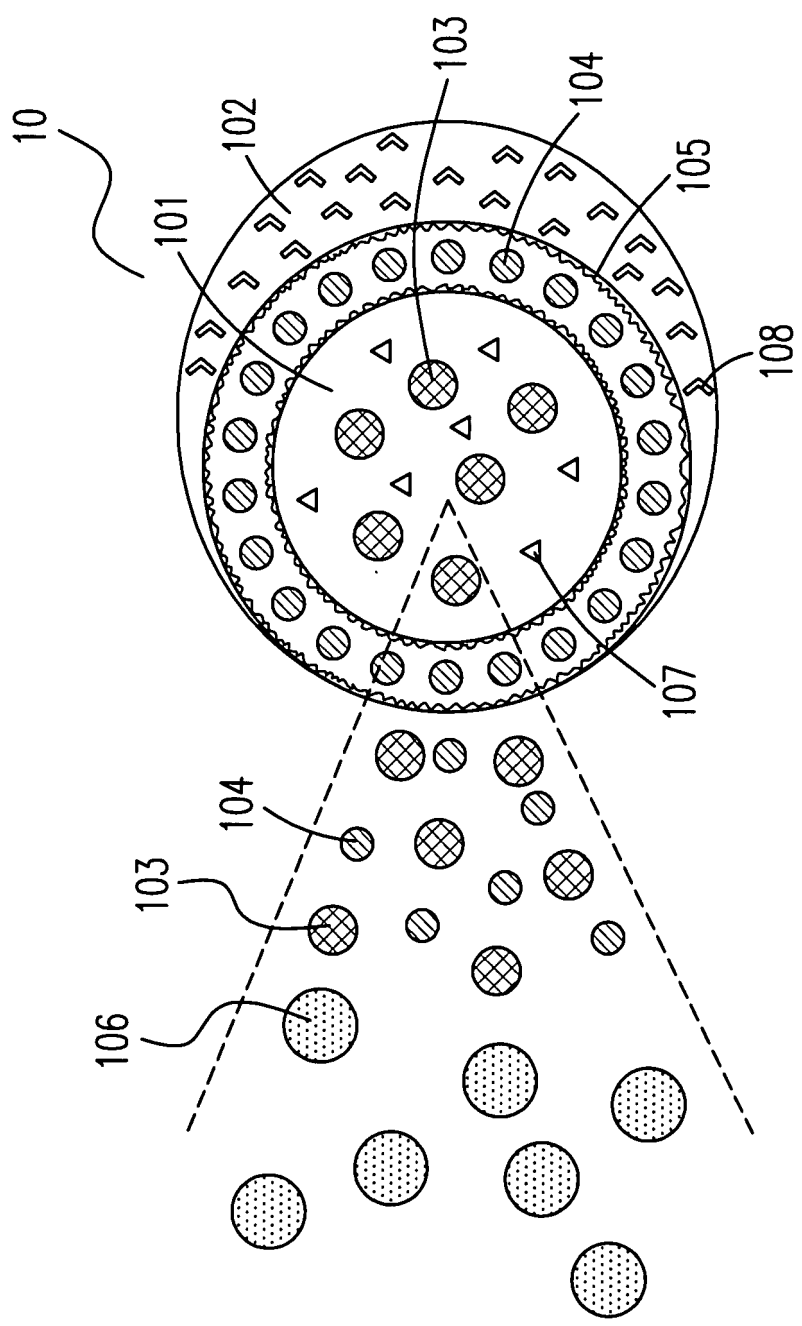
一親水性內核，包含一物質；

一疏水性外殼，包覆該親水性內核，且包含一奈米粒子及一兩性分子化合物，其中：

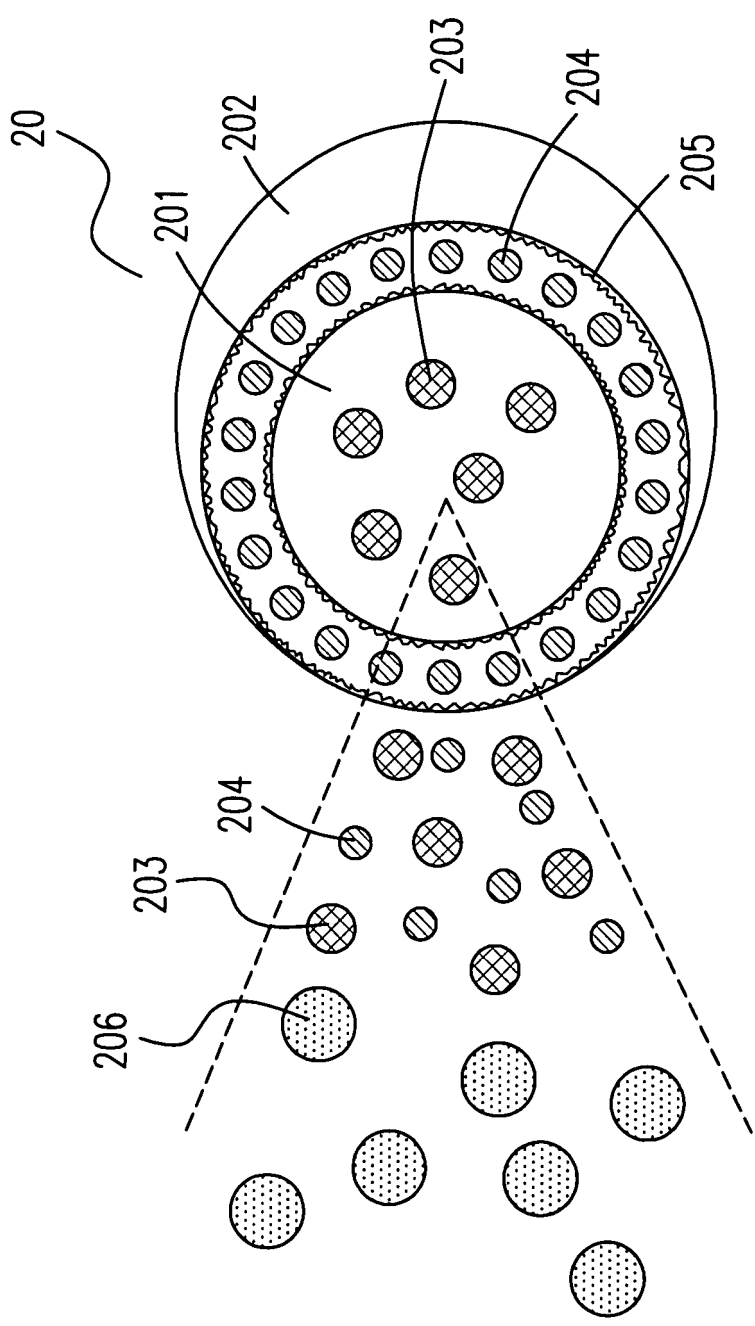
當該物質與該奈米粒子接觸而產生一化學反應時，將生成一功能產物。



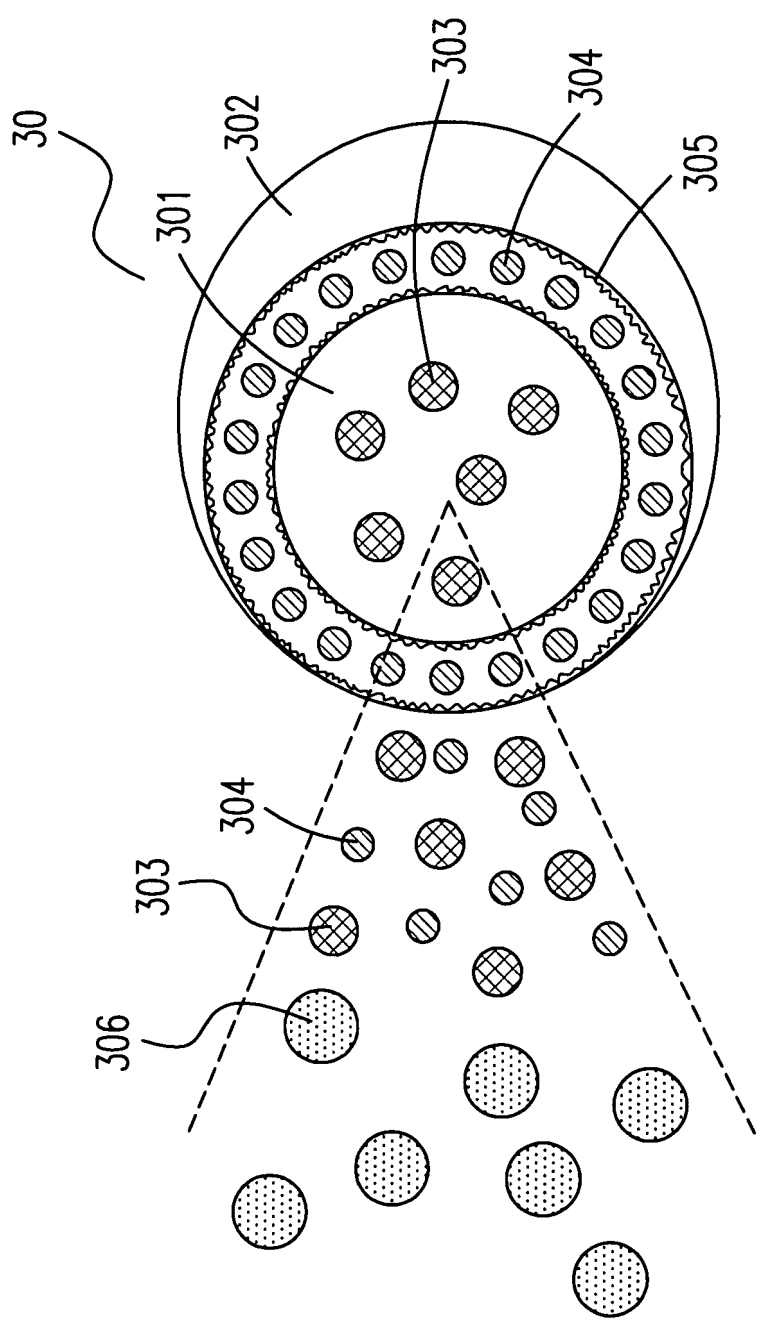
圖一



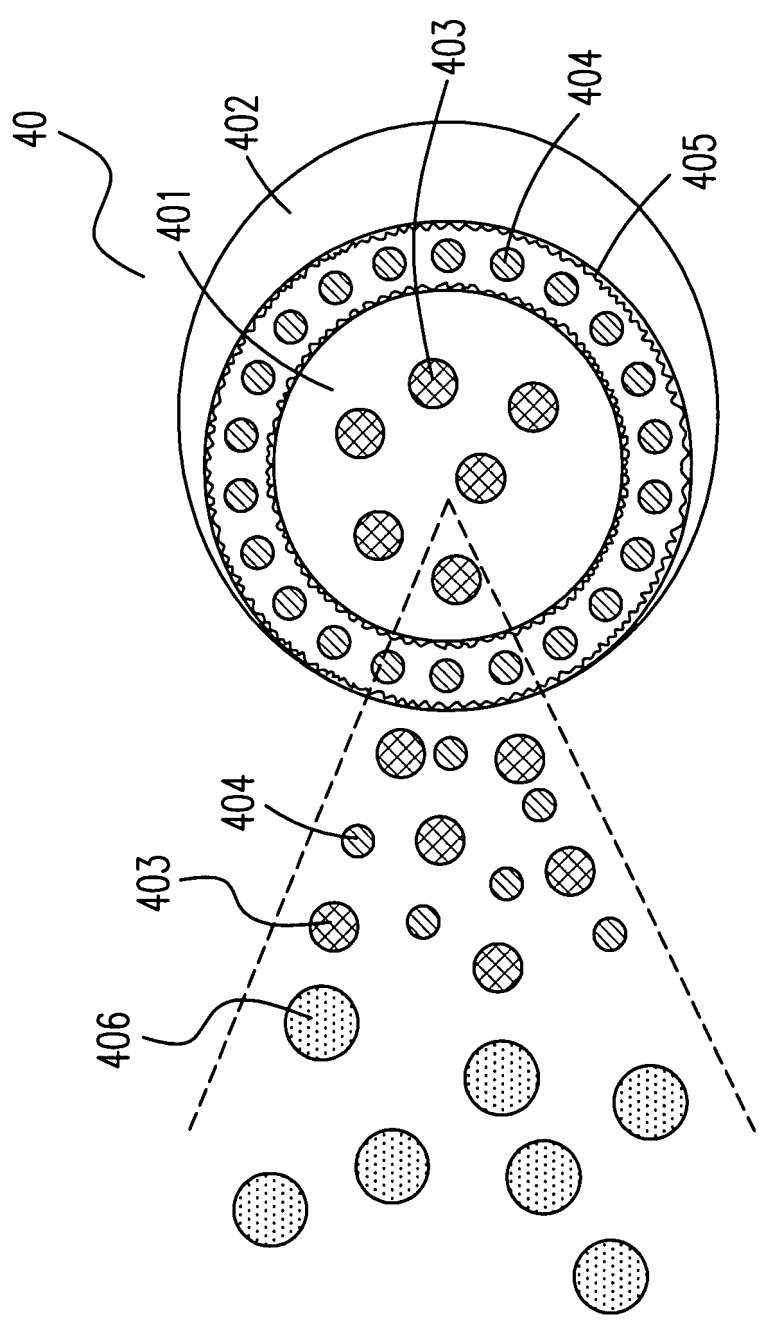
第二圖



