

# 生物醫學工程

## 磁振造影系統/ Magnetic resonance imaging system

發明人：張恕、姚晶、黃三照

磁振造影(MRI)是因其能夠非侵入性地提供具強烈軟組織對比之高度詳細解剖影像，因此而為臨床上重要的醫學造影技術。磁振造影的這些性質使得其成為使用高強度聚焦超音波(HIFU)、射頻(RF)波、微波、冷凍治療、雷射以及輻射的影像導引切片術和影像導引治療之主要工具。

射頻接收線圈可以用在接收自受測者的共振發射。對於具有固定幾何的射頻共振接收線圈，射頻接收線圈距離樣品越近，訊噪比越大。因此，對於低磁場，接收線圈接近人體的距離是非常重要的。在線圈與人體的距離越大，磁振造影影像越差。於是，在典型的磁振影像導引(MR-guided)介入性過程中，受測者可以置於體積接收線圈內、或是接近於放在需被造影區域之表面接收線圈。

線圈做的夠大以覆蓋整個處理區域，便可以在整個過程中維持靜止，但隨著線圈越大，磁振造影之影像品質和速度會受到影響且治療的準確性和安全性也會受到影響。再者，當在像是肝之大器官上設置較小的線圈時，固定式線圈會妨礙治療裝置的移動，因此本發明發展一種可移動式的線圈以克服這項問題。

本發明揭示一種用在受測者目標區域之具移動式線圈之磁振造影裝置及具有該裝置之治療系統，其中該磁振造影裝置係主要包含用於從該受測者接收磁振訊號之移動式線圈和固定式線圈，該移動式線圈可結合治療用換能器，連接於一定位裝置且在該受測者之目標區域內具不受限制之移動作用，該固定式線圈大於該移動式線圈且具有超過該移動式線圈之較大視野，該磁振造影裝置更包含一影像處理裝置以處理從該移動式線圈和該固定式線圈接收到的磁振訊號以形成一磁振造影影像。

專利狀態：CN103003712、DE112011100190、DE212011100047(新型 U1)、JP5998053、TWI422356、US9864032

## 放射性奈米金粒子其製造及使用方法/ Methods of Making Radioactive Gold Nanoparticles

發明人：楊重熙、周鳳英、裴晉哲、王美雅、陳仁焜、劉志輝、楊末雄、施美惠

由於腦瘤患者的預後狀況普遍不佳以及開發新型治療藥物的進展有限，腦瘤患者的治療面臨嚴峻的挑戰。目前最常採用的治療方式是在腦瘤手術後施以同步化學放射治療(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)以避免復發性腦瘤。然而，目前在手術後至 CCRT 之前，病人約有 2 至 4 週的治療空窗期。本技術開發了一種含有金-198 標誌的奈米金粒子( $^{198}\text{Au}$ -GNP)，其具有多種醫療功能，一方面可用於腦瘤患者在 CCRT 之前的治療，用以彌補術後的治療空窗期；另一方面還能在 CCRT 時，發揮加乘治療效果。

本發明揭示一種包含非離子性、放射性奈米金粒子(R-GNP)之組成物的製備方法。本發明之方法包含步驟：a)給予一種包含非放射金( $\text{Au-197}$ )離子之溶液；及 b)將該溶液施予中子照射，以產生一種包含非離子性 R-GNP 之組成物。或者，本發明之方法包含步驟：a)給予一種包含有非放射金( $\text{Au-197}$ )奈米金粒子(GNP)之組成物溶液；及 b)將該 GNP 溶液施予中子照射，以產生一種包含非離子性 R-GNP 之組成物。本發明亦揭示包含有被封裝於及/或固定附著於 MSNs 表面之非離子性 R-GNP 的組成物，及其製造方法。

專利狀態：AU2009333387、CA2743315、EP2373450(註冊德國、法國、比利時、荷蘭)、JP5699088、TWI395717、US8309135

## 複頻超音波相位陣列驅動系統/ Multiple-Frequency Ultrasonic Phased Array Driving System

發明人：劉浩澧、張恕、陳聖夫

超音波具有若干臨床應用，包括熱治療、增強超聲化學反應以達到治療的目的、超音波激發振動聲譜成像等。在這些應用中，已知外加超音波能量的方法，係使用一具有複數超音波換能器之陣列。不同於碗型單陣元超音波壓電換能器（係具有產生在其幾何中心的一固定焦點），超音波相位陣列可引導超音波能量聚焦到任意位置，一般可透過驅動各個具有適當相位訊號之換能器的方式來達成，此類陣列亦可透過電子交換該換能器訊號之相對相位的方式，達到動態聚焦波束掃描。然而，已知的超音波相陣列由於不易結合同步輸出複頻，而使得強化上述任何治療形式的的能力受到阻礙。本發明之設計及用來解決此問題。

