(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 201016223 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：097139732 (22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 10 月 16 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/722 (2006.01)* *C08B37/08 (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：陳三元 CHEN, SAN YUAN (TW)；劉昆和 LIU, KUN HO (TW)；劉典謨 LIU, DEAN MO (TW)
(74)代理人：吳冠賜；林志鴻；楊慶隆
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 27 頁

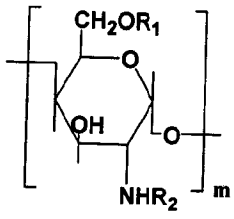
(54)名稱

醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及雙性幾丁聚醣衍生物複合物

HOLLOW SPHERE OF AMPHIPHILIC CHITOSAN DERIVATIVES AND AMPHIPHILIC CHITOSAN DERIVATIVE COMPLEX FOR MEDICAL USE

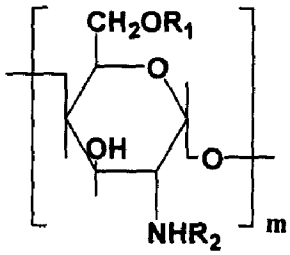
(57)摘要

本發明係有關於一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，包括：一如下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物，其係於一溶劑中自組裝成一空心圓球；



(I)

其中，R_1 係各自獨立為氫、C_1 ～ C_4 烷基、C_1 ～ C_6 羧基、硫酸根、或磷酸根，R_2 係各自獨立為氫、C_1 ～ C_{12} 烷基、C_1 ～ C_6 羧基、或 C_2 ～ C_{12} 醯基，且 m 係介於 100 ～ 2000 之整數。



(I)

其中，R_1、R_2、m 係如說明書中所定義。

六、發明說明：

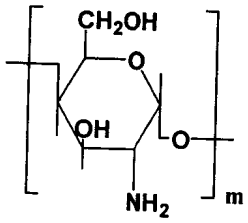
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法，尤指一種適用於抗癌藥物傳遞之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法。

【先前技術】

近年來，用於癌症治療之抗癌藥物載體佔有非常重要的地位，其中，微酯體(liposome)因可攜帶並釋放抗癌藥物於腫瘤區，且不易進入正常組織而能降低對正常細胞造成傷害之可能性，因此，被視為是一種用於載運藥物的理想劑型。然而，微酯體因其藥物包覆率較低、製程昂貴、穩定性不足、及生物相容性不佳等缺等，使得將微酯體應用在臨床上仍面臨些許問題。因此，具有高生物相容性之天然高分子聚合物也開始被廣泛地研究，以期能發展出有效之藥物載體系統。

在天然高分子聚合物中，由於幾丁聚醣(chitosan)其價格低廉、生物相容性高、及具可降解性等優點，而可應用於藥物載體上。一般而言，目前幾丁聚醣的來源，多半是將幾丁質利用去乙醯化反應(deacetylation)，將幾丁質的乙醯基轉換成胺基來製造幾丁聚醣。其中，幾丁聚醣之結構如下式所示：



由於幾丁聚醣價格低廉且具有良好之生物相容性，若是能將幾丁聚醣製備成類似微酯體的雙層結構，則可同時結合幾丁聚醣與微酯體的優點，並可有效做為傳輸藥物之載體。目前，將幾丁聚醣製備成具有類似微酯體的雙層結構，僅能透過模板披覆式(template-coating)或層層建構式(layer-by-layer building)等方式合成。然而，上述方法的缺點在於製程較複雜且成本較高，造成將來不易商業化。

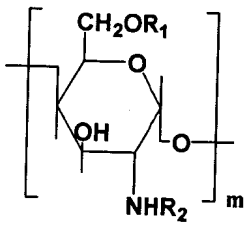
因此，目前亟需發展出一種藥物載體，其可利用幾丁聚醣之特性，即價格低廉、生物相容性高、及具可降解性，且具有類似微酯體之雙層結構，以做為抗癌藥物之藥物載體。

【發明內容】

本發明之主要目的係在提供一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，俾能利用雙性幾丁聚醣衍生物之自組裝特性，形成一可應用於藥物載體之空心圓球。

本發明之另一目的係在提供一種醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法，俾能以簡單的製成，有效地將活性成分包覆於雙性幾丁聚醣自組裝之空心圓球中，且同時提升活性成分之包覆率。

為達成上述目的，本發明提供一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，包括：一如下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物，其係於一溶劑中自組裝成一空心圓球；



(I)

其中，R_1係各自獨立為氫、C_1~C_4烷基、C_1~C_6羧基、硫酸根、或磷酸根，R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、或C_2~C_{12}醯基，且m係介於100~2000之整數。

此外，本發明亦提供一種醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法，包括下列步驟：(A) 提供一幾丁聚醣，且於幾丁聚醣上嫁接至少一親水性官能基、及至少一疏水性官能基，以製得一幾丁聚醣衍生物；(B) 溶解幾丁聚醣衍生物於一溶劑中，以製得一幾丁聚醣衍生物溶液；以及(C) 混合幾丁聚醣衍生物溶液與一活性成分，使幾丁聚醣衍生物自組裝成一空心圓球，且活性成分係包含在該空心圓球中。

