



(21) 申請案號：106110485

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 29 日

(51) Int. Cl. :

*A61K47/36 (2006.01)**A61K31/7068(2006.01)**A61K31/12 (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)；江俞謙 CHIANG, YU-CHIEN (TW)；劉典謨

LIU, DEAN-MO (TW)

(74) 代理人：楊長峯；張仲謙

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：10 共 24 頁

## (54) 名稱

奈米組成物、其製造方法及其用途

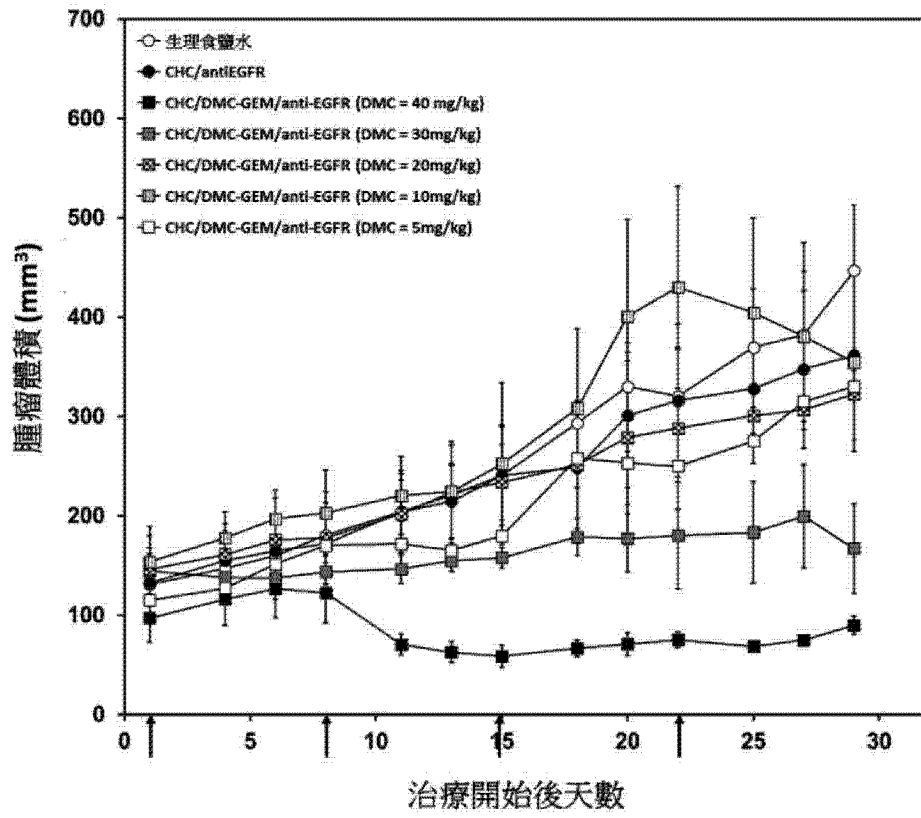
NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD AND USE OF THE SAME

## (57) 摘要

本發明提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。其製造方法包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對一癌症具專一性的標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。本發明之奈米組成物在乾燥後回溶於水相仍保有乾燥前的型態及性質，便於長期保存及運送。另外，本發明亦提供吉西他濱與去氧甲基薑黃素的較佳比例，藉其協同效應提升治療效果。

A nano-composition, a preparation method and use of the same are provided. The preparation method includes: mixing a first solution including an amphiphilic chitosan and a second solution including anti-cancer components, wherein the anti-cancer components includes Gemcitabine, curcumin, the derivatives and combinations thereof; self-assembly encapsulating the anti-cancer components into the amphiphilic chitosan to form a nanoparticle, and binding the nanoparticle with a specific target molecular against cancer so as to obtain a nano-composition. When dissolving the nano-composition of the present invention after drying into water phase, the nano-composition still has the same morphology and characteristic before it is dried, so it is convenient for storage and delivery. Additionally, the preferable ratio of gemcitabine and demethoxycurcumin will bring a synergistic effect on cancer therapy.

指定代表圖：



第 8 圖



201836643

申請日: 106/03/29

IPC分類: *A61K 47/36* (2006.01)  
*A61K 31/7068* (2006.01)  
*A61K 31/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD

AND USE OF THE SAME

【中文】本發明提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。其製造方法包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對一癌症具專一性的標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。本發明之奈米組成物在乾燥後回溶於水相仍保有乾燥前的型態及性質，便於長期保存及運送。另外，本發明亦提供吉西他濱與去氧甲基薑黃素的較佳比例，藉其協同效應提升治療效果。

【英文】A nano-composition, a preparation method and use of the same are provided. The preparation method includes: mixing a first solution including an amphiphilic chitosan and a second solution including anti-cancer components, wherein the anti-cancer components includes Gemcitabine, curcumin, the derivatives and combinations thereof; self-assembly encapsulating the anti-cancer components into the amphiphilic chitosan to form a nanoparticle, and binding the

nanoparticle with a specific target molecular against cancer so as to obtain a nano-composition. When dissolving the nano-composition of the present invention after drying into water phase, the nano-composition still has the same morphology and characteristic before it is dried, so it is convenient for storage and delivery. Additionally, the preferable ratio of gemcitabine and demethoxycurcumin will bring a synergistic effect on cancer therapy.

【指定代表圖】

第 8 圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】 NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD AND USE OF THE SAME

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於奈米組成物、其製造方法及其用途。具體而言，本發明係提供藉由選用較佳比例之雙藥組合製備對特定癌症具專一性的奈米組成物、其製造方法及其用於製備治療癌症之藥物的用途。

### 【先前技術】

【0002】 癌症，又稱惡性腫瘤，係生物體內控制細胞分裂的機制失常所引起的疾病。近代由於物質及生活習慣的改變，以及輻射或環境污染因子的存在，使得全球整體的罹癌率較過去大幅提高。在 2012 年，全球約有 1410 萬人罹癌，並造成其中 820 萬人死亡(相當於全年總死亡人數的 14.6%)(參照：World Cancer Report 2014, World Health Organization, 2014, Chapter 1.1, ISBN 9283204298)，可見即便是在醫療技術逐漸發達的現在，癌症的治療仍為急需解決的問題。

【0003】 現今，癌症可以藉由手術切除、化學治療、放射線治療、單株抗體治療、標靶治療等方式進行治療，其中標靶治療又屬其中副作用最低又具療效者，為本領域中的熱門研究項目。標靶治療多使用具專一性的小分子藥物或結合專一性分子的奈米粒子作為主要方法，其中又因奈米粒子通常具有可攜帶大量抗癌藥物的特性，使其除了具有比單獨

使用小分子藥物更高的療效，更能在特定位置釋放抗癌藥物，具有不遜於化學治療的治療效果且僅有低副作用。

**【0004】** 奈米粒子雖具有上述的優點，然而其長期保存方法仍為需要解決的問題。奈米粒子通常以膠體溶液的形式保存(如：中華民國發明專利第 I458833 號、中華民國發明專利第 I482782 號、中華民國發明專利第 I399214 號等)，且需於其表面上修飾保護劑或在溶液中添加保護劑以避免聚集現象。再者，奈米粒子的膠體溶液對於溫度的變化較為敏感，因此在保存及運送上較為不易。雖可將奈米粒子乾燥成為粉末狀保存，惟將粉末回溶至水相以便於施用至病患時，在多數情況奈米粒子較難以回復成原本的粒徑，而是發生聚集的現象以致於無法施用。

**【0005】** 另外，在上述奈米粒子搭配的藥物選用方面，近年來，熱門的研究對象轉為複數種藥物的合併療法，例如：美國食品藥物管理局(FDA)在 2005 年 11 月核准使用標靶藥物厄洛替尼(Erlotinib)與吉西他濱合併治療晚期胰臟癌；2007 年的美國臨床腫瘤學會會議(ASCO Annual Meeting)上亦揭露了伊立替康(Irinotecan)/歐洲紫杉醇(Docetaxel)及貝伐單抗(Bevacizumab)/西妥昔單抗(Cetuximab)的合併療法；而在 2012 年亦有文獻提供了厄洛替尼與吉西他濱合併治療非小細胞肺癌的臨床三期研究(參照：DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9782 Journal of Clinical Oncology 30, no. 28 (October 2012) 3516-3524)，雖有治療效果，但皆無法在臨床上顯示可增加五年內存活率。

**【0006】** 綜上述，目前確有針對特定癌症的有效藥物組合、可供長期保存且便於運輸的奈米粒子標靶藥物的需求或兩者之組合的需求。

## **【發明內容】**

**【0007】** 鑒於以上習知技藝的問題，本發明之目的係提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。

**【0008】** 在本發明之一目的中，提供奈米組成物的製造方法，其包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對癌症具專一性的標靶分子與奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。

**【0009】** 較佳地，雙性幾丁聚醣包含具釷元素的親水端。

**【0010】** 較佳地，相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣的濃度介於 0.001%~10% (w/w)之間。

**【0011】** 較佳地，相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間。

**【0012】** 較佳地，薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比介於 1：1~1：60 之間。

**【0013】** 本發明的另一目的係提供由上述製造方法所製得的奈米組成物。

**【0014】** 較佳地，當奈米組成物溶於水相時，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間。

**【0015】** 較佳地，奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。

**【0016】** 較佳地，當乾燥微米粉體回溶於水相時，乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的奈米組成物。

【0017】 本發明之另一目的係提供一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，包含藉由所述之製造方法所製得之奈米組成物製備治療癌症之藥物，以及施予藥物至個體。

【圖式簡單說明】

【0018】 本發明之特徵僅藉由參照附圖之例示性結果使本發明更易於本領域具通常知識者理解，而非限定本發明。

【0019】 第 1 圖係為本發明的奈米組成物之製造步驟的示意圖。

【0020】 第 2 圖係為本發明的奈米組成物之型態的 TEM 圖。

【0021】 第 3 圖(A)部分及(B)部分係為吉西他濱(GEM)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0022】 第 4 圖(A)部分及(B)部分係為去氧甲基薑黃素(DMC)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0023】 第 5 圖係為以 A549-ON 細胞株的細胞存活率計算而得之藥物合併指數(combination index, CI)對致效率(Fa)之對比圖。

【0024】 第 6 圖係為腫瘤大小對施予後天數的關係圖。

【0025】 第 7 圖係呈現以 A549 細胞株的的細胞存活率計算而得之 CI 對 Fa 之對比圖。

【0026】 第 8 圖係為 A549 異位腫瘤大小對施予後天數的關係圖，圖中箭頭代表施予時點。

【0027】 第 9 圖係為 A549 異位腫瘤的抑制效率比較圖。

【0028】 第 10 圖(A)部分係為本發明的乾燥微米粉體於肉眼所見的型態；(B)部分係為乾燥微米粉體的粒子型態；(C)部分係為乾燥微米粉體回溶於水

相後的型態。

### 【實施方式】

【0029】 為使上述目的、技術特徵及實際實施後之效益更易於使本領域具通常知識者理解，將於下文中的實施例來進行更詳細之說明。

【0030】 本發明說明書中之用語縮寫及中文的對照係列於下表 1：

表 1

英文簡寫	中文
DMC	去氧甲基薑黃素
GEM	吉西他濱
CHC	雙性幾丁聚醣
CHC/GEM	包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC	包覆 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM	包覆 GEM 及 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM/anti-CD133	嫁接 anti-CD133 的 CHC/GEM-DMC
CHC/DMC-GEM/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC/GEM-DMC
CHC/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC 奈米粒子
CI	藥物合併指數
Fa	致效率
A549	非小細胞肺癌細胞株
A549-ON	非小細胞肺癌類幹細胞株
IC <sub>50</sub>	半數抑制濃度
ED <sub>50</sub>	半數有效量
PBS	磷酸鹽緩衝生理鹽水
EGFR	表皮生長因子受體

