

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97138937

※申請日期：97.10.08

※IPC 分類：A61K 57/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 103/10 (2006.01)

A61K 103/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

放射性混合物及其製造方法

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：行政院原子能委員會核能研究所

代表人：葉陶然

住居所或營業所地址：桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號

國 籍：中華民國 TW

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：1. 羅彩月 2. 唐一中

3. 吳裕隆 4. 許桂綸

5. 林正憲 6. 梁德生

7. 盛昌茂 8. 林金陣

9. 劉清楨 10. 許志道

國 籍：1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW

4. 中華民國 TW 5. 中華民國 TW 6. 中華民國 TW

7. 中華民國 TW 8. 中華民國 TW 9. 中華民國 TW

10. 中華民國 TW

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種放射性混合物及其製造方法，其係應用於治療肝癌之放射性混合物及其製造方法。

【先前技術】

肝臟是腹腔內最大的器官，其癌症依來源不同可分為兩種，一為源自肝臟稱做原發性肝癌，另一種則是由身體其他部份擴散到肝臟的亦稱為續發性肝癌，其中，肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)又名肝腫瘤(hepatoma)是最普通的惡性原發性肝臟腫瘤。肝細胞癌在美國和歐洲的大部份人口中，並不普遍，但在許多亞洲和非洲國家中，卻是三大致命癌症之一。根據我國行政院衛生署統計九十六年度台灣地區主要死亡原因中，癌症為十大死因之首，而肝癌為男性癌症死亡原因的第一位，在女性則為第二位。

肝癌無早期徵兆或症狀。肝癌診斷方法包括：肝臟超音波、電腦斷層檢查、肝臟血管攝影等，由於有 60-80%病患其血中甲型胎兒蛋白(alpha-fetoprotein)值會上升，因此測定此值有幫助於肝癌診斷。肝癌雖可藉肝臟超音波和傳統的電腦斷層掃描得到診斷評估，但這兩種方法通常不夠敏感，以致無法檢驗到多處焦點的小肝癌，尤以小於二毫米的腫瘤有 20%用超音波檢查不出來，特別是在肝臟硬化時很難詮釋。對肝癌之治療雖然外科手術一般被認為是治療之首選方式，但會造成人體的傷害，且手術後也並不樂觀。

碘化油(Lipiodol)是由罌粟子油提煉出來的一種碘化脂肪酸，將其構造中的甘油以乙醇酯化所得碘化顯影劑，臨床上常應用於淋巴及肝膽道等 X-光攝影之對比劑。Lipiodol 可以滯留於肝腫瘤相當長的時間，由於其結構式內含有多量的碘，若用放射性碘-131 置換 Lipiodol 中的碘形成 ^{131}I -Lipiodol 之製劑，便可供肝腫瘤的放射治療使用。在歐洲 ^{131}I -Lipiodol 已經上市，例

行應用在肝腫瘤的治療上，但 ^{131}I 半衰期(half-life)長達 13 天，且放射高能加馬射線(364 keV)，而其貝它射線之能量不高，並不是最好的治療用核種。另外，日本東京國立癌症中心 Takayasu 教授則推薦放射純貝他粒子的 ^{90}Y -Lipiodol 應用於肝癌之治療，但同位素 ^{90}Y 之半衰期為 64.1 小時，雖是放射純貝他粒子($\beta = 2.2 \text{ MeV}$)的核種，過去許多文獻說明其特性遠優於 ^{131}I ，但游離的 ^{90}Y 卻會造成骨髓的嚴重傷害。

因此，本發明提供治療肝癌之一種放射性混合物及其製造方法，以避免游離的 ^{90}Y 所造成之骨髓的嚴重傷害，又可達到治療肝癌之為用者。

【發明內容】

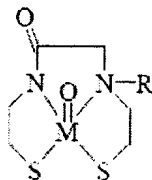
本發明之主要目的，在於提供一種放射性混合物及其製造方法，該放射性混合物係為一溶於碘化油之 ^{188}Re -MN/Lipiodol 放射性混合物。

