



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201109043 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098130097

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K47/30 (2006.01)

A61J3/00 (2006.01)

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：陳三元 CHEN, SAN YUAN (TW)；黃薇蕻 HUANG, WEICHEN (TW)；劉典謨 LIU, DEAN MO (TW)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：11 共 42 頁

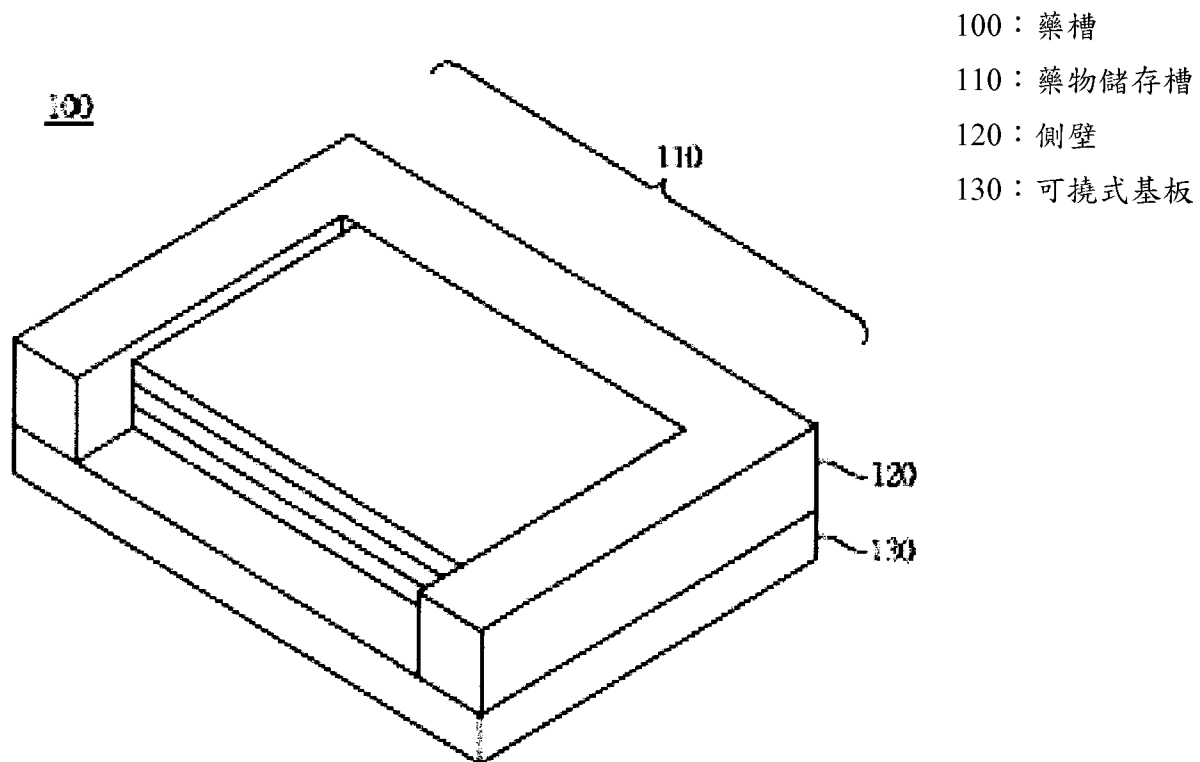
(54)名稱

可撓式藥物傳送晶片、其之製備方法與用途

FLEXIBLE DRUG DELIVERY CHIP, ITS FABRICATION METHOD AND USES THEREOF

(57)摘要

在此揭示一種可撓式藥物傳送晶片。此可撓式藥物傳送晶片包含建構在可撓式基板上的藥物釋放腔室。此藥物釋放腔室的特徵是在基板上依序沉積有：一層含有藥物的奈米顆粒層，以及一層金屬層；且腔室的一側保持未密封狀態，以做為後續可供藥物流出的出口，該藥物則是以磁場誘發而自奈米顆粒中釋出。



# 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；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：98130097

※ 申請日期：2009 年 9 月 7 日

※IPC 分類：

A61k 9/70

一、發明名稱：(中文/英文)

A61k 47/30

可撓式藥物傳送晶片、其之製備方法與用途

A61J 3/00

FLEXIBLE DRUG DELIVERY CHIP, ITS FABRICATION METHOD AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

在此揭示一種可撓式藥物傳送晶片。此可撓式藥物傳送晶片包含建構在可撓式基板上的藥物釋放腔室。此藥物釋放腔室的特徵是在基板上依序沉積有：一層含有藥物的奈米顆粒層，以及一層金屬層；且腔室的一側保持未密封狀態，以做為後續可供藥物流出的出口，該藥物則是以磁場誘發而自奈米顆粒中釋出。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein is a flexible drug delivery chip. The flexible drug delivery chip comprises a drug-releasing chamber constructed on a flexible substrate. The chamber is characterized in having at least one layer of drug-containing nanoparticles deposited on the substrate and at least one layer of a metal deposited over the layer of the drug-containing nanoparticles. One side of the chamber remains

201109043

- unsealed and serves as an exit for releasing the drug from the layer of
- drug-containing nanoparticles by magnetic stimulation.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1a)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100 藥槽

110 藥物儲存槽

120 側壁

130 可撓式基板

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】

本發明大致屬於植入式藥物傳送裝置領域。詳言之，是有關一種可植入到體腔或空腔以進行藥物之控制釋放的裝置、其之製造方法與用途。

### 【先前技術】

傳送藥物到病患個體體內的途徑有許多種，包括口服、經鼻吸入、經皮膚擴散、皮下注射及肌肉注射、非經腸胃道方式和植入等。口服一直是最常見的方式。但是，目前的口服藥物，包括膠囊及藥錠都還有一些缺點，例如，藥效不彰、不具控制釋放效果致使藥物太快被吸收或是吸收不完全、腸胃道不適等其他副作用。此外，這些藥物可能無法提供局部治療效果，和/或無法即時監控藥物的釋出情形。目前也有多種藥物傳送裝置和/或方法被提出，希望能更有效地將藥物傳送至患者體內標的位置處。

為了回應上述需求，目前已發展出可局部傳送藥物的醫療裝置，期望能解決前述系統性投藥的相關問題。可以被動地或主動地來控制藥物的釋放。可控制釋放藥物的裝置可參見揭示於美國專利 6,808,522 及 6,875,208 中的裝置。植入式裝置對某些不易以現行方式治療或是疾病部位不易接觸的疾病來說特別有用。最好的例子之一就是癌症。癌症治療涉及透過靜脈注射對患者施予高劑量的毒性化合物，例如拉巴黴素或治癌妥(irinotecan, CPT-11)，這

