



(21)申請案號：106100558 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/19 (2006.01)* *A61K31/734 (2006.01)*  
*A61K31/738 (2006.01)* *A61P41/00 (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)；陳志鴻 CHEN, CHIH HONG (TW)；康瑞文 KANG, JUI WEN (TW)；曾中柏 TSENG, CHUNG PO (TW)；康文宣 KANG, WUN SYUAN (TW)；林詮勝 LIN, CHUAN SHENG (TW)；何啟銘 HO, CHI MING (TW)；溫芝寧 WEN, CHIH NING (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	201536187A	EP	0921788B1
US	2007/0179117A1	US	2013/0295191A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 14 頁

(54)名稱

可供內視鏡治療術應用的即溶乾燥粉末

LYOPHILIZED POWDERS FOR THERAPEUTIC ENDOSCOPY

(57)摘要

兩種即溶凍乾粉末提供胃腸道注射使用，協助內視鏡治療術，經由冷凍真空乾燥處理形成之即溶粉末。粉末之主要成分含以下多種藥物賦形劑：

一、A 配方：海藻酸鈉(Sodium alginate)和以下成分之一、之二或之三：己六醇(Sorbitol)、蔗糖(Sucrose)、磺丁基-β-環糊精(Sodium sulfobutyl-ether β-cyclodextrin)、海藻糖(Trehalose)。

二、B 配方：乳酸鈣(Calcium lactate)和以下成分之一或之二：氯化鈣(Calcium chloride)、幾丁聚醣(Chitosan)。

上述兩種粉末，以冷凍真空乾燥機將其凍晶乾燥(Lyophilization)處理，使其成為具多孔性、接觸面積大的粉末，只需加入適量之注射用水，即可立即溶解供注射；此外，凍晶處理可使其不易氧化、無降解變質之狀況、可增加其保存期限。

使用時，將 A 配方與 B 配方分別與可注射用水混合，充分溶解後分別成為 A 溶液與 B 溶液，可使用於內視鏡治療術。

注射時，為避免 A 溶液與 B 溶液在注射管內形成膠狀物質，造成注射管堵塞，應先施打 A 溶液或 B 溶液，再使用約 1 毫升之生理食鹽水(Normal saline)沖洗內視鏡注射針管內殘留溶液，最後才施打另一種溶液。亦可經由分別的兩支針同時注射；或者由一支針的兩個不同的管徑同時注射。

關鍵詞：內視鏡術、凍晶、黏膜注射、海藻酸鈉、乳酸鈣

Two bottles of lyophilized powders composed of multiple pharmaceutical excipients for immediately uses of therapeutic endoscopy are claimed.

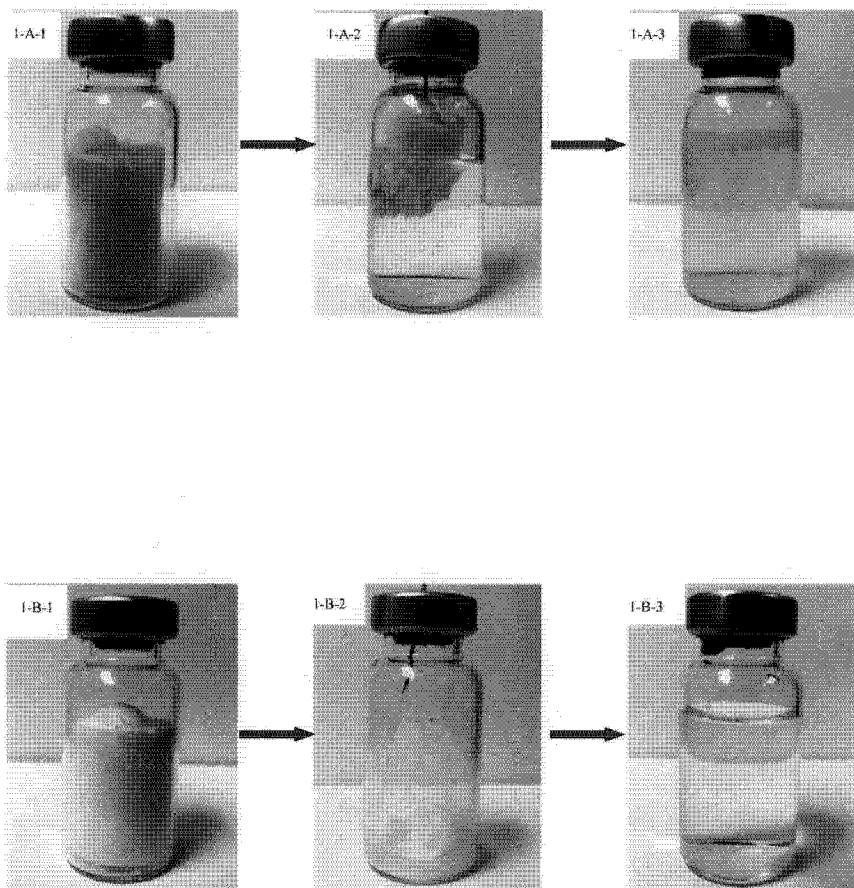
Bottle A contains Sodium alginate with either Sorbitol, or Sucrose, or Sodium sulfobutyl-ether  $\beta$ -cyclodextrin, or Trehalose.