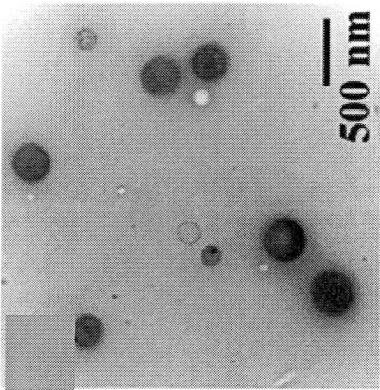
第三圖



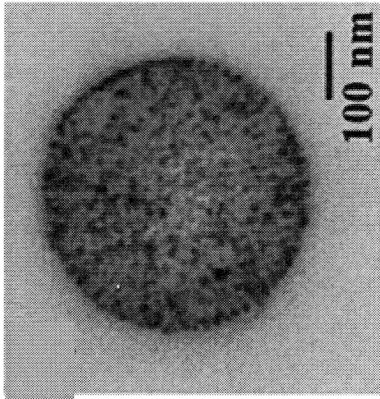
第四圖



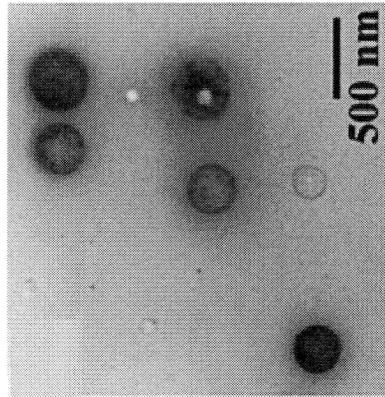
第五圖



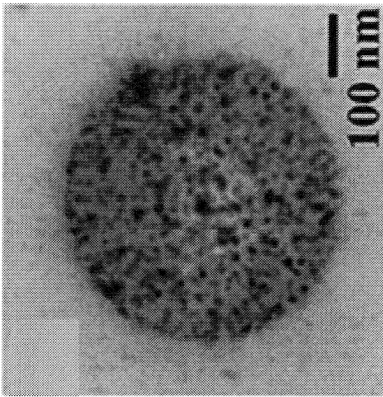
第六圖(a)



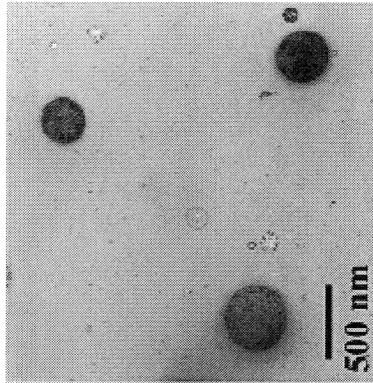
第六圖(b)



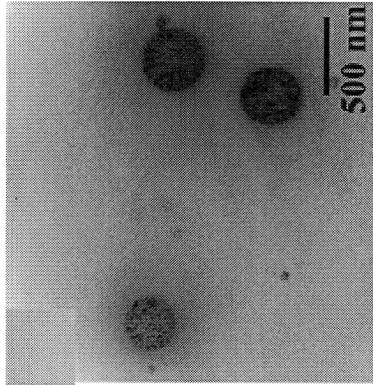
第六圖(c)