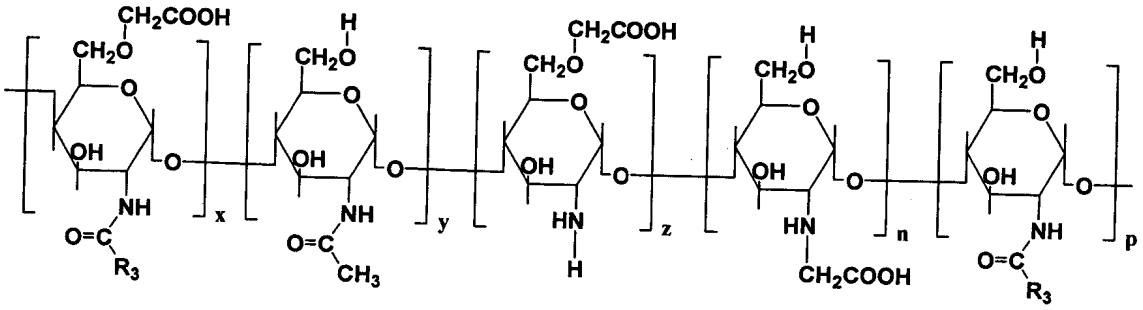
本發明之雙性幾丁聚醣衍生物，藉由幾丁聚醣易於化學修飾的特性，而在幾丁聚醣上同時嫁接親水基及疏水基。此外，藉由雙性幾丁聚醣衍生物之疏水性，而使雙性幾丁聚醣衍生物可自組裝成具有如微酯體雙層結構(親水-疏水-親水)之空心圓球，且空心結構能有效提升藥物分子之載藥量。同時，由於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球外殼具有親水性，故可提供相當高的生物相容性及對水

的親合力，更能減少藥物對身體的傷害性。除此之外，本發明之雙性幾丁聚醣衍生物及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物，其製程簡便、成本低廉、且具有相當高的生物相容性，更可取代微酯體做為藥物之載體。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，式(I)幾丁聚醣衍生物之R_1可各自獨立為氫、羧甲基、羧基、硫酸根、磷酸根、三甲基、或琥珀酸根。較佳為，R_1係各自獨立為氫、或羧甲基。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，式(I)幾丁聚醣衍生物之R_2可各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、C_2~C_{12}醯基、甲苯磺醯基、苯二甲醯基、或矽烷基。較佳為，R_2係各自獨立為氫、羧甲基、或C_2~C_{12}醯基。更佳為，R_2係各自獨立為氫、或C_2~C_{12}醯基。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，幾丁聚醣衍生物係為如下式(II)所示之化合物，



(II)

其中，R_3係各自獨立為C_5~C_{11}烷基，且x、y、z、n、及p係各自獨立為介於20~2000之整數。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，雙性幾丁聚醣衍生物所形成之空心圓球平均粒徑係在10nm至500nm範圍內。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，溶劑可為水溶液、有機溶劑、或任何的混合溶液。

於本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，幾丁聚醣衍生物自組裝成空心圓球之溫度，可介於0℃至80℃之間。

於本發明之醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，幾丁聚醣之分子量係介於1000~400,000 g/mol之間。此外，幾丁聚醣之去乙醯度係介於65%~100%之間，其中，「去乙醯度」係指幾丁質之乙醯基轉換成胺基的百分比。

於本發明之醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，親水性官能基可選自由羧甲基、羧基、硫酸根、磷酸根、三甲基、及琥珀酸根所組成之群組，而疏水性官能基可選自由C_1~C_{12}烷基、C_2~C_{12}醯基、甲苯磺醯基、苯二甲醯基、及矽烷基所組成之群組。

於本發明之醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，疏水性官能基之疏水基嫁接量係介於5%~100%之

間，其中，「疏水基嫁接量」係指於幾丁聚醣之胺基上嫁接疏水性官能基之百分比。

此外，於本發明之醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，步驟(C)更可為：混合幾丁聚醣衍生物溶液與一活性成分，經超音波震盪使幾丁聚醣衍生物自組裝成一空心圓球，且活性成分係包含在該空心圓球中。

