

【11】證書號數：I415624

【45】公告日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K47/48 (2006.01) A61K31/737 (2006.01)
C08B37/08 (2006.01)

發明

全 6 頁

【54】名稱：硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物、其製法及其應用

【21】申請案號：100113184 【22】申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 15 日

【11】公開編號：201240673 【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 10 月 16 日

【72】發明人：王麗芳 (TW)；劉育勝 (TW)

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：高玉駿；楊祺雄

【56】參考文獻：

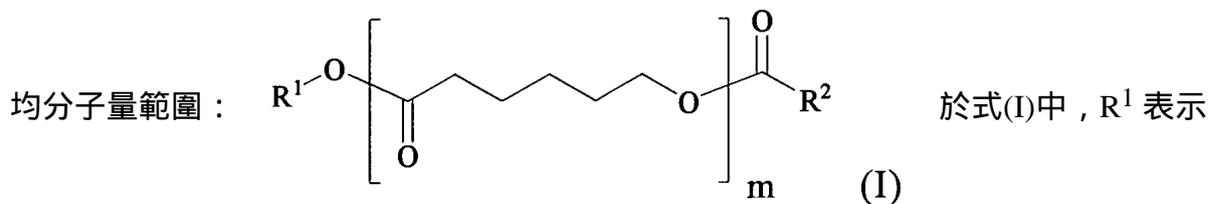
陳艾鈴，硫酸化軟骨素-聚己內酯共聚物之製備與分析，高雄醫學大學化學系研究所碩士論文，2008 年 1 月 14 日

倪筱真，製備不同型態結構的硫酸化軟骨素-聚己內酯奈米粒子作為具指標的功能的藥物載體，高雄醫學大學醫藥暨應用化學研究所碩士論文，2010 年 11 月 25 日

審查人員：陳瑣如

[57]申請專利範圍

1. 一種硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，係令一硫酸化軟骨素組份與一聚己內酯系聚合物於一催化劑存在下，進行原子轉移自由基聚合反應，以獲得一硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物；其中，該硫酸化軟骨素組份包含至少一經含雙鍵化合物修飾之硫酸化軟骨素；及該聚己內酯系聚合物是由下式(I)所示且具有 2,000 至 10,000 的重量平



$C_1 \sim C_8$ 的直鏈或支鏈烷基、芳香基，或 $\left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right)_t R^{11}$ ，其中， R^{11} 表示氫或甲基，

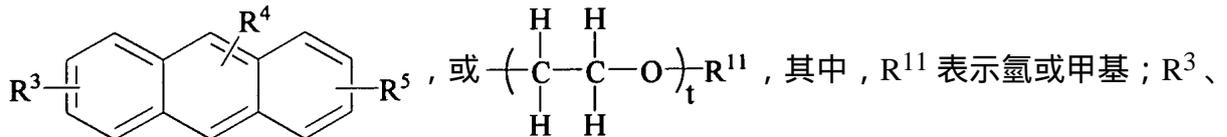
t 表示 45 至 225 之整數； R^2 表示 $\begin{array}{c} R^{21} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^{22} \\ | \\ R^{23} \end{array}$ ，其中， R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 為相同或不同且分

別地表示氫、甲基或鹵素原子，但條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 中至少一者為鹵素原子；及 m 表示 18 至 88 之整數。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其中，該含雙鍵化合物是擇自於丙烯酸、丙烯酸酐、丙烯醯氯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酐、甲基丙烯醯氯或甲基丙烯酸酯。

(2)

3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其中，該硫酸化軟骨素組份與該聚己內酯系聚合物的重量比例範圍為 0.1~0.9。
4. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其中，該經含雙鍵化合物修飾之硫酸化軟骨素是一硫酸化軟骨素與該含雙鍵化合物進行聚合反應而製得。
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其中，該硫酸化軟骨素與該含雙鍵化合物的重量比例範圍為 0.05~0.8。
6. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其中，於該式(I)中，該 R¹ 表示 C₁~C₈ 的直鏈或支鏈烷基、苯甲基、



R⁴ 或 R⁵ 為相同或不同，且分別地表示伸烷基或氫，但條件是三者中至少一者為伸烷基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法，其