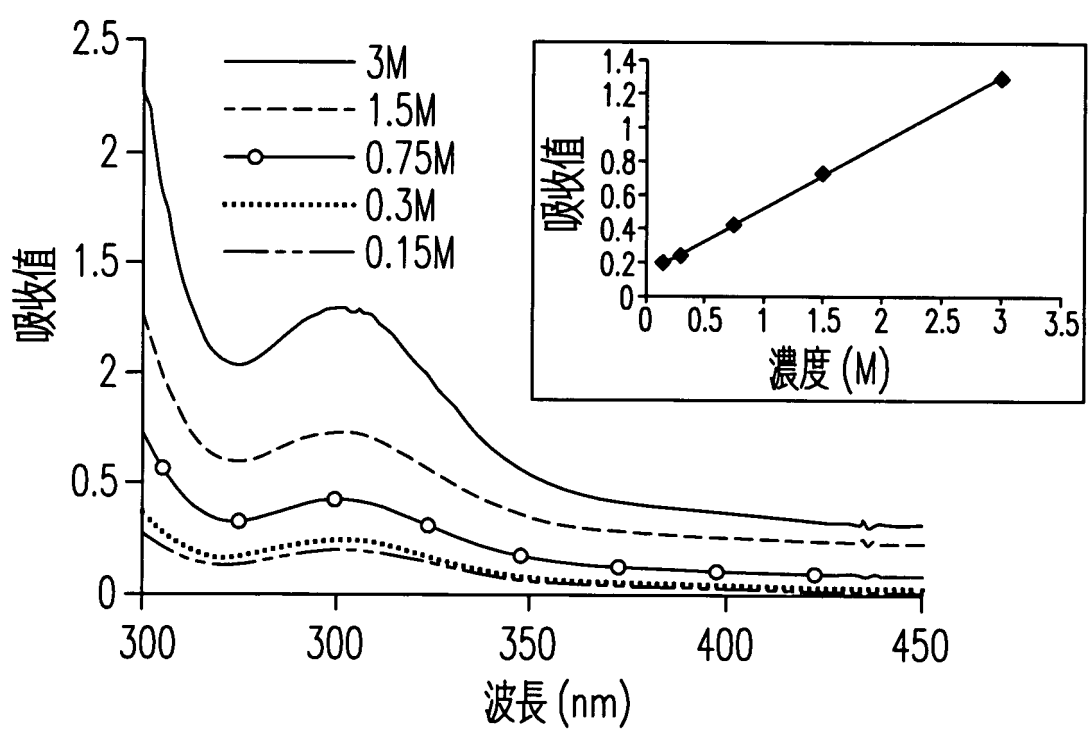
第六圖(d)



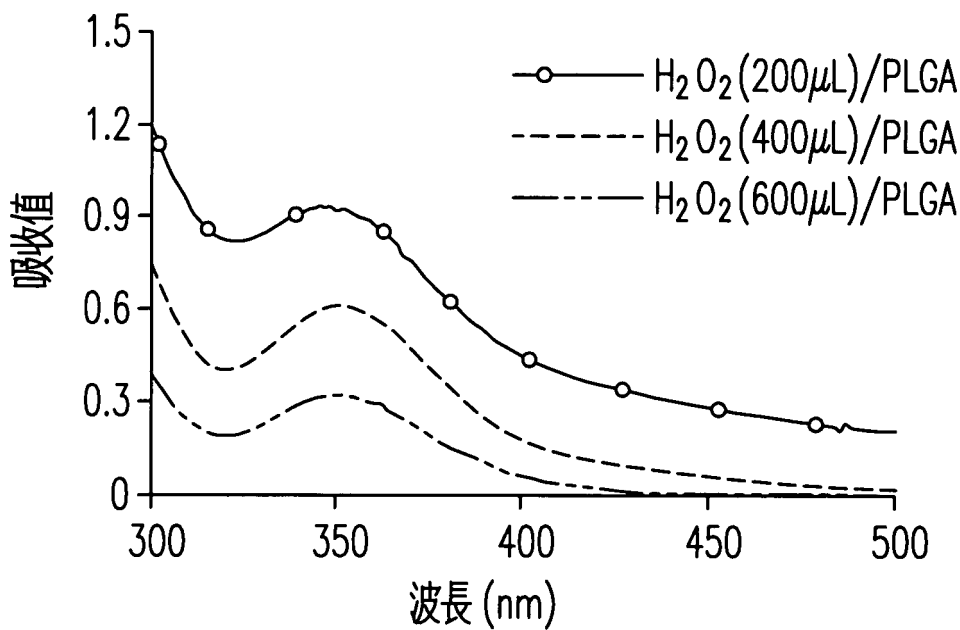
第六圖(e)



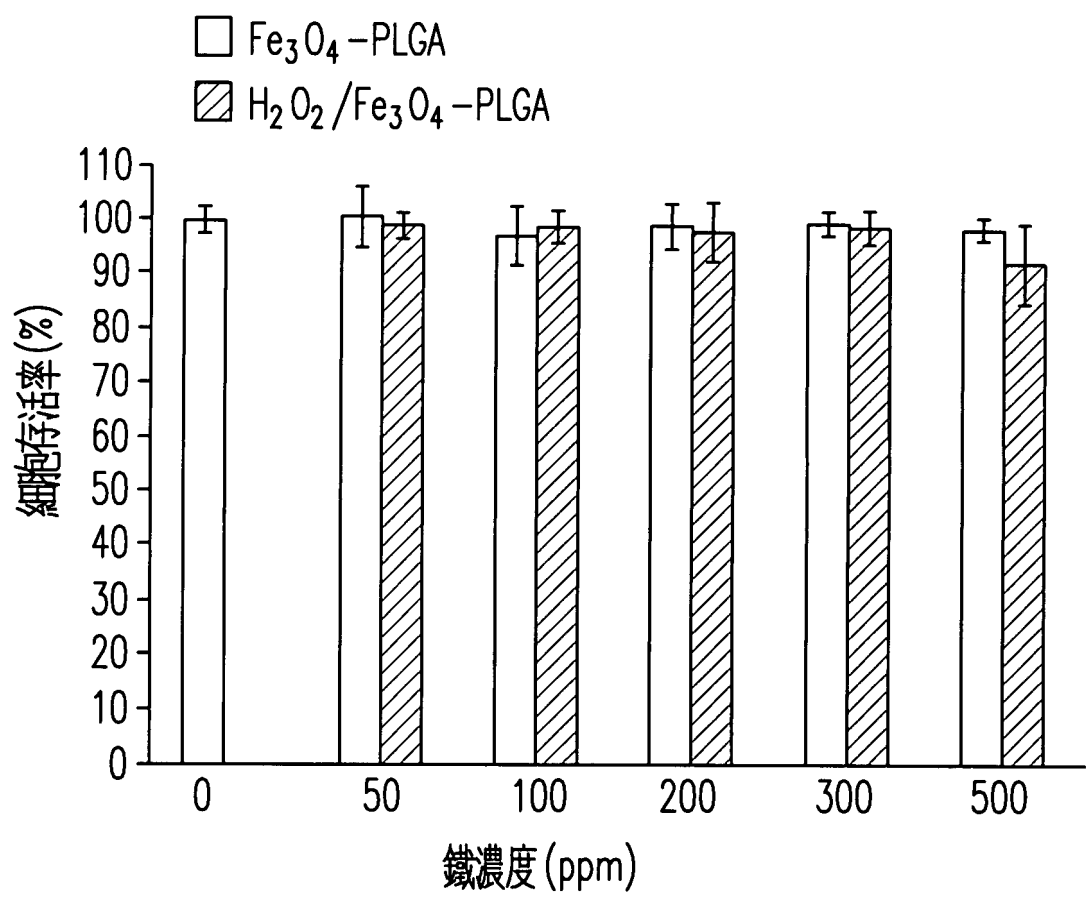
第六圖(f)



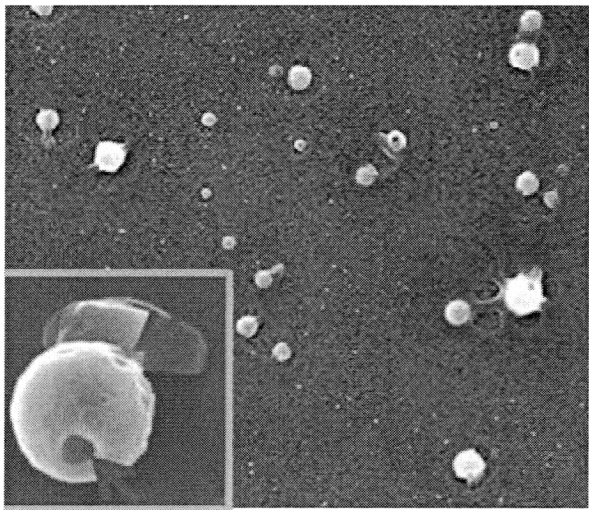
第七圖(a)