【0031】 本文中「雙性幾丁聚醣 (CHC)」乙詞係指經化學方法將幾丁聚醣改質使其具有疏水基團，並保有部分原始親水端及部分功能性改質的親水端以形成同時具親水端及疏水端的改質幾丁聚醣。

【0032】 本文中「包覆」乙詞係指利用奈米粒子內部的空間攜載添

加的內容物，例如：包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子係指在內部空間攜載 GEM 的 CHC 奈米粒子。

【0033】本文中「釋放」乙詞係指奈米粒子包覆的藥物移動到奈米粒子外部的過程，此過程中奈米粒子可被破壞或可不被破壞。

【0034】本文中「藥物合併指數(CI)」乙詞係指藉藥物合併指數定理(The Combination Index Theorem)計算而得之數值。依照藥物合併指數所得之值可推知複方藥物中藥物之間的互相影響，例如藥物之間具有協同作用( $CI < 1$ )、相加作用( $CI = 1$ )，或拮抗作用( $CI > 1$ )。

【0035】本文中「致效率( $F_a$ )」乙詞係指質量作用中效定理(Median-Effect Principle)中的藥物致效程度，可與 CI 做成對比圖以定義不同藥物間之協同或拮抗關係。

【0036】本文中提及之 DMC 與 GEM 之間的比例係重量比。

【0037】在本發明的一態樣中，奈米組成物以一鍋合成方式製備，其步驟如第 1 圖所示。

【0038】在一實施例中，一鍋合成所加入的雙性幾丁聚醣於合成前以雙性幾丁聚醣粉末及二次水預先配製成第一溶液，其中相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣可為介於 0.001%~10% (w/w)之間、較佳地介於 0.005%~7.5% (w/w)之間、更佳地介於 0.01%~5% (w/w)之間、再更佳地介於 0.025%~2.5% (w/w)之間、最佳地為 0.05% (w/w) 的濃度。

【0039】在一實施例中，抗癌成分可包含吉西他濱、薑黃素、兩者之衍生物及兩者及其衍生物之組合，較佳地為吉西他濱(GEM)及去氧甲基薑黃素(DMC)。在一實施例中，去氧甲基薑黃素粉末及吉西他濱粉末可預先以介於 1:1~1:500 之間、較佳地為 1:5、較佳地為 1:10、較佳地為 1:20、較佳地為 1:25、較佳地為 1:50、較佳地為 1:100、

較佳地為 1 : 150、較佳地為 1 : 200 的比例混合，並較佳地以二甲基亞砷或醇類溶解以配製成第二溶液，其中相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的總濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間，較佳地介於 100 mg/mL~900mg/mL 之間、較佳地介於 300mg/mL~700mg/mL 之間、較佳地介於 400mg/mL~600 mg/mL 之間。在一較佳實施例中，GEM 及 DMC 係溶於二甲基亞砷或醇類。

**【0040】** 在一實施例中，混合 0.05% (w/w) 的第一溶液及 DMC : GEM=1 : 5 的第二溶液後，在 4 °C 攪拌 24 小時後以形成 CHC/DMC-GEM。在一實施例中，混合 CHC/DMC-GEM、交聯劑及標靶分子以結合標靶分子與 CHC/DMC-GEM 並得到 CHC/DMC-GEM/標靶分子，其中交聯劑較佳地可為 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺 (3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine, EDC)，標靶分子較佳地可為 anti-EGFR、anti-CD133、anti-CD166 或 anti-PD-L1。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可為 CHC/DMC-GEM/anti-CD133。

**【0041】** 在本發明的實施例中，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間、較佳地介於 50 奈米~400 奈米之間、更佳地介於 100~250 奈米之間、最佳地介於 150 奈米到 200 奈米之間，且表面電位較佳地為負電位。

**【0042】** 在一實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可以動態光散射(DLS)測量粒徑及表面電位，並以穿透式電子顯微鏡觀測其形態。在一較佳實施例中，發明人分別以動態光散射測量未包覆抗癌成分的 CHC 奈米粒子、CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133，並將結果列於以下表 2。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的型態可以穿透式電子顯微鏡(TEM)觀察，其照片呈現於第 2 圖。

表 2：動態光散射測量結果

樣本	CHC 奈米粒子	CHC/DMC-GEM	CHC/DMC-GEM
----	----------	-------------	-------------

			/anti-CD133
直徑 (nm)	55±2.1	120±4.5	180±5.5
表面電位(mV)	-22.5±0.5	-15.0±3.5	-6.1±0.3

【0043】 在一實施例中，發明人比較 CHC/DMC、CHC/GEM、CHC/DMC-GEM 及其結合抗體後的樣本在不同酸鹼值的緩衝溶液下內含的 GEM 及 DMC 的釋放情形。第 3 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 GEM 的累積釋放量與時間的關係圖；第 4 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 DMC 的累積釋放量與時間的關係圖(累積釋放率=累積釋放量/原始包覆量 x100%)。由第 3 圖及第 4 圖可知，抗癌成分 DMC 及 GEM 在前 10 小時的釋放速率皆較高，但在 10 小時後的釋放速率趨緩，且在 40 小時後累積釋放率仍未超過 40%。而在上述樣本中，又屬 CHC/GEM-DMC/anti-CD133 的累積釋放量最低，因而較適合作為藥物載體於體內循環。

【0044】 在本發明的實施例中，本發明的奈米組成物可對應需求個體的癌症種類選擇不同的標靶分子，其中癌症種類可包含非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、乳癌及腦癌。

【0045】 在一較佳實施例中，發明人選用 A549-ON 作為癌症細胞模型，並將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549-ON 共培養，觀察 A549-ON 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 3。由表 3 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 3

樣本	A549-ON, IC <sub>50</sub> (µg/mL)
DMC	10
GEM	116.6



CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	73.94

【0046】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 1.2、1 : 5、1 : 12 及 1 : 25 的 CHC/DMC-GEM 至 A549-ON 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 5 圖。由第 5 圖的結果可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即以 DMC : GEM = 1 : 5 比例製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0047】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549-ON 的極惡性異位腫瘤並施予 PBS、DMC 及 GEM 的混合物、本發明的 CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的樣品至小鼠體內，紀錄施予藥物後 11 天內的腫瘤大小變化，其結果如第 6 圖所示。由第 6 圖可知，經 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 施予的小鼠體內腫瘤體積與僅施予 PBS 的控制組在 11 天時相差約 7 倍，顯示在上述各樣品中 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 對於小鼠體內的 A549-ON 及惡性異位腫瘤具有較佳的抑制效果。

【0048】 在另一較佳實施例中，發明人選用 A549 作為癌症細胞模型，將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549 共培養，並觀察 A549 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 4。由表 4 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 4

樣本	A549, IC <sub>50</sub> (µg/mL)
----	--------------------------------

DMC	10.3
GEM	116.6
CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	70.3

【0049】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 2.5、1 : 5、1 : 10 及 1 : 20 的 CHC/DMC-GEM 至 A549 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。藉 A549 細胞在共培養後的存活率所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 7 圖。由第 7 圖可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即 DMC : GEM = 1 : 5 時製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0050】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549 的異位腫瘤並施予生理食鹽水、CHC/anti-EGFR 以及 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 的樣品至小鼠體內以觀察腫瘤治療效果。

【0051】 在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 選用 1 : 5 的 DMC : GEM 比例，以 DMC 的量作為劑量指標施予小鼠 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg 及 40 mg/kg 的劑量。此外，由第一次施予上述樣本起算，又於第 8 天、第 15 天及第 22 天再次施予相同樣本至小鼠體內，並於 29 天內觀察 A549 異位腫瘤的體積變化，其結果如第 8 圖所示，圖中箭頭代表樣本施予時點。接著，經上述各樣本施予的小鼠在第 29 天時的腫瘤體積相對於施予生理食鹽水的小鼠腫瘤體積差計算出腫瘤抑制率，並以柱狀圖呈現，如第 9 圖所示。由第 9 圖可得知，當以 DMC 量作為劑量指標時，施予 40 mg/kg、30 mg/kg、20 mg/kg 劑量之組別的腫瘤抑制率與施予生理食鹽水組別的腫瘤抑制率有顯著差

異。另外，藉由上述腫瘤抑制率可計算出 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 對 A549 的 ED<sub>50</sub> 為 GEM=98.98 mg/kg 及 DMC=19.67 mg/kg。

**【0052】** 在一實施例中，本發明的奈米組成物可經由冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，製成介於 0.5 微米~20 微米、較佳地介於 0.5 微米~10 微米、更佳地介於 0.5 微米~5 微米、最佳地介於 0.5 微米~2 微米的乾燥微米粉體。在一較佳實施例中，本發明的奈米組成物可經由噴霧造粒的方式製成乾燥微米粉體，其外觀如第 10 圖(A)部分所示；乾燥微米粉體的顆粒型態及粒徑可由掃描式電子顯微鏡測得，直徑約為 1 微米，其照片如第 10 圖(B)部分所示。另外，當乾燥微米粉體回溶於水相時，可快速恢復成乾燥前的奈米組成物型態，由掃描式電子顯微鏡可測得回溶後的奈米組成物粒徑約 100 奈米，其照片如第 10 圖(C)部分所示。可見本發明之奈米組成物不需以膠體溶液形式保存，而可經乾燥後以粉末形式保存，便於長期儲藏及運送且不易受保存溫度影響。

**【0053】** 在一實施例中，奈米組成物係水溶液針劑、口服錠劑，以及吸劑的形式。

**【0054】** 在另一實施例中，本發明的奈米組成物亦可藉其包含之雙性幾丁聚醣所改質修飾的釷元素發揮作為 T<sub>1</sub> 磁振造影顯影劑的用途。

**【0055】** 雖然本發明已以例示性實施例具體描述本發明之奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，然而具本發明所屬技術領域之通常知識者應理解，可在不違背本發明之技術原理及精神下，對實施例作修改與變化。因此本發明之權利保護範圍應如後述之申請專利範圍所述。

## 【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種奈米組成物的製造方法，其包含：
- 混合一雙性幾丁聚醣的一第一溶液及含有一抗癌成分的一第二溶液；
- 使該雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆該抗癌成分，以形成一奈米粒子；以及
- 將對一癌症具專一性的一標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，而得到一奈米組成物；
- 其中該抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合。
- 【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中該雙性幾丁聚醣包含具釷元素的親水端。
- 【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第一溶液總重計，該雙性幾丁聚醣的濃度係為 0.001%~10% (w/w)。
- 【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第二溶液總體積計，該抗癌成分的濃度係為 1 mg/mL~1000 mg/mL。
- 【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比係為 1：1~1：60。
- 【第6項】 一種奈米組成物，其係藉由如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得。
- 【第7項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該奈米