中，於該式(I)中，該 R² 表示 $\begin{array}{c} \text{R}^{21} \\ | \\ \text{---C---R}^{22} \\ | \\ \text{R}^{23} \end{array}$ ，R²¹、R²² 及 R²³ 為相同或不同且分別表示

氫、甲基、氯原子或溴原子，但條件是該 R²¹、R²² 及 R²³ 中至少一者為氯原子或溴原子。

8. 一種硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物，其係藉由如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的製備方法所製得。
9. 一種奈米微胞型載體，係令一如申請專利範圍第 8 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物進行透析處理而形成。
10. 一種醫藥組成物，係包含一如申請專利範圍第 8 項所述之硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物及一活性組份。
11. 一種醫藥組成物，係包含一如申請專利範圍第 9 項所述之奈米微胞型載體及一活性組份。

圖式簡單說明

圖 1 是一 NMR 圖，說明本發明經含雙鍵化合物修飾之硫酸化軟骨素的較佳實施例的結構分析；圖 2 是一 NMR 圖，說明本發明聚己內酯系聚合物的較佳實施例的結構分析；圖 3 是一 NMR 圖，說明本發明硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的較佳實施例的結構分析；圖 4 是一曲線圖，說明本發明硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的較佳實施例的臨界微胞濃度值；圖 5 是一長條圖，說明本發明硫酸化軟骨素-聚己內酯接枝共聚物的較佳實施例對 CRL-5802 細胞的毒性結果；圖 6 是一長條圖，說明本發明醫藥組成物的較佳實施例毒殺 CRL-5802 細胞的能力；及圖 7 是一曲線圖，說明本發明醫藥組成物的較佳實施例釋放喜樹鹼的能力。

圖 8 是一照片，說明本發明奈米微胞型載體的較佳實施例被 CRL-5802 細胞吞噬的情形。

(3)

