(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2017 年 11 月 16 日 (16.11.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/193723 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 51/02 (2006.01) *A61N 5/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/078477

(22) 国际申请日: 2017 年 3 月 28 日 (28.03.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
15/151,510 2016年5月11日 (11.05.2016) US

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 牛寰(NIU, Huan) [CN/CN]; 中国台湾省台北市中山区辽宁街101巷2弄3号, Taiwan 10488 (CN)。 陈建旭 (CHEN, Chien-Hsu) [CN/CN]; 中国台湾省新竹市东区高翠路160巷166号3楼, Taiwan 30064 (CN)。 任克川 (JEN, Causon Ko-Chuan) [US/US]; 美国加利福尼亚州圣荷西市, California 95101 (US)。

(74) 代理人: 上海翼胜专利商标事务所（普通合伙）(SHANGHAI ESSEN PATENT & TRADEMARK AGENCY); 中国上海市普陀区中山北路1958号2718室, Shanghai 200063 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** NEUTRON CAPTURE THERAPY COMPOSITION FORMED USING ION IMPLANTATION

(54) **发明名称**: 通过离子植入形成用于中子俘获治疗的组成物

(57) **Abstract:** Provided are a neutron capture therapy composition (200) and a manufacturing method of the composition (200). The composition (200) comprises at least one nanodiamond (210) and at least one neutron-capture element (220). The at least one neutron-capture element (220) is embedded, by means of an ion implantation system, into the at least one nanodiamond (210).

(57) **摘要**: 提供一种用于中子俘获治疗的组成物（200）和所述组成物（200）的制备方法。所述组成物（200）包含至少一纳米钻石（210）和至少一中子俘获元素（220），其中所述至少一中子俘获元素（220）通过一离子植入系统（700）嵌入至所述至少一纳米钻石（210）内。

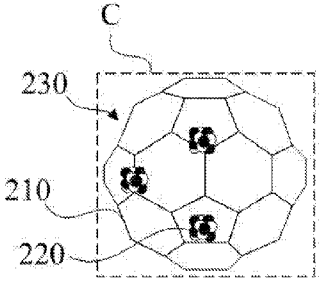


图2C

WO 2017/193723 A1

通过离子植入形成用于中子俘获治疗的组成物

技术领域

本发明涉及一种用于中子俘获治疗（neutron capture therapy，NCT）的组成物以及所述组成物的制备方法，特别是涉及一种通过离子植入将中子俘获元素植入纳米钻石以形成用于中子俘获治疗的组成物。

背景技术

中子俘获治疗是一种癌症治疗方法，其利用位在肿瘤细胞中的中子俘获元素（例如硼-10（boron-10）、钆-157（gadolinium-157）等）和从体外照射的热中子所产生之中子补获反应所得到之放射来进行治疗。具体而言，在中子俘获治疗中，病患最初会被施予具有中子俘获元素的肿瘤定位药物，所述中子俘获元素具有高中子俘获截面，用以俘获中子。在所述肿瘤定位药物被引导至肿瘤细胞后，所述病患会被超热中子束（epithermal neutron）照射，以破坏大多数的肿瘤细胞。举例来说，请参照图 1，其绘示一种硼中子俘获治疗（BNCT）反应的示意图。在硼中子俘获治疗中，包含有稳定同位素 ^{10}B 粒子 110 的化合物会被引导至肿瘤细胞，接着会以热中子 100 照射所述 ^{10}B 粒子 110。由于所述 ^{10}B 粒子 110 具有高中子俘获截面，因此所述 ^{10}B 粒子 110 会俘获所述热中子 100，因而形成不稳定的同位素 ^{11}B*粒子 120。所述 ^{11}B*粒子 120 会衰变成一高能量的 α（alpha）粒子 130 和一反冲（recoiling）^{7}Li 原子核 140，以破坏附近的肿瘤细胞。不幸地，硼中子俘获治疗的成功非常有限，由于能被有效地传递至肿瘤细胞的包含 ^{10}B 的药物的总量无法达到一所需的剂量。举例来说，BPA 和 BSH 是最常被用在硼中子俘获治疗的药物，用以治疗脑瘤。然而，所述治疗方法的

进展非常有限，故仍需持续发展和提出其他新的药物。因此，有许多新世代的包含中子俘获元素的药物持续在研究和发展以提升肿在瘤细胞处的中子俘获元素的摄取率。

另一方面，随着纳米科技的发展，用在一般生物医学应用的纳米医学，如癌症诊断和治疗，近年来已有许多活动正在进行并且已经取得了一些正面成果。在生医领域中，科学家们已提出通过热治疗法将磁性纳米粒子用在治疗患有胶质母细胞瘤（glioblastoma，脑瘤的一种）的病患。并且，科学家们还发现以小鼠作实验，肿瘤细胞内的金纳米壳（gold nano-shells）会吸收光，并且将光子能量转换热，进而将肿瘤细胞加热并且抑制肿瘤细胞的成长。再者，可以理解的是，纳米粒子提供一有希望的平台以共轭连接现有非侵入性的癌症治疗药物，以及可在低毒性及对免疫系统和正常组织低伤害的特性下，做为肿瘤细胞的诊断和治疗用之直接标靶。因此，科学家们已致力于通过改变纳米粒子的表面功能特性，将药物传递媒介与纳米粒子进行合成，以形成各种肿瘤标靶药物，其中所述药物传递媒介包含用于特定癌症中子俘获治疗的中子俘获元素。

然而，在上述现有的中子俘获治疗中，包含有中子俘获元素的组成物是被额外地耦接在纳米粒子的表面，使得每一纳米粒子可携带的所述中子俘获元素的总量受到限制。也就是说，难以传递高浓度的中子俘获元素至所述肿瘤细胞，并且还要同时将在正常细胞周围的中子俘获元素保持在相对较低的浓度，以使得在以热中子辐射照射时可破坏大部分的肿瘤细胞，并且不会伤害周围的正常细胞。再者，对于不同的使用目的，有许多不同类型且以不同形式存在的纳米材料，例如纳米碳管、石墨烯、纳米复合物、纳米纤维、纳米线、和其他有机化合粒子。然而，部分的纳米粒子具有几个缺点，例如带有细胞毒性以及较差