些毒性化合物會對標的位置處以外的細胞造成傷害，進而引發患者身上強烈的副作用。

因此，需要一種改良的植入式藥物傳送系統和/或裝置，其具有較佳的活體內適應性且可更有效率地傳送藥物至活體內的標的位置，同時不會造成強烈的副作用。

本發明設計、製造及採用一種新穎的植入式裝置傳送晶片，可透過適當地刺激個體身體之一特定部位，而能在不引起任何不欲求副作用的情況下，主動地、由遠端將藥物釋出。

### 【發明內容】

本揭示內容是有關於一種可撓式藥物傳送晶片，其之製造方法與用途。此可撓式藥物傳送晶片是透過將載有藥物的磁性核-殼(亦即， $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ )奈米顆粒電泳沉積到可撓式導電基板上所製造而成的。此可撓式藥物傳送晶片可以活體植入方式植入到一個體之一身體部位上，且可透過磁性誘導，依據所施加之磁場強度與時間，以控制釋放方式，將藥物從上述的磁性核-殼奈米顆粒中釋出。此種可撓式晶片可提供許多習知藥物傳送裝置所無法提供的優點，包括改善藥物傳送劑量的精確度、容易操作、更廣泛的藥物釋出模式以及順服性更佳。

因此，本揭示內容第一態樣是提供一種藥槽室(cell)，此槽室可用來建構出上述可撓式藥物傳送晶片。此藥槽室包括一可撓式基板和一藥物儲存槽(a drug-containing reservoir)。此藥物儲存槽是形成在可撓式

基板上且更包括：多個側壁，用以界定出一藥物儲存空間，其中該藥物儲存空間的至少一側並未被該些側壁所密封；一第一層含有藥物的奈米顆粒層，沉積在該可撓式基板之該藥物儲存空間內；一層金屬層，沉積在該第一層含有藥物的奈米顆粒層上；及一第二層含有藥物的奈米顆粒層，沉積在該金屬層上。在一實施方式中，此藥槽室包含兩層金屬層，且每一層金屬層都是夾設在兩層含有藥物的奈米顆粒層之間。

在一實例中，該多個側壁是由選自下列的生物可相容材料製成，包括聚氯乙炔(PVC)、聚丙交酯(poly lactide)、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚醯亞胺、聚醯胺、聚乙二醇、聚己內酯多元醇(polycaprolactone, PCL)、聚甘醇(polycolide)、聚對二氧環己酮(polydioxanone)及其之衍生物和共聚物。上述的可撓式藥物傳送晶片是由選自下列的材料製成，包括聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚(氯乙炔)(PVC)、聚對萘二甲酸乙二酯(PEN)、聚醯亞胺(PI)和聚芳基醚酮(polyaryletheretherketone, PEEK)。每一含有藥物的奈米顆粒是由一含有磁性氧化鐵的核心以及二氧化矽外殼所組成，且藥物是被包埋在含有磁性氧化鐵的核心中。在一實例中，所述藥物是一種抗癲癇藥物。至於金屬層中的金屬則是選自 Au、Ag、Pt 和 Ta 中。在一實例中，該金屬是 Au。

本揭示內容第二態樣是提供一種製造上述內含藥物之槽室的方法。此方法包括以下步驟：提供一可撓式基板；藉由在該可撓式基板上形成多個側壁以界定出一藥物

儲存空間而建構出一藥物儲存槽，其中該藥物儲存空間之至少一側並未被該多個側壁所密封；電泳沉積一第一層含有藥物的奈米顆粒層在該藥物儲存空間內之該可撓式基板上；濺鍍一層金屬層在該第一層含有藥物的奈米顆粒層上；及電泳沉積一第二層含有藥物的奈米顆粒層在該金屬層上。

在一實例中，電泳沉積是以下列步驟來實施：(1) 提供一電泳沉積槽，其包含：一膠體溶液，其中含有約 0.01-30%(重量%)之含有藥物的奈米顆粒，和一對電極；(2) 將該可撓式基板浸漬在該電泳沉積槽中的該膠體溶液內，其中該可撓式基板上已建構有上述的藥物儲存槽；和(3) 施加約 1-50 伏特的電位到該對電極上約 1-30 分鐘或是直到該層含有藥物的奈米顆粒層的厚度已達至少 0.1 微米。上述的膠體溶液是藉由將該含有藥物的奈米顆粒懸浮在一稀釋用介質中所製備而成的，該稀釋用介質可以是水、C<sub>1-6</sub> 醇類、二醇、甘油、二甲亞砷或其之組合。該電泳沉積槽中該對電極中的每一電極彼此間隔約 0.5 公分至約 5 公分的距離。此電泳沉積步驟可在約 -10°C 至約 70°C 間的溫度下執行。

在另一實例中，濺鍍沉積可以是以下任一種：離子束濺鍍、反應性濺鍍、離子輔助沉積、高功率脈衝式磁電管濺鍍(HPIMS)或氣流濺鍍。濺鍍反應中的金屬是選自 Au、Ag、Pt 和 Ta 中。在一實例中，該金屬是 Au。

本揭示內容第三態樣是提供一種可撓式藥物傳送晶片，其是由兩個上述之藥槽室，以頭-對-頭方式組成，藉



以形成一藥物釋放腔室。每一上述藥槽室特徵是具有一層夾設在兩層該含有藥物的奈米顆粒層之間的金屬層。此藥物釋放腔室的特徵則是腔室的一側是暴露在周圍環境下以便提供一出口，讓藥物流出。在一實例中，包埋在每一奈米顆粒中的藥物是利用施加一外部磁場來進行控制釋放，所施加的外部磁場功率在約 0.05 kA/m 至約 2.5 kA/m 間，時間持續約 10 秒至約 180 秒。此可撓式藥物傳送晶片的厚度不超過 0.5mm。

透過以下的詳細說明及附隨之請求範圍，可更了解本發明的這些及其他優點。

在進一步說明以前，應瞭解在說明書及後附之申請專利範圍中的用語不應被解釋成限制在一般及字典上的意義，基於為了最佳釋明而允許發明人適當地定義用語之原則，應以對應本發明之技術觀點的意義與觀念而為解釋。因此，於此所提之敘述是僅為說明之目的之一較佳實施例，並非意圖限制本發明的範疇，所以應瞭解在不脫離本發明之精神及範疇下，對本發明為其他均等意義及修改是可能的。