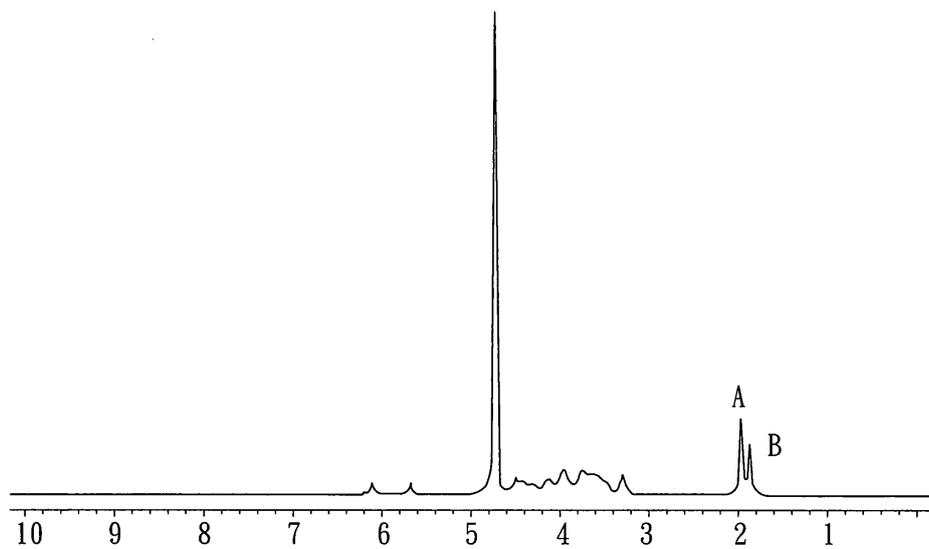


圖1

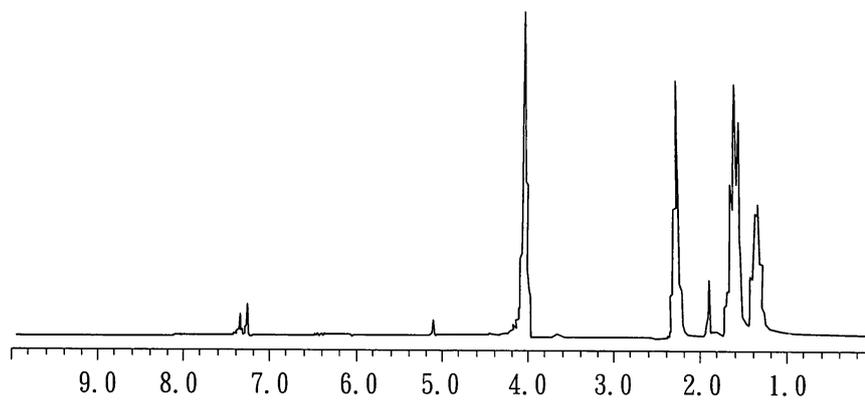


圖2

(4)

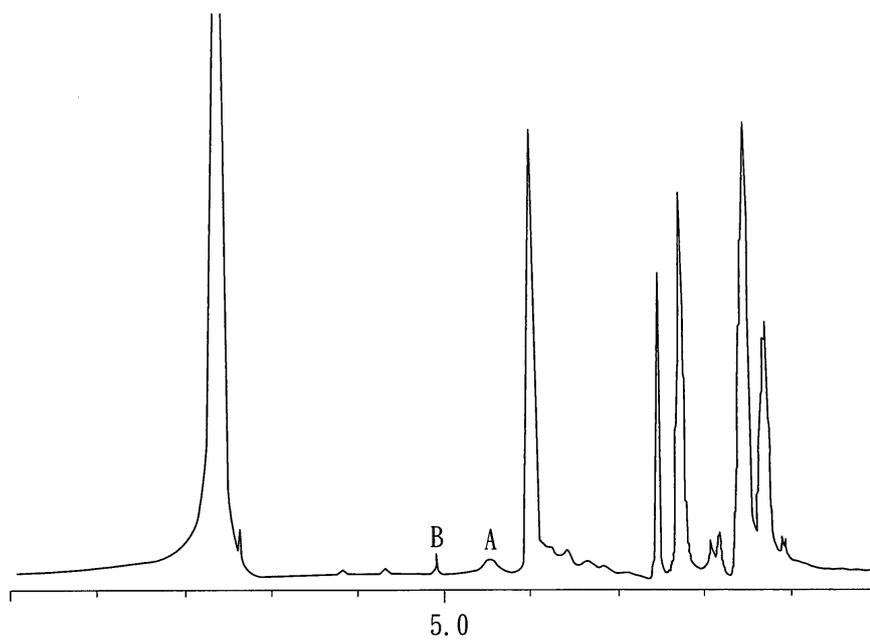


圖3

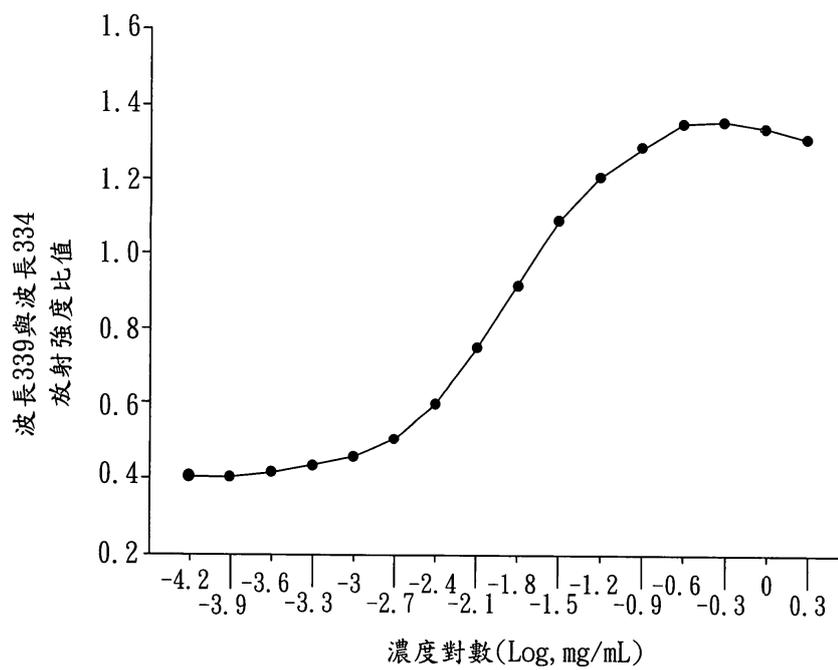


圖4

(5)