的生物相容性。

有鉴于此，有必要提出一种用于治疗肿瘤细胞的组成物以及所述组成的制备方法，以解决现有技术中所存在的技术问题。

发明内容

为了解决上述技术问题，本发明的一目的在于提供一种组成物和所述组成物的制备方法，其中所述组成物包含具有高中子俘获截面的中子俘获元素，并且通过离子植入技术将所述中子俘获元素嵌入纳米钻石内，以通过中子俘获治疗方法治疗肿瘤细胞。再者，所述组成物可与标靶药物媒介合成，以传递所述纳米钻石治疗媒介至肿瘤细胞以进行中子俘获治疗。因此，相较于现有的中子俘获治疗药物传递系统，根据本发明可显着地提升肿瘤细胞对于包含所述中子俘获元素的组成物的摄取量，进而增强中子俘获治疗的效果。

为了达成上述目的，本发明提供一种用于中子俘获治疗的组成物，包含：至少一纳米钻石和至少一中子俘获元素，其中所述至少一中子俘获元素通过一离子植入系统嵌入在所述至少一纳米钻石内。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述至少一中子俘获元素包含硼-10或钆-157。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述离子植入系统包含：一离子源组件，用于产生离子；一撷取组件，用于从所述离子源组件撷取所述离子以形成一离子束；一分析磁铁，用于从所述离子束选取所述至少一中子俘获元素；以及一终端，用于承载一工件，所述至少一纳米钻石保持在所述工件上，且所述工件位在所述离子束的一行经路径上，使得所述至少一中子俘获元素植入到所述工件内，进而使得所述至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述离子植入系统包含一等离子体离子植入系统。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物进一步包含至少一化疗药物，其中所述至少一化疗药物共轭连接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述至少一化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物进一步包含至少一中子俘获治疗药物，其中所述至少一中子俘获治疗药物耦接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，用于靶向传递所述组成物至肿瘤细胞。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由BPA、BSH以及BSH-3R所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物进一步包含至少一药物传递媒介，其中所述至少一药物传递媒介连接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，用于传递嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石至肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

本发明的另一目的在于提供一种用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，包含：提供一工件，其持有至少一纳米钻石；将所述工件设置在一离子植入系统；以及通过所述离子植入系统将至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

在本发明的其中之一优选实施例中，通过一离子植入系统将至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内的步骤包含：通过所述离子植入系统的一离子源组件产生离子；通过所述离子植入系统的一撷取组件从所述离子源组件

撷取所述离子以形成一离子束；通过所述离子植入系统的一分析磁铁从所述离子束选取所述至少一中子俘获元素；以及将所述至少一中子俘获元素植入所述工件，使得所述至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述工件设置在所述离子植入系统的一终端，且被所述终端所支撑，以及所述终端位在所述离子束的一行经路径上。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物的制备方法进一步包含：共轭连接至少一化疗药物至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。优选地，所述至少一化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物的制备方法进一步包含：耦接至少一中子俘获治疗药物至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石，用以靶向传递所述组成物至肿瘤细胞。优选地，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由BPA、BSH以及BSH-3R所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述组成物的制备方法进一步包含：连接至少一药物传递媒介至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，以将嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石传递至肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

本发明的另一目的在于提供一种中子俘获治疗方法，包含：对一主体施予一组成物，所述组成物包含至少一纳米钻石和至少一中子俘获元素，其中所述至少一中子俘获元素通过一离子植入系统嵌入在所述至少一纳米钻石内。

本发明还提供一种用于中子俘获治疗的组成物，包含：至少一纳米钻石；至少一中子俘获元素，其中所述至少一中子俘获元素嵌入在所述至少一纳米钻石内；以及一用于促进肿瘤细胞的治疗的媒介，所述媒介连接至嵌入有所述至

少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述媒介为一化疗药物。优选地，所述化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述媒介为一中子俘获治疗药物，用于将所述组成物靶向传递至所述肿瘤细胞。优选地，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由BPA、BSH以及BSH-3R所组成的群组。

在本发明的其中之一优选实施例中，所述媒介为一药物传递媒介，用于将嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石传递至所述肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面对实施例中所需要使用的附图作简单的介绍。下面描述中的附图仅为本发明的部分实施例，对于本领域普通技术人员而言，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获取其他的附图。

图1绘示一种在现有技术中硼中子俘获治疗反应的示意图；

图 2A 显示根据本发明的第一优选实施例的组成物的示意图；

图 2B 显示图 2A 的部分放大视图；

图 2C 显示图 2B 的 C 部分的放大视图；

图 2D 显示将中子俘获元素植入纳米钻石内以获得图 2A 的所述组成物的示意图；

图 3 显示通过施予图 2A 的所述组成物而产生的中子俘获治疗反应的示意图；

图 4 显示根据本发明的第二优选实施例的组成物的示意图；

图 5 显示根据本发明的第三优选实施例的组成物的示意图；

图 6 显示根据本发明的第四优选实施例的组成物的示意图；

图 7 绘示利用一离子植入系统制备组成物的方法的示意图；以及

图8绘示利用一等离子体离子植入系统制备组成物的方法的示意图。

具体实施方式

请参照附图中的图式，其中相同的组件符号代表相同的组件。以下的说明是基于所例示的本发明具体实施例，其不应被视为限制本发明未在此详述的其它具体实施例。

请参照图2A，其显示根据本发明的第一优选实施例的组成物200的示意图。图2B显示所述组成物200的部分放大视图，以及图2C进一步显示图2B的C部分的放大视图。如图2B所示，所述组成物200包含多个纳米钻石210和多个中子俘获元素220。并且，如图2C所示以及参照图2D，所述中子俘获元素220是通过一离子植入系统直接地植入每一纳米钻石210内，因而形成嵌入有中子俘获元素220的纳米钻石210。在图2B和图2C中，参考符号230是用于表示「嵌入有中子俘获元素的纳米钻石」，并且所述组成物200包含多个嵌入有中子俘获元素的纳米钻石230。在本发明中，由于所述纳米钻石210对于人体细胞而言不会展现细胞毒性，且在细胞功能中不会引起明显地异常，故所述纳米钻石210特别有益地被应用于生医和各种医学应用中，例如药物传递、治疗、和诊断技术。应当注意的是，本发明的范围不应只限定在使用所述纳米钻石，任何其他同样在用于癌症诊断和治疗中可展现无明显毒性和优异的生物相容性的纳米粒子皆可被选用。

所述中子俘获元素220是选自于具有高中子俘获截面的元素，例如硼-10（boron-10）、钆-157（gadolinium-157）等等，因此所述组成物200适用于应用在中子俘获治疗中，其中所述纳米钻石210是作为一载具，用于在体内传递所述中子俘获元素220。众所皆知地，恶性脑肿瘤，例如胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme，GBM），为一种难以被救治的肿瘤。即使在经过各种治疗（包含手术切除、放射治疗以及化疗），平均存活时间仍短于15个月。因此，本发明提供一种新的针对一主体（包含人类）的中子俘获治疗方法。