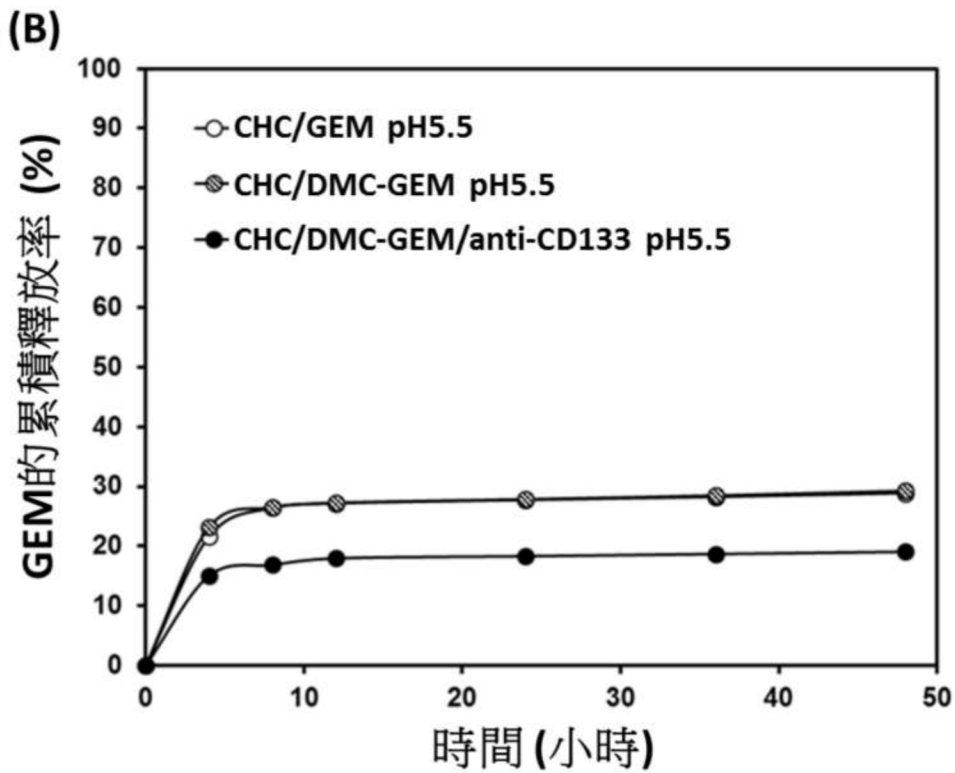
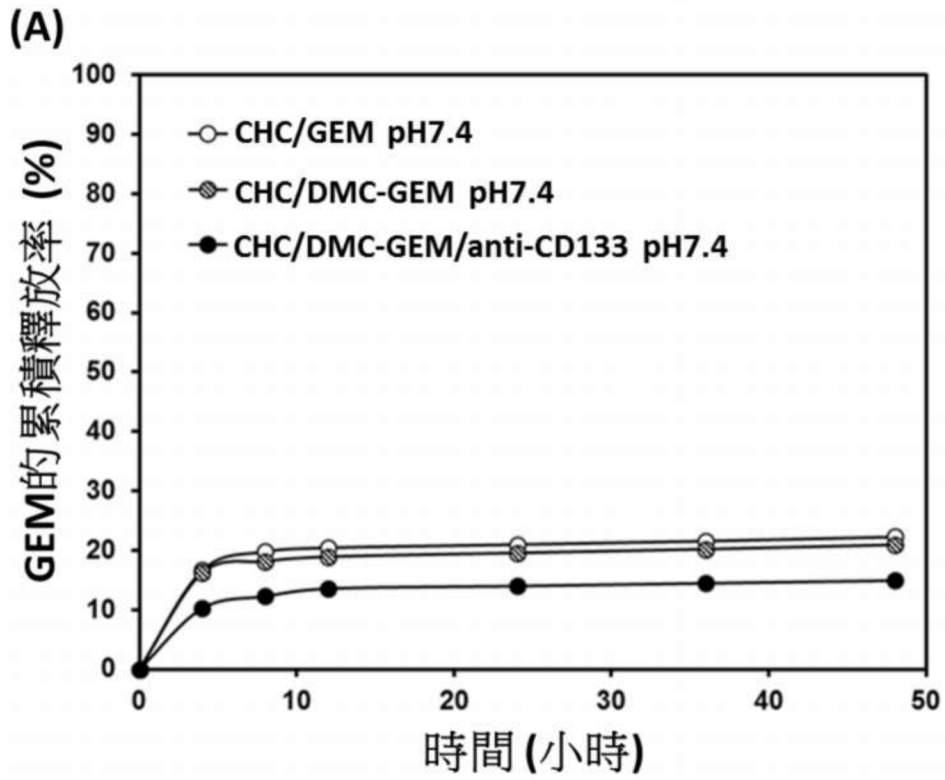
組成物溶於水相時，該奈米組成物的粒徑係為 5 奈米~500 奈米。

【第8項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中該奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。

【第9項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該乾燥微米粉體回溶於水相時，該乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的該奈米組成物。

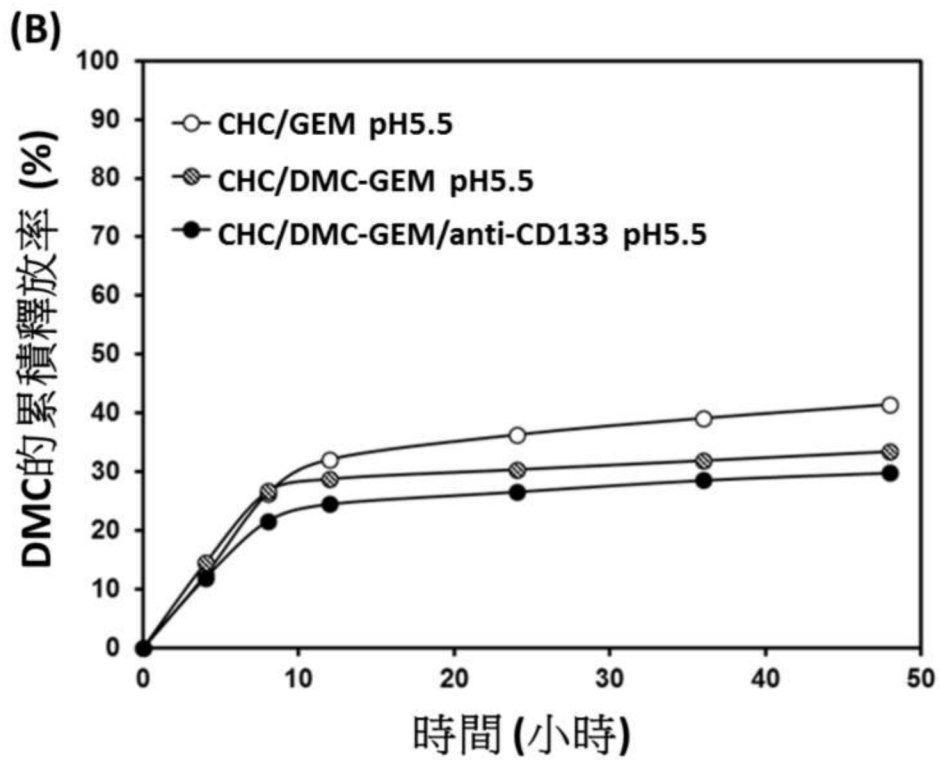
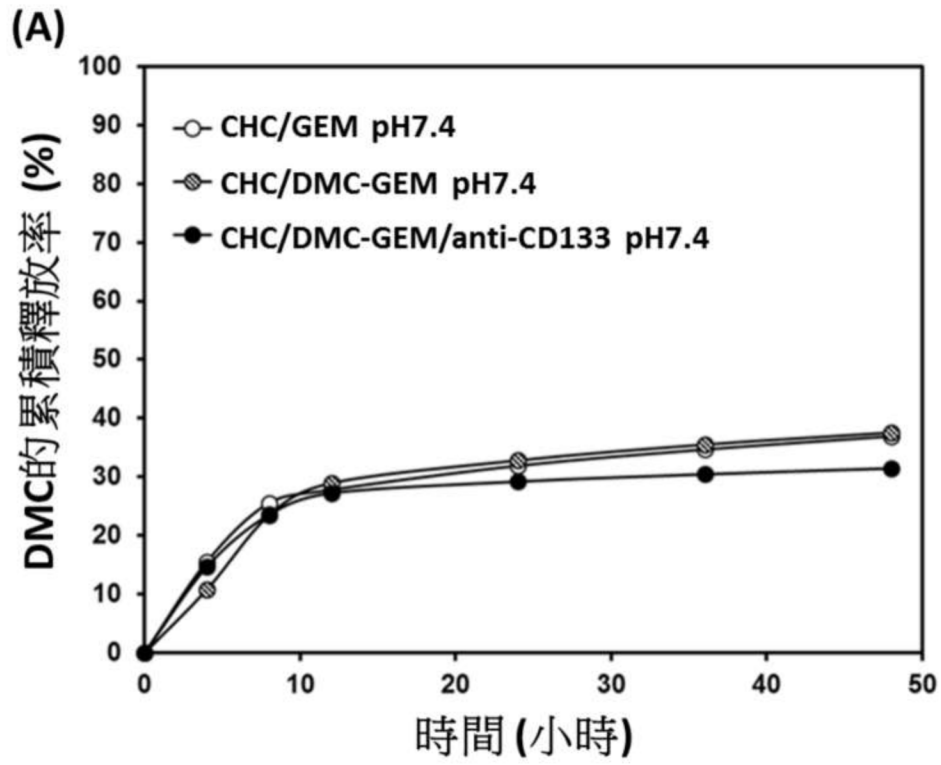
【第10項】 一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，其中該奈米組成物係藉由申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得；以及施予該藥物至一個體。