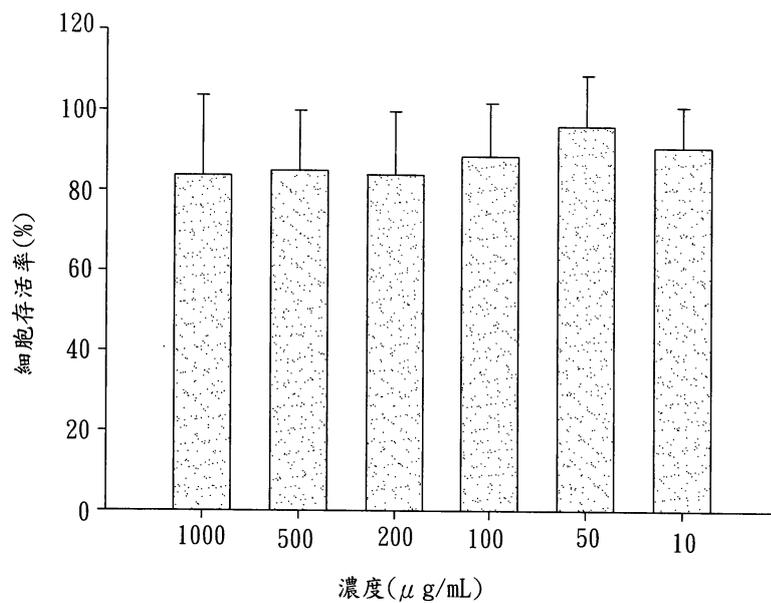


圖5

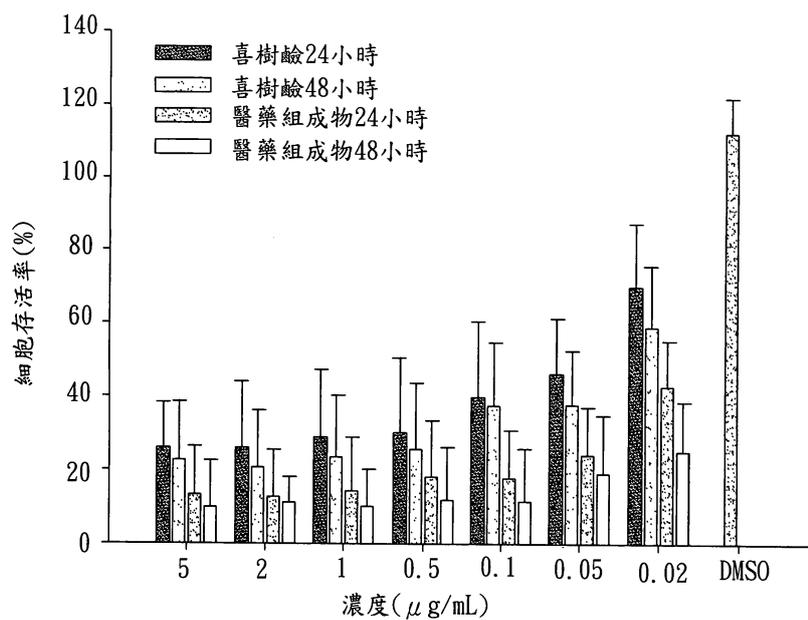


圖6

(6)