### 【實施方式】

下文中，將配合附圖詳細說明本發明之較佳實施例。

以下描述用於活體內磁性誘發藥物釋放的可撓式藥物傳送晶片，其之製備方法與用途。此新穎的可撓式藥物傳送晶片可植入至一個體之欲求的身體部位，以便能主動

地透過遠端控制而將所包埋的藥物釋出至該身體部位，例如，一個體(如，人)的手臂或其他適當的身體部分。

### 製造藥槽室

參照第 1(a)圖，其為一藥槽室 100 的示意圖。此藥槽室 100 可用來建構出本發明的可撓式藥物傳送晶片。藥槽室 100 的特徵是具有一個「 $\square$ 」形的藥物儲存槽 110，其係由形成在可撓式基板 130 上之多個側壁 120 所共同界定出來的一藥物儲存空間 140。此藥物儲存槽 110 的特徵是該藥物儲存空間 140 的至少一側並未被該些側壁 120 所密封。參照第 1(b)圖，其為第 1(a)圖之藥物儲存槽 110 的截面前視圖，在該藥物儲存空間 140 中依序沉積了多層材料，由底部到頂部包括：一第一層之含有藥物的奈米顆粒層 150、一金屬層 160、和一第二層之含有藥物的奈米顆粒層 150。

在另一種實施方式中，上述藥物儲存槽 110 的兩側，而非一側，並未被該些側壁 120 所密封，因此其特徵是形成一「L」形或其它形狀的藥物儲存槽 110。當所形成的藥物儲存槽 110 為「L」形時，該儲存槽 110 的兩相鄰側邊是同時暴露在周圍環境中，因此形成兩個彼此成直角之可供藥物流出的出口。

本揭示內容中的可撓式基板一般是由選自以下的材料製成：聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚(氯乙烯)(PVC)、聚對萘二甲酸乙二酯(PEN)、聚醯亞胺(PI)和聚芳基醚酮(polyaryletheretherketone, PEEK)。在一實例中，可撓式基板 130 是由 PET 製成。該些側壁 120 是由生物可相容材料

製成，包括，但不限於，包括聚氯乙稀(PVC)、聚丙交酯(poly lactide)、聚乙稀、乙稀-乙酸乙稀酯、聚醯亞胺、聚醯胺、聚乙二醇、聚己內酯多元醇(polycaprolactone, PCL)、聚甘醇(polycolide)、聚對二氧環己酮(polydioxanone)及其之衍生物和共聚物。在一實例中，該些側壁是由 PVC 製成。

每一含有藥物的奈米顆粒是由一含有磁性氧化鐵的核心以及二氧化矽外殼所組成(亦即， $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ )，且藥物是被包埋在含有磁性氧化鐵的核心中。此含有藥物的奈米顆粒可依照公開文獻中所揭示的方法來製造，參見 Hu et al., “Core/Single-Crystal-Shell Nanospheres for Conducting Drug Release via a Magnetically Triggered Rupturing Mechanism”, *Adv. Mater.*, 2008 20, 2690-2695，在此併入其全部揭示內容做為參考。一般來說，奈米顆粒的平均直徑在約 10 nm 至約 100 nm 間，例如約 10、15、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100 nm。

在本文中「藥物(drug)」或「生物活性物質(biological active substance)」兩名詞可交替使用，並係指可用來治療和/或預防疾病之活性有機物體，且可被施用在動物，如哺乳類動物，特別是人類身上的化合物或組合物。可用於本文中的藥物包括，但不限於：核酸，如 DNA 或小型干擾性 RNA (siRNA)；胜肽；蛋白質，如牛血清白蛋白、醣蛋白或膠原蛋白；抗生素；抗氧化劑，如維生素 E 或維生素 C (即，抗壞血酸)；免疫原性製備物，例如疫苗；抗癲癇藥劑，例如乙醯唑磺胺(acetazolamide)、卡馬西平

(carbamazepine)、可洛巴寧(clobazam)、氯硝安定(clonazepam)、寧神平(diazepam)、乙琥胺(ethosuximide)、乙苯妥因(ethotoin)、非氨酯(felbamate)、磷苯妥因(fosphenytoin)、加巴潘汀(gabapentin)、樂命達(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、美芬妥因(mephenytoin)、美沙比妥(metharbital)、甲琥胺(methsuximide)、甲氯醯胺(methazolamide)、除癲達(oxcarbazepine)、苯巴比妥(Phenobarbital)、苯妥因(phenytoin)、苯琥胺(phensuximide)、普瑞巴林(pregabalin)、去氧苯巴比妥(primidone)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、司替物醇(stiripentol)、噻加濱(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲雙酮(trimethadione)、丙戊酸(valproic acid)、氨己烯酸(vigabatrin)或唑尼沙胺(zonisamide)；抗腫瘤藥劑，例如紫杉醇(taxol)、喜樹鹼(camptothecin, CPT)、抗癌妥(topotecan, TPT)或治癌妥(irinotecan, CPT-11)；抗菌劑，例如氧化鋅或四級胺化合物；抗病毒藥劑，例如無環鳥苷(acyclovir)、雷巴威林(ribavirin)、扎那米爾(zanamivir)、奧塞米爾(oseltamivir)、齊多夫錠(zidovudine)或拉脈優錠(lamivudine)；抗增生藥劑，例如放線菌素(actinomycin)、阿黴素(doxorubicin)、唐黴素(daunorubicin)、戊黴素(valrubicin)、泛達黴素(idarubicin)、表阿黴素(epirubicin)、博來黴素(bleomycin)、光輝黴素(plicamycin)或絲裂黴素(mitomycin)；抗發炎藥劑，例如類固醇(corticosteroids)、布洛芬(ibuprofen)、除癌錠(methotrexate)、阿思匹靈(aspirin)、水楊酸(salicylic

acid)、二苯氫胺(diphenhydramine)、人人百炎錠(naproxen)、保泰松(phenylbutazone)、吲哚美辛(indomethacin)或酮基布洛芬(ketoprofen);抗糖尿病藥劑,包括磺醯尿素(sulfonylureas),例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、吡磺環己脲(glipizide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)或甲磺吡脲(gliclazide),苯丙胺酸衍生物(meglitinides),例如瑞格列奈(repaglinide)或那格列茶(nateglinide);雙胍類(biguanides)例如二甲雙胍(metformin)、苯乙雙胍(phenformin)或丁雙胍(buformin);噻唑烷二酮類似物(thiazolidinediones)例如羅格列酮(rosiglitazone)、皮利酮(pioglitazone)或曲格列酮(troglitazone); $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(alpha-glucosidase inhibitors)例如米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose);類胜肽(peptide analogs),例如艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、他司魯肽(taspoglutide)、維格列汀(vildagliptin)、佳糖維(sitagliptin)或普蘭林肽(pramlintide);和荷爾蒙,例如胰島素、表皮生長因子(epidermal growth factor, EGF)和固醇類,例如黃體素、雌激素、腎上腺皮質類固醇和雄性激素。在一實施例中,此藥物為諸如乙琥胺之類的抗癲癇藥劑。依據本發明一實施方式,可包埋在奈米顆粒中的藥物量約在 0.01% 至 80%(重量%)之間,例如約 0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、8、10、12、15、18、20、22、25、28、30、32、