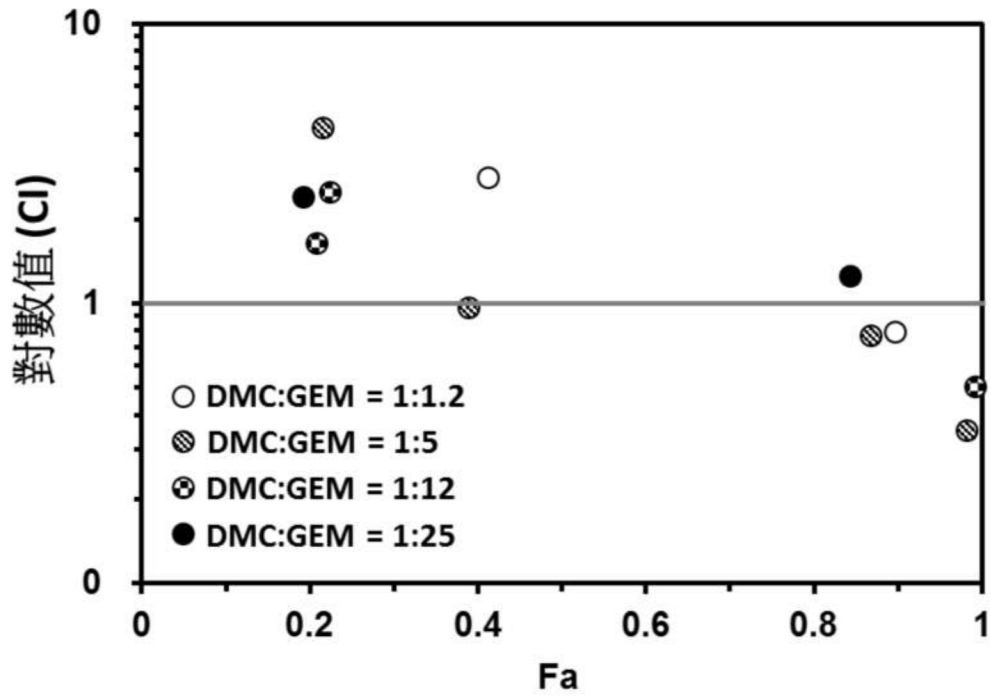


第 3 圖

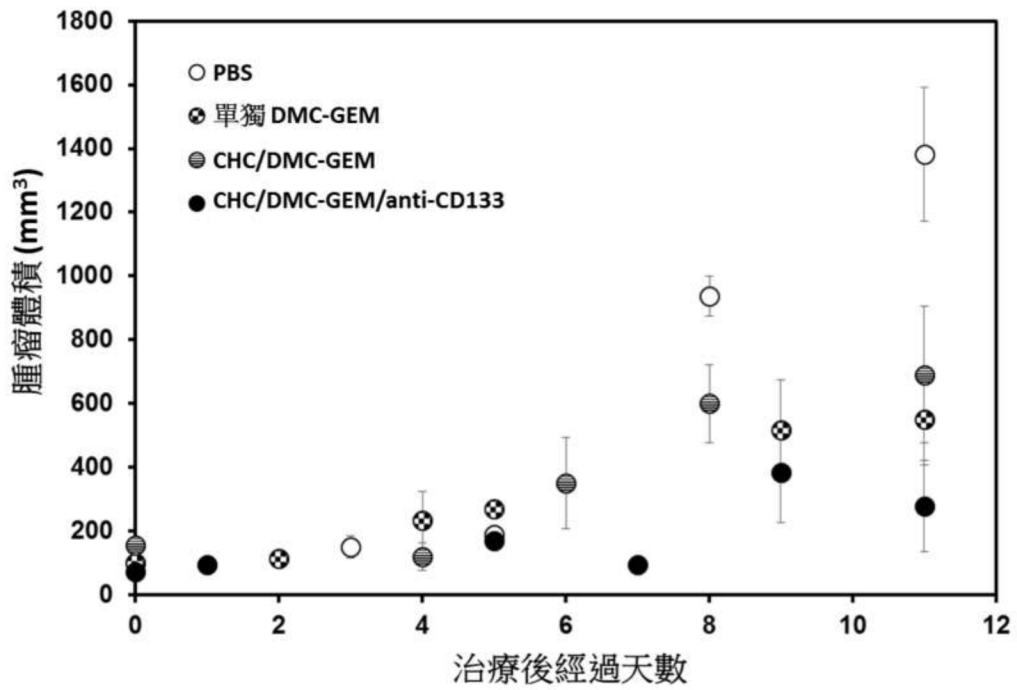




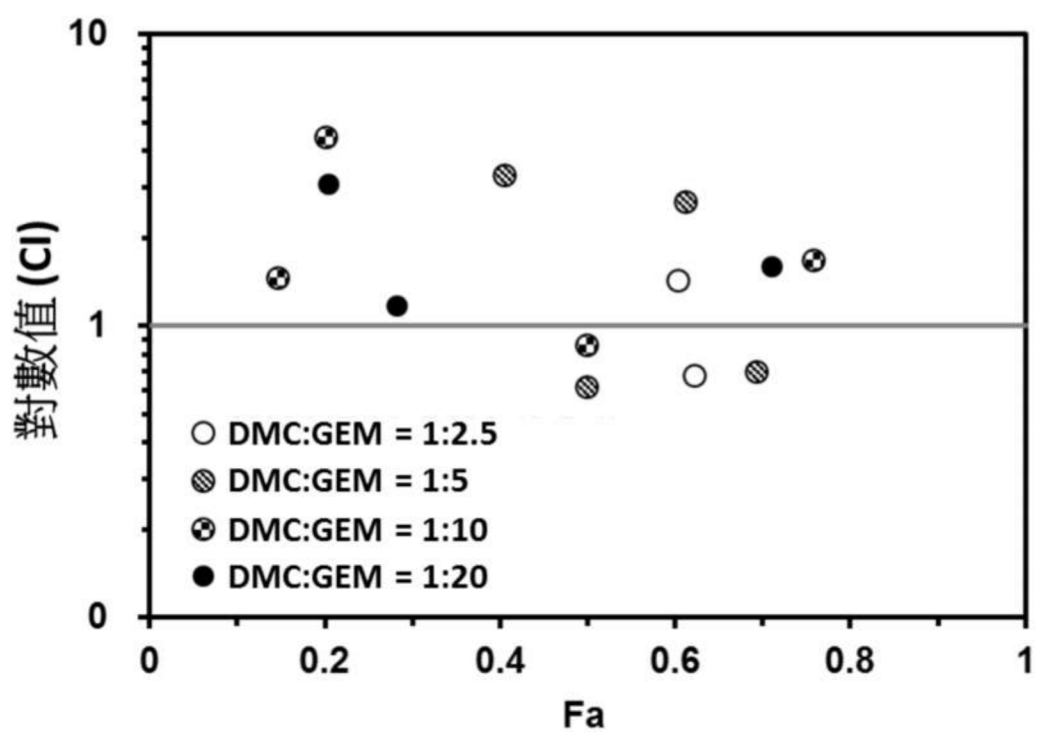
第 4 圖



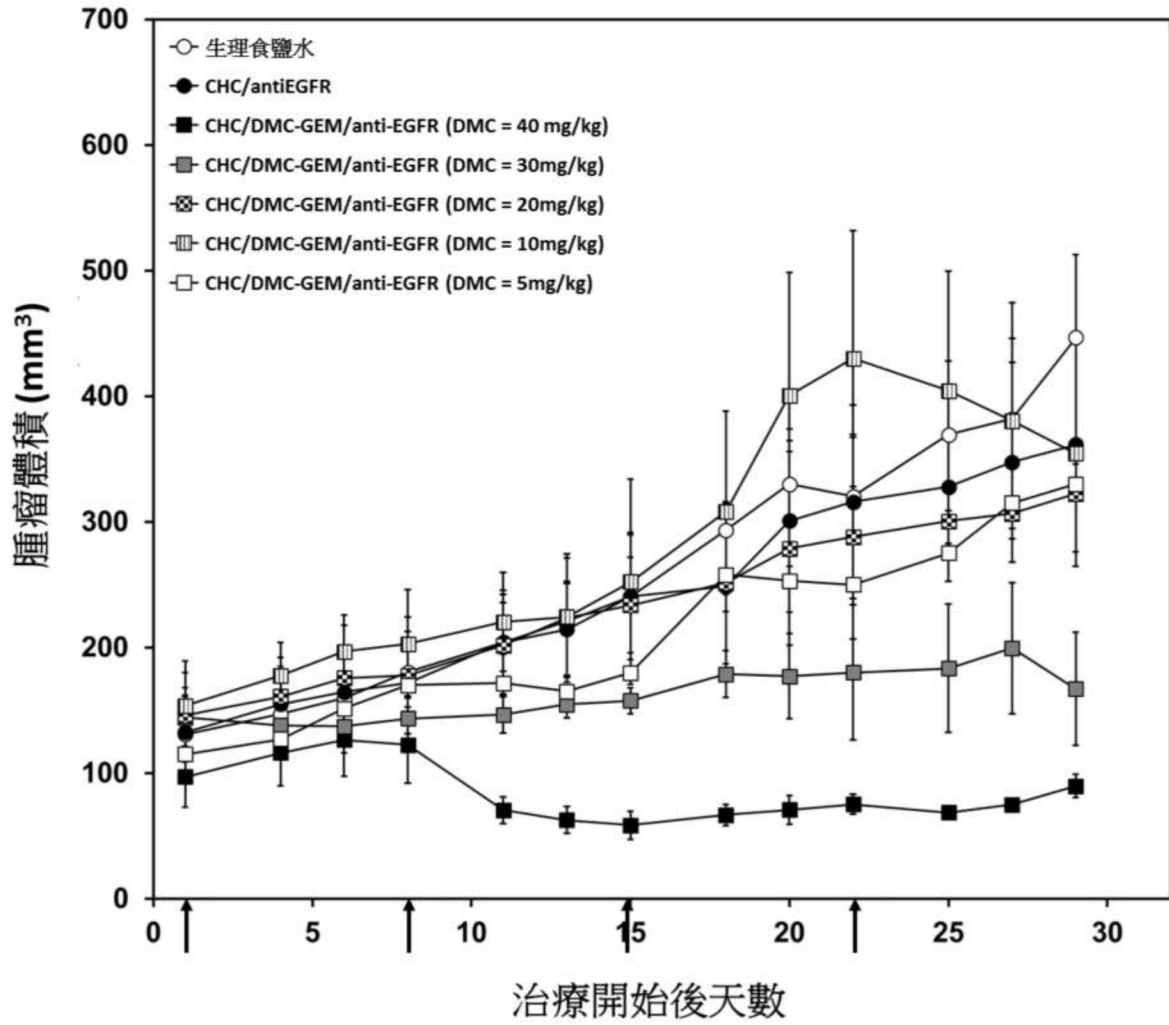
第 5 圖



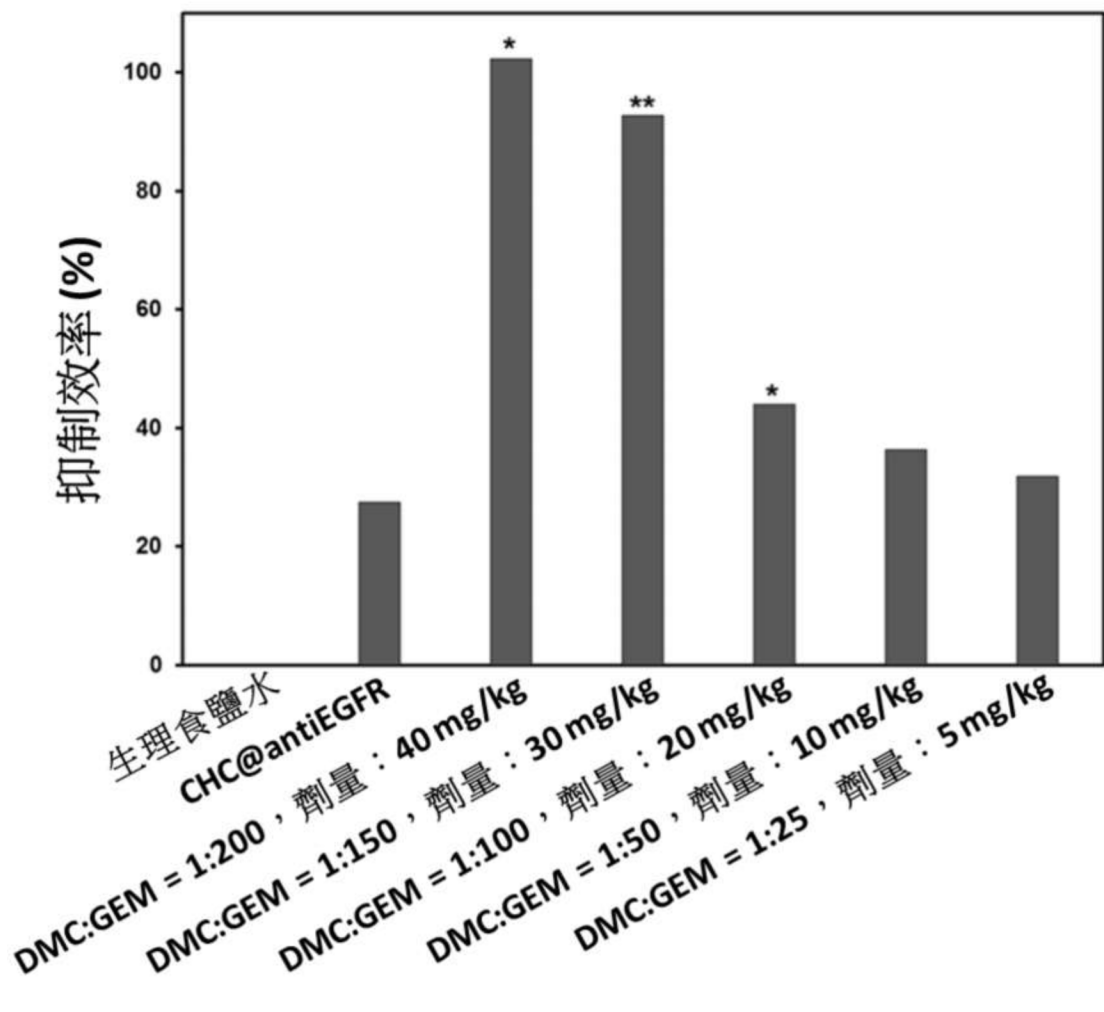
第 6 圖



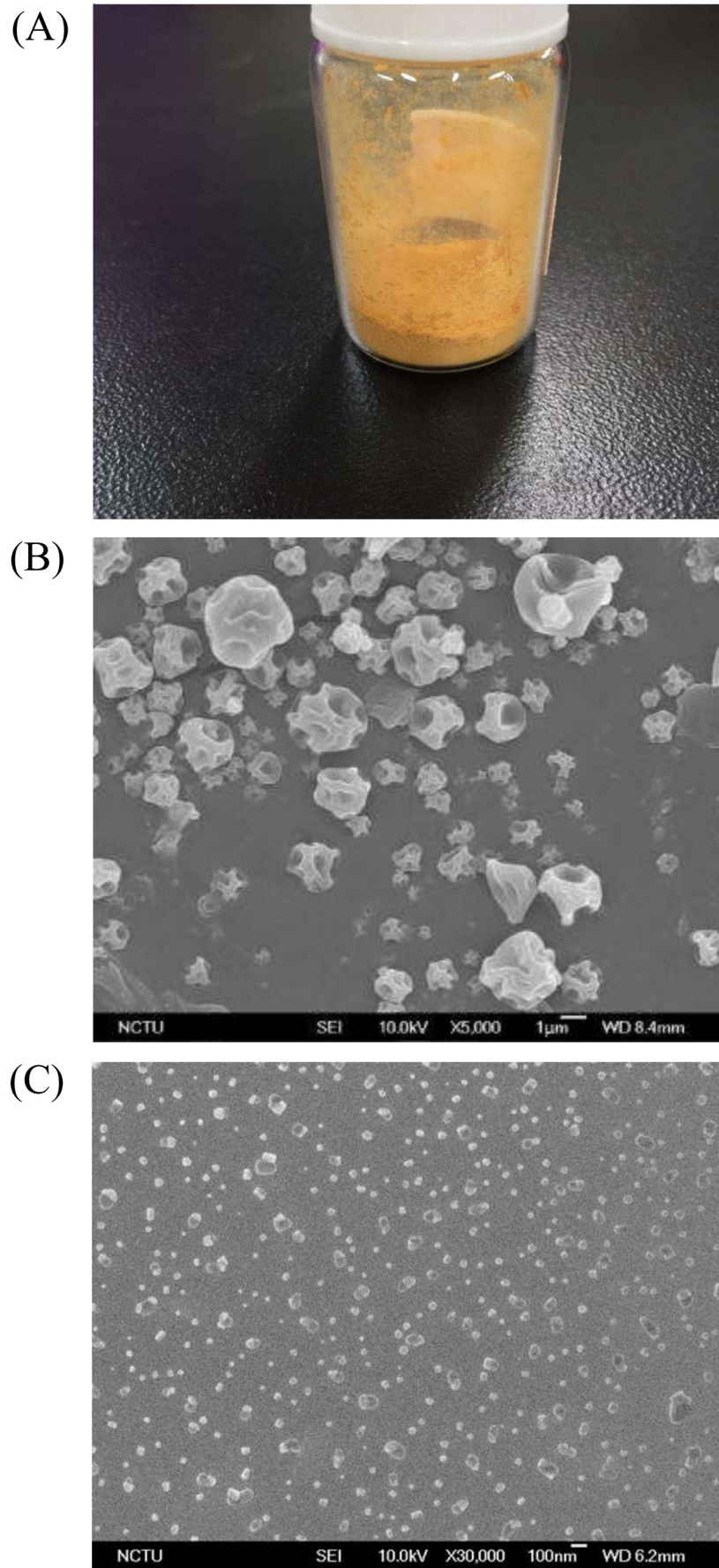
第 7 圖



第 8 圖



第 9 圖



第 10 圖



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD  
AND USE OF THE SAME

【中文】本發明提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。其製造方法包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對一癌症具專一性的標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。本發明之奈米組成物在乾燥後回溶於水相仍保有乾燥前的型態及性質，便於長期保存及運送。另外，本發明亦提供吉西他濱與去氧甲基薑黃素的較佳比例，藉其協同效應提升治療效果。

【英文】A nano-composition, a preparation method and use of the same are provided. The preparation method includes: mixing a first solution including an amphiphilic chitosan and a second solution including anti-cancer components, wherein the anti-cancer components includes Gemcitabine, curcumin, the derivatives and combinations thereof; self-assembly encapsulating the anti-cancer components into the amphiphilic chitosan to form a nanoparticle, and binding the



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD  
AND USE OF THE SAME

【中文】本發明提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。其製造方法包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對一癌症具專一性的標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。本發明之奈米組成物在乾燥後回溶於水相仍保有乾燥前的型態及性質，便於長期保存及運送。另外，本發明亦提供吉西他濱與去氧甲基薑黃素的較佳比例，藉其協同效應提升治療效果。

【英文】A nano-composition, a preparation method and use of the same are provided. The preparation method includes: mixing a first solution including an amphiphilic chitosan and a second solution including anti-cancer components, wherein the anti-cancer components includes Gemcitabine, curcumin, the derivatives and combinations thereof; self-assembly encapsulating the anti-cancer components into the amphiphilic chitosan to form a nanoparticle, and binding the



nanoparticle with a specific target molecular against cancer so as to obtain a nano-composition. When dissolving the nano-composition of the present invention after drying into water phase, the nano-composition still has the same morphology and characteristic before it is dried, so it is convenient for storage and delivery. Additionally, the preferable ratio of gemcitabine and demethoxycurcumin will bring a synergistic effect on cancer therapy.