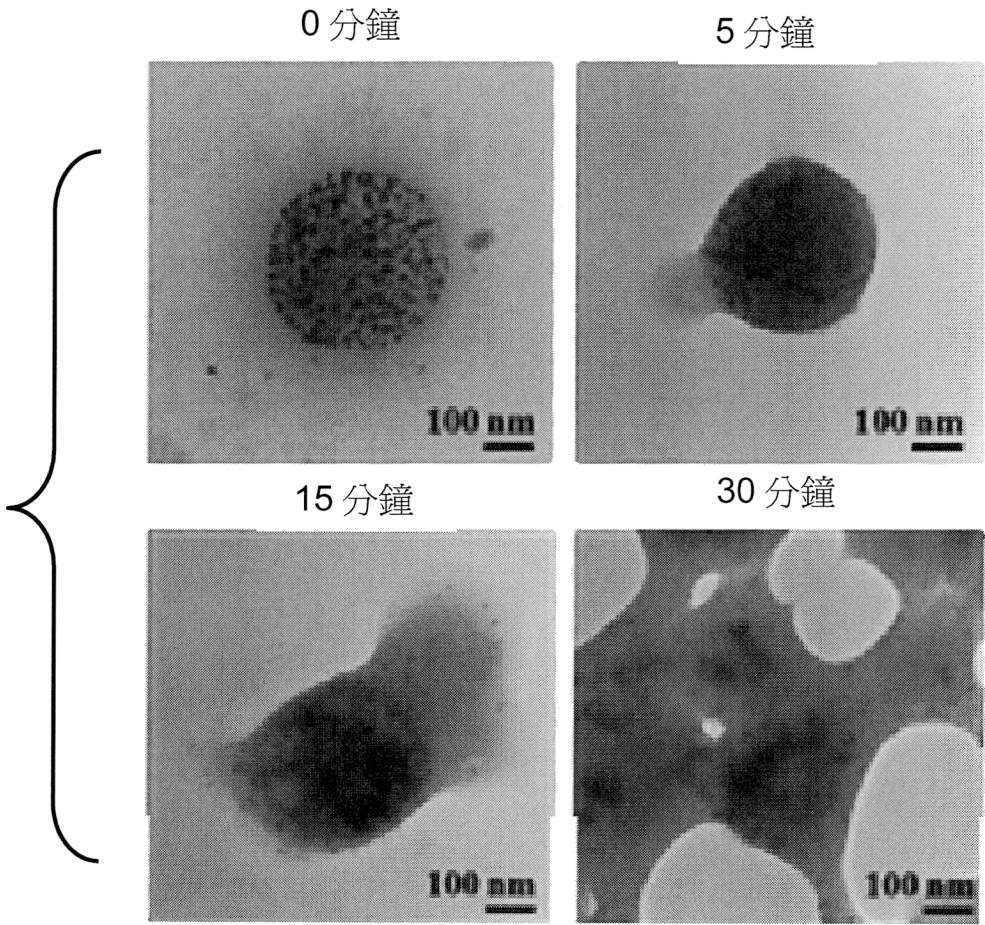
第七圖(b)