再者，於本發明之醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法中，活性成分係為一藥物。

【實施方式】

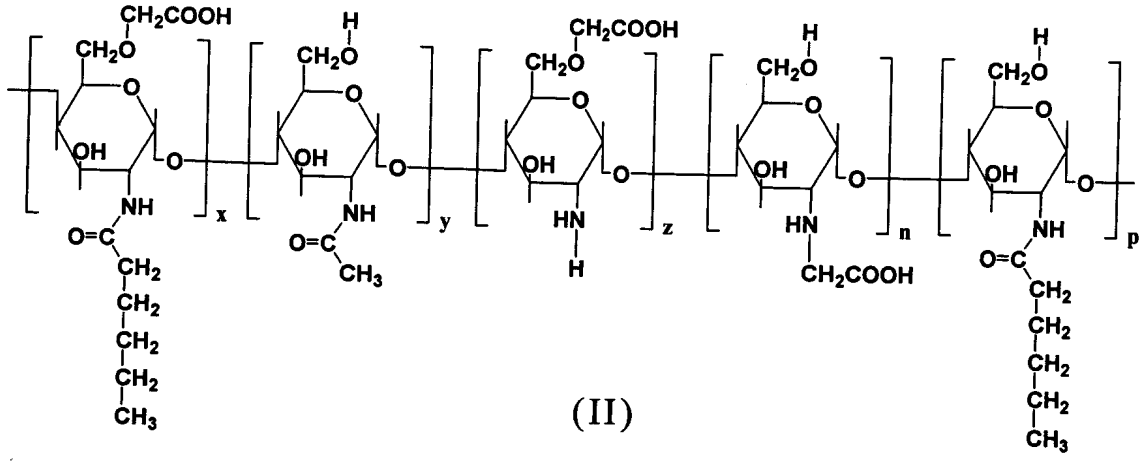
比較例1：製備親水性羧甲基修飾之幾丁聚醣衍生物

首先，於室溫下將5g幾丁聚醣(Mw=215,000 g/mol，去乙醯度=80-90%，係購自Adrich-Sigma)懸浮於異丙醇(50 mL)中，並攪拌30分鐘。將所得之懸浮液緩慢地與NaOH水溶液(12.5 mL)混合得一混合溶液，且藉由調整混合溶液中NaOH濃度可控制親水性官能基之嫁接量。在此，混合溶液中含有13.3M之NaOH。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。

實施例1：製備疏水性己醯基修飾及親水性羧甲酸修飾雙性之幾丁聚醣衍生物

取2g乾燥之比較例1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幾丁聚醣衍生物(雙性幾丁聚醣衍生物)，其結構如下式(II)所示。同時，利用^{1}H 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%。



(II)

實施例2

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例1相同，除了所添加之己酸酐濃度係為0.4 M，可製得己醯基嫁接量為26%之幾丁聚醣衍生物。

實施例3

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例1相同，除了所添加之己酸酐濃度係為0.5 M，可製得己醯基嫁接量為33%之幾丁聚醣衍生物。

實施例4

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例1相同，除了所添加之己酸酐濃度係為1.0 M，可製得己醯基嫁接量為48%之幾丁聚醣衍生物。

實施例5

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例1相同，除了使用葵酸酐取代己酸酐，可製得葵醯基嫁接量為12%之幾丁聚醣衍生物。

實施例6

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例2相同，除了使用葵酸酐取代己酸酐，可製得葵醯基嫁接量為24%之幾丁聚醣衍生物。

實施例7

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例3相同，除了使用葵酸酐取代己酸酐，可製得葵醯基嫁接量為34%之幾丁聚醣衍生物。

實施例8

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例4相同，除了使用葵酸酐取代己酸酐，可製得葵醯基嫁接量為45%之幾丁聚醣衍生物。

實施例9

取2g乾燥之比較例1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之十二酸酐得一反應溶液。於50℃下反應2小時後，接著於室溫下反應18小時後，收集反應溶液並以乙醇水溶液(25% v/v)透稀24小時，乾燥後收集產物可得到疏水性十二醯基修飾及親水性羧甲酸修飾雙性之幾丁聚醣衍生物。同時，利用^{1}H 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十二醯基嫁接量。於本實施例中，十二醯基嫁接量為10%。

實施例10

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例9相同，除了所添加之十二酸酐濃度係為0.4 M，可製得十二醯基嫁接量為22%之幾丁聚醣衍生物。

實施例11

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例9相同，除了所添加之十二酸酐濃度係為0.5 M，可製得十二醯基嫁接量為30%之幾丁聚醣衍生物。

實施例12

本實施例之反應條件及步驟皆與實施例9相同，除了所添加之十二己酸酐濃度係為1.0 M，可製得十二醯基嫁接量為44%之幾丁聚醣衍生物。

製備雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球

在室溫下，將100 mg之比較例1及實施例1-12之幾丁聚醣衍生物懸浮於純水中，且攪拌24小時。接著，利用超音波震盪器(Automatic Ultrasonic Processor UH-500A)震盪數分鐘，藉由疏水性官能基彼此之間的作用，可自組裝成奈米級或微米級尺寸之中空球體，且具有親水-疏水-親水性的雙層結構。

雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之物理性質測定

比較例1及實施例1-4之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之粒徑大小(mean size)及粒徑分佈係使用動態光散射(dynamic light scattering, DLS)激光粒度儀(Nanoparticle Size Analyzer) (LB-550, HORIBA, Japan)測量。此外，由於芘分子(pyrene)對於疏水基具有相當高之親合力，因此可利用芘分子做為螢光探針，從螢光光譜上測得雙性幾丁聚醣衍生物之臨界團聚濃度(critical aggregation concentration, CAC)。當臨界團聚濃度越小，代表越容易形成空心圓球。關於雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球之粒徑大小及臨界團聚濃度等物理性質，如表1所示。

表1

	疏水基	疏水基嫁接量	CAC x 10^{-2} (mg/mL)	平均粒徑1 (nm)	平均粒徑2 (nm)
比較例1	--	0%	25.0	19.8±1.2	189.2±2.4
實施例1	己醯基	13%	9.21	21.5±1.6	210.5±1.9
實施例2	己醯基	26%	3.17	22.3±0.7	209.3±1.4

