



(21) 申請案號：101115152

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 27 日

(51) Int. Cl. : A61K9/02 (2006.01)

(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

(72) 發明人：林錫璋 LIN, XI ZHANG (TW)；蔡宏名 TSAI, HONG MING (TW)；劉益勝 LIU, YIH SHENG (TW)；王覺寬 WANG, CHUEH KUAN (TW)；呂宗行 LEU, TZONG SHYNG (TW)；陳必恆 CHEN, PING HEN (TW)；王儷蓁 WANG, LI JHEN (TW)；曾柏勳 TSENG, PO HSUN (TW)；李昱翰 LI, YU HAN (TW)；陳炯瑜 CHEN, CHIUNG YU (TW)

(74) 代理人：吳冠賜；蘇建太

(56) 參考文獻：

US 2005/0227910A1

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：5 共 21 頁

(54) 名稱

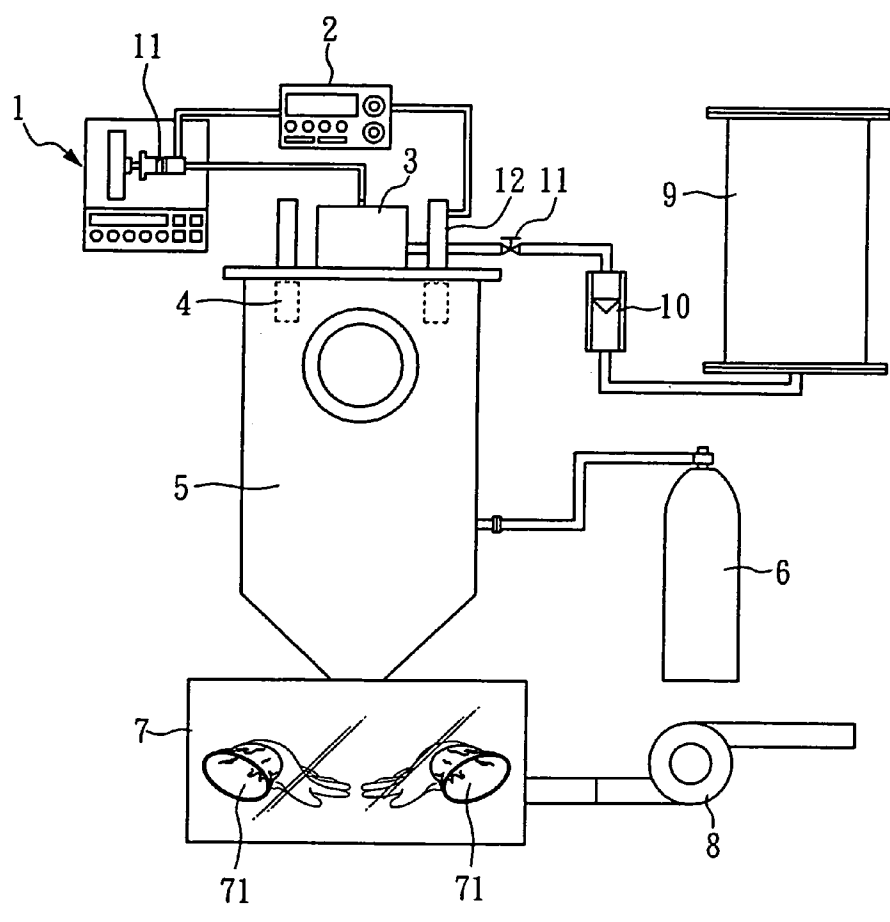
栓塞用醫藥微粒

PHARMACEUTICAL MICROSPHERE FOR EMBOLIZATION

(57) 摘要

本發明係有關於一種栓塞用醫藥微粒，其包括：一溫感聚合物；一增強劑；一造影劑；以及一溶劑；其中，該栓塞用醫藥微粒之粒徑係為 100-750 μm 。本發明之栓塞用醫藥微粒可有效攜帶藥物，且具有生物可分解特性及 X 光造影特性。

A pharmaceutical microparticle for embolization is disclosed, which includes: a thermoresponsive polymer, an enhancer, a contrast agent, and a solvent. The particle size of pharmaceutical microparticle for embolization is 100-750 μm . The pharmaceutical microparticle for embolization of the present invention has advantages of drug carry, and has biodegradable and radiopaque property.