请参照图3，其显示通过施予图2A的所述组成物200而产生的中子俘获治疗反应的示意图。所述组成物200的制备是通过将所述中子俘获元素220（在此以^{10}B粒子作为范例）嵌入所述纳米钻石210，接着再与传递药物媒介合成，以将嵌入有所述中子俘获元素220的所述纳米钻石210传递至肿瘤细胞。在中子俘获治疗中，首先，所述组成物200被施予至一主体。接着，所述嵌入有所述中子俘获元素220的所述纳米钻石210会被引导至接近肿瘤细胞300的位置或所述肿瘤细胞300的内部。当嵌入有所述中子俘获元素220（在此以^{10}B粒子作为范例）的所述纳米钻石210吸收入射中子310后，^{10}B粒子220会被激发成一不稳定的^{11}B*粒子，所述^{11}B*粒子会通过衰变而释放具高线性能量转移（high linear energy transfer ，LET）的一α粒子330和一反冲（recoiling）^{7}Li原子核340。所述高能量的α粒子330和反冲^{7}Li原子核340的行程（travel ranges）大于所述纳米钻石210的尺寸，因此所述高能量的α粒子330和反冲^{7}Li原子核340可离开所述纳米钻石210以破坏附近的肿瘤细胞300。通过离子植入法将所述中子俘获元素220嵌入所述纳米钻石210内，并且进一步进行合成以形成用于中子俘获治疗的治疗标靶媒介，因此相较于以往本发明可增强中子俘获的情况以形成有效的治疗，进而提升存活率以及治愈力。

再者，由于所述纳米钻石210具有较大的表面积对体积比（surface area to volume ratio），故所述纳米钻石210具有较大的承载能力，可用于与各种类型的化合物和/或药物进行合成，因此可有益于改变和利用所述纳米钻石的表面功能特性，以针对特定的目的或多种目的用途，将其与治疗媒介共轭连接。举例来说，将局部分布的药物传递至肿瘤细胞、限制扩散以增加肿瘤细胞对药物的摄取量、提供图像能力以精确地定位到肿瘤细胞、以及增加药物保留期以进行肿瘤治疗。并且，嵌入有所述中子俘获元素220的所述纳米钻石210也可以与萤光媒介和/或铁磁性粒子进行合成，用以标定或追踪肿瘤细胞。此外，相较于正常细胞，由于肿瘤细胞通常有过度表达的叶酸受体，故可通过改变嵌入有所述中子俘获元素220的所述纳米钻石210的表面，形成具有叶酸的改造物（folate moieties）的链键，以有效地靶向肿瘤细胞。因此，由具有叶酸的改造物的所述纳米钻石210（嵌入有所述中子俘获元素220）所靶向的肿瘤细胞，其在进行热中子辐射照射后，是可有较高的死亡率。

请参照图4，其显示根据本发明的第二优选实施例的组成物的示意图，其中每一纳米钻石410不但包含有多个中子俘获元素420嵌入于其中，还与多个化疗药物430共轭连接。所述化疗药物430可被选自于由阿霉素（doxorubicin，DOX，（$C_{27}H_{29}NO_{11}$））以及唐霉素（daunorubicin）所组成的群组。接着，通过中子辐射照射以进行中子俘获治疗，进而增强在各种肿瘤中肿瘤细胞的抑制和破坏效果，并且可降低所需化疗药物剂量的摄取，进而降低对正常细胞的伤害以及副作用的产生。相较于单独将阿霉素用来治疗抗药性癌症，将阿霉素与纳米钻石共轭连接可产生优选的效果。因此，相较于传统的化疗，由于可进行额外的中子俘获治疗的功效，故可让医生降低化疗的剂量，使病患产生较低的副作用。

请参照图5，其显示根据本发明的第三优选实施例的组成物的示意图，其中纳米钻石510不只包含多个中子俘获元素520嵌入于其中，还与多个中子俘获治疗药物530耦接。所述中子俘获治疗药物530可选自于由BPA（para-boronophenylalanine，（$C_9H_{12}BNO_4$））、BSH（disodium mercaptoun-decahydrododecabotate）以及BSH-3R所组成的群组。在肿瘤靶向传递的用途上，可增强在肿瘤细胞周围的中子俘获总反应，并同时降低所需药物剂量的摄取，以及降低对于正常组织的破坏和副作用的产生。由于将嵌入有所述中子俘获元素520的所述纳米钻石510与所述额外的中子俘获元素540（包含在所述中子俘获治疗药物530内）组合，其中所述中子俘获治疗药物530是合成且附接至所述纳米钻石510的表面，故可让所述组成物提供额外较强的中子俘获治疗。应当注意的是，在所述纳米钻石510中的所述中子俘获元素520与在所述中子俘获治疗药物530中的所述中子俘获元素540两者可为不同种类或相同种类的元素。相较于传统的中子俘获治疗药物传递系统，在本优选实施例中所述中子俘获元素的总摄取浓度可有效的增加，因而增强中子俘获治疗效果。

请参照图6，其显示根据本发明的第四优选实施例的组成物的示意图，其中每一纳米钻石610不只包含多个中子俘获元素620嵌入于其中，还与多个特定的药物传递媒介630连接，以将嵌入有所述中子俘获元素620的所述纳米钻石610传递至特定的肿瘤细胞，以单独进行中子俘获治疗，进而允许更多用于中子俘获治疗的肿瘤靶向传递药物/媒介的开发。

有鉴于此，本发明揭示通过离子植入技术将所述中子俘获元素嵌入所述纳米钻石内，其可被用于中子俘获治疗或提供额外的中子俘获治疗功效，以更加有效地破坏肿瘤细胞。通过离子植入技术将所述中子俘获元素包含在所述纳米钻石内以制备形成组成物，并且将所述组成物传递至特定的肿瘤细胞，使得在