35、38、40、42、45、48、50、52、55、58、60、62、65、68、70、72、75、78 或 80 %。

至於金屬層 170 中的金屬通常是選自 Au、Ag、Pt 和 Ta 中。在一實例中，該金屬是 Au。

參照第 2 圖，其詳細繪出如何依據本發明一特定實施方式來形成第 1 圖之藥槽室 100 的流程圖 200。所述方法是以步驟 201 開始，其中將一 PET 基板剪成適當大小，約 20 mm x 50 mm x 0.02 mm。在步驟 202 中，將數條裁切成適當大小的 PVC 條黏在 PET 基板上，形成一「 $\square$ 」形儲存槽，其特徵是此「 $\square$ 」形儲存槽的一側並未被該些 PVC 條所密封。在步驟 203 至 205 中，依序沉積多層材料在「 $\square$ 」形儲存槽中，包括：一第一層之含有藥物的奈米顆粒層(步驟 203)、一金屬層(步驟 204)、和一第二層之含有藥物的奈米顆粒層(步驟 205)。在步驟 203 或 205 中之含有藥物的奈米顆粒層是利用電泳沉積 (electrophoretic deposition, EPD) 來形成，步驟 204 中的金屬層則是利用濺鍍沉積 (sputter deposition, SD) 來形成。

電泳沉積一般是以如下步驟來進行：(1) 提供一電泳沉積槽，其內包含：一膠體溶液，其中含有約 0.01-30%(重量%)之含有藥物的奈米顆粒，和一對電極；(2) 將該可撓式基板(例如，PET 板)浸漬在該電泳沉積槽中的該膠體溶液內，其中該可撓式基板上已建構有上述的藥物儲存槽；和(3) 持續施加約 1-50 伏特的電位到該對電極上約 1-30 分鐘或是直到該層含有藥物的奈米顆粒層的厚度已達至少 0.1 微米。上述的膠體溶液是藉由將該含有藥物的奈米

顆粒懸浮在一稀釋用介質中所製備而成的，該稀釋用介質可以是水、 $C_{1-6}$  醇類、二醇、甘油、二甲亞砷或其之組合。該  $C_{1-6}$  醇類可選自甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、二級-丁醇、戊醇、異戊醇、己醇等類似物中。該電泳沉積槽中該對電極中的每一電極彼此間隔約 0.5 公分至約 5 公分的距離。在一實例中，該電泳沉積槽中該兩電極彼此間隔約 2 公分。此電泳沉積步驟可在約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $70^{\circ}\text{C}$  間的溫度下執行。

濺鍍沉積是一種透過濺鍍來沉積材料的物理性沉積技術，也就是說從一靶材來源物(如，一塊金屬)將材料射出，然後將所濺射出來的材料沉積在一塊基板上(例如，PET 板)。可用來沉積本發明金屬層的適當濺鍍沉積方法可以是以下任一種：電漿濺鍍、離子束濺鍍、反應性濺鍍、離子輔助沉積、高功率脈衝式磁電管濺鍍(HPIMS)或氣流濺鍍。在一實例中，是利用電漿濺鍍來沉積出一層 Au 層。一般來說，濺鍍形成的金屬層厚度約在 5 至  $10\ \mu\text{m}$  間。在一實例中，該 Au 層的厚度為  $6.5\ \mu\text{m}$ 。

可視藥槽室中欲求的藥物儲存空間大小，而分別重複實施上述的電泳沉積與濺鍍沉積數次，例如約 2、3 或 4 次。在一實例中，重覆實施兩次上述的電泳沉積，至於濺鍍沉積則僅施行 1 次。在其他實例中，則是重覆實施相同數目的電泳沉積與濺鍍沉積至少一次，例如約 2、3 或 4 次。

建構可於活體內利用磁性來控制釋放藥物的藥物傳送晶片

為了建構出藥物傳送晶片 300，將兩個依照上述步驟所製成的藥槽室 100，以頭-對-頭方式相接在一起，如第 3(a)圖所示。詳言之，將一個藥槽室 100 反轉後放在另一個藥槽室 100 的頂端並使多個側壁 120 分別對齊，使得兩個藥槽室 100 可共同形成一個藥物釋放腔室 310。此藥物釋放腔室 310 的特徵是此腔室有一側並未密封，而是暴露在周圍環境下，因而形成一可供藥物流出的出口。該腔室一般是透過將兩藥槽中該些側壁對齊，使得兩藥槽室上、下相連後所形成的該腔室 310 仍保持有一側腔室暴露在周圍環境下。或者，當以具有兩側未被該些側壁 120 密封之藥槽室 100 來建構藥物傳送晶片 300 時，則所形成的腔室 310 會有兩側，而非一側，暴露在周圍環境下，進而能提供兩個可供藥物洗出的出口。依所述方式建構出來的藥物傳送晶片 300 一般厚度不超過 0.5 mm。

依上述方式建構出來的藥物傳送晶片 300 可被植入一個體之一適當的身體部位，例如手臂區域、腦部區域或腹膜腔或是人體中任一空腔處，端視所需治療的疾病、狀況等而定。本揭示內容的藥物傳送晶片 300 也表現出良好的機械可撓性，因此在植入後更能順應體內周圍環境的變化。可受益於本揭示內容之藥物傳送晶片 300 的個體包括，但不限於，人類或非人類的動物。這類非人類的動物包括所有馴養或野生的動物，例如包括靈長類、狗、啮齒類(如，小鼠或大鼠)、貓、羊、馬或豬等在內的哺乳動物；



以及包括鳥、兩棲動物、蜥蜴等在內的非哺乳類動物。在一實例中，因植入本揭示內容之藥物傳送晶片 300 而受益的個體乃是患有癲癇症的人類。

可透過施加功率約在 0.05 kA/m 至 2.5 kA/m 的外部磁場(magnetic field, MF)，來誘使藥物從每一層含有藥物之奈米顆粒層 150 之奈米顆粒中釋出。所施加磁場的強度從約 0.05 kA/m 至約 2.5 kA/m，例如約 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4 或 2.5 kA/m。施加 MF 的期間從約 10 秒到約 180 秒，例如約 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170 或 180 秒。由於藥物釋放腔室 310 有一側是與周圍環境相通，因此可保持藥物被緩慢地從腔室中釋出，雖然在某些例子中，即使沒有外加磁場，仍有極少量藥物自腔室中釋出。在一實例中，磁性誘發所釋出的藥物量為未經磁性誘發所釋出的藥物量之至少 10 倍。在另一實例中，透過重複在適當的間隔後啟動和/或關閉 MF，可達成逐步釋出藥物的模式。舉例來說，啟動 MF 約 1 分鐘，接著關閉 MF 約 10 分鐘，然後重複此啟動和關閉的動作至少 2、3、4 或 5 次；或是直到累積釋放的藥物量已到達預定程度為止。因此，可透過控制所施加之 MF 的強度與持續時間，來控制該身體部位中的有效藥物量。換言之，透過適當地調整施加在該個體特定身體部位上之 MF 的強度與持續時間，可達成以控制釋放的方