Bottle B contains Calcium lactate with either Calcium chloride, or Chitosan.

After being lyophilized by freeze-dryer, water in our product will sublimate. The freeze-dried product can be rehydrated quickly because the process leaves microscopic pores. Moreover, lyophilization prevents it from oxidation, and makes it less likely to degradation. As a result, the shelf life increases.

The powder can be dissolved by adding injectable water into homogenous solution, ready to be used in therapeutic endoscopy, especially for endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic mucosal dissection. During injection, we recommend that users inject either bottle A or bottle B first. After the initial injection, 1ml of Normal saline should be injected to flush out residue fluid in the catheter to prevent from cross-linking inside the catheter. Then, users inject the other bottle. It is also possible to inject both bottle A and bottle B through two separate needles or through two separate channels in a needle simultaneously. Key words: Endoscopy, lyophilized powder, mucosal injection, Sodium alginate, Calcium lactate

指定代表圖：



第 1 圖

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

**【發明名稱】** 可供內視鏡治療術應用的即溶乾燥粉末

Lyophilized Powders for Therapeutic Endoscopy

## **【技術領域】**

**【0001】** 本發明包括兩項即溶乾燥粉末，使用前分別加入適量可注射用水，可立即溶解供注射。本發明主要用於組織抬升，以利於內視鏡黏膜下剝離術之進行。

## **【先前技術】**

**【0002】** 內視鏡治療術中使用了不少注射液，如生理食鹽水、高張溶液、甘油、玻尿酸、甲基纖維素、海藻酸鈉等，這些注射液以其濃度來增加黏稠度，藉黏稠的特性減少注射流出離開病灶區域。

**【0003】** 黏稠之注射液有不易注射的缺點。此外，水膠之體積大，有水的狀態下，膠體之物質易分解，特性保存不易，且易受所在環境影響。

## **【發明內容】**

**【0004】** 本發明之第一目的，即在提供一種有利於使用者方便注射之組織抬升溶液，如：內視鏡治療術用溶液。

### **【0005】 【內視鏡治療術用溶液】**

**【0006】** 該內視鏡治療術用溶液，主要由兩種經混合可造成交聯反應之成分組成，其製備方式及組成如下：

**【0007】** 本發明內視鏡治療術用溶液，將兩種配方（配方A、配方B）於欲抬升之組織黏膜下混合，即會產生交聯反應，形成水膠。

**【0008】 【A配方】**

**【0009】** 配方中含有海藻酸鈉(Sodium alginate)和以下成分之一、之二或之三：己六醇(Sorbitol)、蔗糖(Sucrose)、磺丁基- $\beta$ -環糊精(Sodium sulfobutyl-ether  $\beta$ -cyclodextrin)、海藻糖(Trehalose)。此些成分於A配方溶液之含量範圍為1.1至3.6重量%。