實施例3	己醯基	33%	0.91	22.9±1.1	210.9±0.7
實施例4	己醯基	48%	0.40	23.5±0.7	222.7±2.0
實施例5	葵醯基	12%	6.20	--	--
實施例6	葵醯基	24%	1.80	--	--
實施例7	葵醯基	34%	0.57	--	--
實施例8	葵醯基	45%	0.36	--	--
實施例9	十二醯基	10%	5.00	--	--
實施例10	十二醯基	22%	1.20	--	--
實施例11	十二醯基	30%	0.36	--	--
實施例12	十二醯基	44%	0.32	--	--

由表1結果顯示，雙性幾丁聚醣衍生物可形成兩種不同粒徑之空心圓球。且如圖1a及1b所示，其為雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之穿透式電子顯微鏡(Transmission Electron Microscopy, TEM) (JEOL2100, Japan)照片。其中，圖1a係為平均粒徑1之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之穿透式電子顯微鏡照片，而圖1b係為平均粒徑2之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之穿透式電子顯微鏡照片。當疏水性嫁接量越大時，雙性幾丁聚醣衍生物傾向形成粒徑2之空心圓球，且疏水基嫁接量與粒徑分佈之關係如圖2所示。由圖2可知，於實施例3及實施例4中，大部分之雙性幾丁聚醣衍生物會形成粒徑約200nm之空心圓球。

雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之外殼厚度測定

為確認雙性幾丁聚醣衍生物確實形成空心圓球，因此，將雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球利用乙醇脫水後，以同時去除位於空心圓球外部及內部之水分子。接著，利用掃描式電子顯微鏡(Scanning Electron Microscopy, SEM)

(S6500, JEOL, Japan)觀察脫水之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球，其結果如圖3所示。其中，粒徑約200nm之空心圓球，經脫水後，空心圓球不再保有其外觀完整性，呈現凹陷的狀態。由嵌入在圖3之照片得知，兩層外殼之厚度加總約為9nm，故空心圓球之外殼厚度約4.5nm。

雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之藥物包覆率測定

提供一小紅莓藥物(Doxorubicin, DOX)，並將DOX與20 mL比較例1及實施例1-12之幾丁聚醣衍生物溶液混合，其中DOX的最終濃度為20 μg/mL。攪拌24小時後，利用超音波震盪器(Automatic Ultrasonic Processor UH-500A)震盪數分鐘，以使幾丁聚醣衍生物自組裝成一空心圓球，且DOX係包含在空心圓球中，以形成一醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物。在4℃下，以2000 rpm離心5分鐘後，可將未包覆在空心圓球中之DOX分離。然後，在4℃下，以15000 rpm離心15分鐘後，可將醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物從溶液中分離出來。藉由UV-VIS光譜(SP-8001, Metertech Inc.)測量分離出之未包覆DOX，可計算雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之藥物包覆率(encapsulation efficiency, EE)，其中，藥物包覆率係由下式計算而得。

EE= (A-B)/A x 100

其中，A係為DOX總量，B係為未包覆DOX量。而計算結果如圖4所示，其中X軸係為疏水基嫁接量，Y軸係為包覆率。如圖4所示，包覆率係隨著疏水基嫁接量及疏水基側鏈長度增加而增加。其原因在於平均可使空心圓球外殼內層

之疏水性作用力增加，而能將DOX限制在空心圓球中。因此，藉由調整疏水性嫁接量及側鏈長度，可控制藥物的釋放行為。

雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之藥物釋放行為

於37℃下，將DOX及DOX-雙性幾丁聚醣衍生物複合物(使用實施例1-4之雙性幾丁聚醣衍生物)之溶液於0.1M之緩衝溶液(100 mL)下透析。每隔一段時間測量緩衝溶液中DOX濃度，以監測雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球之藥物釋放行為，如圖5所示，其中X軸係為疏水基嫁接量，而Y軸係為DOX釋放比例。圖5的結果顯示，隨著疏水基嫁接量的增加，DOX較不容易從空心圓球中釋放出來，因此可長時間的釋放藥物。因此，藉由調整雙性幾丁聚醣衍生物之疏水基嫁接量可控制藥物釋放行為。所以，本發明之雙性幾丁聚醣衍生物適合用於抗癌藥物之傳遞。

綜上所述，本發明之親水性與疏水性修飾及親水性修飾雙性之幾丁聚醣衍生物，藉由本身自組裝方式，形成尺寸約20-200nm之空心圓球結構，其具有親水-疏水-親水性的雙層結構。因此，相較於以往以模板披覆式合成或層層建構式合成之雙層結構之幾丁聚醣空心圓球，本發明之幾丁聚醣空心圓球之製程更加簡便且成本低廉。同時，由於本發明之幾丁聚醣空心圓球係由自組裝的方式形成，因此可在不破壞藥物本身的活性下完成包覆藥物的工作。此外，本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心結構，除能維持藥物分

子的穩定性，更能大量提升其包覆率。再者，本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，可藉由改變親水性和疏水性官能基的種類、嫁接量、及疏水性官能基之側鏈長度等，調整空心圓球之臨界團聚濃度及表面特性，進而控制不同性質藥物之包覆率及藥物釋放行為。因此，本發明之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，可用以替代微酯體，做為癌症治療或藥物之載體。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