【指定代表圖】

第 8 圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

nanoparticle with a specific target molecular against cancer so as to obtain a nano-composition. When dissolving the nano-composition of the present invention after drying into water phase, the nano-composition still has the same morphology and characteristic before it is dried, so it is convenient for storage and delivery. Additionally, the preferable ratio of gemcitabine and demethoxycurcumin will bring a synergistic effect on cancer therapy.

【指定代表圖】

第 8 圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】 NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD AND USE OF THE SAME

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於奈米組成物、其製造方法及其用途。具體而言，本發明係提供藉由選用較佳比例之雙藥組合製備對特定癌症具專一性的奈米組成物、其製造方法及其用於製備治療癌症之藥物的用途。

### 【先前技術】

【0002】 癌症，又稱惡性腫瘤，係生物體內控制細胞分裂的機制失常所引起的疾病。近代由於物質及生活習慣的改變，以及輻射或環境污染因子的存在，使得全球整體的罹癌率較過去大幅提高。在 2012 年，全球約有 1410 萬人罹癌，並造成其中 820 萬人死亡(相當於全年總死亡人數的 14.6%)(參照：World Cancer Report 2014, World Health Organization, 2014, Chapter 1.1, ISBN 9283204298)，可見即便是在醫療技術逐漸發達的現在，癌症的治療仍為急需解決的問題。

【0003】 現今，癌症可以藉由手術切除、化學治療、放射線治療、單株抗體治療、標靶治療等方式進行治療，其中標靶治療又屬其中副作用最低又具療效者，為本領域中的熱門研究項目。標靶治療多使用具專一性的小分子藥物或結合專一性分子的奈米粒子作為主要方法，其中又因奈米粒子通常具有可攜帶大量抗癌藥物的特性，使其除了具有比單獨

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 奈米組成物、其製造方法及其用途

【英文發明名稱】 NANO-COMPOSITION, PREPARATION METHOD AND USE OF THE SAME

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於奈米組成物、其製造方法及其用途。具體而言，本發明係提供藉由選用較佳比例之雙藥組合製備對特定癌症具專一性的奈米組成物、其製造方法及其用於製備治療癌症之藥物的用途。

### 【先前技術】

【0002】 癌症，又稱惡性腫瘤，係生物體內控制細胞分裂的機制失常所引起的疾病。近代由於物質及生活習慣的改變，以及輻射或環境污染因子的存在，使得全球整體的罹癌率較過去大幅提高。在 2012 年，全球約有 1410 萬人罹癌，並造成其中 820 萬人死亡(相當於全年總死亡人數的 14.6%)(參照：World Cancer Report 2014, World Health Organization, 2014, Chapter 1.1, ISBN 9283204298)，可見即便是在醫療技術逐漸發達的現在，癌症的治療仍為急需解決的問題。

【0003】 現今，癌症可以藉由手術切除、化學治療、放射線治療、單株抗體治療、標靶治療等方式進行治療，其中標靶治療又屬其中副作用最低又具療效者，為本領域中的熱門研究項目。標靶治療多使用具專一性的小分子藥物或結合專一性分子的奈米粒子作為主要方法，其中又因奈米粒子通常具有可攜帶大量抗癌藥物的特性，使其除了具有比單獨

使用小分子藥物更高的療效，更能在特定位置釋放抗癌藥物，具有不遜於化學治療的治療效果且僅有低副作用。

**【0004】** 奈米粒子雖具有上述的優點，然而其長期保存方法仍為需要解決的問題。奈米粒子通常以膠體溶液的形式保存(如：中華民國發明專利第 I458833 號、中華民國發明專利第 I482782 號、中華民國發明專利第 I399214 號等)，且需於其表面上修飾保護劑或在溶液中添加保護劑以避免聚集現象。再者，奈米粒子的膠體溶液對於溫度的變化較為敏感，因此在保存及運送上較為不易。雖可將奈米粒子乾燥成為粉末狀保存，惟將粉末回溶至水相以便於施用至病患時，在多數情況奈米粒子較難以回復成原本的粒徑，而是發生聚集的現象以致於無法施用。