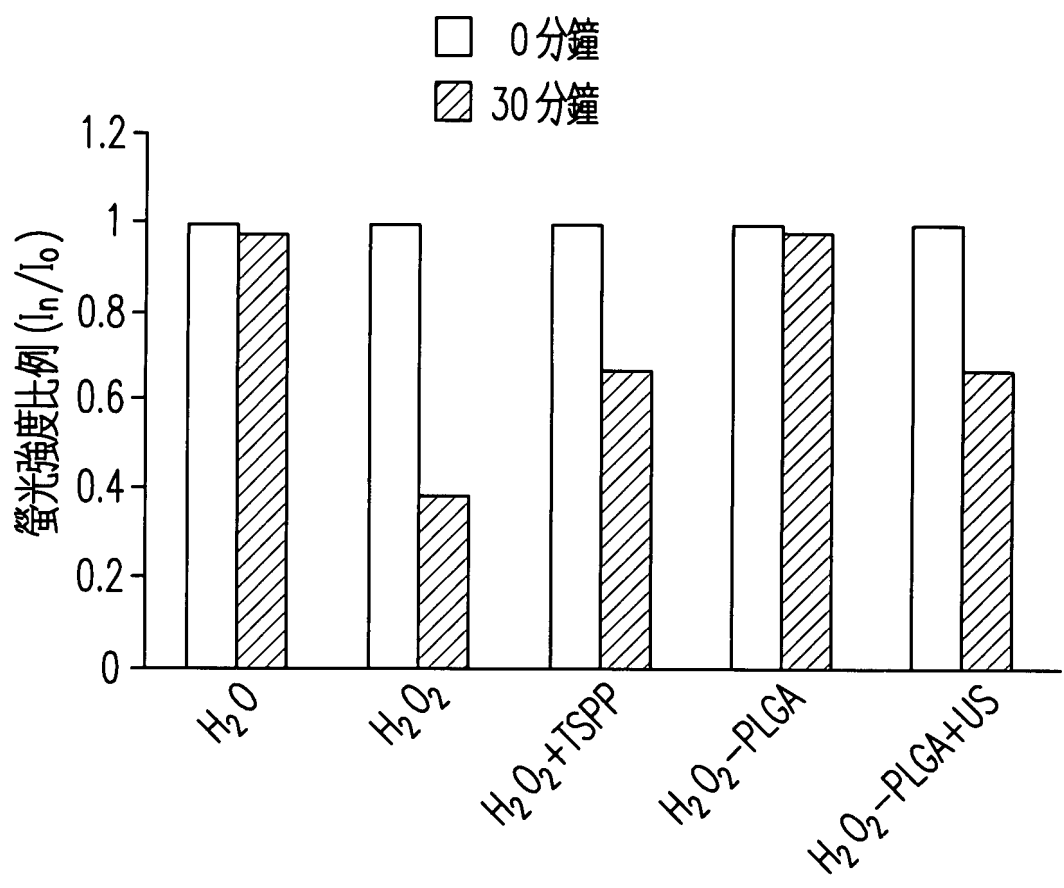
第八圖



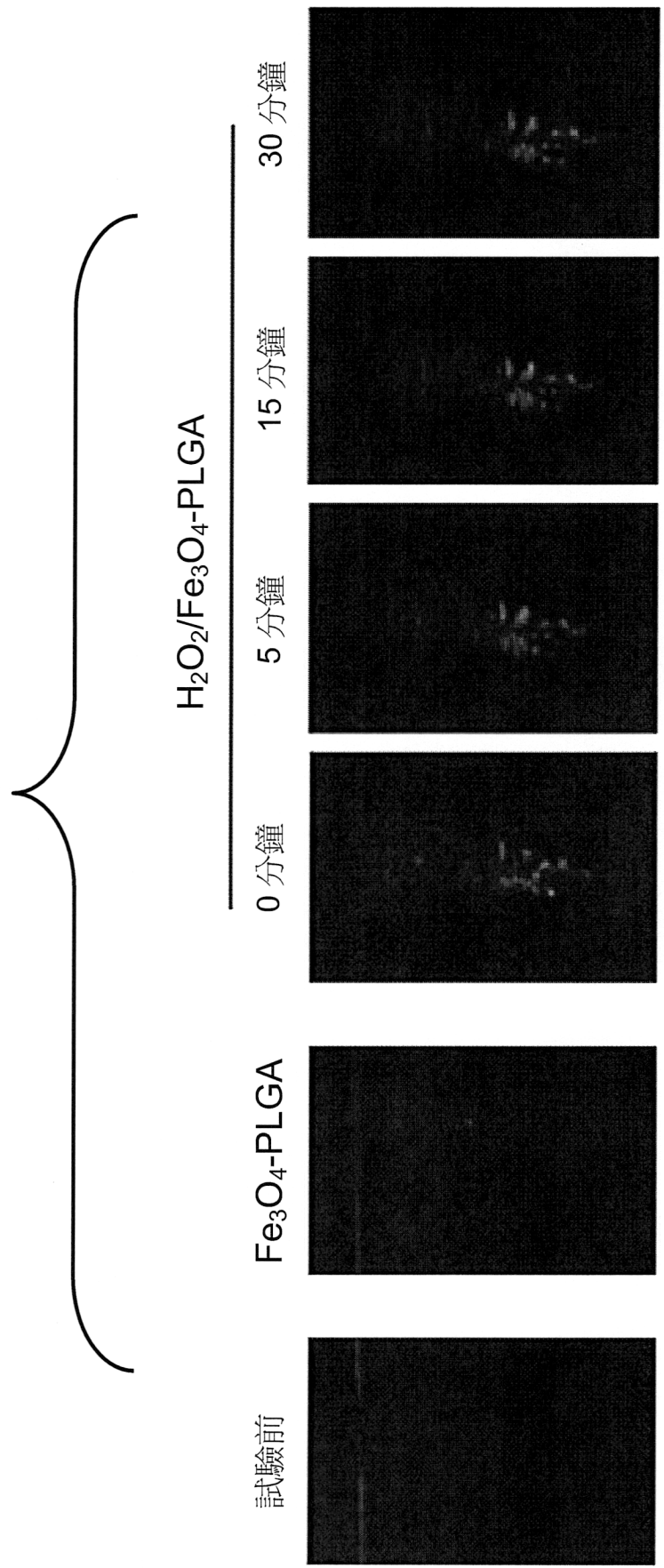
第九圖



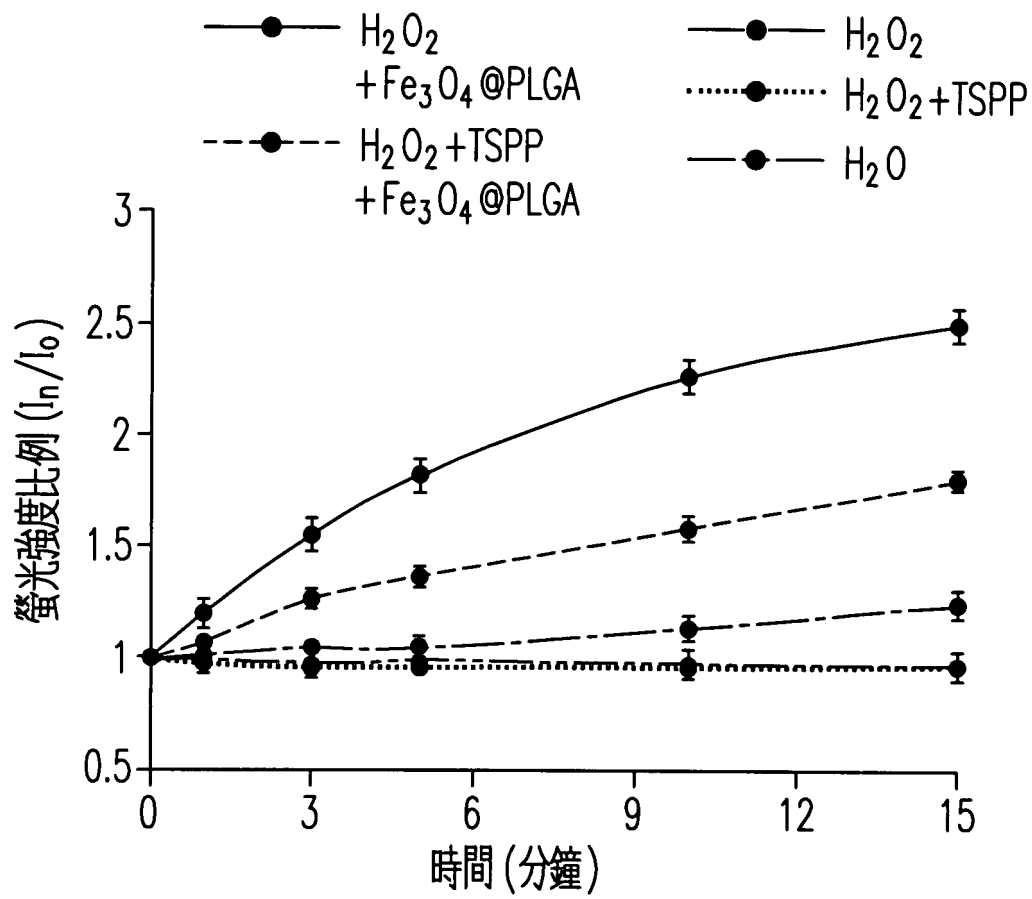
第十圖



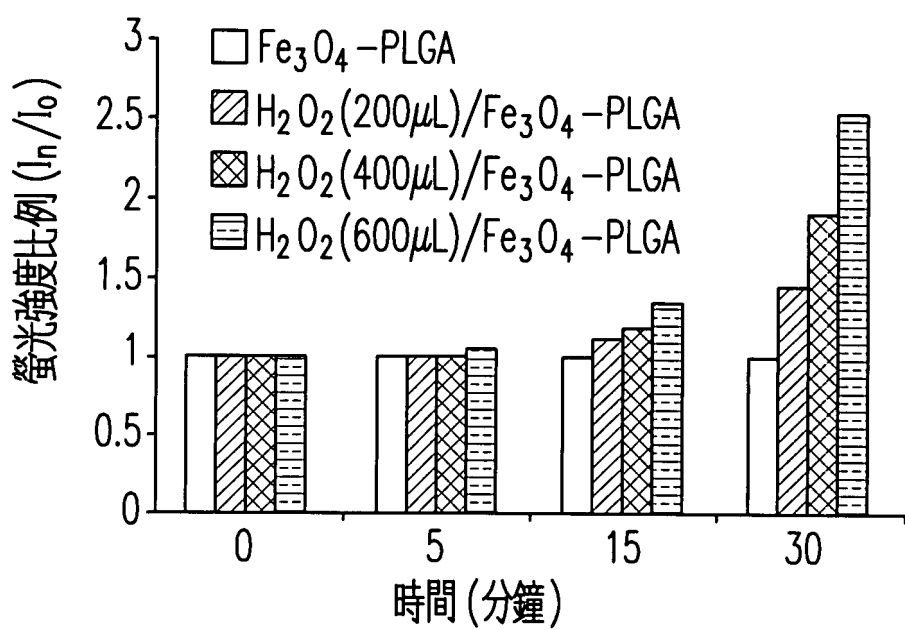
第十一圖



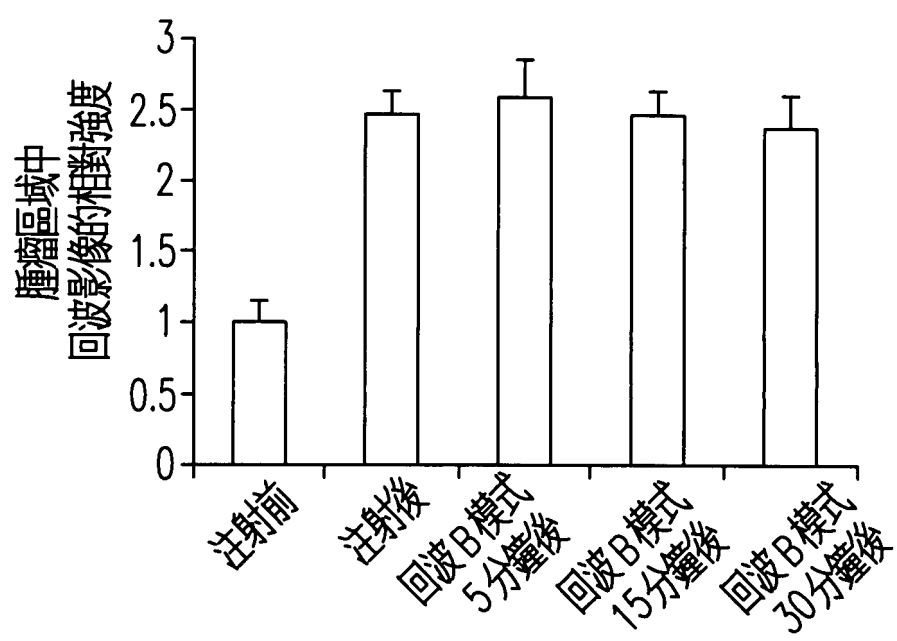