式來控制釋放本發明藥物傳送晶片中包埋在奈米顆粒中的特定藥物。

以下，將透過特定實施例及附隨圖示，進一步闡述本發明內容。需知，除非另做說明，否則圖示中相同元件符號代表相同元件。

## 實施例

以下實施例係為了闡述本發明特定態樣而提供，本發明範疇並不侷限於此。

### 實施例 1 製造裝載有藥物的奈米顆粒

#### 1.1 製造核-殼 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ 奈米顆粒

可利用習知的微乳化法和溶凝膠法(sol-gel techniques)來製造核-殼  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒(參見 Hu et al., J. Nanosci. Nanotechnol. (2005) 8:1-5; 以及 Santra et al., Adv. Mat. (2006) 17:2165-2169)。簡言之，經由高溫分解醋酸鐵( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ )來合成分散的超順磁氧化鐵( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )奈米顆粒，其中必須執行兩個關鍵步驟。首先，在  $200^\circ\text{C}$  下生長核，接著升高反應溫度到  $300^\circ\text{C}$  使氧化鐵奈米顆粒成長到約相同大小。所長成的氧化鐵奈米顆粒平均直徑大約 5 奈米。為了設計這種核-殼結構，將少量(約 0.5 毫升)的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  懸浮液加到約 7.7 毫升的環己烷中，進而創造出油相，同時水相則是由 1.6 毫升的己醇與 0.34 毫升的水所組成。接著，將兩相混合並加入 2 克辛基苯酚聚乙氧基化物(octyl phenol ethoxylate)做為界面活性劑來形成水在油中之相溶液。再加入 2 克 TEOS，使溶液老化約 6 小時，即可藉由

微乳化法和溶凝膠法製造出核-殼  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒。上述方式使得水解和縮合反應得以進行，並經由溶凝膠而合成奈米顆粒。接著以穿透式電子顯微鏡(TEM, JEM-2100, 日本)檢查所合成的奈米顆粒，並使用電泳式光散射法(electrophoretic light scattering, ELS)來決定 Zeta 電位。

第 3(a)至 3(c)圖為所製備成的奈米顆粒之高解析度穿透式電子顯微鏡照片(high resolution transmission electron microscopy, HRTEM)。從第 3(a) 至 3(c)圖的照片可確認奈米顆粒為平均直徑約 300 nm 的球形結構，且奈米級磁性粒子是隨機分散並包埋在核中。每一奈米顆粒具有  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  結晶為核心和二氧化矽殼層。殼層的厚度大約 5-10 nm。第 4 圖中的影像顯示二氧化矽外殼相當緊實，即使在高解析度的顯微鏡下也看不到孔隙。

## 1.2 包埋有藥物之奈米顆粒的製造與特性分析

為了將親水性抗癲癇藥物，乙琥胺(ESM)，包埋到具有核-殼結構的奈米顆粒中，先將藥物完全溶解成濃度約 5% 的水溶液，接著使用上述合成  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒(同上述 Hu 等人之文章)時所用的乳化製程，將藥物包埋到奈米顆粒中。待藥物被包入奈米顆粒的核心後，再沉積一層二氧化矽到核心表面上，做為一層可調控藥物釋放模式的阻障材料層。

以傅立葉轉換紅外光(FTIR)分析儀來確認此包埋有乙琥胺的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒，結果示於第 5 圖中。圖中位在  $1714 \text{ nm}^{-1}$  處的波峰代表含有乙琥胺之奈米顆粒中的

乙琥胺分子的 C=O 鍵。利用先前文獻(同上述 Santra 等人的文章)所述方式，在短暫的磁場誘發後，透過所施加的磁場使藥物從奈米顆粒中釋出，藉此來決定出包埋在奈米顆粒中的乙琥胺量。第 6 圖顯示有或無外加磁場誘導的情況下，從  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒中釋放出藥物的模式。完整的磁場強度為 2.5 kA/m。在完整磁場強度作用下，每隔 10 秒抽取少量緩衝液，然後以 HPLC 來對所釋出的乙琥胺 (ESM) 進行定量，並透過以下方程式(1)來決定出累積釋放出來的藥物量。

$$\text{累積釋放的藥物}(\%) = \frac{R_t}{L} \times 100\%$$

其中 L 和  $R_t$  分別代表一開始載入至奈米顆粒中的藥量以及在 t 時間所釋放並累積的藥量。

當磁場不存在時，幾乎偵測不到被釋放的藥物，雖然在浸泡 20 秒後，仍可偵測到極少(約 4-5%)但穩定的藥物釋出量，一般認為這是殘留在奈米顆粒表面上的藥物被洗出所造成的現象。但是，大部分的 ESM(~100%)仍是透過短時間(約 30 至 40 秒)的磁場誘導而釋出。此代表可輕易地達成一種爆發式的釋放模式(burst release profile)。此測試不僅顯示出藥物的包埋效率大約為 10%左右，同時釋放模式的結果也顯示  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒可對磁場作用產生快速反應。

Zeta 電位分析結果顯示，奈米顆粒的等電位(isoelectric point, IEP)大概位在高酸性區域，如下表一所

示。因此， $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒在 pH 值約 3 至 12 的範圍內，其負電荷有逐漸增加的趨勢。與純  $\text{SiO}_2$  奈米顆粒的 Zeta 電位比較可知，在純  $\text{SiO}_2$  中併入  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  可稍微中和二氧化矽殼層上的負電荷。此帶有高度負電荷的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒，在以乙醇重新分散後，可成為相當穩定的懸浮液，能保持懸浮至少 24 小時。

表一、Zeta 電位分析顯示奈米顆粒的等電位大概位在 pH 值約 3 至 12 的範圍內

pH 值	$\text{SiO}_2$ 的 Zeta 電位 (mV)	$\text{SiO}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的 Zeta 電位 (mV)
2.85	-36	-11
5.48	-51.6	-41.3
9.06	-53.5	-42.9
11.82	-54.2	-47