**【0005】** 另外，在上述奈米粒子搭配的藥物選用方面，近年來，熱門的研究對象轉為複數種藥物的合併療法，例如：美國食品藥物管理局(FDA)在 2005 年 11 月核准使用標靶藥物厄洛替尼(Erlotinib)與吉西他濱合併治療晚期胰臟癌；2007 年的美國臨床腫瘤學會會議(ASCO Annual Meeting)上亦揭露了伊立替康(Irinotecan)/歐洲紫杉醇(Docetaxel)及貝伐單抗(Bevacizumab)/西妥昔單抗(Cetuximab)的合併療法；而在 2012 年亦有文獻提供了厄洛替尼與吉西他濱合併治療非小細胞肺癌的臨床三期研究(參照：DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9782 Journal of Clinical Oncology 30, no. 28 (October 2012) 3516-3524)，雖有治療效果，但皆無法在臨床上顯示可增加五年內存活率。

**【0006】** 綜上述，目前確有針對特定癌症的有效藥物組合、可供長期保存且便於運輸的奈米粒子標靶藥物的需求或兩者之組合的需求。

## **【發明內容】**

使用小分子藥物更高的療效，更能在特定位置釋放抗癌藥物，具有不遜於化學治療的治療效果且僅有低副作用。

**【0004】** 奈米粒子雖具有上述的優點，然而其長期保存方法仍為需要解決的問題。奈米粒子通常以膠體溶液的形式保存(如：中華民國發明專利第 I458833 號、中華民國發明專利第 I482782 號、中華民國發明專利第 I399214 號等)，且需於其表面上修飾保護劑或在溶液中添加保護劑以避免聚集現象。再者，奈米粒子的膠體溶液對於溫度的變化較為敏感，因此在保存及運送上較為不易。雖可將奈米粒子乾燥成為粉末狀保存，惟將粉末回溶至水相以便於施用至病患時，在多數情況奈米粒子較難以回復成原本的粒徑，而是發生聚集的現象以致於無法施用。

**【0005】** 另外，在上述奈米粒子搭配的藥物選用方面，近年來，熱門的研究對象轉為複數種藥物的合併療法，例如：美國食品藥物管理局(FDA)在 2005 年 11 月核准使用標靶藥物厄洛替尼(Erlotinib)與吉西他濱合併治療晚期胰臟癌；2007 年的美國臨床腫瘤學會會議(ASCO Annual Meeting)上亦揭露了伊立替康(Irinotecan)/歐洲紫杉醇(Docetaxel)及貝伐單抗(Bevacizumab)/西妥昔單抗(Cetuximab)的合併療法；而在 2012 年亦有文獻提供了厄洛替尼與吉西他濱合併治療非小細胞肺癌的臨床三期研究(參照：DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9782 Journal of Clinical Oncology 30, no. 28 (October 2012) 3516-3524)，雖有治療效果，但皆無法在臨床上顯示可增加五年內存活率。

**【0006】** 綜上述，目前確有針對特定癌症的有效藥物組合、可供長期保存且便於運輸的奈米粒子標靶藥物的需求或兩者之組合的需求。

## **【發明內容】**

【0007】 鑒於以上習知技藝的問題，本發明之目的係提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。

【0008】 在本發明之一目的中，提供奈米組成物的製造方法，其包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對癌症具專一性的標靶分子與奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。

【0009】 較佳地，雙性幾丁聚醣包含具鈣元素的親水端。

【0010】 較佳地，相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣的濃度介於 0.001%~10% (w/w) 之間。

【0011】 較佳地，相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間。

【0012】 較佳地，薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比介於 1：1~1：60 之間。

【0013】 本發明的另一目的係提供由上述製造方法所製得的奈米組成物。

【0014】 較佳地，當奈米組成物溶於水相時，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間。

【0015】 較佳地，奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。

【0016】 較佳地，當乾燥微米粉體回溶於水相時，乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的奈米組成物。

【0007】 鑒於以上習知技藝的問題，本發明之目的係提供一種奈米組成物、其製造方法及其用途。

【0008】 在本發明之一目的中，提供奈米組成物的製造方法，其包含：混合雙性幾丁聚醣的第一溶液及含有抗癌成分的第二溶液，其中抗癌成分包含吉西他濱、薑黃素、其衍生物或其組合；使雙性幾丁聚醣藉由自組裝而包覆抗癌成分，以形成奈米粒子；以及將對癌症具專一性的標靶分子與奈米粒子進行嫁接，以得到奈米組成物。

【0009】 較佳地，雙性幾丁聚醣包含具鈣元素的親水端。

【0010】 較佳地，相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣的濃度介於 0.001%~10% (w/w) 之間。

【0011】 較佳地，相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間。

【0012】 較佳地，薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比介於 1：1~1：60 之間。

【0013】 本發明的另一目的係提供由上述製造方法所製得的奈米組成物。

【0014】 較佳地，當奈米組成物溶於水相時，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間。

【0015】 較佳地，奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。

【0016】 較佳地，當乾燥微米粉體回溶於水相時，乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的奈米組成物。



【0017】 本發明之另一目的係提供一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，包含藉由所述之製造方法所製得之奈米組成物製備治療癌症之藥物，以及施予藥物至個體。

#### 【圖式簡單說明】

【0018】 本發明之特徵僅藉由參照附圖之例示性結果使本發明更易於本領域具通常知識者理解，而非限定本發明。

【0019】 第 1 圖係為本發明的奈米組成物之製造步驟的示意圖。

【0020】 第 2 圖係為本發明的奈米組成物之型態的 TEM 圖。

【0021】 第 3 圖(A)部分及(B)部分係為吉西他濱(GEM)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0022】 第 4 圖(A)部分及(B)部分係為去氧甲基薑黃素(DMC)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0023】 第 5 圖係為以 A549-ON 細胞株的細胞存活率計算而得之藥物合併指數(combination index, CI)對致效率(Fa)之對比圖。

【0024】 第 6 圖係為腫瘤大小對施予後天數的關係圖。

【0025】 第 7 圖係呈現以 A549 細胞株的細胞存活率計算而得之 CI 對 Fa 之對比圖。

【0026】 第 8 圖係為 A549 異位腫瘤大小對施予後天數的關係圖，圖中箭頭代表施予時點。

【0027】 第 9 圖係為 A549 異位腫瘤的抑制效率比較圖。

【0028】 第 10 圖(A)部分係為本發明的乾燥微米粉體於肉眼所見的型態；(B)部分係為乾燥微米粉體的粒子型態；(C)部分係為乾燥微米粉體回溶於水

【0017】 本發明之另一目的係提供一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，包含藉由所述之製造方法所製得之奈米組成物製備治療癌症之藥物，以及施予藥物至個體。

#### 【圖式簡單說明】

【0018】 本發明之特徵僅藉由參照附圖之例示性結果使本發明更易於本領域具通常知識者理解，而非限定本發明。

【0019】 第 1 圖係為本發明的奈米組成物之製造步驟的示意圖。

【0020】 第 2 圖係為本發明的奈米組成物之型態的 TEM 圖。

【0021】 第 3 圖(A)部分及(B)部分係為吉西他濱(GEM)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0022】 第 4 圖(A)部分及(B)部分係為去氧甲基薑黃素(DMC)之釋放百分比對時間的關係圖。

【0023】 第 5 圖係為以 A549-ON 細胞株的細胞存活率計算而得之藥物合併指數(combination index, CI)對致效率(Fa)之對比圖。

【0024】 第 6 圖係為腫瘤大小對施予後天數的關係圖。

【0025】 第 7 圖係呈現以 A549 細胞株的的細胞存活率計算而得之 CI 對 Fa 之對比圖。

【0026】 第 8 圖係為 A549 異位腫瘤大小對施予後天數的關係圖，圖中箭頭代表施予時點。

【0027】 第 9 圖係為 A549 異位腫瘤的抑制效率比較圖。

【0028】 第 10 圖(A)部分係為本發明的乾燥微米粉體於肉眼所見的型態；(B)部分係為乾燥微米粉體的粒子型態；(C)部分係為乾燥微米粉體回溶於水

相後的型態。

### 【實施方式】

【0029】 為使上述目的、技術特徵及實際實施後之效益更易於使本領域具通常知識者理解，將於下文中的實施例來進行更詳細之說明。

【0030】 本發明說明書中之用語縮寫及中文的對照係列於下表 1：

表 1

英文簡寫	中文
DMC	去氧甲基薑黃素
GEM	吉西他濱
CHC	雙性幾丁聚醣
CHC/GEM	包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC	包覆 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM	包覆 GEM 及 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM/anti-CD133	嫁接 anti-CD133 的 CHC/GEM-DMC
CHC/DMC-GEM/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC/GEM-DMC
CHC/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC 奈米粒子
CI	藥物合併指數
Fa	致效率
A549	非小細胞肺癌細胞株
A549-ON	非小細胞肺癌類幹細胞株
IC <sub>50</sub>	半數抑制濃度
ED <sub>50</sub>	半數有效量
PBS	磷酸鹽緩衝生理鹽水
EGFR	表皮生長因子受體

【0031】 本文中「雙性幾丁聚醣 (CHC)」乙詞係指經化學方法將幾丁聚醣改質使其具有疏水基團，並保有部分原始親水端及部分功能性改質的親水端以形成同時具親水端及疏水端的改質幾丁聚醣。

【0032】 本文中「包覆」乙詞係指利用奈米粒子內部的空間攜載添

相後的型態。

### 【實施方式】

【0029】 為使上述目的、技術特徵及實際實施後之效益更易於使本領域具通常知識者理解，將於下文中的實施例來進行更詳細之說明。

【0030】 本發明說明書中之用語縮寫及中文的對照係列於下表 1：

表 1

英文簡寫	中文
DMC	去氧甲基薑黃素
GEM	吉西他濱
CHC	雙性幾丁聚醣
CHC/GEM	包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC	包覆 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM	包覆 GEM 及 DMC 的 CHC 奈米粒子
CHC/DMC-GEM/anti-CD133	嫁接 anti-CD133 的 CHC/GEM-DMC
CHC/DMC-GEM/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC/GEM-DMC
CHC/anti-EGFR	嫁接 anti-EGFR 的 CHC 奈米粒子
CI	藥物合併指數
Fa	致效率
A549	非小細胞肺癌細胞株
A549-ON	非小細胞肺癌類幹細胞株
IC <sub>50</sub>	半數抑制濃度
ED <sub>50</sub>	半數有效量
PBS	磷酸鹽緩衝生理鹽水
EGFR	表皮生長因子受體

【0031】 本文中「雙性幾丁聚醣 (CHC)」乙詞係指經化學方法將幾丁聚醣改質使其具有疏水基團，並保有部分原始親水端及部分功能性改質的親水端以形成同時具親水端及疏水端的改質幾丁聚醣。

【0032】 本文中「包覆」乙詞係指利用奈米粒子內部的空間攜載添

加的內容物，例如：包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子係指在內部空間攜載 GEM 的 CHC 奈米粒子。

【0033】本文中「釋放」乙詞係指奈米粒子包覆的藥物移動到奈米粒子外部的過程，此過程中奈米粒子可被破壞或可不被破壞。

【0034】本文中「藥物合併指數(CI)」乙詞係指藉藥物合併指數定理(The Combination Index Theorem)計算而得之數值。依照藥物合併指數所得之值可推知複方藥物中藥物之間的互相影響，例如藥物之間具有協同作用(CI<1)、相加作用(CI=1)，或拮抗作用(CI>1)。

【0035】本文中「致效率(Fa)」乙詞係指質量作用中效定理(Median-Effect Principle)中的藥物致效程度，可與 CI 做成對比圖以定義不同藥物間之協同或拮抗關係。