【圖式簡單說明】

圖1a係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球之穿透式電子顯微鏡照片。

圖1b係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球之穿透式電子顯微鏡照片。

圖2係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球其疏水基嫁接量與粒徑分佈之關係圖。

圖3係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球脫水後之掃描式電子顯微鏡照片。

圖4係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球其疏水基嫁接量與藥物包覆率之關係圖。

圖5係本發明之雙性幾丁聚醣衍生物空心圓球其疏水基嫁接量與藥物釋放比例之關係圖。

【主要元件符號說明】

無。

201016223

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：97139732 A61K 31/722 (2006.01)

※申請日：97.10.16 ※IPC分類：C08B 37/08 (2006.01)

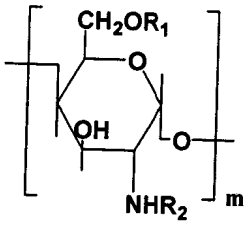
一、發明名稱：（中文/英文）

醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球及雙性幾丁聚醣衍生物複合物

Hollow sphere of amphiphilic chitosan derivatives and amphiphilic chitosan derivative complex for medical use

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，包括：一如下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物，其係於一溶劑中自組裝成一空心圓球；

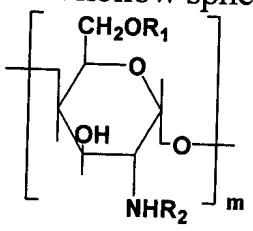


(I)

其中，R_1係各自獨立為氫、C_1~C_4烷基、C_1~C_6羧基、硫酸根、或磷酸根，R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、或C_2~C_{12}醯基，且m係介於100~2000之整數。

三、英文發明摘要：

A hollow sphere of amphiphilic chitosan derivatives is disclosed, which comprises: a chitosan derivatives represented by the following formula (I), which self-assembles and forms a hollow sphere in a solvent;



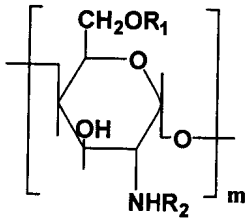
(I)

wherein, each of R_1 is independently hydrogen, C_1~C_4 alkyl, C_1~C_6 carboxyl, sulfate group, or phosphate group, each of R_2 is independently hydrogen, C_1~C_{12} alkyl, C_1~C_6 carboxyl, or C_2~C_{12} acyl group, and m is an integer of 100-2000.

七、申請專利範圍：

1. 一種雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，包括：

一如下式(I)所示之幾丁聚醣衍生物，其係於一溶劑中自組裝成一空心圓球；



(I)

其中，R_1係各自獨立為氫、C_1~C_4烷基、C_1~C_6羧基、硫酸根、或磷酸根，R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、或C_2~C_{12}醯基，且m係介於100~2000之整數。

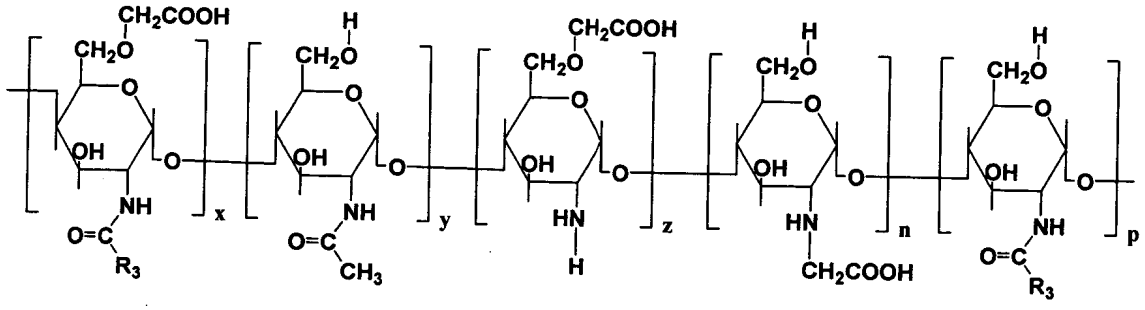
2. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中R_1係各自獨立為氫、羧甲基、羧基、硫酸根、磷酸根、三甲基、或琥珀酸根。

3. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中R_1係各自獨立為氫、或羧甲基。

4. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、C_2~C_{12}醯基、甲苯磺醯基、苯二甲醯基、或矽烷基。

5. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中R_2係各自獨立為氫、羧甲基、或C_2~C_{12}醯基。

6. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中該幾丁聚醣衍生物係為如下式(II)所示之化合物，



(II)