- 1 . . . 注射幫浦
- 2 . . . 熱水浴
- 3 . . . 紫外光殺菌燈
- 4 . . . 空氣過濾器
- 5 . . . 噴嘴
- 6 . . . 收集罐
- 7 . . . 抽風機

圖1

公告本

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)

修正
本 年 月 日
補充 104. 7. 15

※ 申請案號：101115152

※ 申請日：101.4.27 ※IPC 分類：A61K 9/02 P1-17

一、發明名稱：(中文/英文)

栓塞用醫藥微粒

Pharmaceutical microsphere for embolization

二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種栓塞用醫藥微粒，其包括：一溫感聚合物；一增強劑；一造影劑；以及一溶劑；其中，該栓塞用醫藥微粒之粒徑係為 100-750 μm 。本發明之栓塞用醫藥微粒可有效攜帶藥物，且具有生物可分解特性及 X 光造影特性。

三、英文發明摘要：

A pharmaceutical microparticle for embolization is disclosed, which includes: a thermoresponsive polymer, an enhancer, a contrast agent, and a solvent. The particle size of pharmaceutical microparticle for embolization is 100-750 μm . The pharmaceutical microparticle for embolization of the present invention has advantages of drug carry, and has biodegradable and radiopaque property.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（ 1 ）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- | | |
|----------|-------|
| 1 注射幫浦 | 6 收集罐 |
| 2 熱水浴 | 7 抽風機 |
| 3 紫外光殺菌燈 | |
| 4 空氣過濾器 | |
| 5 噴嘴 | |

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種栓塞用醫藥微粒，尤指一種適用於有效攜帶藥物之栓塞用醫藥微粒，其具有生物可分解特性及X光造影特性。

【先前技術】

癌症位居國人十大死因之首，其中肝癌分別佔男性癌症死因第一位、女性癌症死因第二位。肝癌的治療方法有外科療法的腫瘤切除法；內科療法的動脈栓塞法(transcatheter arterial embolization, TAE)、局部酒精注射法(percutaneous ethanol injection, PEI)；支持療法的冷凍治療(Cryotherapy)、放射療法(radiotherapy)及化學藥物療法(chemotherapy)等。

於動脈栓塞法治療肝癌中，其係由於肝腫瘤組織的養份幾乎完全由肝動脈供應，所以將肝動脈栓塞後，正常肝組織仍有門靜脈在供應血流，不會壞死；而相對的，肝癌組織則會因缺乏營養而壞死。

目前使用於動脈栓塞法之栓塞組成物，包括可分解性的材料，如：明膠；及不可分解性的材料，如：聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、乙烯系樹脂(resin)、藥物釋放粒子(drug eluting beads, DEB)等。其中，明膠雖然有較低廉的價格，卻不能有效地攜帶化學治療藥物，造成較差的治療效果；若使用不可分解性的材料作為栓塞組成物，雖然

可有效地攜帶化學治療藥物，但價格昂貴，且無法在生物體內分解，導致癌細胞產生類似抗藥性之反應，治療效果不佳。此外，上述栓塞組成物皆不具有X光造影特性，無法追蹤栓塞組成物所到達之部位。

因此，目前亟需發展一種價格低廉、有效攜帶藥物之栓塞用醫藥微粒，並具有生物可分解特性及X光造影特性，以於醫學治療上，提升動脈栓塞治療法之成功性，減少副作用且延長患者寶貴的性命。

【發明內容】

本發明之主要目的係在提供一種栓塞用醫藥微粒，俾能有效攜帶藥物，並具有生物可分解特性及X光造影特性，以提升動脈栓塞治療法之成功性。

為達成上述目的，本發明之栓塞用醫藥微粒，包括：一溫感聚合物；一增強劑；一造影劑；以及一溶劑；其中，該栓塞用醫藥微粒之粒徑可為100-750 μm 。更佳地，該栓塞用醫藥微粒之粒徑可為150-350 μm 。

其中，本發明之栓塞用醫藥微粒可為任何形狀，如：球狀、類球狀、椎狀、柱狀、四方體狀、不規則體狀等；較佳可為球狀。

此外，本發明之栓塞用醫藥微粒可更包括一化學藥物。其中，該化學藥物不受限，可為任何本技術領域已知有助於病患疾病治療之藥物，較佳可為一放射性元素化合物、一脂溶性藥物或一水溶性藥物；用於癌症治療之藥物