肿瘤细胞的位置具有较高摄取浓度。在肿瘤细胞的位置若是具有较高浓度的中子俘获元素（包含在所述纳米钻石内），可通过中子辐射照射有效地破坏肿瘤细胞。

请参照图7，其绘示利用一离子植入系统700制备组成物的方法的示意图。所述离子植入系统700包含一高压电源供应器710、一离子源组件720、一电弧腔体722、撷取组件724、一分析磁铁730、和一终端740。根据本发明，所述组成物的制备方法包含以下步骤：提供一工件750，所述工件750上持有纳米钻石。将所述工件750设置在所述离子植入系统700的所述终端740上。将材料置入所述电弧腔体722内，以通过所述离子源组件720产生离子。通过所述撷取组件724从所述离子源组件720撷取所述离子以形成一离子束760，其中所述撷取组件724在所述离子源组件720和所述撷取组件724之间产生电位差，使得所述离子束760获得离开所述离子源组件720的能量并朝往下游前进。通过所述分析磁铁730从所述离子束760中选取期望的中子俘获元素。最后，通过将具有一最终控制能量的所述离子束760植入所述工件750，以将所述中子俘获元素嵌入所述纳米钻石内，其中所述工件750是位在所述离子束760的行经路径上。

在本实施例中，所述中子俘获元素（在此以^{10}B粒子作为范例）可通过将BF_3气体的馈料馈入所述离子植入系统700的所述离子源组件720内而生成。在所述离子源组件720内，许多不同电离的带电粒子可被形成，例如$^{10}B^+$、$^{11}B^+$、BF^+、BF_2^+等等。当所述多个离子通过所述撷取组件724获得能量并进入所述分析磁铁730，通过设定只有$^{10}B^+$会被所述分析磁铁730选取，并且通过不同的弯曲半径将$^{10}B^+$与其他非预期的离子分离。包含$^{10}B^+$粒子的所述离子束760会进入所述终端740并且轰击所述工件750，其中所述纳米钻石被保持在所述工件750上。将所述$^{10}B^+$粒子嵌入在所述纳米钻石内可被用于制备用在中子俘获治疗的组成物。

请参照图8，其绘示利用一等离子体离子植入系统800制备组成物的方法的示意图。在所述实施例中，所述等离子体离子植入系统800是用于将中子俘获元素嵌入纳米钻石内，且所述纳米钻石是被设置在所述等离子体离子植入系统800的一轰击标靶810上。

综上所述，在本发明中，所述组成物包含嵌入有中子俘获元素的纳米钻石，所述中子俘获元素是通过一离子植入系统嵌入至所述纳米钻石内，用于通过中子俘获治疗来治疗肿瘤细胞。并且，可通过离子注入剂量来控制嵌入至每一所述纳米钻石的所述中子俘获元素的总量，因此相较于传统的中子俘获治疗药物，在本发明的所述组成物内具有较高总量的所述中子俘获元素。根据本发明，由肿瘤细胞所摄取的包含在所述组成物内的所述中子俘获元素的量可显着地提高，因而达到传递具有高浓度的所述中子俘获元素至所述肿瘤细胞的功效，并且同时将正常细胞周围的中子俘获元素的浓度保持在相对较低的状态。再者，该组成物是藉由将标靶药物媒介与嵌入有所述中子俘获元素的纳米钻石合成而成，并如此所制成的纳米钻石治疗媒介是被传递至肿瘤细胞以进行中子俘获治疗，进而增强中子俘获治疗的效果。

虽然本发明已以优选实施例揭露如上，但上述优选实施例并非用以限制本发明，本领域的普通技术人员，在不脱离本发明的精神和范围内，均可作各种更动与润饰，因此本发明的保护范围以权利要求界定的范围为准。

权 利 要 求 书

1. 一种用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述组成物包含：至少一纳米钻石和至少一中子俘获元素，其中所述至少一中子俘获元素通过一离子植入系统嵌入在所述至少一纳米钻石内。

2. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述至少一中子俘获元素包含硼-10（boron-10）或钆-157（gadolinium-157）。

3. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述离子植入系统包含：

一离子源组件，用于产生离子；

一撷取组件，用于从所述离子源组件撷取所述离子以形成一离子束；

一分析磁铁，用于从所述离子束选取所述至少一中子俘获元素；以及

一终端，用于承载一工件，所述至少一纳米钻石保持在所述工件上，且所述工件位在所述离子束的一行经路径上，使得所述至少一中子俘获元素植入到所述工件内，进而使得所述至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

4. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述离子植入系统包含一等离子体离子植入系统。

5. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述组成物进一步包含至少一化疗药物，其中所述至少一化疗药物共轭连接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。

6. 如权利要求 5 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述至少一化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

7. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述组成物进一步包含至少一中子俘获治疗药物，其中所述至少一中子俘获治疗药物

耦接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，用于靶向传递所述组成物至肿瘤细胞。

8. 如权利要求 7 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由 BPA、BSH 以及 BSH-3R 所组成的群组。

9. 如权利要求 1 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述组成物进一步包含至少一药物传递媒介，其中所述至少一药物传递媒介连接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，用于传递嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石至肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

10. 一种用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包含：

提供一工件，其持有至少一纳米钻石；

将所述工件设置在一离子植入系统；以及

通过所述离子植入系统将至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

11. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述至少一中子俘获元素包含硼-10（boron-10）或钆-157（gadolinium-157）。

12. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，通过一离子植入系统将至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内的步骤包含：

通过所述离子植入系统的一离子源组件产生离子；

通过所述离子植入系统的一撷取组件从所述离子源组件撷取所述离子以形

成一离子束；

通过所述离子植入系统的一分析磁铁从所述离子束选取所述至少一中子俘获元素；以及

将所述至少一中子俘获元素植入所述工件，使得所述至少一中子俘获元素嵌入至所述至少一纳米钻石内。

13. 如权利要求 12 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述工件设置且支撑在所述离子植入系统的一终端上，以及所述终端位在所述离子束的一行经路径上。

14. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述离子植入系统包含一等离子体离子植入系统。

15. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述制备方法进一步包含：共轭连接至少一化疗药物至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。

16. 如权利要求 15 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述至少一化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

17. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述制备方法进一步包含：耦接至少一中子俘获治疗药物至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石，用以靶向传递所述组成物至肿瘤细胞。

18. 如权利要求 17 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征在于，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由 BPA、BSH 以及 BSH-3R 所组成的群组。

19. 如权利要求 10 所述的用于中子俘获治疗的组成物的制备方法，其特征

在于，所述制备方法进一步包含：连接至少一药物传递媒介至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上，以将嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石传递至肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

20. 一种用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述组成物包含：

至少一纳米钻石；

至少一中子俘获元素，其中所述至少一中子俘获元素嵌入在所述至少一纳米钻石内；以及

一用于促进肿瘤细胞的治疗的媒介，所述媒介连接至嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石上。

21. 如权利要求 20 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述媒介为一化疗药物。

22. 如权利要求 21 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述化疗药物选自于由阿霉素以及唐霉素所组成的群组。