第十二圖



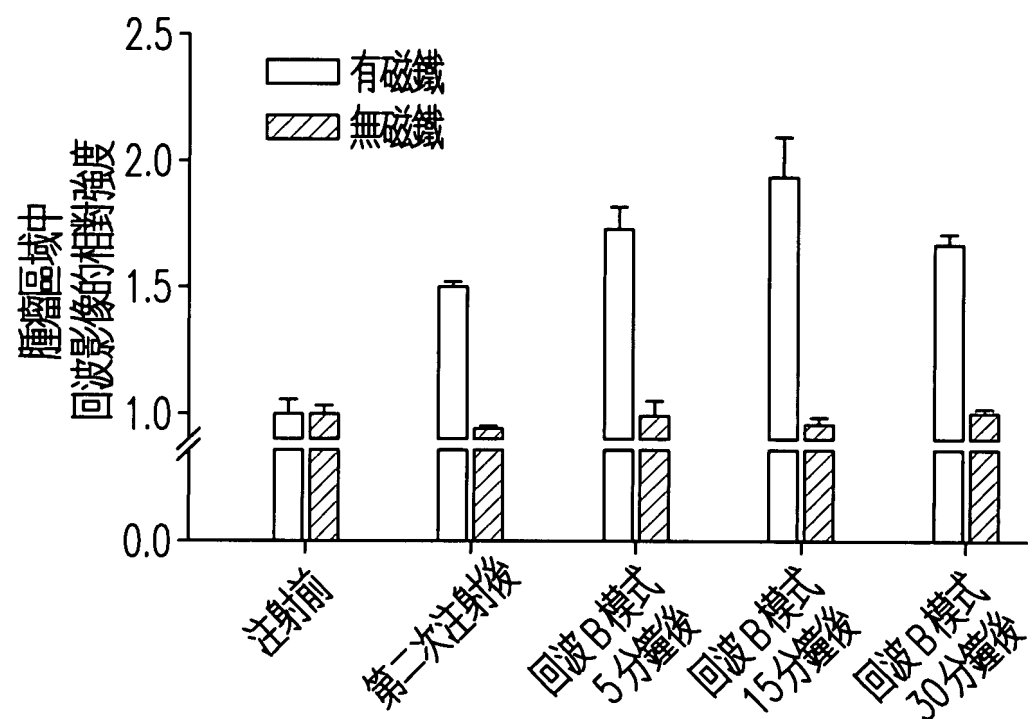
第十三圖



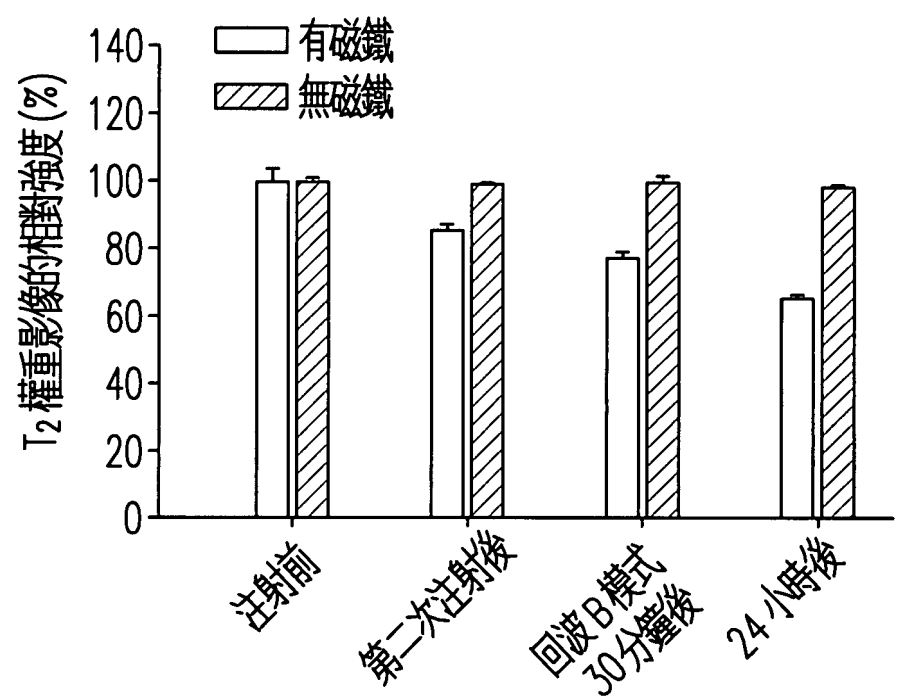
第十四圖



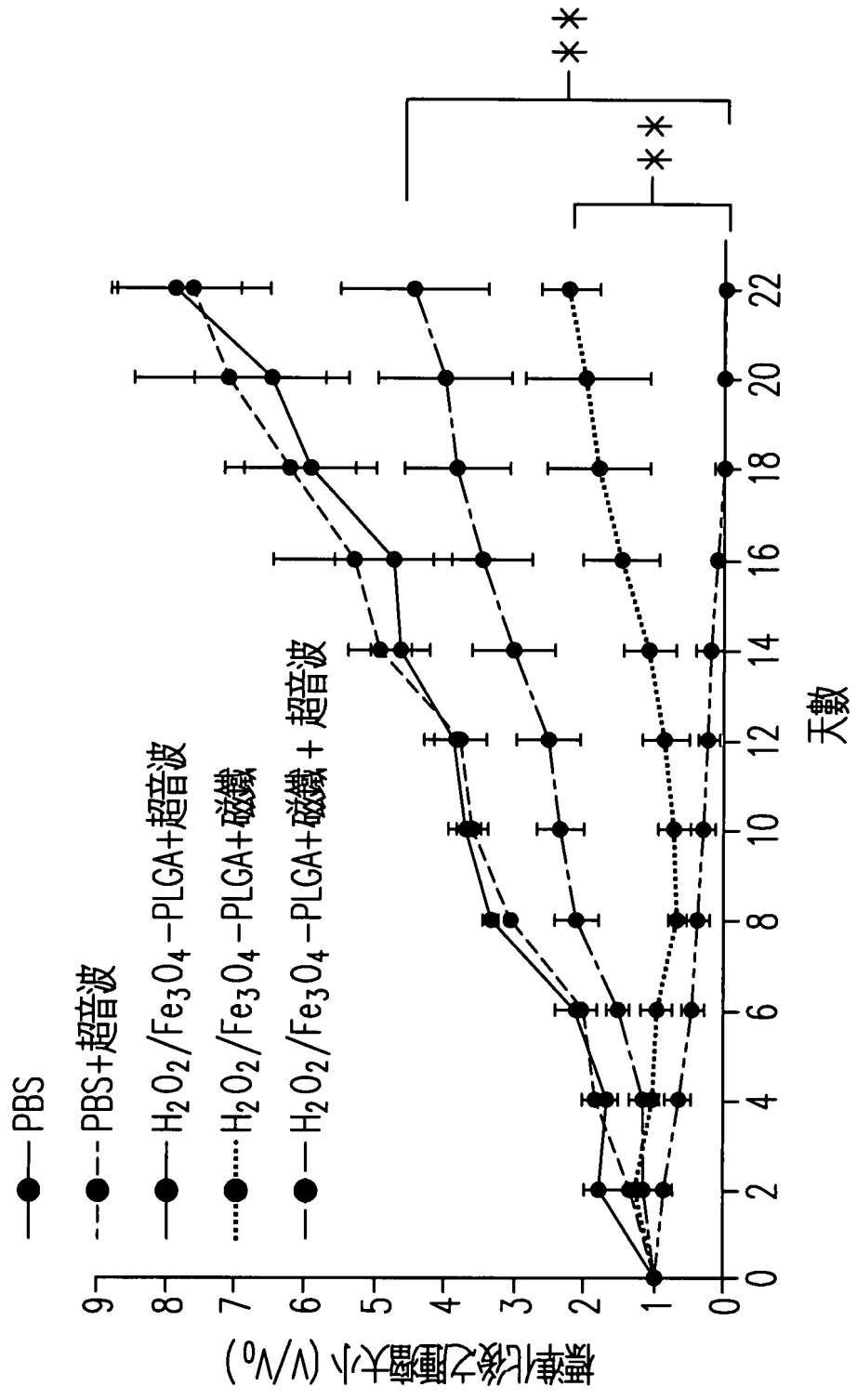
第十五圖



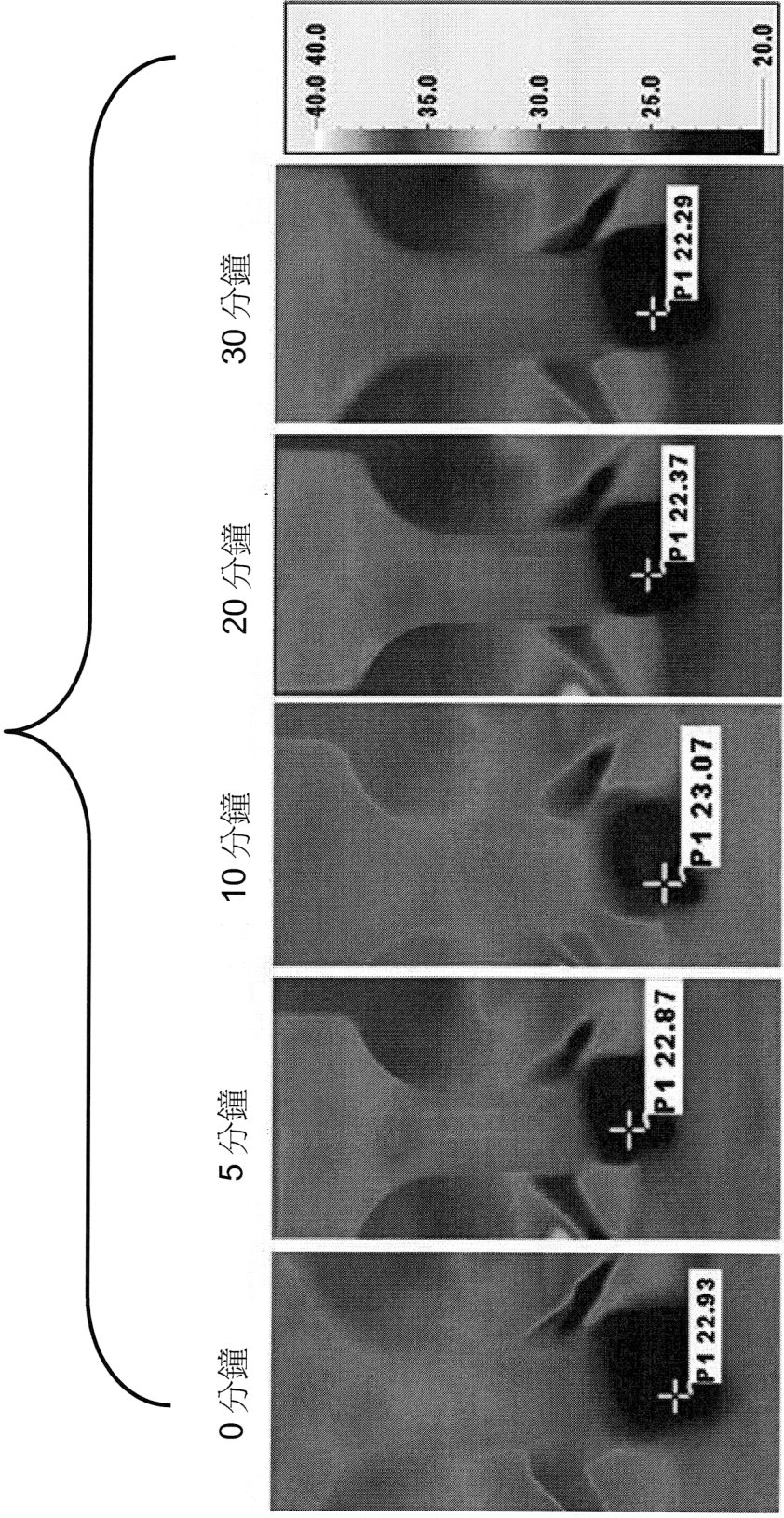
第十六圖(a)