如：艾黴素(Doxorubicin)、癌思停(Bevacizumab)、蕾莎瓦(Sorafenib)、白藜蘆醇(Resveratrol)或薑黃素(Curcumin)等。

再者，該放射性元素化合物較佳可為銻-188放射性元素化合物、釷-90放射性元素化合物或釷-166放射性元素化合物，但不受限於此，可使用任何已知有助於病患之疾病治療之化合物，如銻-118放射性元素化合物、銻-188放射性元素化合物、鋇-89放射性元素化合物、碘-125放射性元素化合物等。

其中，該放射性化合物不受限，其可為銻-188-N,N'-1,2-乙二基-雙-L-胱氨酸二乙酯(N,N'-1,2-ethanediybis-L-cysteine diethylester, ECD)、釷-90(Yttrium-90)、釷-166(Holmium-166)、銻-188-羥基乙叉二磷酸鹽(1-hydroxy-1,1-ethylidene disodium phosphonate, HEDP)、或碘-125-5-iodo-2'-deoxyuridine (IUdR)等，較佳為銻-188-N,N'-1,2-乙二基-雙-L-胱氨酸二乙酯、釷-90(Yttrium-90)、及釷-166(Holmium-166)。

於本發明之栓塞用醫藥微粒中，該造影劑種類無限制，可使用任何本技術領域已知作為造影劑之成分，只要能達成造影劑之功效即可；造影劑較佳可為碘油(lipiodol)、或硫酸鋇(BaSO₄)。

於本發明之栓塞用醫藥微粒中，該溫感聚合物之含量可為0.3-4.0重量份，且該增強劑之含量可佔0.6-9.0重量份；較佳地，該溫感聚合物之含量可為0.3-3.5重量份，且該增強劑之含量可佔0.6-7.0重量份；更佳地，該溫感聚合

物之含量可為0.3-0.4重量份，且該增強劑之含量可佔0.6-0.7重量份。於此，該溫感聚合物可至少一選自由：聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)、十六烷醇 (Cetyl alcohol)、甘油硬脂酸酯 (Glycerol monostearate)、乙烯甘油硬脂酸酯 (Ethylene glycerol monostearate)、聚醚多元醇 Poloxamer 188 (Pluronic F68)、及十四醇 (myristyl alcohol) 所組成之群組；較佳地，該溫感聚合物為包含甘油硬脂酸酯、乙烯甘油硬脂酸酯、及聚醚多元醇之組合。此外，該增強劑可至少一選自由：硬脂酸 (Stearic acid)、聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)、十八胺 (stearylamine)、聚乳酸甘醇酸 (PLGA)、聚環氧乙烷 (Polyethylene oxide)、 α -環狀糊精 (α -cyclodextrin)、及聚己內酯 (Polycaprolactone) 所組成之群組；較佳地，該增強劑為包含硬脂酸及聚己內酯之組合。

此外，本發明之栓塞用醫藥微粒，可更包括至少一選自由一增稠劑、一第二增強劑所組成之群組。較佳地，該栓塞用醫藥微粒可更包括一增稠劑及一第二增強劑。其中，該增稠劑之含量可佔0.05-1.0重量份，較佳可佔0.05-0.1重量份，該增稠劑之含量較佳佔0.05-0.06重量份。

於此該增稠劑可至少一選自由：卵磷質 (Lecithin)、膽固醇 (Cholesterol)、及糊精 (Dextrin) 所組成之群組；較佳可使用膽固醇 (Cholesterol) 為該增稠劑。

於此該第二增強劑可為至少一選自由：硬脂酸 (Stearic acid)、聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)、十八胺

(stearylamine)、聚乳酸甘醇酸(PLGA)、聚環氧乙烷(Polyethylene oxide)、 α -環狀糊精(α -cyclodextrin)、及聚己內酯(Polycaprolactone)所組成之群組。

本發明更提供一種栓塞用醫藥微粒，包括：一溫感聚合物；一增強劑；一造影劑；一溶劑以及一增稠劑。其中，該溫感聚合物係包括甘油硬脂酸酯、乙烯甘油硬脂酸酯、及聚醚多元醇，該增強劑係包括聚乙二醇、硬脂酸、聚己內酯及十六烷醇，該造影劑與該溶劑係為碘油，該增稠劑係包括膽固醇、卵磷質和糊精。