本發明是關於一種用於超音波治療之裝置，包含：一超音波陣列，其具有複數換能器陣元；一驅動模組，用以驅動該換能器之個別陣元；以及一控制中樞，用以使該驅動模組在複數個不同的頻率下同時驅動該換能器之個別陣元。

專利狀態：CN103347564、EP2640465（註冊德國、法國、英國、荷蘭、義大利）、JP5740004、TWI426245、US8485974

## 包含中孔洞矽奈米粒子之組成物的用途/ Mesoporous silica nanoparticles for oil absorption

發明人：程士勳、廖威能、楊重熙、羅履維

奧利司他(Orlistat)(又稱四氫利普他丁(tetrahydrolipstatin)並以品牌名稱 XENICAL™ 販售)是胃腸道脂肪酶的強抑制劑，即脂肪酶是負責分解脂肪(胃脂肪酶、羧酸酯脂肪酶、胰脂肪酶)的攝入。因此，未被吸收的脂肪在糞便中排泄出。胰脂肪酶是水解膳食三酸甘油酯的關鍵酶。已經躲過水解的三酸甘油酯不會在腸中被吸收。與人類患者的藥理學研究表明，使用脂肪酶抑制劑得以實現脂肪吸收的有效抑制以及體重的醫學相關降低。然而，已觀察到在患者之子群中不愉快的胃腸道副作用，如油性斑點、脂肪/油性糞便、便急、排便增加及大便失禁。因此，在此技術上需要可最大限度地減少或抑制由消化脂肪酶的抑制劑所引起的副作用之組成物。

本發明係揭露一種組成物，包含有效量之中孔洞矽奈米粒子(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)以用於需要避免及/或治療脂肪痢(steatorrhea)之主體。本發明也揭露一種組成物用於露出液態油脂至中孔洞矽奈米粒子並造成液態油脂膠化及/或固化，或一種組成物用於露出在主體之腸中之液體食用油脂至中孔洞矽奈米粒子並造成在主體之腸中之液體食用油脂膠化及/或固化，或一種組成物用於降低液體食用油脂之腸吸收。

專利狀態：AU2013361217、CN104955446、EP2934495(註冊德國、法國、英國、西班牙、義大利)、TWI614017、US9185928、CA2895357A1(審查中)

## 細胞內藥物釋放之組成物及方法/ Methods and compositions for cellular drug release

發明人：林峰輝、陳正

本發明是關於可控制之藥物傳輸，尤其是關於經由細胞活動之藥物控制釋放方法。

目前含有控制釋放配方的藥物大多在注射後 2 至 3 天內就會將藥物釋放完畢，並未達成長效持續釋放之效果，即使是兩階段之藥物釋放且具有兩週之間歇性停止，例如利用 PCL、PLA、PLGA 形成球體，未嵌載於該球體中之藥物分子會於給藥初期突釋(initial burst)時即釋出，接著會暫停釋放約兩週。第二階段的藥物釋放則發生在該球體水解時。因此，本領域仍有解決上述藥物傳輸配方之缺失之需求，特別是針對長效性持釋藥物傳輸。

本發明揭示細胞內藥物釋放之組成物及方法。該方法包括：(a)提供一組成物，其包括一治療有效量之藥劑，該藥劑係吸附於具有疏水性表面之中孔徑氫氧基磷灰石(HAP)上；(b)將該組成物暴露至一細胞；(c)使該中孔徑氫氧基磷灰石進入該細胞中並於該細胞之溶酶體中降解，而使該藥劑自該中孔徑氫氧基磷灰石去吸附(desorption)；(d)使該經去吸附之藥劑由該溶酶體釋出至該細胞之細胞質中；以及(e)使該經去吸附之藥劑釋出至細胞外。該組成物包括(a)具疏水性表面之中孔徑氫氧基磷灰石(HAP)；(b)一治療有效量之藥劑，其係吸附於具有疏水性表面之中孔徑氫氧基磷灰石上。該組成物之特徵為：於生體內持續釋放該藥劑達至少 4 週。