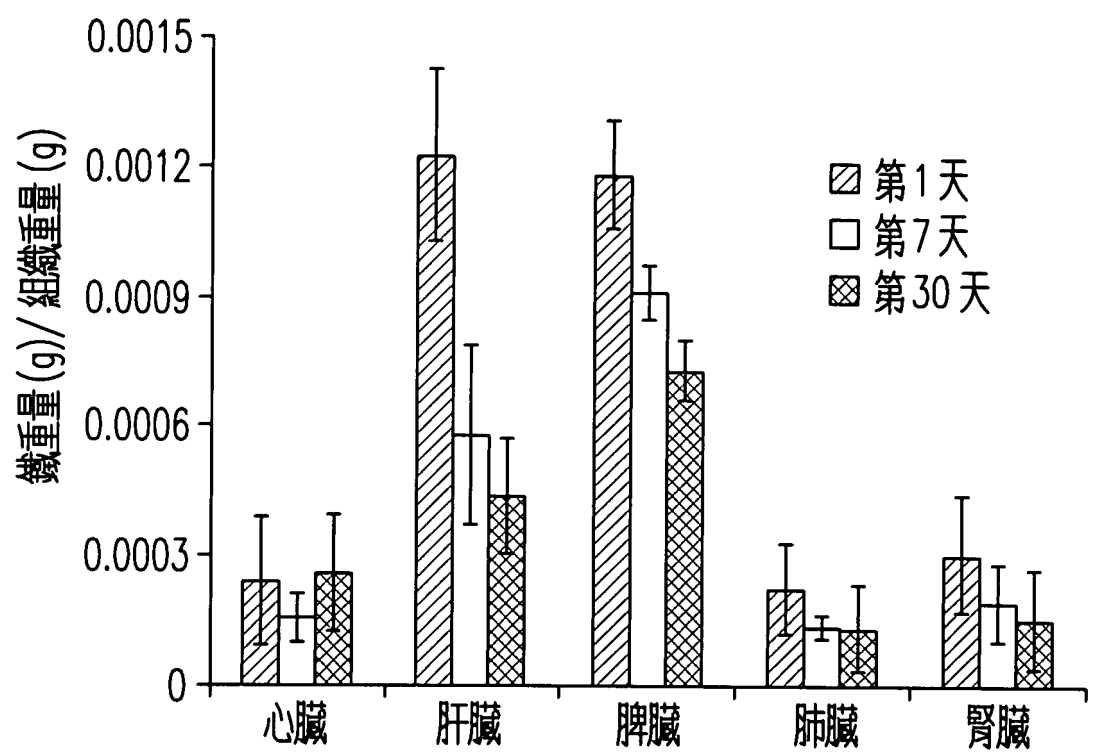
第十六圖(b)