其中，該溫感聚合物之含量可為0.3-3.5重量份，該增強劑之含量可佔0.6-7.0重量份，該增稠劑之含量可佔0.05-1.0重量份。較佳為，該溫感聚合物之含量可為0.3-0.4重量份，該增強劑之含量可佔0.6-0.7重量份，該增稠劑之含量可佔0.05-0.1重量份。

有鑑於此，本發明之栓塞用醫藥微粒，其所包括之成分均為目前臨床上藥物常用之組成份；故相較於其他新開發之藥物，本技術之栓塞組成物可減少臨床試驗的時間，而加速應用於臨床醫學上。

本發明之栓塞用醫藥微粒之製造方法，可使用任何習知之製程方法來製作，較佳可為噴霧造粒製程。由於噴霧造粒製程具有可瞬間乾燥、產品品質佳、可組成多級乾燥與製程簡易等優點，該製程目前已廣泛應用於製藥、化學、材料、食品、及化妝品工業。因此，普遍為工業領域之人

所熟悉之製程，而可使本發明之栓塞用醫藥微粒加速應用於臨床醫學之領域。

本發明之栓塞用醫藥微粒可有效攜帶藥物，並具有生物可分解特性及X光造影特性。其中，X光造影特性可觀察該栓塞用醫藥微粒之滯留位置，將該栓塞用醫藥微粒注射入病患體內後，可直接使用X光機造影，即可確認藥物是否抵達欲治療之部位。此外，生物可分解特性不會讓栓塞物質長期堆積在組織間，將該栓塞用醫藥微粒注射入病患體內後，血管被微粒栓塞，造成癌細胞因養分缺乏而死亡；而微粒經過一段時間後分解，殘存癌細胞仍會遵循同一條血管，因而避免癌細胞使用另一條血管增生、或轉移至身體其他部位，確實達到治療之效果。再者，若本發明之栓塞用醫藥微粒攜帶有化學藥物，將化學藥物攜至病灶處並緩慢釋放，更可加強疾病之治療效果，有效減緩患者病情。

因此，透過本發明之栓塞用醫藥微粒，可提升動脈栓塞治療法之成功性，減少副作用且延長患者寶貴的性命，臨床上可應用於治療肝癌、腎癌、子宮肌瘤、脾臟栓塞等。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容輕易地了解本發明之其他優點與功效。本發明亦可藉由其他不同的具體實施例加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦

可基於不同觀點與應用，在不悖離本發明之精神下進行各種修飾與變更。

[製備例-製備栓塞用醫藥微粒]

請參照圖1，其為本製備例所使用之造粒系統示意圖。圖一所示，實驗設備包括藥劑供料系統：由注射幫浦1帶動，由推進過程控制其進料率；加熱系統：由於本發明所使用之藥劑屬於熱敏性材料，故以軟式電熱片加熱藥劑，並以熱水浴2保溫，以確保進料過程維持一定溫度，使材料為液態具可流動性；霧化噴嘴系統3：可為外部激發式多孔系統或雙流體式霧化系統；殺菌設備：以UV殺菌燈4從噴霧造粒艙體頂蓋持續照射，使艙體與栓塞劑材料保持無菌狀態；噴霧乾燥艙5：以液態氮6經蒸發器，產生冷卻用乾燥氣體，經由HEPA氣體過濾器從噴霧乾燥艙5側緣通入冷風，確保進入之冷氣為乾淨且無菌，熱敏性栓塞劑微球在噴嘴噴出後，經過在冷氣中飛行過程，會結成球形固化微粒，其中此噴霧乾燥艙5採用不鏽鋼製作，經電解表面處理，以維持製藥設備需求；收集及包裝裝置7：收集桶為氣氮控制系統，以收套71進行收集及包裝過程，避免栓塞劑產品受汙染；以及排氣系統：由抽風機8將艙內氣體排出，並過濾出栓塞劑微粒，將其收集後依醫療廢棄物辦法處理。