23. 如权利要求 20 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述媒介为一中子俘获治疗药物，用于将所述组成物靶向传递至所述肿瘤细胞。

24. 如权利要求 23 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述至少一中子俘获治疗药物选自于由 BPA、BSH 以及 BSH-3R 所组成的群组。

25. 如权利要求 20 所述的用于中子俘获治疗的组成物，其特征在于，所述媒介为一药物传递媒介，用于将嵌入有所述至少一中子俘获元素的所述至少一纳米钻石传递至所述肿瘤细胞，以进行一中子俘获治疗。

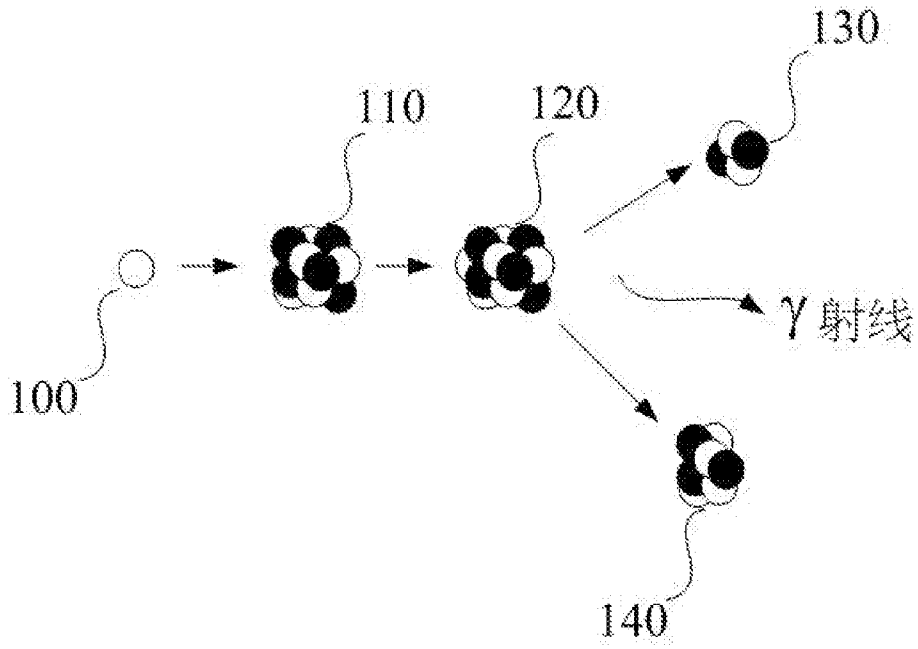


图 1

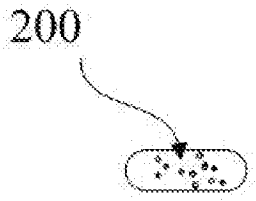