**【0010】** 海藻酸鈉會與陽離子產生交聯反應，形成凝膠狀物質。

**【0011】** 己六醇、蔗糖、磺丁基- $\beta$ -環糊精有助溶之作用。

**【0012】** 於製作過程中，海藻糖可作為抗凍劑。

**【0013】 【B配方】**

**【0014】** 配方中含有乳酸鈣(Calcium lactate)和以下成分之一或之二：氯化鈣(Calcium chloride)、幾丁聚醣(Chitosan)。此些成分於B配方溶液之含量範圍為0.9至4重量%。

**【0015】** 乳酸鈣、氯化鈣、幾丁聚醣可與海藻酸鈉產生交聯反應，使其形成凝膠狀物質。

**【0016】** 本發明之第二目的，即在提供易保存且可立即使用之即溶凍晶粉末。

**【0017】** 本發明經冷凍真空乾燥處理，可穩固其保存。

**【0018】** 本發明一旦加入可注射用水，可立即溶解。

**【0019】** 於製作過程中，配置完A配方與B配方之溶液，將其置於冰箱中冷凍，再以冷凍真空乾燥機處理將其製成可立即溶解之凍晶粉末。

**【0020】** 本發明之立即溶解乾燥粉末其一，加水10毫升可以瞬間溶解成均勻之水溶液，其含有海藻酸鈉90毫克至200毫克、己六醇5毫克至15毫

克、蔗糖5毫克至15毫克、磺丁基- $\beta$ -環糊精10毫克至30毫克、海藻糖0毫克至100毫克，或其任一比例之混合共110毫克至360毫克。

【0021】 本發明之立即溶解乾燥粉末其二，加水10毫升可以瞬間溶解成均勻之水溶液，其含有乳酸鈣90毫克至200毫克、氯化鈣0毫克至100毫克、幾丁聚醣0毫克至100毫克，或其任一比例之混合共90毫克至400毫克。

【0022】 本發明之乾燥粉末，為配製好上述之成分重量後，加入適量水分，加熱攪拌，溶解均勻後，以分注器分注各瓶中，再經冷凍真空乾燥步驟成為乾燥粉末。此乾燥粉末可以瞬間溶解，符合內視鏡治療緊急之需求，並且沒有降解變質，可增加保存之安全簡便。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0023】

第1圖係本發明之即溶粉末溶解範例。

第2圖係本發明之A配方及B配方溶液混合產生交聯反應之範例。

第3圖係本發明用於內視鏡黏膜下剝離術之範例。

#### 【實施方式】

【0024】 本發明將就以下實施例來作進一步說明，但應瞭解的是，該實施例僅為例示說明之用，而不應被解釋為本發明實施之限制。

【0025】 [實施例]製作內視鏡治療術應用舉例—黏膜下剝離術

【0026】 本發明實施例內視鏡治療術用粉末中之各成分充分混合並攪拌均勻得到溶液後，使用冷凍真空乾燥機處理，將其製成即溶之凍晶粉末。

【0027】 在圖1的即溶粉末溶解範例中，將10毫升的生理食鹽水各加

入A配方及B配方，充分搖晃即可溶解均勻。圖1-A-1與圖1-B-1為粉末完全乾燥的狀態、圖1-A-2與圖1-B-2為粉末溶解中的狀態、圖1-A-3與圖1-B-3為粉末完全溶解的狀態。A配方由圖1-A-1→圖1-A-2→圖1-A-3，共需約1分鐘的時間。B配方由圖1-B-1→圖1-B-2→圖1-B-3，共需約5至10秒的時間。