首先，將微粒成分充分攪拌均勻，各成分含量如下表一所示：

<表一>

成分	克數/毫升數	用途
----	--------	----

碘油 (lipiodol)	0.5 ml -1.0 ml	造影劑與溶劑
十六烷醇 (Cetyl alcohol)	0.15 g-0.20 g	溫感聚合物
甘油硬脂酸酯 (Glycerol monostearate)	0.20 g-0.30 g	溫感聚合物
聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)	0.20 g-0.25 g	溫感聚合物
乙烯甘油硬脂酸酯 (Ethylene glycerol monostearate)	0.20 g-0.25 g	溫感聚合物
硬脂酸 (Stearic acid)	0.35 g-0.40 g	增強劑
聚己內酯 (Polycaprolactone)	0.25 g-0.30 g	增強劑
膽固醇 (Cholesterol)	0.05 g-0.10 g	增稠劑
糊精 (Dextrin)	0.02 g-0.05 g	增稠劑
總重量	2.06 g-3.13 g	

接著，將注射幫浦1(KDS-200)之針筒11及噴嘴3加熱至約60~75°C，並使針筒11和噴嘴3分別維持在其溫度範圍內。

然後，將混合後的微粒成分原料以10 ml/min之進料率注入造粒儀器，經由熱水浴2加熱，使該混合物融化至呈現液態後，於單粒徑製程中直接將液態原料注入壓力式噴嘴3，並加以外部激擾以產生粒徑單一的微粒；其單粒徑製程技術噴嘴如圖2A及2B所示。請參照圖2A及2B，圖2A為單粒徑製程技術噴嘴之噴嘴剖面示意圖、圖2B為單粒徑製程技術噴嘴之多孔結構示意圖，其藥劑供應系統如圖1所示，

並加以外部聲波激擾，以產生粒徑單一的栓塞劑微粒；圖2A之箭頭方向為進料方向。

另外，於雙流體式製程中，在30 L/min進氣量下，透過噴嘴3進行噴霧(spray)，以得到栓塞用醫藥微粒；其雙流體噴霧造粒技術噴嘴如圖3所示。請參照圖3，為雙流體噴霧造粒噴嘴示意圖，其藥劑供料系統及加熱系統與單粒徑噴霧造粒技術相同，噴霧震盪能量則由兩側之氣體提供，以產生更細微之栓塞劑微粒；其中箭頭A方向為進料方向、箭頭B方向為進氣方向、及箭頭C方向為噴灑方向。

其中，該混合物會經過紫外光殺菌燈4和空氣過濾器，使產出無菌的微粒。

最後，將此栓塞用醫藥微粒成品收集至收集裝置7，經由抽風裝置8使微粒乾燥後，置於顯微鏡下拍攝，依比例尺量測所拍到的微粒成品粒徑；單粒徑製程技術製造之微粒顯微鏡照相圖如圖4所示，雙流體式霧化製程製造之微粒顯微鏡照相圖如圖5所示，結果整理如下表二所示：

<表二>

	進料率	進氣量	針筒溫度	噴嘴溫度	成品粒徑
單粒徑 製程	10 ml/min	-	75°C	75°C	400-500 μm
雙流體 製程	10	30 L/min	75	75°C	50-150 μm

由製備例1-3的製備結果所示，此製備方法可製造出顆粒大小均勻、沒有團聚現象之無菌微粒，且其具有緩慢分解之特性，若將化學藥物包覆其中，可達到緩慢釋放藥物之效果。此外，此製備方法良率高，可避免失敗微粒之藥物成本、或化學藥物造成環境污染之問題，製造出價格低廉、可有效攜帶藥物、及具有生物可分解特性及X光造影特性之栓塞用醫藥微粒，應用於醫學上將有助於疾病之治療。

【圖式簡單說明】

圖1係本發明製備例之造粒系統示意圖。

圖2A係本發明之單粒徑製程技術噴嘴之噴嘴剖面式意圖。

圖2B係本發明之單粒徑製程技術噴嘴之多孔結構式意圖。

圖3係本發明之雙流體噴霧造粒技術噴嘴示意圖

圖4係本發明之單粒徑製程技術製造之微粒顯微鏡照相圖。

圖5係本發明之雙流體式霧化製程製造之微粒顯微鏡照相圖。

【主要元件符號說明】

1 注射幫浦	7 收集及包裝裝置	12 加熱器
2 熱水浴	71 收套	A 進料方向
3 霧化噴嘴系統	8 抽風機	B 進氣方向
4 UV殺菌燈	9 空氣供應源	C 噴灑方向
5 噴霧乾燥艙	10 流量計	