其中，R_3係各自獨立為C_5~C_{11}烷基，且x、y、z、n、及p係各自獨立為介於20~2000之整數。

7. 如申請專利範圍第1項所述之雙性幾丁聚醣衍生物之空心圓球，其中該空心圓球之平均粒徑係在10nm至500nm範圍內。

8. 一種醫藥用雙性幾丁聚醣衍生物複合物之製備方法，包括下列步驟：

(A) 提供一幾丁聚醣，且於該幾丁聚醣上嫁接至少一親水性官能基、及至少一疏水性官能基，以製得一幾丁聚醣衍生物；

(B) 溶解該幾丁聚醣衍生物於一溶劑中，以製得一幾丁聚醣衍生物溶液；以及

(C) 混合該幾丁聚醣衍生物溶液與一活性成分，使該幾丁聚醣衍生物自組裝成一空心圓球，且該活性成分係包含在該空心圓球中。

9. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該幾丁聚醣之分子量係介於1000~400,000 g/mol之間。

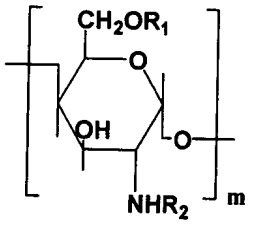
10. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該幾丁聚醣之去乙醯度係介於65%~100%之間。

11. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該親水性官能基係選自由羧甲基、羧基、硫酸根、磷酸根、三甲基、及琥珀酸根所組成之群組。

12. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該疏水性官能基係選自由C_1~C_{12}烷基、C_2~C_{12}醯基、甲苯磺醯基、苯二甲醯基、及矽烷基所組成之群組。

13. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該疏水性官能基之疏水基嫁接量係介於5%~100%之間。

14. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該幾丁聚醣衍生物係為如下式(I)所示之化合物，



(I)

其中，R_1係各自獨立為氫、C_1~C_4烷基、C_1~C_6羧基、硫酸根、或磷酸根，R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、或C_2~C_{12}醯基，且m係介於100~2000之整數。

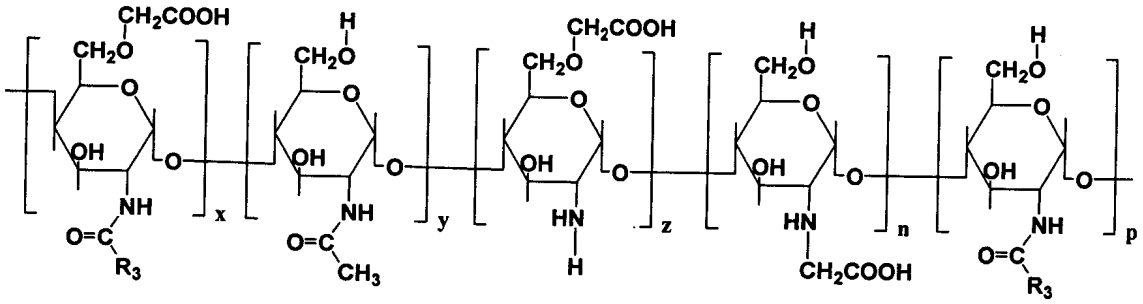
15. 如申請專利範圍第14項所述之方法，其中R_1係各自獨立為氫、羧甲基、羧基、硫酸根、磷酸根、三甲基、或琥珀酸根。

16. 如申請專利範圍第14項所述之方法，其中R_1係各自獨立為氫、或羧甲基。

17. 如申請專利範圍第14項所述之方法，其中R_2係各自獨立為氫、C_1~C_{12}烷基、C_1~C_6羧基、C_2~C_{12}醯基、甲苯磺醯基、苯二甲醯基、或矽烷基。

18. 如申請專利範圍第14項所述之方法，其中R_2係各自獨立為氫、羧甲基、或C_2~C_{12}醯基。

19. 如申請專利範圍第14項所述之方法，其中該幾丁聚醣衍生物係為如下式(II)所示之化合物，



(II)