**【0028】** 在圖2的A配方及B配方溶液混合產生交聯反應之範例，將圖2的溶液互相混合後，於10秒內，即可見交聯反應產生之水膠。

**【0029】** 在圖3的內視鏡黏膜下剝離術之範例，利用內視鏡、內視鏡注射針、內視鏡用電燒刀，於豬隻的食道進行內視鏡黏膜下剝離術。圖3-1為即將開始注射、圖3-2為注射後隆起、圖3-3為對隆起區域進行黏膜下剝離術、圖3-4為治療術完成。

**【0030】** 該即溶乾燥粉末溶解形成的內視鏡黏膜下剝離術之溶液主要是利用各組分的物理特性，而不以藥理、免疫或代謝方法作用於人體；因此，該內視鏡黏膜下剝離術之溶液是屬於一種醫療器材，確實能達成本發明之目的。

**【0031】** 惟以上所述者，僅為本發明之實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，凡是依本發明申請專利範圍及專利說明書內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

I640328

## 發明摘要

※ 申請案號：106100558

※ 申請日：106/01/09

※IPC 分類：

*A61K 9/19* (2006.01)

*A61K 31/734* (2006.01)

*A61K 31/738* (2006.01)

*A61P 41/00* (2006.01)

【發明名稱】可供內視鏡治療術應用的即溶乾燥粉末

Lyophilized Powders for Therapeutic Endoscopy

### 【中文】

兩種即溶凍乾粉末提供胃腸道注射使用，協助內視鏡治療術，經由冷凍真空乾燥處理形成之即溶粉末。粉末之主要成分含以下多種藥物賦形劑：

- 一、 A配方：海藻酸鈉(Sodium alginate)和以下成分之一、之二或之三：己六醇(Sorbitol)、蔗糖(Sucrose)、磺丁基- $\beta$ -環糊精(Sodium sulfobutyl-ether  $\beta$ -cyclodextrin)、海藻糖(Trehalose)。
- 二、 B配方：乳酸鈣(Calcium lactate)和以下成分之一或之二：氯化鈣(Calcium chloride)、幾丁聚醣(Chitosan)。

上述兩種粉末，以冷凍真空乾燥機將其凍晶乾燥(Lyophilization)處理，使其成為具多孔性、接觸面積大的粉末，只需加入適量之注射用水，即可立即溶解供注射；此外，凍晶處理可使其不易氧化、無降解變質之狀況、可增加其保存期限。

使用時，將A配方與B配方分別與可注射用水混合，充分溶解後分別成為A溶液與B溶液，可使用於內視鏡治療術。

注射時，為避免A溶液與B溶液在注射管內形成膠狀物質，造成注射管堵塞，

應先施打A溶液或B溶液，再使用約1毫升之生理食鹽水(Normal saline)沖洗內視鏡注射針管內殘留溶液，最後才施打另一種溶液。亦可經由分別的兩支針同時注射；或者由一支針的兩個不同的管徑同時注射。

關鍵詞：內視鏡術、凍晶、黏膜注射、海藻酸鈉、乳酸鈣



**【英文】**

Two bottles of lyophilized powders composed of multiple pharmaceutical excipients for immediately uses of therapeutic endoscopy are claimed.

Bottle A contains Sodium alginate with either Sorbitol, or Sucrose, or Sodium sulfobutyl-ether  $\beta$ -cyclodextrin, or Trehalose.

Bottle B contains Calcium lactate with either Calcium chloride, or Chitosan.

After being lyophilized by freeze-dryer, water in our product will sublimate. The freeze-dried product can be rehydrated quickly because the process leaves microscopic pores. Moreover, lyophilization prevents it from oxidation, and makes it less likely to degradation. As a result, the shelf life increases.

The powder can be dissolved by adding injectable water into homogenous solution, ready to be used in therapeutic endoscopy, especially for endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic mucosal dissection. During injection, we recommend that users inject either bottle A or bottle B first. After the initial injection, 1ml of Normal saline should be injected to flush out residue fluid in the catheter to prevent from cross-linking inside the catheter. Then, users inject the other bottle. It is also possible to inject both bottle A and bottle B through two separate needles or through two separate channels in a needle simultaneously.