6 液態氮

11 調壓閥

公告本

修正	本	年	月	日
第	104	.	7	.
號	15			

七、申請專利範圍：

1. 一種栓塞用醫藥微粒，包括：

一溫感聚合物，其係至少兩種選自由：聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)、十六烷醇 (Cetyl alcohol)、甘油硬脂酸酯 (Glycerol monostearate)、乙烯甘油硬脂酸酯 (Ethylene glycerol monostearate)、聚醚多元醇 Poloxamer 188 (Pluronic F68)、及十四醇 (myristyl alcohol) 所組成之群組；

一增強劑，其係至少一選自由：硬脂酸 (Stearic acid)、聚己內酯 (Polycaprolactone)、聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)、十六烷醇 (Cetyl alcohol)、十八胺 (stearylamine)、聚乳酸甘醇酸 (PLGA)、聚環氧乙烷 (Polyethylene oxide) 及 α -環狀糊精 (α -cyclodextrin) 所組成之群組；

一造影劑，其係為碘油 (lipiodol)、或硫酸鋇 (BaSO_4)；
以及

一溶劑，其係為碘油 (lipiodol)；

其中，該栓塞用醫藥微粒係將上述成分混合後，經由一造粒系統形成一固化微粒，其粒徑係為 100-750 μm ；該溫感聚合物之含量為 0.3-4.0 重量份；及該增強劑之含量為 0.6-9.0 重量份。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之栓塞用醫藥微粒，其粒徑係為 200-400 μm 。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之栓塞用醫藥微粒，其更包括一化學藥物。

4. 如申請專利範圍第1項所述之栓塞用醫藥微粒，其中該化學藥物係為一放射性元素化合物、一脂溶性藥物或一水溶性藥物。

5. 如申請專利範圍第4項所述之栓塞用醫藥微粒，其中該放射性元素化合物係為銻-188放射性元素化合物、釷-90放射性元素化合物或釷-166放射性元素化合物。

6. 如申請專利範圍第5項所述之栓塞用醫藥微粒，其中該放射性化合物係為銻-188-N,N'-1,2-乙二基-雙-L-胱氨酸二乙酯(N,N'-1,2-ethanediylbis-L-cysteine diethylester, ECD)、釷-90(Yttrium-90)、及釷-166(Holmium-166)。

7. 如申請專利範圍第1項所述之栓塞用醫藥微粒，其中該溫感聚合物之含量係為0.75-1.0重量份，且該增強劑之含量係佔0.6-0.7重量份。

8. 如申請專利範圍第1項所述之栓塞用醫藥微粒，更包括至少一選自由一第二增強劑及一增稠劑所組成之群組；

其中該第二增強劑係至少一選自由：硬脂酸(Stearic acid)、聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)、十八胺(stearylamine)、聚乳酸甘醇酸(PLGA)、聚環氧乙烷(Polyethylene oxide)、 α -環狀糊精(α -cyclodextrin)、及聚己內酯(Polycaprolactone)所組成之群組；及該增稠劑係至少一選自由：卵磷質(Lecithin)、膽固醇(Cholesterol)、及糊精(Dextrin)所組成之群組。

9. 如申請專利範圍第8項所述之栓塞用醫藥微粒，其中該增稠劑之含量係佔0.05-1.0重量份。

10. 一種栓塞用醫藥微粒，包括：

一溫感聚合物；

一增強劑；

一造影劑；

一溶劑；以及

一增稠劑；

其中，該溫感聚合物係包括甘油硬脂酸酯、乙烯甘油硬脂酸酯、聚己內酯及聚醚多元醇，該增強劑係包括聚己內酯、硬脂酸、及十六烷醇，該造影劑與該溶劑係為碘油，該增稠劑係包括膽固醇、卵磷質和糊精，該溫感聚合物之含量係為0.75-1.0重量份，該增強劑之含量係佔0.6-0.7重量份，該增稠劑之含量係佔0.07-0.15重量份，且該栓塞用醫藥微粒係將上述成分混合後，經由一造粒系統形成一固化微粒。