其中，R_3係各自獨立為C_5~C_{11}烷基，且x、y、z、n、及p係各自獨立為介於20~2000之整數。

20. 如申請專利範圍第8項所述之方法，其中該空心圓球之平均粒徑係在10nm至500nm範圍內。

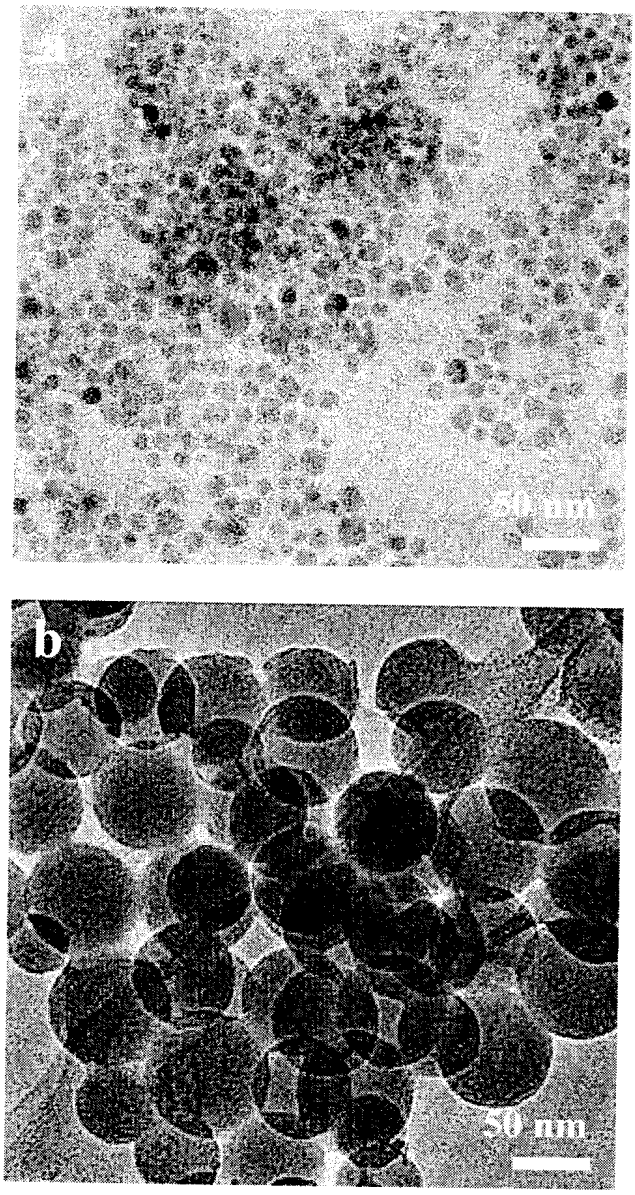


圖 1

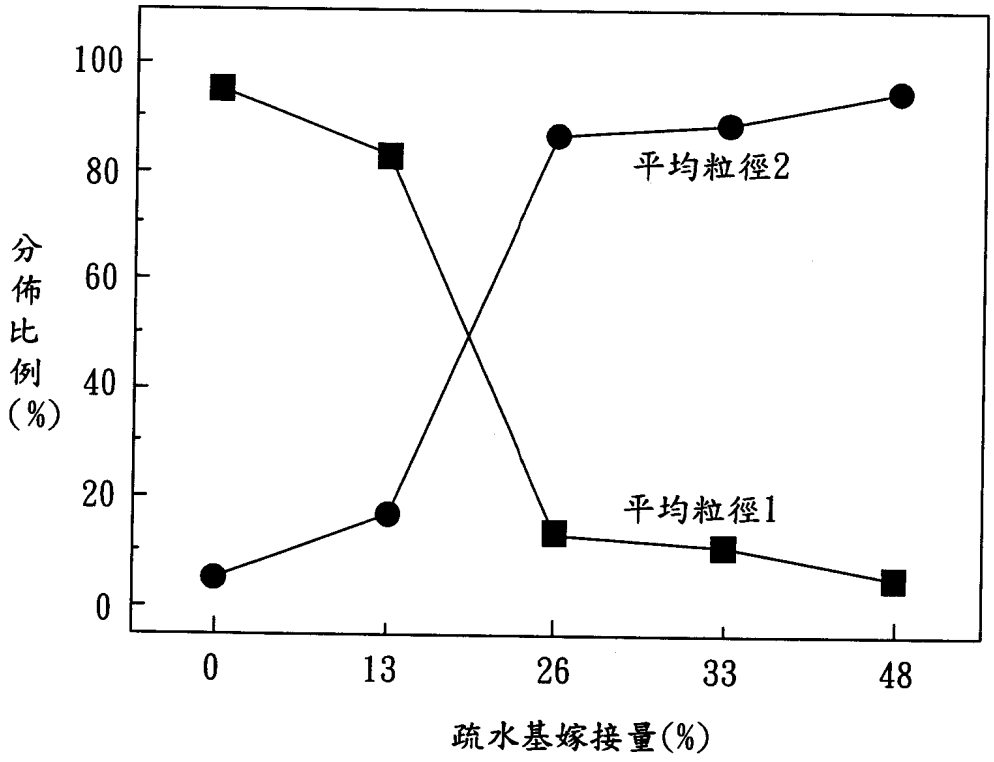


圖2

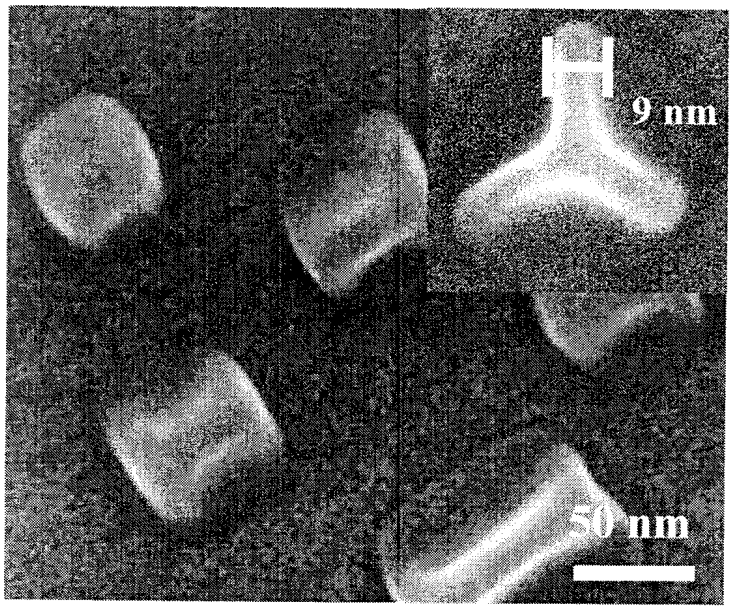


圖 3

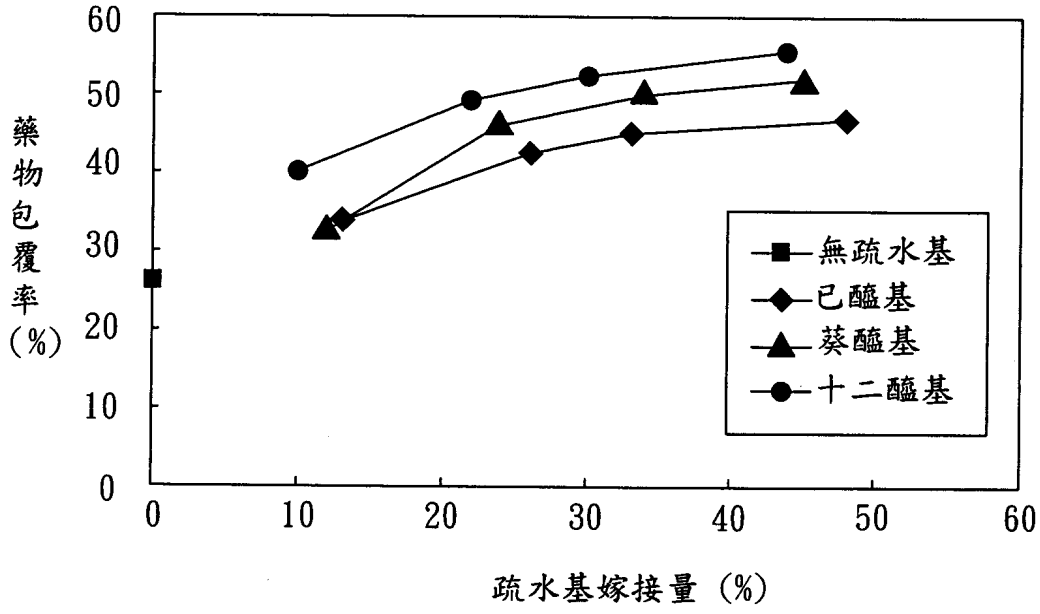

藥物包覆率（%）
疏水基嫁接量（%）
無疏水基
已醯基
葵醯基
十二醯基