本發明之另一目的，在於提供一種之放射性混合物及其製造方法，其可避免游離的 ^{90}Y 所造成之骨髓的嚴重傷害，以做為治療肝癌之為用者。

本發明之又一目的，在於提供一種之放射性混合物及其製造方法，其利用碘化油(Lipiodol)可以長時間滯留於肝腫瘤。

本發明之又一目的，在於提供一種之放射性混合物及其製造方法，以注射的方式就能達到治療肝癌的效果，故能避免使用外科手術所造成之人體的傷害。

本發明提供一種放射性混合物及其製造方法，該放射性混合物包括：

重量百分比 5~10%的  ; 及重量百分比 50~55%的碘化油 (lipiodol); 其中 R 為 $(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$ 或 $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ 或 $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 。

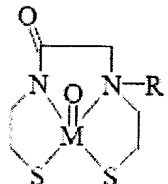
該放射性混合物之製造方法，其步驟包括：將 MN 系列化合物溶於醋酸中，加入氯化亞錫(stannous chloride)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、 ^{188}Re

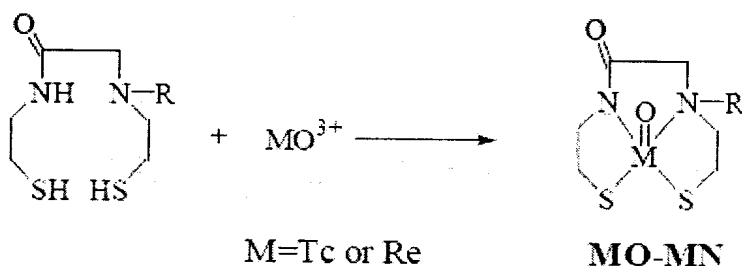
^{188}Re 高錸酸鹽溶液及碘化油後，以溫控震盪器設定 90-100°C、轉速 500-750 rpm 震盪並充分混合 90 分鐘；離心後取下層油狀液，得到放射性混合物。

茲為使 貴審查委員對本發明之技術特徵及所達成之功效更有進一步之瞭解與認識，謹佐以較佳之實施例圖及配合詳細之說明，說明如後：

【實施方式】

本發明提供一種放射性混合物及其製造方法，該放射性混合物包括：

重量百分比 5~10%的  ；及重量百分比 50~55%的碘化油 (lipiodol)；其中 R 可為 $(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$ 或 $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ 或 $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 反應後之化學結構通式如下：



MN-14 : R = $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$

MN-16 : R = $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

MN-16ET : R = $(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$

由於 MN 系列藥物屬於胺-醯胺-二硫胺之四螯有機配位子，它可與 TcO_3^+ 、 ReO_3^+ 進行螯合反應，會釋出三個質子而形成電中性化合物 MO-MN，沒有可以再釋出的質子，也沒有位子可以接受外來的質子，無法轉變成陰離子或陽離子而擁有親水性，此外長烷基 R 也增加其脂溶性，因此可溶於碘化油 (lipiodol)。

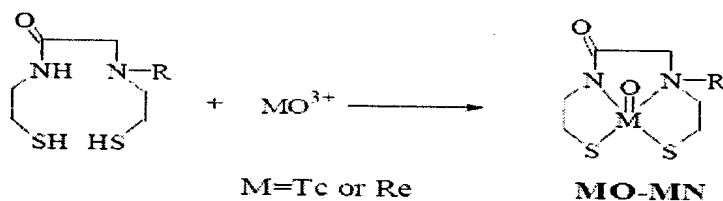
本發明之放射性混合物之製造方法，其步驟包括(如第一圖所示)：

步驟 S11，將 MN 系列化合物溶於醋酸中；

步驟 S12，再加入氯化亞錫(stannous chloride)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、 ^{188}Re 高銻酸鹽溶液及碘化油後，以溫控震盪器設定 100°C 、轉速 750rpm 震盪並充分混合 90 分鐘；及