八、圖式 (請見下頁)：

修正 103.年 5.月 27日
補充

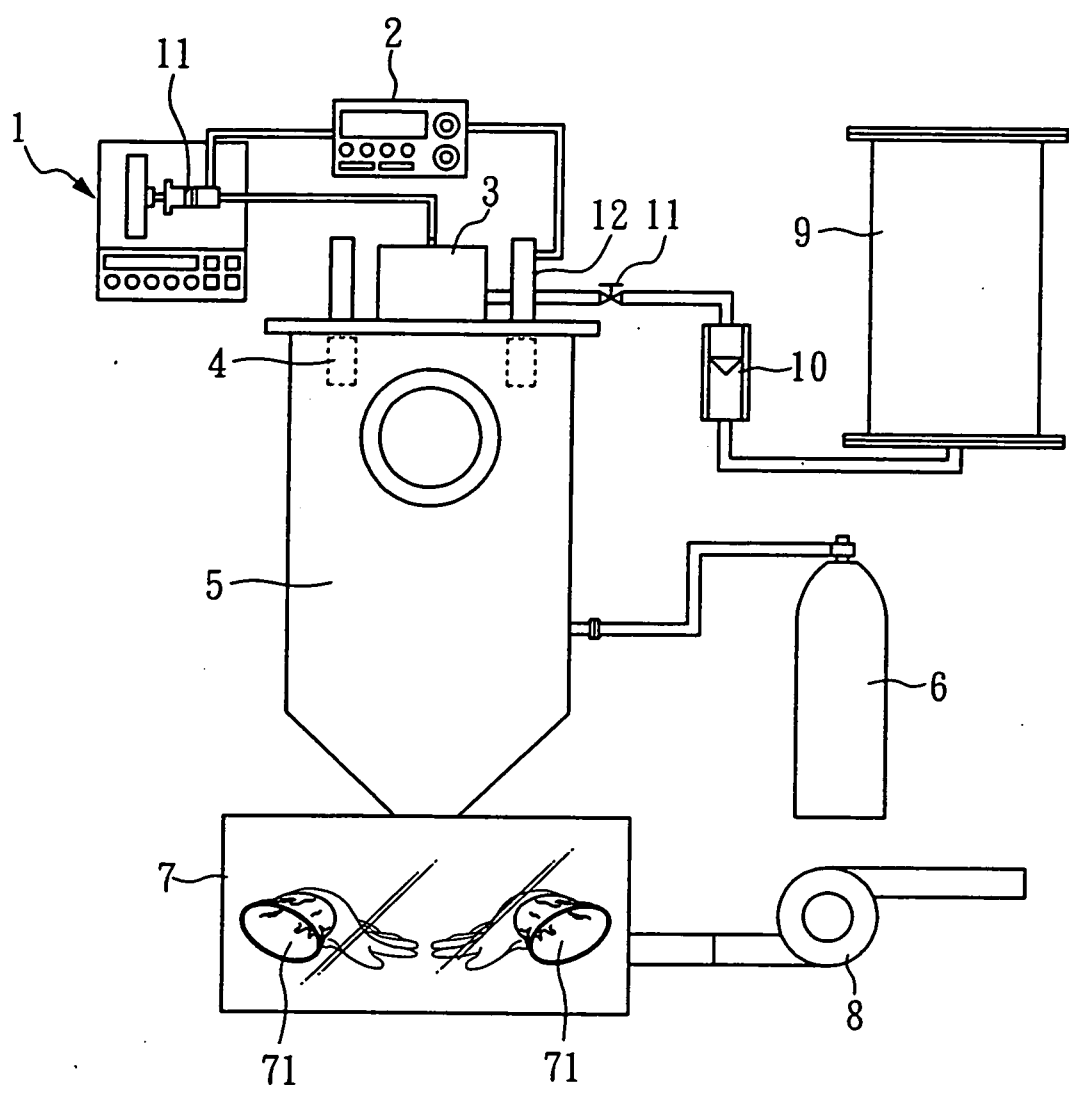


圖1

2-5 圖

修正	103.	1.	17	
補充	本	年	月	日

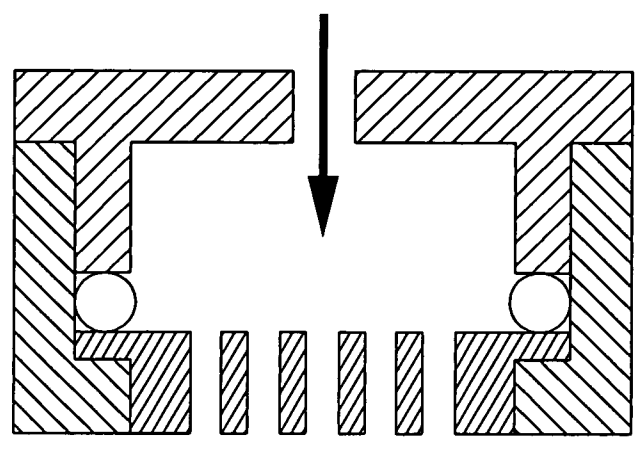


圖2A