專利狀態：CN103182085、HK1186114、TWI450733

## 利用神經幹細胞與 IL12p40 以增強神經再生的方法/ Methods To Enhance Nerve Regeneration Utilizing Neural Stem Cells and IL12P40

發明人：邱英明、紀雅惠、李東慶

神經導管係提供機械性支撐及引導該受損神經殘餘處之間的軸突萌芽。導管可用以保留由該受損細胞分泌或補充之神經滋養因子，並避免受傷處之纖維組織向內生長。最近的研究顯示，植入含有神經幹細胞(NSC)之導管可促進受損之周邊神經之再生，並可依賴下列方式促進神經之再生：植入的神經幹細胞分化成許旺細胞、或本身分泌神經滋養因子、或產生能增加來自本身環境(milieu)的神經滋養因子之微環境、及有助於髓鞘形成作用之能力。然而，尚不清楚涉及此過程之細胞激素或生長因子之特性。該植入之神經幹細胞分化成許旺細胞並參與新軸突再生之分子機轉亦未良好地建構。

發明人利用蛋白質抗體陣列，查尋在小鼠坐骨神經傷害修復模式中使用含有或不含有神經幹細胞之導管中蛋白質濃度之差異。查尋結果發現，IL12p80(為IL12p40 具生物活性的同型二聚體形式)的濃度在含有神經幹細胞導管為不含神經幹細胞導管之將近兩倍高。於小鼠坐骨神經傷害修復模式中，植入含有神經幹細胞及IL12p80 之神經導管可改善運動功能，並可以進一步促進神經再生，可由該再生神經直徑增加而獲得證實。與僅有導管組相較，該再生神經中段之厚度增加達4.5倍，並可改善神經傳導。又，IL12p80 可誘導體外小鼠神經幹細胞之神經膠質細胞分化，其訊號傳導係經由轉錄活化子3(Stat3)之磷酸化途徑。神經膠質細胞包括星狀細胞、寡樹突細胞、及許旺細胞。

本發明提供利用神經幹細胞或IL12p40 之至少一組成分以促進神經再生之組成物及方法。該組成物係包括神經幹細胞及神經滋養因子，其係以IL12p40 作為至少一次單元所構成。該促進神經再生之方法係包括提供一種神經再生組成物到一個體，其中該組成物係包括至少含有IL12p40 作為一個次單元的神經滋養因子。於該方法中，該組成物可進一步包括神經幹細胞。

專利狀態：CA2958398、JP6339737、KR101897422、AU2015303798A1(審查中)、CN107148278A(審查中)、EP3180019A1(審查中)、SG11201700971XA(審查中)、TW201613623A(審查中)、US2017224776A1(審查中)

## 陽離子型生物可降解性陶瓷聚合物微粒子用以遞送疫苗之用途/ Use of cationic biodegradable polyceramic microparticles for vaccine delivery

發明人：潘建雄、董國忠、陳信偉

聚乳酸-甘醇酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid,PLGA)係聚乳酸(poly lactic acid,PLA)和聚乙醇酸(poly glycolic acid,PGA)的共聚物，其用於藥物遞送之設計及成效已被明確定義，由於其具有長期於臨床之使用經驗、良好的降解特性和持續給藥的可能性，聚乳酸-甘醇酸共聚物在各種適用於生物之可降解聚合物中最受青睞。然而，用於製備聚乳酸-甘醇酸共聚物的陽離子表面活性劑仍存在生物毒性的問題。

部分前案揭示一種用於成骨細胞或骨髓基質細胞生長之生物可降解陶瓷，其具備骨傳導和骨誘導性質，該新穎之陶瓷包含以六亞甲基二異氰酸酯(hexamethylene diisocyanate,HMDI)修飾之磷酸氫鈣(calcium hydrogenphosphate,CaHPO<sub>4</sub>)，六亞甲基二異氰酸酯係透過共價鍵被接枝到磷酸氫鈣上，因而使磷酸氫鈣之表面帶有正電荷，且其生物毒性低於習知用於藥物遞送之帶正電荷的CTAB-PLGA。

研究團隊在先前的研究中使用修飾磷酸氫鈣的生物陶瓷作為載體，將骨碎補(Gu-Sui-Bu)運送到骨細胞培養系統中，並評估骨碎補固著於磷酸氫鈣(Gu-Sui-Bu-immobilized modified calcium hydrogenphosphate,GI-MCHP)作用於骨細胞之活性，據此，本發明進一步揭示疫苗製劑之相關應用。