## 實施例 2 製造藥物傳送晶片

### 2.1 製造藥槽室

以大小為 20 毫米 x 50 毫米 x 0.02 毫米之鍍有 ITO (摻雜有銻的氧化錫) 的可撓導電板 (PET 基板, JoinWill Tech Co., Ltd (台灣), 電阻為  $\text{sq}/50\ \Omega$ ) 作為陽極, 並以 PVC 膠帶在此可撓導電板的三側作出側壁, 留下一側是未被膠帶密封的 (參見第 1 圖), 用來當作藥物的出口。PET 板上可

用來進行後續膜層沉積的面積大概為 1 平方公分。以大小為 20 毫米 x 50 毫米 x 0.02 毫米之不鏽鋼鐵板(316L)當作陰極，並接續在室溫下於丙酮、乙醇和去離子水中進行超音波震盪清洗。清洗後，以氮氣將陰極風乾。在一燒杯中垂直放入上述之陰極與陽極，彼此相距 2 公分，此燒杯內同時裝有 5%(重量%)的實施例 1.2 之含有 ESM 的奈米顆粒懸浮液。在兩電極間施加約 30 伏特的直流電大約 10 分鐘。沉積完成後，小心地從燒杯中取出基板並在室溫下乾燥約 1 小時。在 30 伏特的電位下作用 10 分鐘，可於基板上沉積出厚度約 22  $\mu\text{m}$  的奈米顆粒層，沉積速度相當於約 2.2  $\mu\text{m}/\text{min}$ 。以掃描式電子顯微鏡觀察沉積膜層，可發現膜層呈現均勻多孔狀(第 7 圖)，此表示奈米顆粒可成功地在可撓性基板上組裝成一有秩序的結構。

待實施例 1.2 之包埋有 ESM 之奈米顆粒(做為第一層)的第一次沉積完成後，可進一步透過濺鍍在第一層上鍍上一層金膜。鍍上金膜的目的有兩個：首先，它可防止第一層之奈米顆粒膜層脫落；其次，它可使後續沉積具有導電性。依照所述操作，可接續沉積第二及三層之奈米顆粒膜層，藉以完成藥槽室的製作。

經乾燥後，進行分析形成於藥槽室中的多層膜結構，可發現其厚度約 70  $\mu\text{m}$  且具有極佳的結構完整性。此外，也沒有偵測到明顯的分層現象。以顯微鏡觀察發現膜層具有封裝完整之藥物的奈米載體，整個膜層中留下許多均勻分佈、奈米尺寸的空隙。這種封裝完整的奈米結構可能是因為奈米顆粒本身具有高負電性，致使顆粒與顆粒間產生

排斥力後所造成的。在中性情況下，Zeta 電位大概在-42 mV，此可強力地調節撞擊在陰極板上之奈米顆粒的組裝過程。儘管如此，估計每分鐘每一平方微米的表面積上的奈米顆粒數目可達約 350 個。

## 2.2 建構藥物傳送晶片

以第 2 圖所示方式，將兩個實施例 2.1 的藥槽室以頭對頭方式進行配置，使晶片的一側維持開放形態，亦即，暴露在週圍環境下，做為可供藥物流出的出口。建構的實際方式如第 2(a)圖，所得的晶片總厚度約 0.5 微米且具有機械可撓性(參見第 2(b)圖)。

## 2.3 分析實施例 2.2 之藥物傳送晶片的特性

以實施例 2.2 的藥物傳送晶片來進行體外藥物釋放測試。簡言之，以自行製造的交流電磁場產生器，在 70 kHz 的恆定頻率下產生磁場，藉以誘發藥物從可撓式藥物傳送晶片中流出，並依此檢視此晶片釋放藥物的能力。以逆相高效液體層析法(RPHPLC) (AGILENT TECHNOLOGIES CO. LTD, 台灣)來分析釋放測試前與釋放測試後的藥物濃度。取 50 $\mu$ l 的藥物溶液注入到 HPLC 中，將二極陣列偵測器設定在 217 nm，以便偵測 ESM。HPLC 中的移動相是由 50%的水(稱為「A 相」)以及 50%的甲醇(稱為「B 相」)組成，流速為 1 毫升/分鐘，洗脫的濃度梯度為：0 到 5 分鐘內，濃度線性增加速率為 5-50%之 B；5 到 10 分鐘，濃度線性降低速率為 50-5%之 B；最後則是一段約 10 分鐘的

清洗時間。依照一般標準製造方式，將 3%(體積比)之  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒浸漬在水中，而製備出不包含藥物的奈米顆粒懸浮液。依照相同步驟製備出測試樣品，其中並使用包埋有 ESM 的 3% (體積比)的  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒在各種磁性誘發條件下，來進行藥物釋放測試。結果示於第 8 圖中。

第 8 圖顯示在不同強度的磁場(MF)作用下，包括 0 A/m (亦即，沒有 MF)、1.0 kA/m 和 2.5 kA/m，從可撓式晶片中釋放出藥物的模式。沒有外加磁場下，所釋放出來的 ESM 量相當低，在全部 60 分鐘內，僅有約 9-10%的藥物釋出。相反的，在全部 60 分鐘內，當磁場強度為 1.0 kA/m 時，約有 40%的 ESM 釋出，而當磁場強度提高到 2.50 kA/m 時，釋出的 ESM 量高達 100%。這些與磁場強度明顯成比例的藥物釋放模式，顯示施加磁場可有效地誘使藥物從沉積膜層中釋出。

透過不同時間的間隔、磁場的開啟或關閉，都可獲得階梯狀的藥物釋出模式，如第 9 圖所示。當有誘導磁場存在時，可觀察到爆發式的藥物釋放模式，如果沒有磁場誘導，藥物的釋放模式即呈現緩慢釋出模式。基本上，緩慢釋出模式是晶片內部的藥物持續往外流動所造成的結果，源自於外速移除前一階段誘導作用後所產生的直接結果，並非由於晶片釋放藥物所致。在此基礎上，本發明基板上可達成零釋放或接近零釋放的模式，做為晶片的另一種藥物釋放模式。



### 實施例 3 實施例 2 之藥物傳送晶片的活體內藥物釋放研究

在此實例中，使用 Long-Evans 雄鼠(n=8)，並將所有小鼠隨機分成 4 組，每組 15 隻老鼠。所有的小鼠均飼養在室溫、隔音且白天-黑夜各 12 小時(照光時間從早上 7 點到晚上 7 點)且可自由使用食物與水的環境中。整個實驗流程是經過動物照護與使用委員會的認可後實施。簡言之，以巴比妥酸鹽(60 毫克/毫升，注射)將動物麻醉後，植入記錄用電極。接著，將小鼠放在標準的立體定位儀(stereotaxic)中。在從頭骨內雙向覆蓋皮質層之額骨(相對於前囟，A +2.0, L 2.0)和枕骨區域(A-6.0, L 2.0)中總計鎖進 6 根不鏽鋼螺絲以記錄皮質的場電位。從尾部到第 11 節( $\lambda$ )間約 2mm 處則植入接地電極。以牙科用接合劑將插座固定在頭骨表面。接著以手術線縫合，給予動物抗生素(氯四環黴素)並單獨飼養在籠中，待其復原。