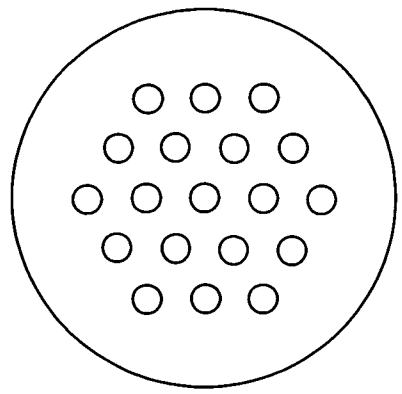


圖2B

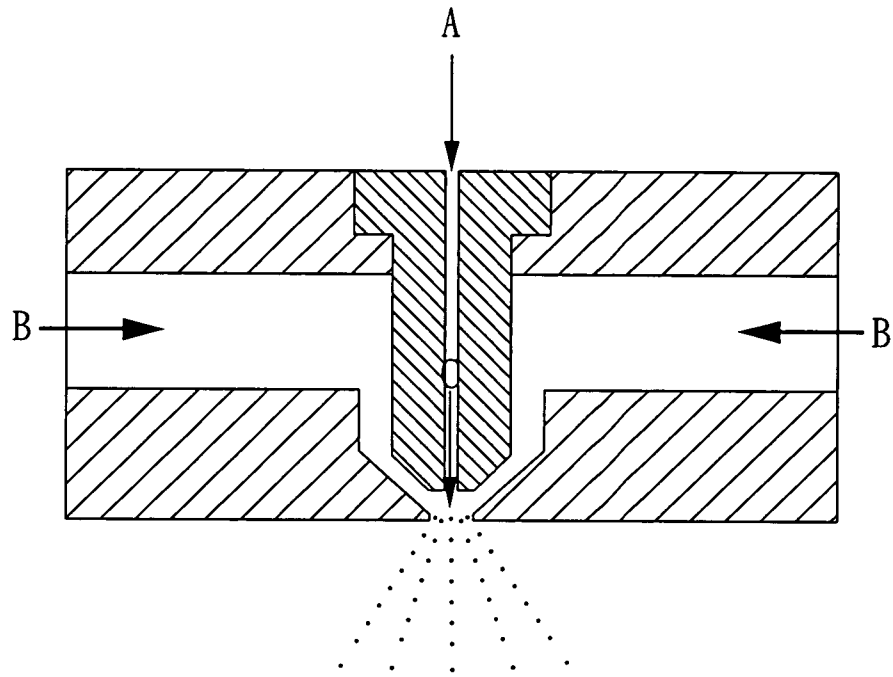


圖3

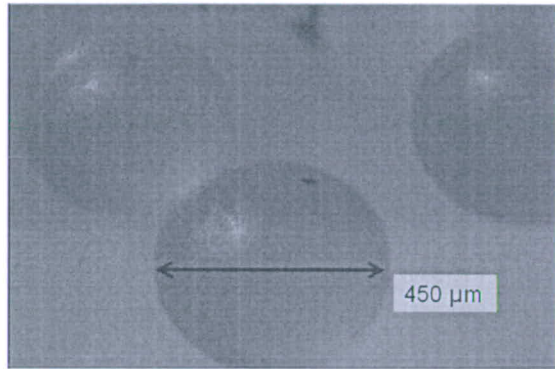


圖 4

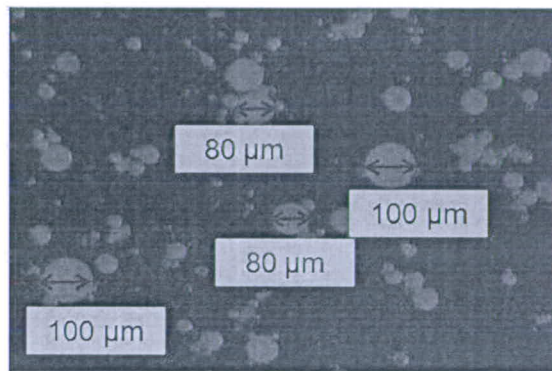


圖 5