图2A

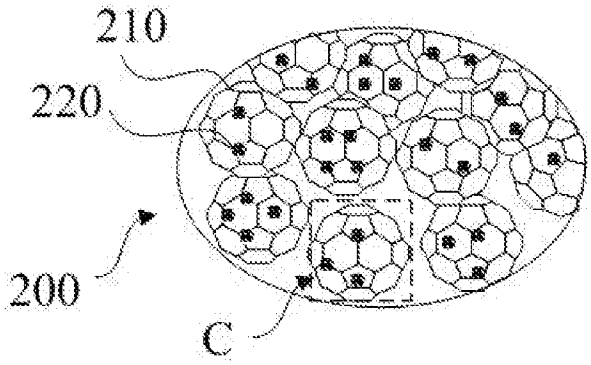


图2B

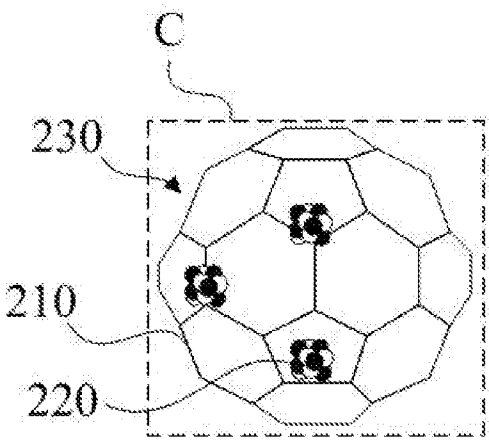


图2C

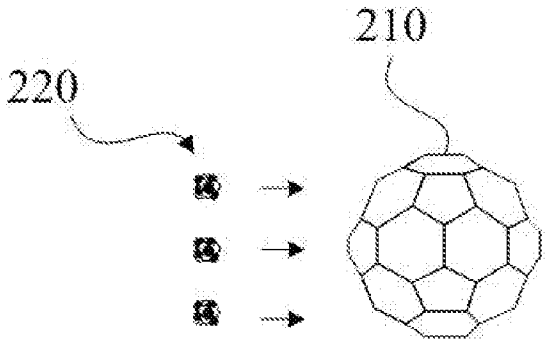


图2D

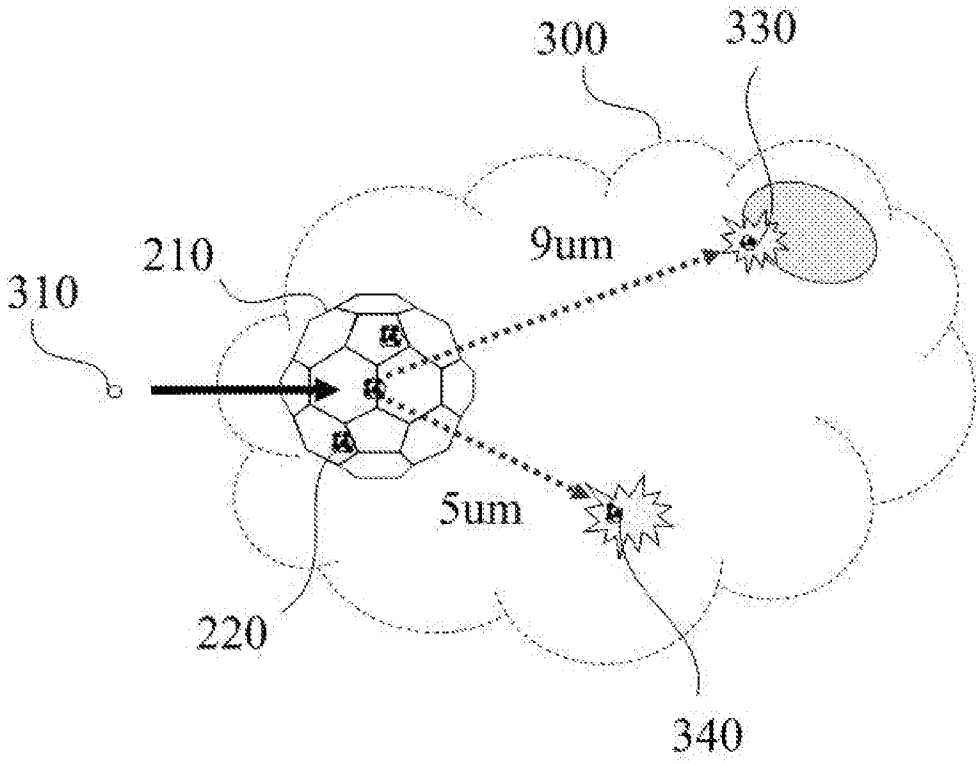


图 3

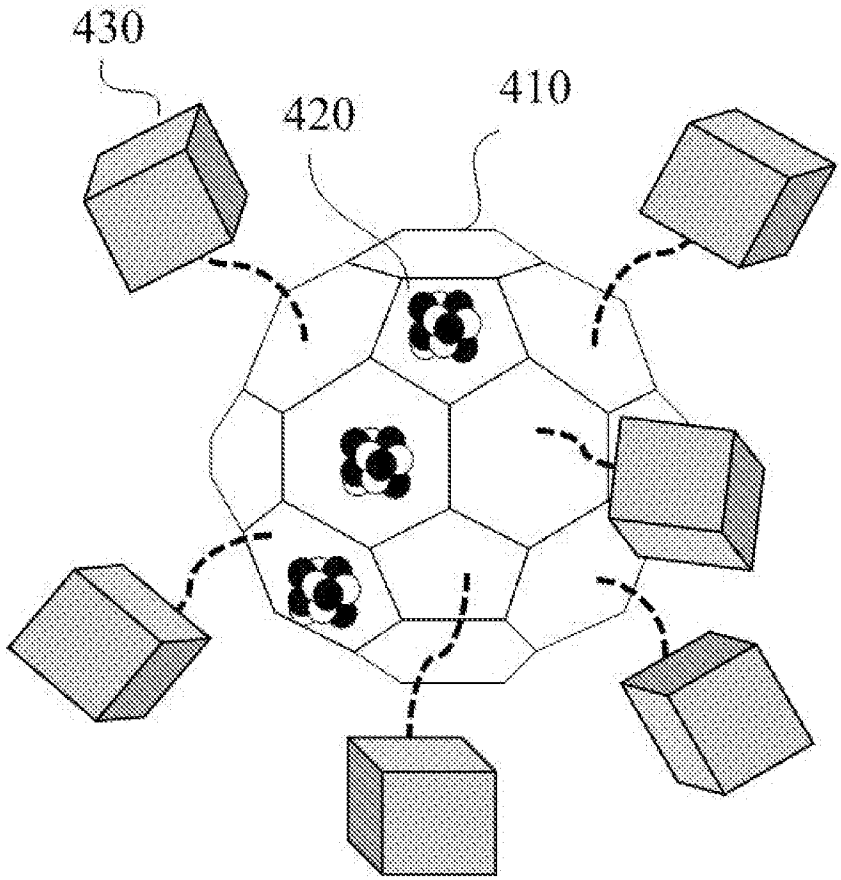


图 4

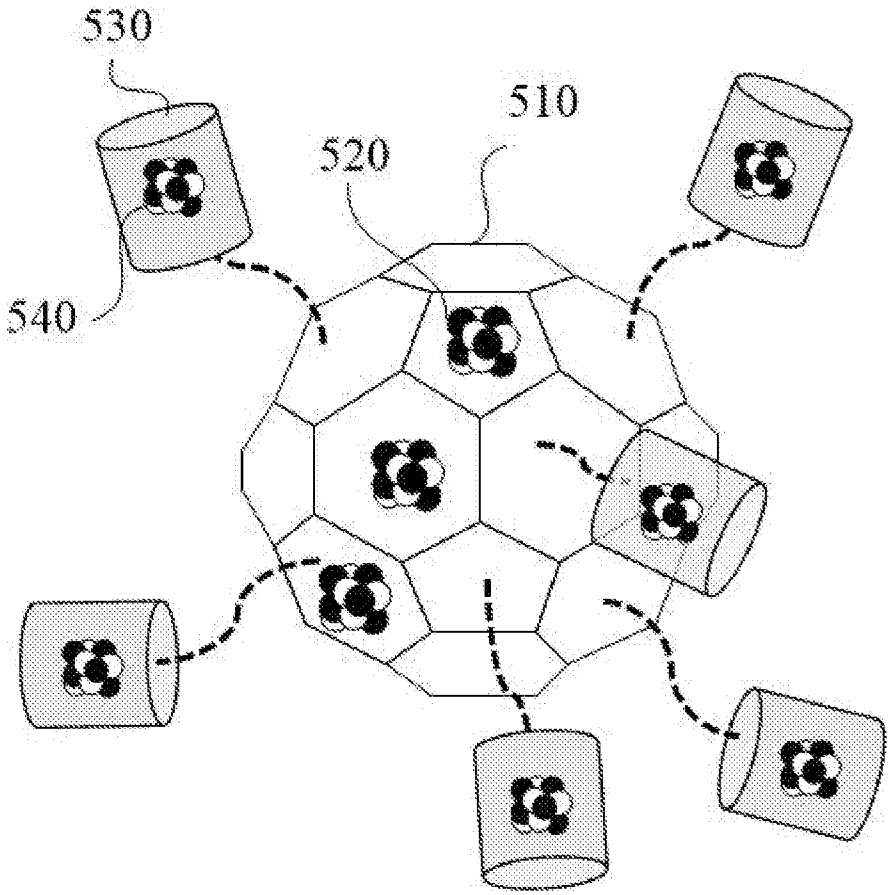


图 5

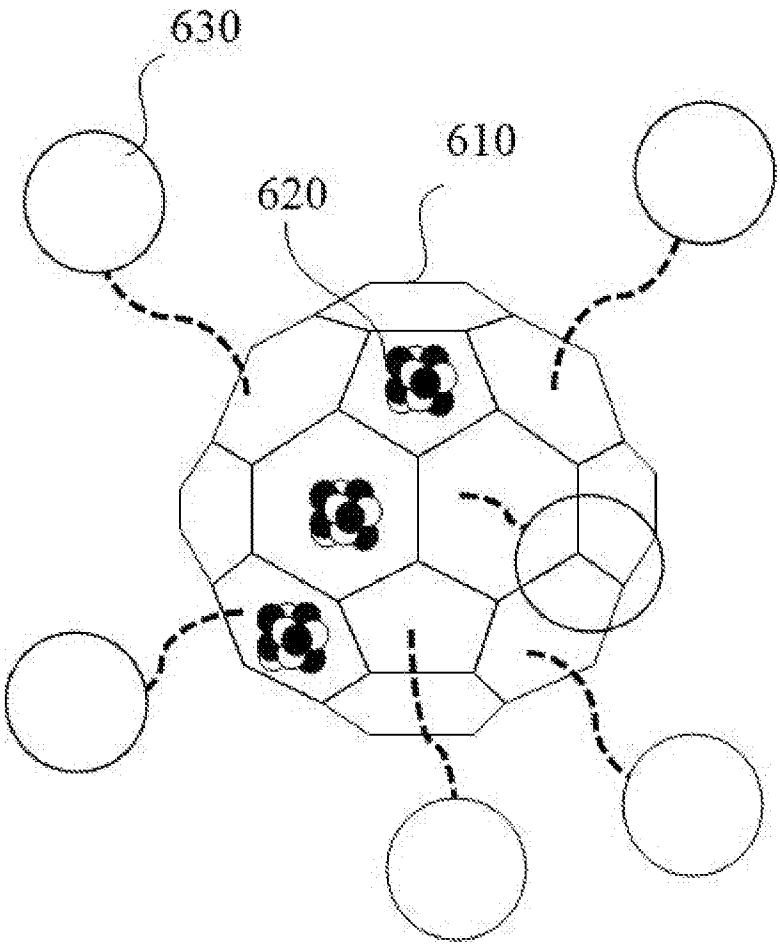


图 6

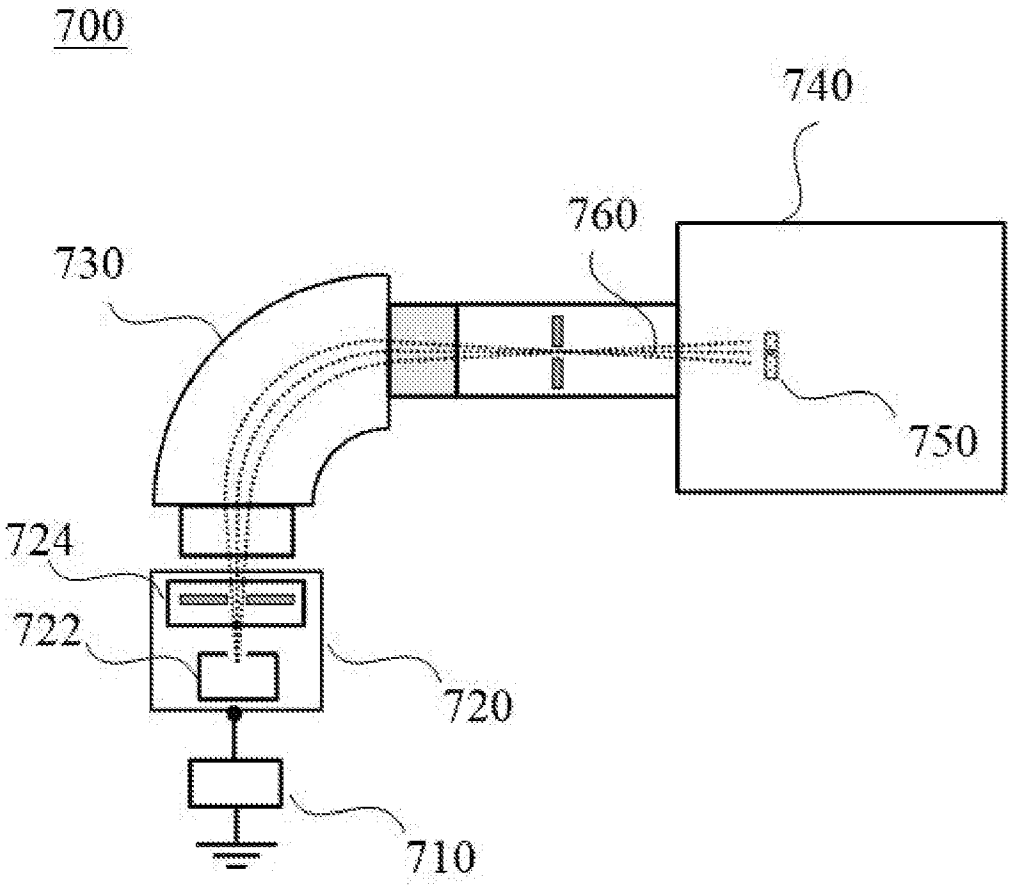