在本實驗中使用 Long-Evans 小鼠的原因，是這類小鼠經常表現出自發性的突波放電(spike-wave discharge, SWDs)，依據許多方面的證據，已知這種 SWDs 與癲癇有關係。為了確認 SWDs 是經由皮質控制，使用了另一種藥學上的癲癇鼠模型，亦即在 Wistar 小鼠上注射低劑量戊烯四唑(20 毫克/公斤，靜脈注射)。在此初步的動物試驗中，比較了生理食鹽水、乙琥胺(ESM)、內含 ESM 的奈米顆粒(ESM-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>)、和內含 ESM 的晶片(ESM-晶片)對 Long-Evans 小鼠之自發性 SWDs 的效果。將實施例 2.3 的晶片(大小為 5 毫米 x 5 毫米 x 0.02 毫米)植入小鼠的腹腔

中，其它劑量則經由靜脈注射來施予。結果示於第 10 圖中。

第 10 圖繪示出對實驗動物施用生理食鹽水、ESM、ESM- $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ 、和 ESM-晶片後對 SWDs 的影響。SWDs 並無明顯變化。在此實驗中，分別紀錄了處理前 1 小時(基礎線)與處理後 30 分鐘後的腦波活動。將兩次 1 小時的基礎線平均做為指數。在施用 ESM- $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  與 ESM-晶片時，小鼠是被固定在一塑膠箱中並放到線圈中心，然後以磁場刺激(2.5 kA/m)使 ESM 能夠從奈米顆粒中被釋放出來。雖然很難量化釋出到小鼠體內的 ESM 含量，但可以確定的是，相較於單獨使用 ESM (第 11A 圖)來說，無論是從 ESM- $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  (第 11B 圖)或是從 ESM-晶片(第 11C)圖)釋出到小鼠體內的 ESM 量，明顯可減少出現自發性 SWDs 的數目與其持續期間。

雖然植入晶片的實驗部位是腹腔，而非腦部，但從這些活體內收集到的 ESM 控制釋放數據，儘管仍屬非常初步的結果，已顯示具有 ESM 的奈米顆粒與晶片可透過外加磁場刺激成功地使藥物釋出，一如體外試驗中所觀察到的一般。同時，被釋出的 ESM 具有明顯可抑制 SWDs 的治療性效果。

如上所述，本發明之較佳實施例已經參照附圖而詳細地敘述。然而，應瞭解當中所表示為本發明之較佳實施例者，其中詳細的敘述以及特定的實驗例僅為說明之目的而已，對本發明所屬技術領域中之技術人士而言，由以上詳

細地說明，在本發明之範疇與精神內為各式變化與修改是顯而易見的。

### 【圖式簡單說明】

為讓本發明之上述和其他目的、特徵、優點與實施例能更明顯易懂，所附圖式之說明如下：

第 1(a)圖為本發明一實施方式中所述之藥槽室的示意圖；

第 1(b)圖為第 1(a)圖之藥槽室的截面示意圖；

第 2 圖為本發明一特定實施方式用來製造第 1(a)圖之藥槽室的步驟流程圖；

第 3(a)圖依據為本發明一實施方式以兩個第 1 圖所示的藥槽室來建構藥物傳送晶片的示意圖；

第 3(b)圖示出第 3(a)圖之藥物傳送晶片的機械可撓性；

第 4 圖是依據為本發明一實施方式所成之  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒的高解析度電子顯微鏡(HRTEM)照片；

第 5 圖為本發明一實施方式中  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  奈米顆粒、ESM 和包埋有 ESM 之奈米顆粒的傅立葉轉換紅外光譜數據；

第 6 圖為依據為本發明一實施方式從包埋有 ESM 之奈米顆粒中釋放出藥物的模式；

第 7 圖為依據為本發明一實施方式中基板的掃描式電子顯微鏡(SEM)照片，SEM 照片顯示基板上的鍍膜具有均一且非孔狀的結構；

第 8 圖為依據為本發明一實施方式，以不同磁場連續刺激實施例 2 的可撓式晶片後，其釋放出 ESM 的模式；

第 9 圖依據為本發明一實施方式，在各種磁場誘導情況的下，藥物從實施例 2 的可撓式晶片釋放的模式；

第 10 圖示出依據本發明實施方式，對實驗動物腹腔施用生理食鹽水、乙琥胺(ESM) (28 mg/Kg, ip)、內含 ESM 的奈米顆粒(ESM-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>) (40 mg/Kg, ip)、和內含 ESM 的晶片(ESM-晶片) (40 mg/Kg, 植入在腹腔)後對實驗動物所表現之 SWDs 的影響；

第 11 圖示出以生理食鹽水及 3 種不同形式的 ESM 來處理 Long-Evans 小鼠(n=8)後，對其 SWDs 數目與 SWD 總持續時間的影響，其中(A)代表施用 ESM (0.5 ml, 28 mg/Kg, ip)明顯降低 SWDs 數目與 SWD 總持續時間，(B)代表施用內含 ESM 的奈米顆粒(ESM- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>) (40 mg/Kg, ip)同樣明顯降低 SWDs 數目與 SWD 總持續時間，且(C)代表施用 ESM 晶片(40 mg/Kg, 植入在腹腔)，同樣明顯降低 SWDs 數目與 SWD 總持續時間，\*p < 0.01, \*\*p<0.001。

#### 【主要元件符號說明】

100	藥槽	110	藥物儲存槽
120	側壁	130	可撓式基板
140	藥物儲存空間	150	含有藥物的奈米顆粒層

201109043

160 金屬層

200 方法

201~205 步驟

七、申請專利範圍：

1. 一種藥槽室，包括：

一可撓式基板；和

一藥物儲存槽，其係形成在該可撓式基板上且包括：

多個側壁，用以界定出一藥物儲存空間，其中該藥物儲存空間的至少一側並未被該些側壁所密封；

一第一層含有藥物的奈米顆粒層，沉積在該可撓式基板之該藥物儲存空間內；

一層金屬層，沉積在該第一層含有藥物的奈米顆粒層上；及

一第二層含有藥物的奈米顆粒層，沉積在該金屬層上。

2. 如請求項 1 所述之藥槽室，其中該些側壁是由一種選自以下之生物可相容材料製成，包括聚氯乙烯(PVC)、聚丙交酯(poly lactide)、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚醯亞胺、聚醯胺、聚乙二醇、聚己內酯多元醇(polycaprolactone, PCL)、聚甘醇(polycolide)、聚對二氧環己酮(polydioxanone)及其之衍生物和共聚物。