【0036】本文中提及之 DMC 與 GEM 之間的比例係重量比。

【0037】在本發明的一態樣中，奈米組成物以一鍋合成方式製備，其步驟如第 1 圖所示。

【0038】在一實施例中，一鍋合成所加入的雙性幾丁聚醣於合成前以雙性幾丁聚醣粉末及二次水預先配製成第一溶液，其中相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣可為介於 0.001%~10% (w/w)之間、較佳地介於 0.005%~7.5% (w/w)之間、更佳地介於 0.01%~5% (w/w)之間、再更佳地介於 0.025%~2.5% (w/w)之間、最佳地為 0.05% (w/w) 的濃度。

【0039】在一實施例中，抗癌成分可包含吉西他濱、薑黃素、兩者之衍生物及兩者及其衍生物之組合，較佳地為吉西他濱(GEM)及去氧甲基薑黃素(DMC)。在一實施例中，去氧甲基薑黃素粉末及吉西他濱粉末可預先以介於 1：1~1：500 之間、較佳地為 1：5、較佳地為 1：10、較佳地為 1：20、較佳地為 1：25、較佳地為 1：50、較佳地為 1：100、

加的內容物，例如：包覆 GEM 的 CHC 奈米粒子係指在內部空間攜載 GEM 的 CHC 奈米粒子。

【0033】本文中「釋放」乙詞係指奈米粒子包覆的藥物移動到奈米粒子外部的過程，此過程中奈米粒子可被破壞或可不被破壞。

【0034】本文中「藥物合併指數(CI)」乙詞係指藉藥物合併指數定理(The Combination Index Theorem)計算而得之數值。依照藥物合併指數所得之值可推知複方藥物中藥物之間的互相影響，例如藥物之間具有協同作用(CI<1)、相加作用(CI=1)，或拮抗作用(CI>1)。

【0035】本文中「致效率(Fa)」乙詞係指質量作用中效定理(Median-Effect Principle)中的藥物致效程度，可與 CI 做成對比圖以定義不同藥物間之協同或拮抗關係。

【0036】本文中提及之 DMC 與 GEM 之間的比例係重量比。

【0037】在本發明的一態樣中，奈米組成物以一鍋合成方式製備，其步驟如第 1 圖所示。

【0038】在一實施例中，一鍋合成所加入的雙性幾丁聚醣於合成前以雙性幾丁聚醣粉末及二次水預先配製成第一溶液，其中相對於第一溶液總重計，雙性幾丁聚醣可為介於 0.001%~10% (w/w)之間、較佳地介於 0.005%~7.5% (w/w)之間、更佳地介於 0.01%~5% (w/w)之間、再更佳地介於 0.025%~2.5% (w/w)之間、最佳地為 0.05% (w/w) 的濃度。

【0039】在一實施例中，抗癌成分可包含吉西他濱、薑黃素、兩者之衍生物及兩者及其衍生物之組合，較佳地為吉西他濱(GEM)及去氧甲基薑黃素(DMC)。在一實施例中，去氧甲基薑黃素粉末及吉西他濱粉末可預先以介於 1：1~1：500 之間、較佳地為 1：5、較佳地為 1：10、較佳地為 1：20、較佳地為 1：25、較佳地為 1：50、較佳地為 1：100、

較佳地為 1 : 150、較佳地為 1 : 200 的比例混合，並較佳地以二甲基亞砷或醇類溶解以配製成第二溶液，其中相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的總濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間，較佳地介於 100 mg/mL~900mg/mL 之間、較佳地介於 300mg/mL~700mg/mL 之間、較佳地介於 400mg/mL~600 mg/mL 之間。在一較佳實施例中，GEM 及 DMC 係溶於二甲基亞砷或醇類。

**【0040】** 在一實施例中，混合 0.05% (w/w)的第一溶液及 DMC : GEM=1 : 5 的第二溶液後，在 4 °C 攪拌 24 小時後以形成 CHC/DMC-GEM。在一實施例中，混合 CHC/DMC-GEM、交聯劑及標靶分子以結合標靶分子與 CHC/DMC-GEM 並得到 CHC/DMC-GEM/標靶分子，其中交聯劑較佳地可為 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺 (3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine, EDC)，標靶分子較佳地可為 anti-EGFR、anti-CD133、anti-CD166 或 anti-PD-L1。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可為 CHC/DMC-GEM/anti-CD133。

**【0041】** 在本發明的實施例中，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間、較佳地介於 50 奈米~400 奈米之間、更佳地介於 100~250 奈米之間、最佳地介於 150 奈米到 200 奈米之間，且表面電位較佳地為負電位。

**【0042】** 在一實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可以動態光散射(DLS)測量粒徑及表面電位，並以穿透式電子顯微鏡觀測其形態。在一較佳實施例中，發明人分別以動態光散射測量未包覆抗癌成分的 CHC 奈米粒子、CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133，並將結果列於以下表 2。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的型態可以穿透式電子顯微鏡(TEM)觀察，其照片呈現於第 2 圖。

表 2：動態光散射測量結果

樣本	CHC 奈米粒子	CHC/DMC-GEM	CHC/DMC-GEM
----	----------	-------------	-------------

較佳地為 1 : 150、較佳地為 1 : 200 的比例混合，並較佳地以二甲基亞砷或醇類溶解以配製成第二溶液，其中相對於第二溶液總體積計，抗癌成分的總濃度介於 1 mg/mL~1000 mg/mL 之間，較佳地介於 100 mg/mL~900mg/mL 之間、較佳地介於 300mg/mL~700mg/mL 之間、較佳地介於 400mg/mL~600 mg/mL 之間。在一較佳實施例中，GEM 及 DMC 係溶於二甲基亞砷或醇類。

**【0040】** 在一實施例中，混合 0.05% (w/w)的第一溶液及 DMC : GEM=1 : 5 的第二溶液後，在 4 °C 攪拌 24 小時後以形成 CHC/DMC-GEM。在一實施例中，混合 CHC/DMC-GEM、交聯劑及標靶分子以結合標靶分子與 CHC/DMC-GEM 並得到 CHC/DMC-GEM/標靶分子，其中交聯劑較佳地可為 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺 (3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine, EDC)，標靶分子較佳地可為 anti-EGFR、anti-CD133、anti-CD166 或 anti-PD-L1。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可為 CHC/DMC-GEM/anti-CD133。

**【0041】** 在本發明的實施例中，奈米組成物的粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間、較佳地介於 50 奈米~400 奈米之間、更佳地介於 100~250 奈米之間、最佳地介於 150 奈米到 200 奈米之間，且表面電位較佳地為負電位。

**【0042】** 在一實施例中，CHC/DMC-GEM/標靶分子可以動態光散射(DLS)測量粒徑及表面電位，並以穿透式電子顯微鏡觀測其形態。在一較佳實施例中，發明人分別以動態光散射測量未包覆抗癌成分的 CHC 奈米粒子、CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133，並將結果列於以下表 2。在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的型態可以穿透式電子顯微鏡(TEM)觀察，其照片呈現於第 2 圖。

表 2：動態光散射測量結果

樣本	CHC 奈米粒子	CHC/DMC-GEM	CHC/DMC-GEM
----	----------	-------------	-------------



			/anti-CD133
直徑 (nm)	55±2.1	120±4.5	180±5.5
表面電位(mV)	-22.5±0.5	-15.0±3.5	-6.1±0.3

【0043】 在一實施例中，發明人比較 CHC/DMC、CHC/GEM、CHC/DMC-GEM 及其結合抗體後的樣本在不同酸鹼值的緩衝溶液下內含的 GEM 及 DMC 的釋放情形。第 3 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 GEM 的累積釋放量與時間的關係圖；第 4 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 DMC 的累積釋放量與時間的關係圖(累積釋放率=累積釋放量/原始包覆量 x100%)。由第 3 圖及第 4 圖可知，抗癌成分 DMC 及 GEM 在前 10 小時的釋放速率皆較高，但在 10 小時後的釋放速率趨緩，且在 40 小時後累積釋放率仍未超過 40%。而在上述樣本中，又屬 CHC/GEM-DMC/anti-CD133 的累積釋放量最低，因而較適合作為藥物載體於體內循環。

【0044】 在本發明的實施例中，本發明的奈米組成物可對應需求個體的癌症種類選擇不同的標靶分子，其中癌症種類可包含非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、乳癌及腦癌。

【0045】 在一較佳實施例中，發明人選用 A549-ON 作為癌症細胞模型，並將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549-ON 共培養，觀察 A549-ON 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 3。由表 3 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 3

樣本	A549-ON, IC <sub>50</sub> (µg/mL)
DMC	10
GEM	116.6

			/anti-CD133
直徑 (nm)	55±2.1	120±4.5	180±5.5
表面電位(mV)	-22.5±0.5	-15.0±3.5	-6.1±0.3

【0043】 在一實施例中，發明人比較 CHC/DMC、CHC/GEM、CHC/DMC-GEM 及其結合抗體後的樣本在不同酸鹼值的緩衝溶液下內含的 GEM 及 DMC 的釋放情形。第 3 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 GEM 的累積釋放量與時間的關係圖；第 4 圖(A)部分及(B)部分為上述樣本釋放 DMC 的累積釋放量與時間的關係圖(累積釋放率=累積釋放量/原始包覆量 x100%)。由第 3 圖及第 4 圖可知，抗癌成分 DMC 及 GEM 在前 10 小時的釋放速率皆較高，但在 10 小時後的釋放速率趨緩，且在 40 小時後累積釋放率仍未超過 40%。而在上述樣本中，又屬 CHC/GEM-DMC/anti-CD133 的累積釋放量最低，因而較適合作為藥物載體於體內循環。

【0044】 在本發明的實施例中，本發明的奈米組成物可對應需求個體的癌症種類選擇不同的標靶分子，其中癌症種類可包含非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、乳癌及腦癌。

【0045】 在一較佳實施例中，發明人選用 A549-ON 作為癌症細胞模型，並將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549-ON 共培養，觀察 A549-ON 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 3。由表 3 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 3

樣本	A549-ON, IC <sub>50</sub> (µg/mL)
DMC	10
GEM	116.6

CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	73.94

【0046】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 1.2、1 : 5、1 : 12 及 1 : 25 的 CHC/DMC-GEM 至 A549-ON 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 5 圖。由第 5 圖的結果可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即以 DMC : GEM = 1 : 5 比例製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0047】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549-ON 的極惡性異位腫瘤並施予 PBS、DMC 及 GEM 的混合物、本發明的 CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的樣品至小鼠體內，紀錄施予藥物後 11 天內的腫瘤大小變化，其結果如第 6 圖所示。由第 6 圖可知，經 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 施予的小鼠體內腫瘤體積與僅施予 PBS 的控制組在 11 天時相差約 7 倍，顯示在上述各樣品中 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 對於小鼠體內的 A549-ON 及惡性異位腫瘤具有較佳的抑制效果。

【0048】 在另一較佳實施例中，發明人選用 A549 作為癌症細胞模型，將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549 共培養，並觀察 A549 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 4。由表 4 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 4