步驟 S13，離心後取下層油狀液，得到放射性混合物。

其中於步驟 S11 中，該 MN 系列化合物包括 MN-14 (15-(2-thioethyl)- 17-[(2-thioethyl)amino]-15-aza-17-oxohepata decane hydrochloride)、MN-16 (17-(2-thioethyl)-19-[(2-thioethylamino)- 17-aza- 19-oxonano-decane hydrochloride)或 MN-16ET (ethyl 17-(2-thioethyl)-19- [(2- thioethyl) amino]-17-aza-19-oxo-nonadecanoate hydrochloride)，利用含長烷基二氮二硫四螯有機配位子 MN 系列配位子可與銻與銩形成穩定且易溶於利比多之錯合物，適用於體內放射治療肝癌之研究。



MN-14 : R = $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$

MN-16 : R = $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

MN-16ET : R = $(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$

^{188}Re 高銻酸鹽溶液係使用 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 產生器(generator)加入 0.9%之氯化鈉溶液所製得。

實施例

治療肝癌之放射性混合物(^{188}Re -MN/Lipiodol)的製備

^{188}Re -MN 之合成乃是將 5 mg MN-16ET 化合物先溶於 0.5ml 醋酸中，加入 7.5 mg 還原劑氯化亞錫(stannous chloride)及 40 mg 葡庚糖酸鹽 (Glucohepatonate)，將上述成分再加入 0.5ml 之 ^{188}Re 高銻酸鹽 (^{188}Re -perrhenate) 溶液以及 3~4ml 碘化油(Lipiodol) 溶液，以溫控震盪器設定 100°C、轉速 750rpm 震盪並充分混合 90 分鐘，經振搖使之充分混合，最後將反應瓶離心，離心後取下層油狀液，得到治療肝癌之放射性混合物 ^{188}Re -MN/Lipiodol。

放射化學分析

^{188}Re -MN/Lipiodol 產品之放射化學純度(radio-chemical purity)由放射薄層分析方法(thin layer chromatography, TLC)測定之，以 Silica-Gel 當做固定相，移動相為 ethyl acetate 及 Normal saline，Normal Saline 為展開相時， ^{188}Re -MN-16ET/Lipiodol 則停留在 Rf=0 位置，當以 Ethylacetate 為展開相時， ^{188}Re -MN-16ET/Lipiodol 則出現在 Rf=0.4-0.7 之間。

實驗結果顯示，經萃取純化後之終產品 ^{188}Re -MN-16ET/Lipiodol 其放射化學純度經由放射薄層分析可達到 95% 以上，並可再穩定保存 24 小時。

腫瘤細胞培養與植入

選用 N1-S1 肝癌細胞(ATCC, Maryland, U. S. A.)，以 Dulbecco's Modified Eagle Medium (GIBCO, Paisley, UK) 再混以 5% fetal bovine serum (FBS), 1% L-glutamine, 及 20% horse serum 培養，約 1 星期後可達到每毫升約 4×10^7 個細胞，再以 Trypan-blue exclusion 測定，發現細胞存活率超過 90%，即可執行植入大白鼠體內之試驗。

選用重量 200-250 克之大白鼠(Sprague-Dawley rats)為實驗動物，採

用劍突下剖腹手術，劃出 1.5-2 公分長度的傷口，將肝臟左右兩葉暴露出來。使用 27 號針頭，將 0.1 毫升內約含 4×10^6 腫瘤細胞的懸浮液緩緩注入肝臟被膜下直到形成一個蒼白的丘疹，注射處使用綿紗輕柔地壓迫止血，傷口則分層縫合。植入後兩週，以超音波確認大白鼠體內肝腫瘤之大小，待腫瘤長至 15x15 mm 後該實驗動物即可進行後續之生體分佈試驗。

$^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 之生體分佈

$^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 的組織分布資料，來自 15 隻產生肝癌的公鼠。老鼠在肝動脈注射完 0.1 毫升 7.4 MBq 的 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 後第 1、24 及 48 小時分批殺死，每批 5 隻。小心取出約 0.1 克腫瘤、正常肝臟、肺、腎、脾、睪丸、肌肉、骨骼、及全血 1 毫升並稱重。利用加馬計數器測量放射活性算出組織濃度，其濃度以每克器官注射劑量的百分比(% inj. dose/g, % ID/g)表示。