图 7

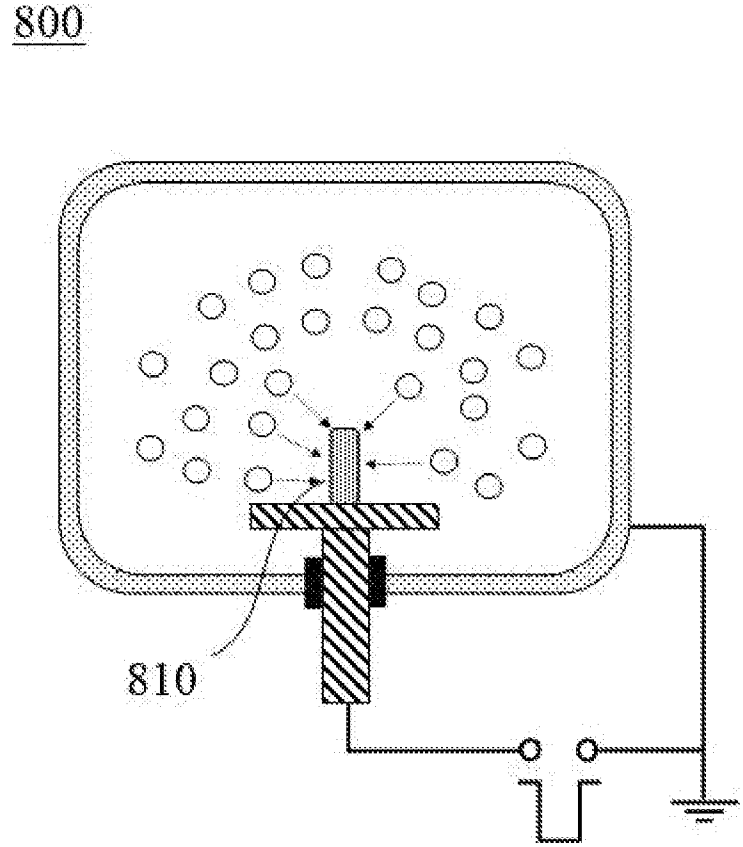


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/078477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 51/02(2006.01) i; A61N 5/10(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, DWPI, EPODOC, TWABS, ISI Web of Knowledge: neutron, capture, treatment, cancer, radioactive, nano, diamond, element, boron, gadolinium, ga, ion