Key words: Endoscopy, lyophilized powder, mucosal injection, Sodium alginate, Calcium lactate

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

## 申請專利範圍

1. 一種組合之用途，其係用於製備供胃腸道腫瘤或瘰肉之內視鏡治療術用之藥物，其中該組合包含A配方組合物及B配方組合物，其中：

A配方組合物包含：

- a. 海藻酸鈉(Sodium alginate)；及
- b. 一或多種選自由以下所組成之群之助溶劑：己六醇(Sorbitol)、蔗糖(Sucrose)及磺丁基- $\beta$ -環糊精(Sodium sulfobutyl-ether  $\beta$ -cyclodextrin)；及

B配方組合物包含：

- a. 乳酸鈣(Calcium lactate)，其作為交聯劑；

其中A配方組合物及B配方組合物係存放於分開之容器中。

2. 如請求項1之用途，其中A配方組合物進一步包含：

- c. 海藻糖(Trehalose)，其作為抗凍劑。

3. 如請求項1之用途，其中B配方組合物進一步包含：

- b. 一或多種選自由以下所組成之群之交聯劑：氯化鈣(Calcium chloride)及幾丁聚醣(Chitosan)。

4. 如請求項1至3中任一項之用途，其中：

A配方組合物包含：

- a. 18至40重量份之海藻酸鈉；
- b. 一或多種選自由以下所組成之群之助溶劑：1至3重量份之己六醇、1至3重量份之蔗糖及2至6重量份之磺丁基- $\beta$ -環糊精；及
- c. 至多20重量份之海藻糖，其作為抗凍劑；及

B配方組合物包含：

18至40重量份之乳酸鈣、至多20重量份之氯化鈣及至多20重量份

之幾丁聚醣，其作為交聯劑。

5. 如請求項4之用途，其中：

A配方組合物包含：

- a. 20重量份之海藻酸鈉；
- b. 一或多種選自由以下所組成之群之助溶劑：2重量份之己六醇、2重量份之蔗糖及4重量份之磺丁基- $\beta$ -環糊精；及
- c. 10重量份之海藻糖，其作為抗凍劑；及

B配方組合物包含：

30重量份之乳酸鈣、16重量份之氯化鈣及6重量份之幾丁聚醣，其作為交聯劑。

6. 如請求項1至3中任一項之用途，其中A配方組合物及B配方組合物係呈凍晶粉末(lyophilized powder)形式。
7. 如請求項1至3中任一項之用途，其中A配方組合物及B配方組合物係呈溶液(solution)形式。
8. 如請求項7之用途，其中，以各配方組合物溶液的總量為100重量%計，各成分的含量如下：

A配方組合物包含：

- a. 0.9至2重量%之海藻酸鈉；
- b. 一或多種選自由以下所組成之群之助溶劑：0.05至0.15重量%之己六醇；0.05至0.15重量%之蔗糖及0.1至0.3重量%之磺丁基- $\beta$ -環糊精；及
- c. 0至1重量%之海藻糖，其作為抗凍劑；及

B配方組合物包含：

0.9至2重量%之乳酸鈣、0至1重量%之氯化鈣及0至1重量%之幾丁聚醣，其作為交聯劑。

9. 如請求項8之用途，其中，以各配方組合物溶液的總量為100重量%計，各成分的含量如下：

A配方組合物包含：

- a. 1重量%之海藻酸鈉；
- b. 一或多種選自由以下所組成之群之助溶劑：0.1重量%之己六醇；0.1重量%之蔗糖；0.2重量%之磺丁基-丁基環糊精；及
- c. 0.5重量%之海藻糖，其作為抗凍劑；及

B配方組合物包含：

1.5重量%之乳酸鈣、0.8重量%之氯化鈣及0.3重量%之幾丁聚醣，其作為交聯劑。

10. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該內視鏡治療術係選自由內視鏡瘰肉切除術、內視鏡黏膜切除術及內視鏡黏膜下剝離術所組成之群。
11. 如請求項10之用途，其中該藥物中之A配方組合物及B配方組合物係於欲實施內視鏡治療術之組織之黏膜下混和。
12. 如請求項11之用途，其中該混和會導致A配方組合物中之海藻酸鈉與B配方組合物產生交聯反應。