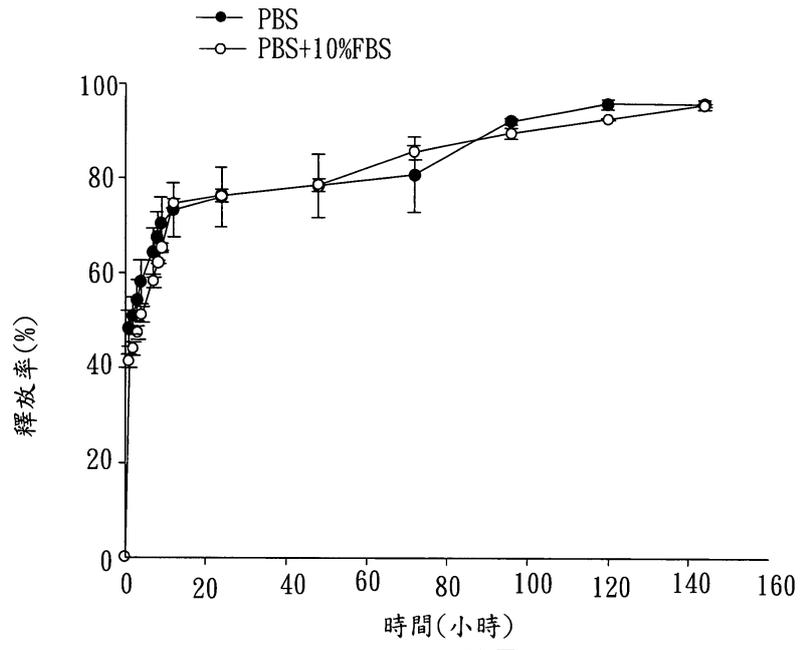


圖7

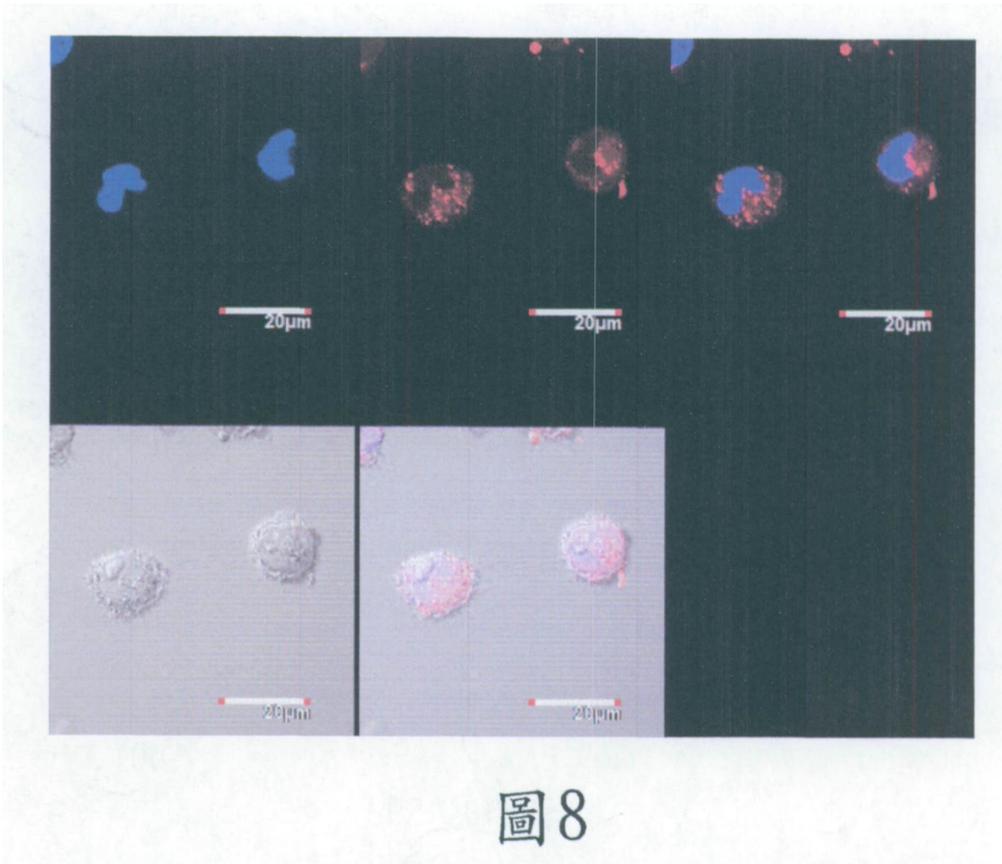


圖8