經由肝動脈注射 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ ，發現給藥一小時後腫瘤部位即達到 11.55 ± 1.44 % ID/g，第 24 小時腫瘤之分佈達到 13.16 ± 1.46 % ID/g，在 48 小時之分佈為 10.67 ± 0.95 % ID/g。雖然在正常的肝臟組織仍可見放射活性之分佈，注射藥物一小時後的分佈為 6.96 ± 0.19 % ID/g，但仍較腫瘤之分佈為低，且隨時間之延長，藥物的分佈量漸減。除此之外，腎及肺臟及腸道為其它三個活性分佈較高之器官(見 Table 1)。由第二圖 A 至第二圖 C 分別為肝動脈注射完後第 1、24 及 48 小時所呈現之放射活性分佈影像圖，由第二圖 A 至第二圖 C 可以看到其主要放射活性停留於肝及腫瘤部位。

Table 1 肝動脈注射後 $^{188}\text{Re-MN-16ET/Lipiodol}$ 在老鼠體內各器官組織及體液之分佈劑量(%ID/g)

時間 器官組織及體液	1 Hr	24 Hr	48 Hr
血液	0.27 ±0.16	0.13 ±0.07	0.08 ±0.05
腫瘤	11.55 ±1.44	13.16 ±1.46	10.67 ±0.95
肝臟	6.96 ±0.19	5.11 ±0.28	3.26 ±0.27
肺臟	0.60 ±0.56	2.11 ±0.67	1.12 ±0.36
脾臟	0.31 ±0.23	1.38 ±0.71	0.81 ±0.92
肌肉	0.05 ±0.02	0.14 ±0.20	0.04 ±0.05
骨骼	0.06 ±0.01	0.18 ±0.30	0.02 ±0.02
睪丸	0.04 ±0.01	0.06 ±0.06	0.01 ±0.00
腸	0.38 ±0.41	0.35 ±0.18	0.10 ±0.08
腎臟	0.31 ±0.16	0.42 ±0.16	0.10 ±0.03
尿	0.00 ±0.00	0.41 ±0.34	0.68 ±0.61

綜上所述，本發明具有以下之特色：

1. 本發明之放射性混合物為一種全新之混合物。
2. 本發明可避免游離的 ^{90}Y 所造成的骨髓嚴重傷害。
3. 本發明利用碘化油(Lipiodol)可以長時間滯留於肝腫瘤之性質，可用來治療肝癌。
4. 本發明可用注射的方式就能達到治療肝癌的效果，故能避免外科手術切除肝腫瘤時，所造成之人體的傷害。

故本發明實為一具有新穎性、進步性及可供產業上利用者，應符合我國專利法專利申請要件無疑，爰依法提出發明專利申請，祈 鈞局早日賜准專利，至感為禱。

惟以上所述者，僅為本發明一較佳實施例而已，並非用來限定本發明實施之範圍，故舉凡依本發明申請專利範圍所述之構造、特徵及精神所為之均等變化與修飾，均應包括於本發明之申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