本發明係關於一種以陽離子型生物可降解性陶瓷聚合物微粒子做為遞送疫苗之載體之用途，該陽離子型生物可降解性陶瓷聚合物微粒子係以磷酸氫鈣(calcium hydrogenphosphate；CHP)修飾其表面，於本發明中，以此磷酸氫鈣修飾之陶瓷聚合物微粒子所製備之疫苗，顯現出較低的毒性，並可延長抗原之停留時間且增強免疫反應。

專利狀態：TWI654993、ZL201780068313.2(申請號，尚未公開)

## 差別週期形變牽拉之細胞培養系統/Cell culture system for differential cyclomorphosis pulling including a sliding device, a power supply unit and a loading device

發明人：蕭名彥、林峯輝、許佳賢、陳文翔、林秉辰

機械力的刺激對細胞之生長分化扮演重要的角色，在正常生理狀態下，許多細胞都承受重複的應力，例如心血管內皮細胞、神經元、髓鞘細胞、肌腱以及肌肉細胞等，而超過正常生理的重複應力是導致很多組織病變的重要原因之一。

在組織工程的研究中，許多細胞的培養需要模擬正常生理環境，給予周期性的應力，細胞才能正確分化；而超過正常生理的應力則可以模擬組織病變的情形。過去的實驗設計，對培養細胞的牽拉一次只能施以一種形變量，若要比較不同形變量的牽拉，就必須在不同時間進行兩次細胞實驗，進而無法控制所有變因。

為解決上述之問題，本發明開發出之一種對培養載具，該乘載裝置具有複數不同厚度之培養隔間，可承受不同機械應力，因此進一步可在該乘載裝置上同時進行不同細胞形變牽拉之培養，可同時進行不同形變牽拉的差別週期形變牽拉細胞培養系統。使其可在一個細胞培養載具上同時進行細胞不同形變牽拉之培養，可避免在不同時間進行多次細胞實驗，所產生無法控制之變因。

專利狀態：TWI648399

## 治療型超音波裝置及其用途/ Therapeutic ultrasonic device and the use thereof

發明人：陳景欣、邱俐貞、陳俊仲、林峯輝

利用高強度聚焦超音波或低強度聚焦超音波進行體內組織治療 是一種非侵入性的治療方法，其具有無切口、可局部治療、低副作用、無需麻醉、無需住院及恢復期短等優點，因此在臨床治療上廣為使用，更由於其治療過程不受腫瘤大小及形狀的限制，近十年來全球相關研究單位已針對各式癌症陸續提出以高強度聚焦超音波為基礎之治療方式，美國食品藥物管理局已核准四種超音波治療系統-治療子宮肌瘤(uterine fibroids)、骨癌疼痛(pain induced by bone cancer)、攝護腺癌(prostate cancers)及原發性顫抖症(essential tremor)。目前，仍有許多研究單位針對腦瘤、阿茲海默症、中風、腦創傷、乳房腫瘤、肝腫瘤、胰臟癌及高血壓等適應症持續不斷開發中。

現有技術在臨床治療過程中，由於不同組織在人體內受到的屏蔽不相同(例如：位於胸腔的器官受到胸骨屏蔽或腦組織受到頭骨的屏蔽等)，且不同組織距離體表的距離亦不相同，超音波束處理焦區及超音波束強度亦應隨之有所不同，此外，如果想對不同組織施予不同的治療，例如：破壞細胞或刺激細胞，則更增加考量因子的複雜性。如以球型碗狀(spherical-bowl)的超音波換能器對各種不同組織進行高強度聚焦超音波治療，則可能導致皮膚或非目標組織燒傷；而以碗狀超音波換能器所形成的單一超聲波，係於標的組織上誘發公釐單位(mm scale)之焦區，以致於治療公分單位(cm scale)之組織時需耗費較長的時間。但若為了各種不同組織設計不同幾何尺寸的超音波換能器，則又有增加操作繁雜及設備成本的問題。

本發明為一種治療型超音波裝置，可因應各種不同組織相應之大小及其焦區需求，於各種不同目標組織產生不同焦距之高強度聚焦超音波(HIFU)或低強度聚焦超音波(LOFU)，因此可改善上述之問題，並能廣泛應用於身體內各種不同組織的疾病治療及保健預防，除了可降低製造及開發超音波換能器之成本外，同時亦可降低非目標組織於治療過程中燒傷的風險並提高治療效率。

專利狀態：TWI651109