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2013115568 A (DIAMOND CENT. STOCK CO.), 10 October 2014 (10.10.2014),abstract	1-25
Y	CN 101154476 A (WANG, Li), 02 April 2008 (02.04.2008), description, embodiment 1	1-25
A	CN 1343522 A (MITA INDUSTRIAL CO., LTD.), 10 April 2002 (10.04.2002), the whole text of the description	1-25
A	CN 101284161 A (TONGJI UNIVERSITY), 15 October 2008 (15.10.2008), the whole text of the description	1-25
A	CN 103007306 A (FUDAN UNIVERSITY), 03 April 2013 (03.04.2013), the whole text of the description	1-25
A	CN 104399094 A (NO. 1 HOSPITAL OF SUZHOU UNIVERSITY), 11 March 2015 (11.03.2015), the whole text of the description	1-25

☒Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02June 2017 (02.06.2017)	**23June 2017 (23.06.2017)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **TANG, Zhiyong** Telephone No.:(86-10) **62413812**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/078477

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 20090091616 A (UNIV. WONKWANG CENT. IND. ACAD COOP.), 28 August 2009 (28.08.2009), the whole text of the description	1-25
A	US 2013090513 A1 (UNIV. NAT. TSING-HUA), 11 April 2013 (11.04.2013), the whole text of the description	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/078477

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
RU 2013115568 A	10 October 2014	RU 2543184 C2	27 February 2015
CN 101154476 A	02 April 2008	None	
CN 1343522 A	10 April 2002	KR 100190957 B1	15 June 1999
		CN 1196498 C	13 April 2005
		AT 254481 T	15 December 2003
		PT 730871 T	30 July 2004
		EP 0730871 A1	11 September 1996
		CN 1343521 A	10 April 2002
		DE 69630727 T2	30 September 2004
		CN 100528242 C	19 August 2009
		CN 1139116 A	01 January 1997
		CN 1131072 C	17 December 2003
		JP 3048915 B2	05 June 2000
		JP H08311105 A	26 November 1996
		EP 0730871 B1	19 November 2003
		DK 0730871 T3	26 July 2004
		DE 69630727 D1	24 December 2003
		PT 730871 E	30 July 2004
CN 101284161 A	15 October 2008	None	
CN 103007306 A	03 April 2013	None	
CN 104399094 A	11 March 2015	CN 104399094 B	15 February 2017
KR 20090091616 A	28 August 2009	KR 100948408 B1	19 March 2010
US 2013090513 A1	11 April 2013	US 9168301 B2	27 October 2015
		TW 201315483 A	16 April 2013
		TW I454281 B	01 October 2014

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2017/078477

A. 主题的分类

A61K 51/02(2006.01)i; A61N 5/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS,CNKI,DWPI,EPODOC,TWABS,ISI Web of Knowledge:中子，俘获，捕获，治疗，癌症，放射，钻石，纳米，元素，硼，钆，离子，neutron,capture,treatment,cancer,radioactive,nano,diamond,element,boron,gadolinium,ga,ion

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	RU 2013115568 A (DIAMOND CENT. STOCK CO.) 2014年 10月 10日 (2014-10-10) 说明书摘要	1-25
Y	CN 101154476 A (王黎) 2008年 4月 2日 (2008-04-02) 说明书实施例1	1-25
A	CN 1343522 A (韩国原子力研究所) 2002年 4月 10日 (2002-04-10) 说明书全文	1-25
A	CN 101284161 A (同济大学) 2008年 10月 15日 (2008-10-15) 说明书全文	1-25
A	CN 103007306 A (复旦大学) 2013年 4月 3日 (2013-04-03) 说明书全文	1-25
A	CN 104399094 A (苏州大学附属第一医院) 2015年 3月 11日 (2015-03-11) 说明书全文	1-25

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2017年 6月 2日	2017年 6月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	唐志勇
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62413812

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	KR 20090091616 A (UNIV. WONKWANG CENT. IND. ACAD COOP.) 2009年 8月 28日 (2009 - 08 - 28) 说明书全文	1-25
A	US 2013090513 A1 (UNIV. NAT. TSING-HUA) 2013年 4月 11日 (2013 - 04 - 11) 说明书全文	1-25

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/078477

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
RU	2013115568	A	2014年 10月 10日	RU	2543184	C2	2015年 2月 27日
CN	101154476	A	2008年 4月 2日	无			
CN	1343522	A	2002年 4月 10日	KR	100190957	B1	1999年 6月 15日
				CN	1196498	C	2005年 4月 13日
				AT	254481	T	2003年 12月 15日
				PT	730871	T	2004年 7月 30日
				EP	0730871	A1	1996年 9月 11日
				CN	1343521	A	2002年 4月 10日
				DE	69630727	T2	2004年 9月 30日
				CN	100528242	C	2009年 8月 19日
				CN	1139116	A	1997年 1月 1日
				CN	1131072	C	2003年 12月 17日
				JP	3048915	B2	2000年 6月 5日
				JP	H08311105	A	1996年 11月 26日
				EP	0730871	B1	2003年 11月 19日
				DK	0730871	T3	2004年 7月 26日
				DE	69630727	D1	2003年 12月 24日
				PT	730871	E	2004年 7月 30日
CN	101284161	A	2008年 10月 15日	无			
CN	103007306	A	2013年 4月 3日	无			
CN	104399094	A	2015年 3月 11日	CN	104399094	B	2017年 2月 15日
KR	20090091616	A	2009年 8月 28日	KR	100948408	B1	2010年 3月 19日
US	2013090513	A1	2013年 4月 11日	US	9168301	B2	2015年 10月 27日
				TW	201315483	A	2013年 4月 16日
				TW	I454281	B	2014年 10月 1日