第一圖為本發明治療肝癌之放射性混合物之製造方法的步驟流程圖。

第二圖 A 分別為肝動脈注射完後第 1 小時所呈現之放射活性分佈影像圖。

第二圖 B 分別為肝動脈注射完後第 24 小時所呈現之放射活性分佈影像圖。

第二圖 C 分別為肝動脈注射完後第 48 小時所呈現之放射活性分佈影像圖。

【主要元件符號說明】

無

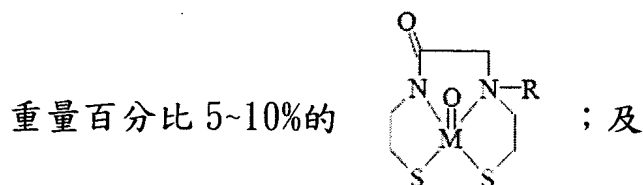
五、中文發明摘要：

本發明係有關於一種放射性混合物及其製造方法，其係利用屬於胺-醯胺-二硫胺之四螯有機配位子之 MN 系列藥物與 TcO_4^- 或 ReO_4^- 進行螯合反應，並溶於碘化油(Lipiodol)，以形成放射性混合物($^{188}\text{Re-MN/Lipiodol}$ 混合物)。又，本發明使用 TcO_4^- 或 ReO_4^- 中的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 或 ^{188}Re ，故可避免游離的 ^{90}Y 所造成之骨髓的嚴重傷害，該放射性混合物利用碘化油(Lipiodol)可以長時間滯留於肝腫瘤之特性，並可用注射的方式就能達到治療肝癌之為用者，故能避免使用外科手術所造成之人體的傷害。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種放射性混合物，包括：



重量百分比 50~55%的碘化油(lipiodol)；

其中 R 為 $(\text{CH}_2)_{14}\text{COOC}_2\text{H}_5$ 或 $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 或 $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之放射性混合物，其中該放射性混合物係為使用治療肝癌。
3. 一種放射性混合物之製造方法，其步驟包括：



或 $(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ ；

加入氯化亞錫(stannous chloride)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、 ^{188}Re 高

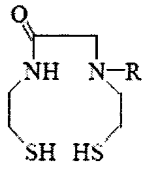
錐酸鹽溶液及碘化油後，充分混合；及

離心後取下層油狀液，得到一放射性混合物。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中於加入氯化亞錫(stannous chloride)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、 ^{188}Re 高錐酸鹽溶液及碘化油後，充分混合之步驟中，其中於充分混合係包含一步驟：使用溫控震盪器設定 100°C 、轉速 750rpm 震盪並充分混合 90 分鐘，經