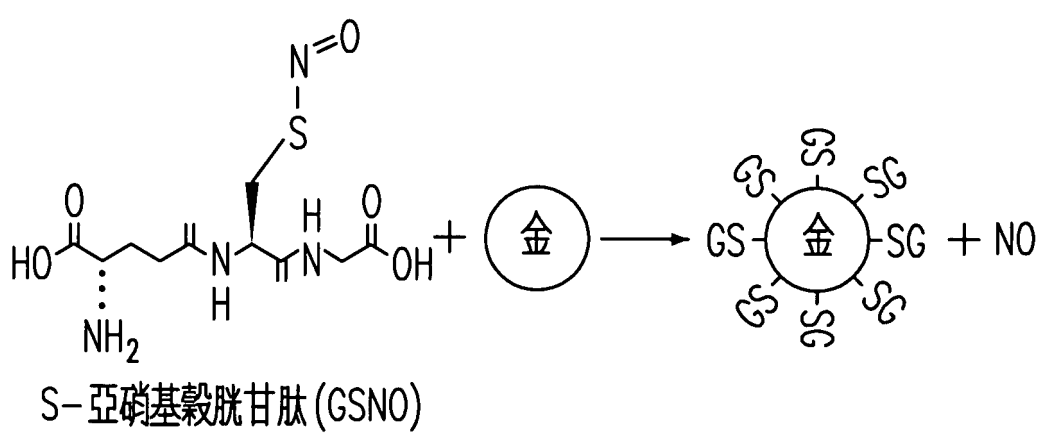
第十七圖



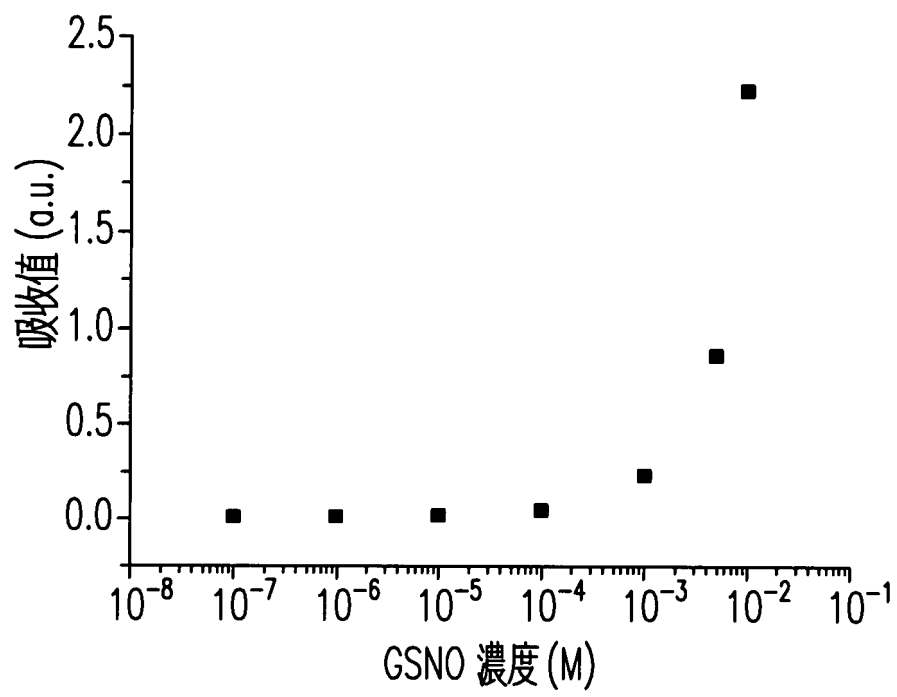
第十八圖



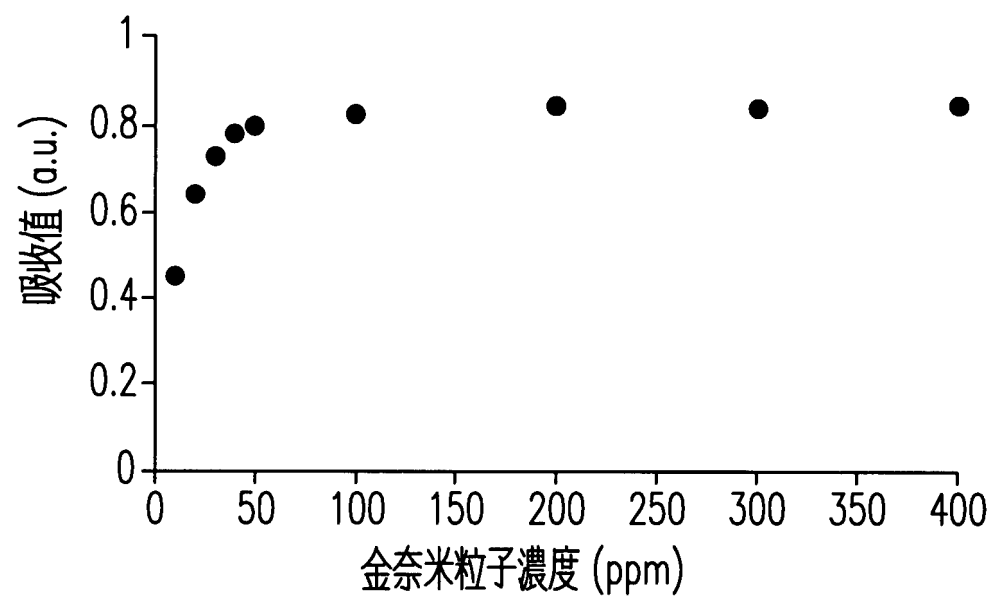
第十九圖



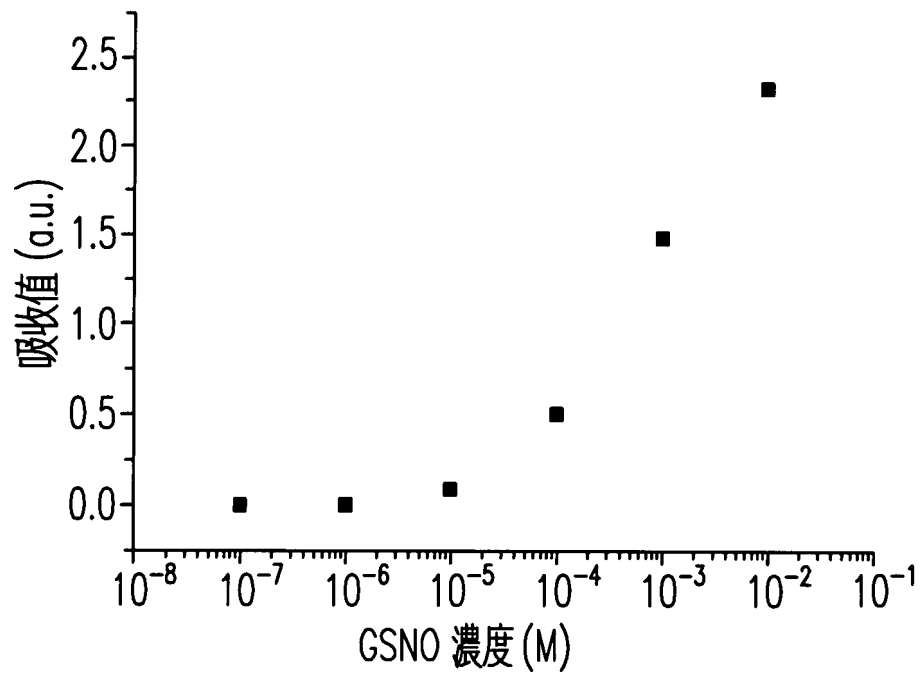
第二十圖



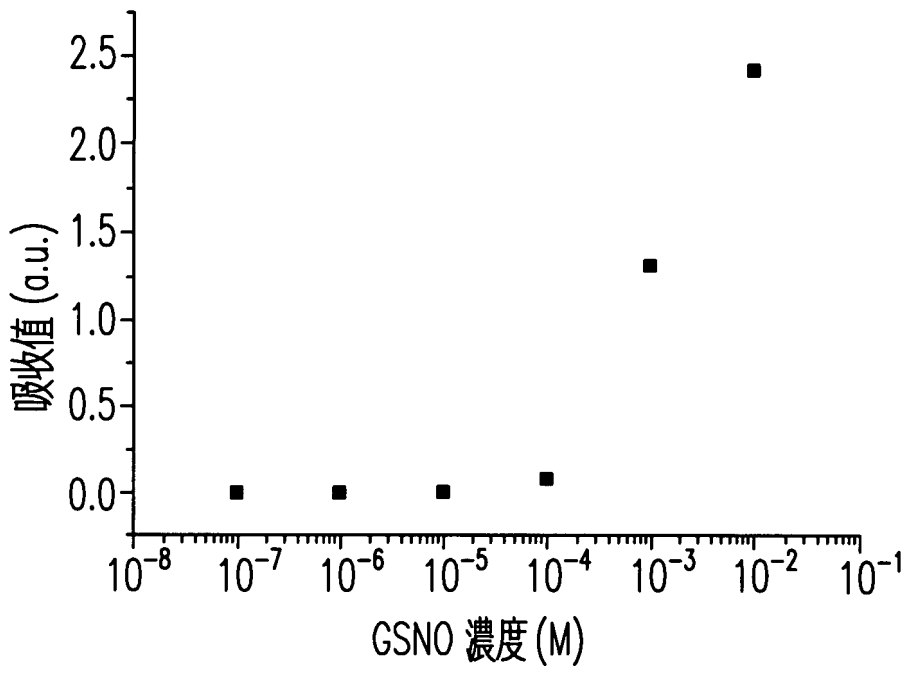
第二十一圖



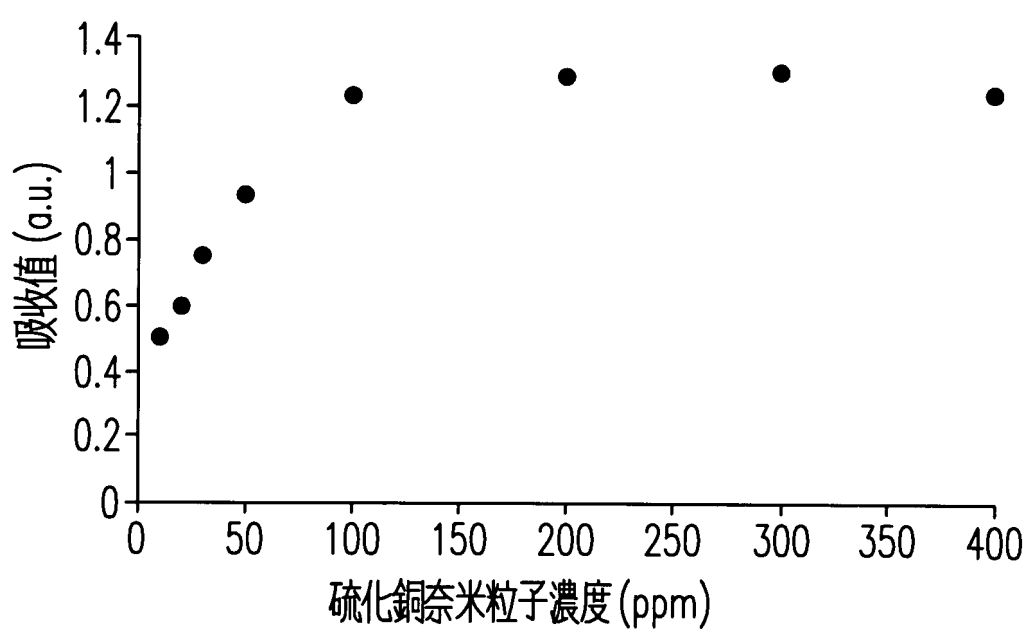
第二十二圖



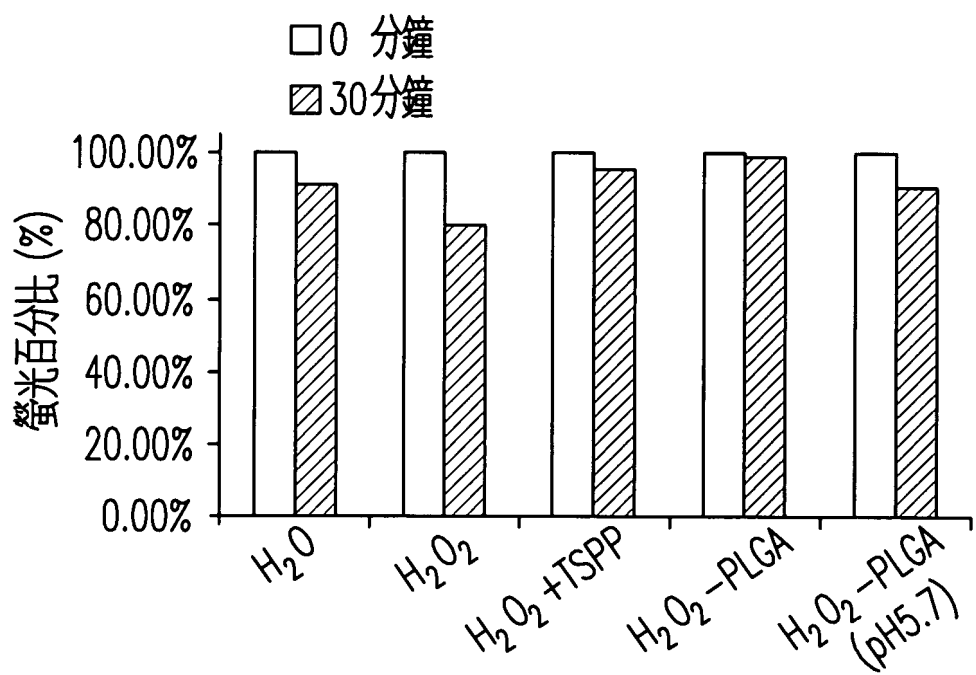
第二十三圖



第二十四圖



第二十五圖



第二十六圖