樣本	A549, IC <sub>50</sub> (μg/mL)
----	--------------------------------

CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	73.94

【0046】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 1.2、1 : 5、1 : 12 及 1 : 25 的 CHC/DMC-GEM 至 A549-ON 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 5 圖。由第 5 圖的結果可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即以 DMC : GEM = 1 : 5 比例製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0047】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549-ON 的極惡性異位腫瘤並施予 PBS、DMC 及 GEM 的混合物、本發明的 CHC/DMC-GEM 及 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 的樣品至小鼠體內，紀錄施予藥物後 11 天內的腫瘤大小變化，其結果如第 6 圖所示。由第 6 圖可知，經 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 施予的小鼠體內腫瘤體積與僅施予 PBS 的控制組在 11 天時相差約 7 倍，顯示在上述各樣品中 CHC/DMC-GEM/anti-CD133 對於小鼠體內的 A549-ON 及惡性異位腫瘤具有較佳的抑制效果。

【0048】 在另一較佳實施例中，發明人選用 A549 作為癌症細胞模型，將 DMC、GEM、CHC/DMC 以及 CHC/GEM 與 A549 共培養，並觀察 A549 在共培養後的細胞存活率，其結果列於以下表 4。由表 4 可得知 DMC 及 GEM 藉由 CHC 包覆之後其 IC<sub>50</sub> 皆小於單獨使用之 IC<sub>50</sub>，證實抗癌成分經 CHC 包覆之後可具有較佳的細胞毒殺效果。

表 4

樣本	A549, IC <sub>50</sub> (μg/mL)
----	--------------------------------

DMC	10.3
GEM	116.6
CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	70.3

【0049】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 2.5、1 : 5、1 : 10 及 1 : 20 的 CHC/DMC-GEM 至 A549 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。藉 A549 細胞在共培養後的存活率所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 7 圖。由第 7 圖可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即 DMC : GEM = 1 : 5 時製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0050】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549 的異位腫瘤並施予生理食鹽水、CHC/anti-EGFR 以及 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 的樣品至小鼠體內以觀察腫瘤治療效果。

【0051】 在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 選用 1 : 5 的 DMC : GEM 比例，以 DMC 的量作為劑量指標施予小鼠 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg 及 40 mg/kg 的劑量。此外，由第一次施予上述樣本起算，又於第 8 天、第 15 天及第 22 天再次施予相同樣本至小鼠體內，並於 29 天內觀察 A549 異位腫瘤的體積變化，其結果如第 8 圖所示，圖中箭頭代表樣本施予時點。接著，經上述各樣本施予的小鼠在第 29 天時的腫瘤體積相對於施予生理食鹽水的小鼠腫瘤體積差計算出腫瘤抑制率，並以柱狀圖呈現，如第 9 圖所示。由第 9 圖可得知，當以 DMC 量作為劑量指標時，施予 40 mg/kg、30 mg/kg、20 mg/kg 劑量之組別的腫瘤抑制率與施予生理食鹽水組別的腫瘤抑制率有顯著差

DMC	10.3
GEM	116.6
CHC/DMC	8.37
CHC/GEM	70.3

【0049】 在一實施例中，加入 DMC : GEM = 1 : 2.5、1 : 5、1 : 10 及 1 : 20 的 CHC/DMC-GEM 至 A549 並共培養，以找出 DMC 及 GEM 具有較佳協同效應(synergistic effect)的藥物比例。藉 A549 細胞在共培養後的存活率所計算出的 CI 及 Fa 對比圖係呈現於第 7 圖。由第 7 圖可得知，當 CHC/DMC-GEM 中的 DMC : GEM = 1 : 5 時，其 CI 值小於 1，亦即 DMC : GEM = 1 : 5 時製備的 CHC/DMC-GEM 中的兩種藥物具有協同效應，可使治療效果提升。

【0050】 在一實施例中，發明人在小鼠體內種殖 A549 的異位腫瘤並施予生理食鹽水、CHC/anti-EGFR 以及 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 的樣品至小鼠體內以觀察腫瘤治療效果。

【0051】 在一較佳實施例中，CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 選用 1 : 5 的 DMC : GEM 比例，以 DMC 的量作為劑量指標施予小鼠 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg 及 40 mg/kg 的劑量。此外，由第一次施予上述樣本起算，又於第 8 天、第 15 天及第 22 天再次施予相同樣本至小鼠體內，並於 29 天內觀察 A549 異位腫瘤的體積變化，其結果如第 8 圖所示，圖中箭頭代表樣本施予時點。接著，經上述各樣本施予的小鼠在第 29 天時的腫瘤體積相對於施予生理食鹽水的小鼠腫瘤體積差計算出腫瘤抑制率，並以柱狀圖呈現，如第 9 圖所示。由第 9 圖可得知，當以 DMC 量作為劑量指標時，施予 40 mg/kg、30 mg/kg、20 mg/kg 劑量之組別的腫瘤抑制率與施予生理食鹽水組別的腫瘤抑制率有顯著差

異。另外，藉由上述腫瘤抑制率可計算出 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 對 A549 的 ED<sub>50</sub> 為 GEM=98.98 mg/kg 及 DMC=19.67 mg/kg。

【0052】 在一實施例中，本發明的奈米組成物可經由冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，製成介於 0.5 微米~20 微米、較佳地介於 0.5 微米~10 微米、更佳地介於 0.5 微米~5 微米、最佳地介於 0.5 微米~2 微米的乾燥微米粉體。在一較佳實施例中，本發明的奈米組成物可經由噴霧造粒的方式製成乾燥微米粉體，其外觀如第 10 圖(A)部分所示；乾燥微米粉體的顆粒型態及粒徑可由掃描式電子顯微鏡測得，直徑約為 1 微米，其照片如第 10 圖(B)部分所示。另外，當乾燥微米粉體回溶於水相時，可快速恢復成乾燥前的奈米組成物型態，由掃描式電子顯微鏡可測得回溶後的奈米組成物粒徑約 100 奈米，其照片如第 10 圖(C)部分所示。可見本發明之奈米組成物不需以膠體溶液形式保存，而可經乾燥後以粉末形式保存，便於長期儲藏及運送且不易受保存溫度影響。

【0053】 在一實施例中，奈米組成物係水溶液針劑、口服錠劑，以及吸劑的形式。

【0054】 在另一實施例中，本發明的奈米組成物亦可藉其包含之雙性幾丁聚醣所改質修飾的釷元素發揮作為 T<sub>1</sub> 磁振造影顯影劑的用途。

【0055】 雖然本發明已以例示性實施例具體描述本發明之奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，然而具本發明所屬技術領域之通常知識者應理解，可在不違背本發明之技術原理及精神下，對實施例作修改與變化。因此本發明之權利保護範圍應如後述之申請專利範圍所述。

## 【符號說明】

異。另外，藉由上述腫瘤抑制率可計算出 CHC/DMC-GEM/anti-EGFR 對 A549 的 ED<sub>50</sub> 為 GEM=98.98 mg/kg 及 DMC=19.67 mg/kg。

【0052】 在一實施例中，本發明的奈米組成物可經由冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，製成介於 0.5 微米~20 微米、較佳地介於 0.5 微米~10 微米、更佳地介於 0.5 微米~5 微米、最佳地介於 0.5 微米~2 微米的乾燥微米粉體。在一較佳實施例中，本發明的奈米組成物可經由噴霧造粒的方式製成乾燥微米粉體，其外觀如第 10 圖(A)部分所示；乾燥微米粉體的顆粒型態及粒徑可由掃描式電子顯微鏡測得，直徑約為 1 微米，其照片如第 10 圖(B)部分所示。另外，當乾燥微米粉體回溶於水相時，可快速恢復成乾燥前的奈米組成物型態，由掃描式電子顯微鏡可測得回溶後的奈米組成物粒徑約 100 奈米，其照片如第 10 圖(C)部分所示。可見本發明之奈米組成物不需以膠體溶液形式保存，而可經乾燥後以粉末形式保存，便於長期儲藏及運送且不易受保存溫度影響。

【0053】 在一實施例中，奈米組成物係水溶液針劑、口服錠劑，以及吸劑的形式。

【0054】 在另一實施例中，本發明的奈米組成物亦可藉其包含之雙性幾丁聚醣所改質修飾的釷元素發揮作為 T<sub>1</sub> 磁振造影顯影劑的用途。

【0055】 雖然本發明已以例示性實施例具體描述本發明之奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，然而具本發明所屬技術領域之通常知識者應理解，可在不違背本發明之技術原理及精神下，對實施例作修改與變化。因此本發明之權利保護範圍應如後述之申請專利範圍所述。

## 【符號說明】



無

無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種奈米組成物的製造方法，其包含：

混合一雙性幾丁聚醣的一第一溶液及含有一抗癌成分的一第二溶液；

使該雙性幾丁聚醣藉由自組裝而一次性包覆該抗癌成分，以形成一奈米粒子；以及

將對一癌症具專一性的一標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，而得到一奈米組成物；

其中該抗癌成分包含吉西他濱及去氧甲基薑黃素。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中該雙性幾丁聚醣包含具釷元素的親水端。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第一溶液總重計，該雙性幾丁聚醣的濃度係為 0.001%~10% (w/w)。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第二溶液總體積計，該抗癌成分的濃度係為 1 mg/mL~1000 mg/mL。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比係為 1：1~1：60。

【第6項】 一種奈米組成物，其係藉由如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得。

【第7項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該奈米組成物溶於水相時，該奈米組成物的粒徑係為 5 奈米~500

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種奈米組成物的製造方法，其包含：

混合一雙性幾丁聚醣的一第一溶液及含有一抗癌成分的一第二溶液；

使該雙性幾丁聚醣藉由自組裝而一次性包覆該抗癌成分，以形成一奈米粒子；以及

將對一癌症具專一性的一標靶分子與該奈米粒子進行嫁接，而得到一奈米組成物；

其中該抗癌成分包含吉西他濱及去氧甲基薑黃素，

其中該製造方法不包含調配混合後之該第一溶液及該第二溶液的 pH 值的步驟。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中該雙性幾丁聚醣包含具釩元素的親水端。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第一溶液總重計，該雙性幾丁聚醣的濃度係為 0.001%~10% (w/w)。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中相對於該第二溶液總體積計，該抗癌成分的濃度係為 1 mg/mL~1000 mg/mL。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法，其中薑黃素及其衍生物：吉西他濱及其衍生物的重量比係為 1：1~1：60。

【第6項】 一種奈米組成物，其係藉由如申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得。

奈米。

- 【第8項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中該奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。
- 【第9項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該乾燥微米粉體回溶於水相時，該乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的該奈米組成物。
- 【第10項】 一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，其中該奈米組成物係藉由申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得；以及施予該藥物至一個體。

- 【第7項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該奈米組成物溶於水相時，該奈米組成物的粒徑係為 5 奈米~500 奈米。
- 【第8項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中該奈米組成物進一步藉由包含冷凍乾燥、減壓濃縮、真空乾燥、噴霧乾燥或其組合的方式去除其溶劑，以形成粒徑係為 0.5 微米~20 微米的一乾燥微米粉體。
- 【第9項】 如申請專利範圍第 6 項所述之奈米組成物，其中當該乾燥微米粉體回溶於水相時，該乾燥微米粉體分散為粒徑介於 5 奈米~500 奈米之間的該奈米組成物。
- 【第10項】 一種奈米組成物用於製備治療癌症之藥物的用途，其中該奈米組成物係藉由申請專利範圍第 1 項所述之製造方法所製得；以及施予該藥物至一個體。