振搖使之充分混合。

5. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該

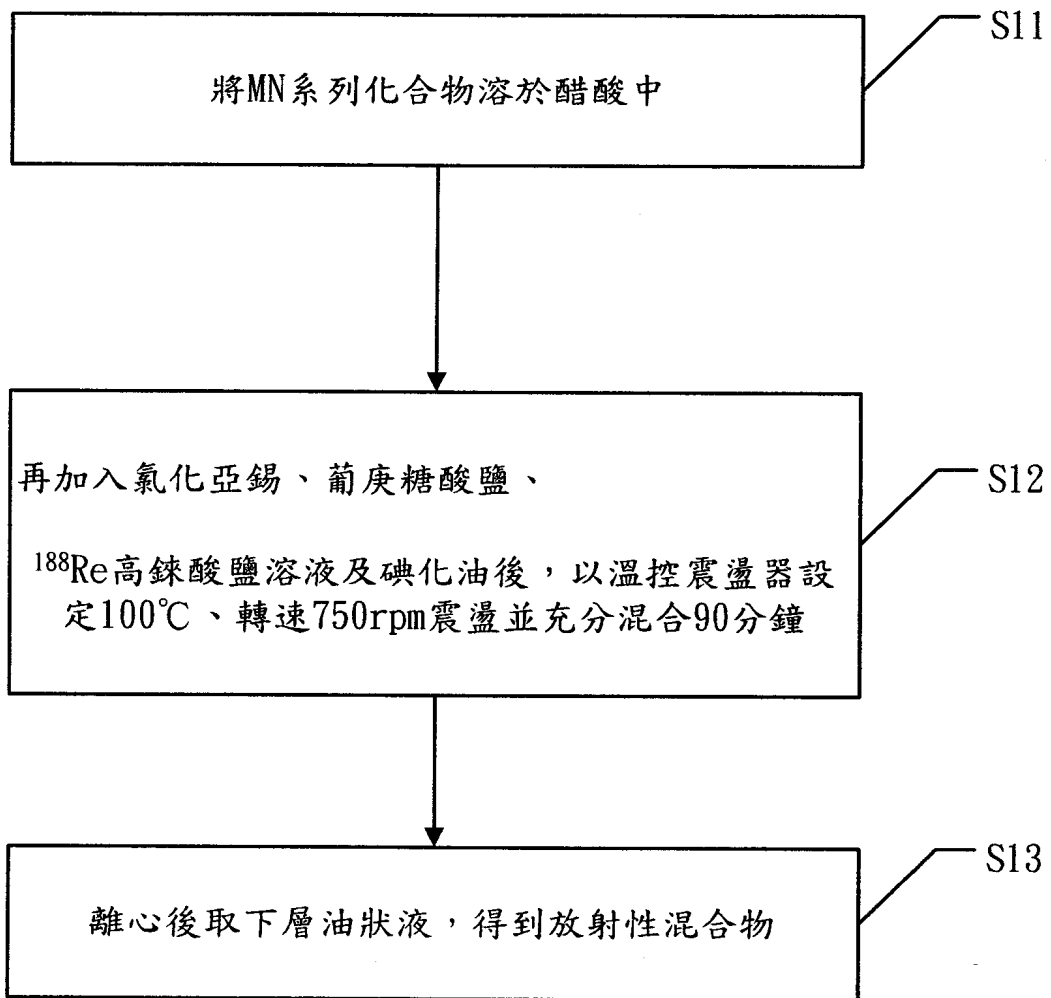


係為 5mg。

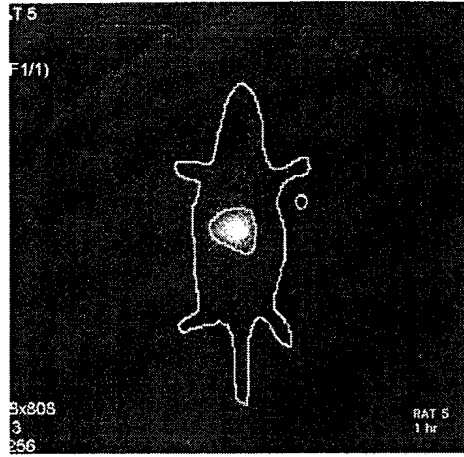
6. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該醋酸係為 0.5ml。
7. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該氯化亞錫係為 7.5mg。
8. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該碘化油係為 3~4ml。
9. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該 ^{188}Re 高銻酸鹽溶液係為 1ml。
10. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該葡庚糖酸鹽係為 40mg。
11. 如申請專利範圍第 3 項所述之放射性混合物之製造方法，其中該 ^{188}Re 高銻酸鹽溶液之製備，係由下列步驟：

使用 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 產生器加入 0.9% 之氯化鈉溶液。

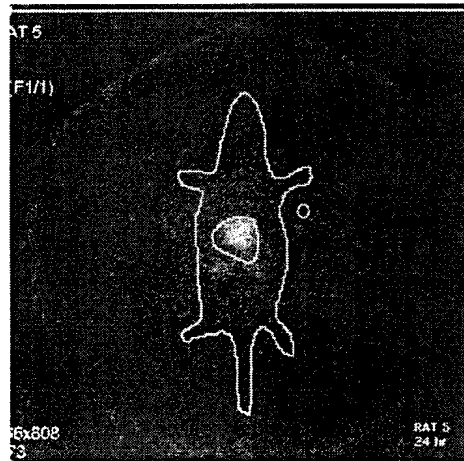
十一、圖式：



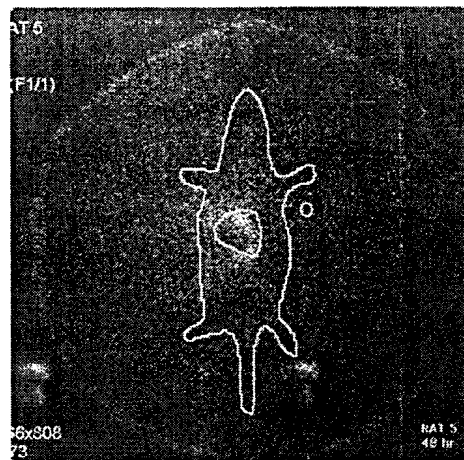
第一圖



第二A圖



第二B圖



第二C圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(一)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：