0
10
20
30
40
50
60

圖4

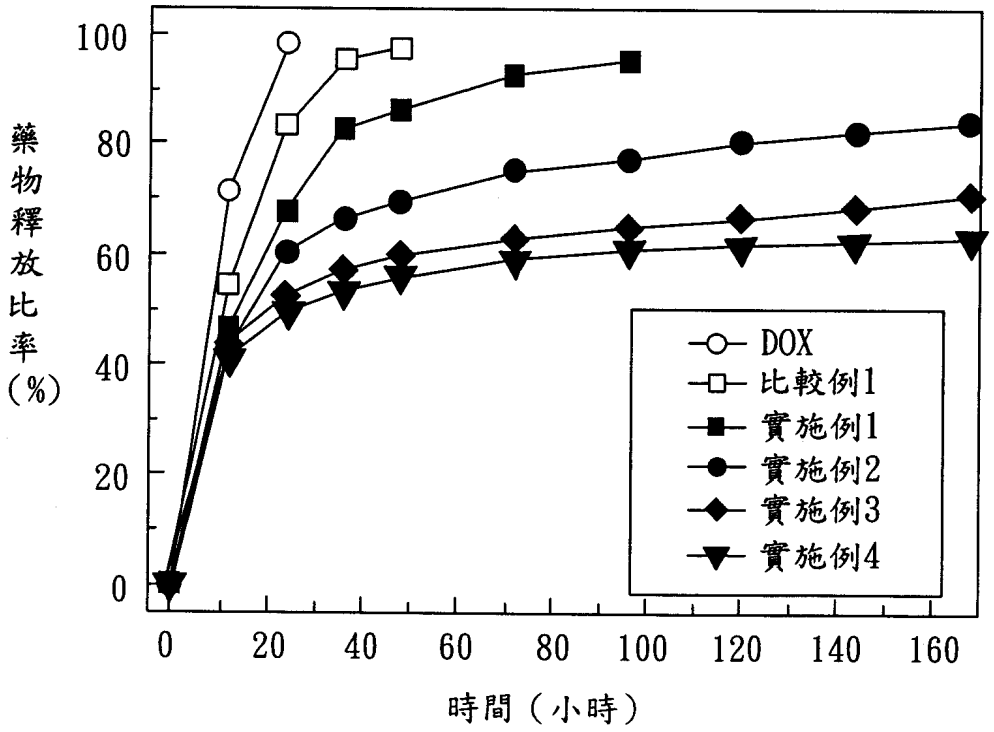

藥物釋放比率（%）
時間（小時）
DOX
比較例1
實施例1
實施例2
實施例3
實施例4
0
20
40
60
80
100
120
140
160

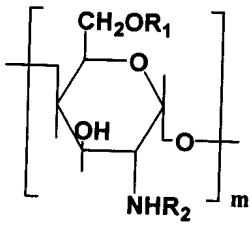
圖5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(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：



(I)

其中，R_1、R_2、m 係如說明書中所定義。