3. 如請求項 1 所述之藥槽室，其中該可撓式基板是由一種選自以下的材料製成，包括：聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、聚對萘二甲酸乙二酯(PEN)、聚

醯亞胺 (PI) 和 聚芳基醚酮 (polyaryletheretherketone, PEEK)。

4. 如請求項 1 所述之藥槽室，其中每一該含有藥物的奈米顆粒包含一磁性氧化鐵核心以及一層二氧化矽外殼，且該藥物是被包埋在該磁性氧化鐵核心中。

5. 如請求項 4 所述之藥槽室，其中該藥物是乙琥胺。

6. 如請求項 1 所述之藥槽室，其中該金屬是選自 Au、Ag、Pt 和 Ta 中。

7. 如請求項 1 所述之藥槽室，其中該藥物儲存槽包含兩層金屬層，且每一層金屬層都是被夾在藥物儲存空間中的兩層含有藥物的奈米顆粒層之間。

8. 一種製造一藥槽室的方法，包含：

提供一可撓式基板；

建構出一藥物儲存槽，其係利用在該可撓式基板上形成多個側壁以界定出一藥物儲存空間，其中該藥物儲存空間之至少一側並未被該多個側壁所密封；

電泳沉積一第一層含有藥物的奈米顆粒層在該藥物儲存空間內之該可撓式基板上；

濺鍍一層金屬層在該第一層含有藥物的奈米顆粒層上；及

電泳沉積一第二層含有藥物的奈米顆粒層在該金屬層上。

9. 如請求項 8 所述之方法，其中該電泳沉積是依如下步驟來實施：

提供一電泳沉積槽，其包含：

一膠體溶液，其中含有約 0.01-30%(重量%)之含有藥物的奈米顆粒，和

一對電極；

將該可撓式基板浸漬在該電泳沉積槽中的該膠體溶液內，其中該可撓式基板上已建構有上述的藥物儲存槽；和

施加約 1-50 伏特的電位到該對電極上約 1-30 分鐘或是直到該層含有藥物的奈米顆粒層的厚度已達至少 0.1 微米。

10. 如請求項 9 所述之方法，其中該膠體溶液是藉由將該含有藥物的奈米顆粒懸浮在一稀釋用介質中所製備而成的，該稀釋用介質是選自水、C<sub>1-6</sub> 醇類、二醇、甘油、二甲亞砷或其之組合中。



11. 如請求項 8 所述之方法，其中該電泳沉積槽中該對電極中的每一電極彼此間隔約 0.5 公分至約 5 公分的距離。

12. 如請求項 8 所述之方法，其中該電泳沉積步驟可在約 -10°C 至約 70°C 間的溫度下執行。

13. 如請求項 8 所述之方法，其中該金屬是選自 Au、Ag、Pt 和 Ta 中。

14. 如請求項 8 所述之方法，其中該些側壁是由一種選自以下之生物可相容材料製成，包括聚氯乙烯(PVC)、聚丙交酯(polylactide)、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯、聚醯亞胺、聚醯胺、聚乙二醇、聚己內酯多元醇(polycaprolactone, PCL)、聚甘醇(polycolide)、聚對二氧環己酮(polydioxanone)及其之衍生物和共聚物。

15. 如請求項 8 所述之方法，其中該可撓式基板是由一種選自以下的材料製成，包括：聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、聚對萘二甲酸乙二酯(PEN)、聚醯亞胺(PI)和聚芳基醚酮(polyaryletheretherketone, PEEK)。

16. 如請求項 8 所述之方法，其中每一該含有藥物的奈米顆粒包含一磁性氧化鐵核心以及一層二氧化矽外殼，且該藥物是被包埋在該磁性氧化鐵核心中。

17. 如請求項 8 所述之方法，其中該藥物是乙琥胺。

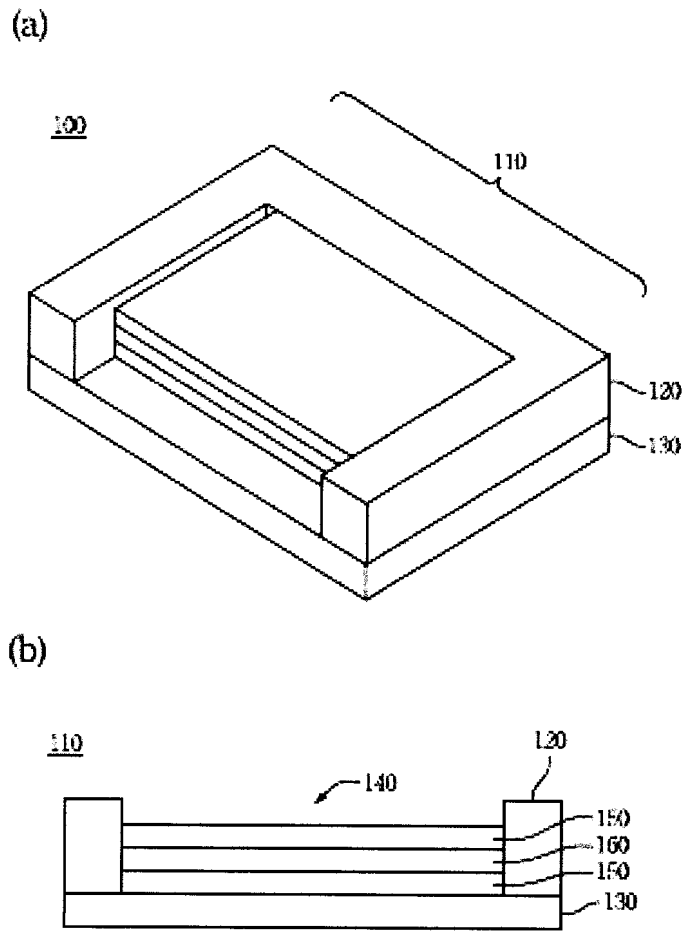
18. 一種可撓式藥物傳送晶片，包含：

兩個如請求項 1 所述之藥槽室，以頭-對-頭方式設置使得每一該藥槽室的該藥物儲存空間彼此連接而共同界定出一藥物釋放腔室，且該藥物釋放腔室有一側未被該些側壁所密封而成為受磁性誘導而釋出的藥物的出口。

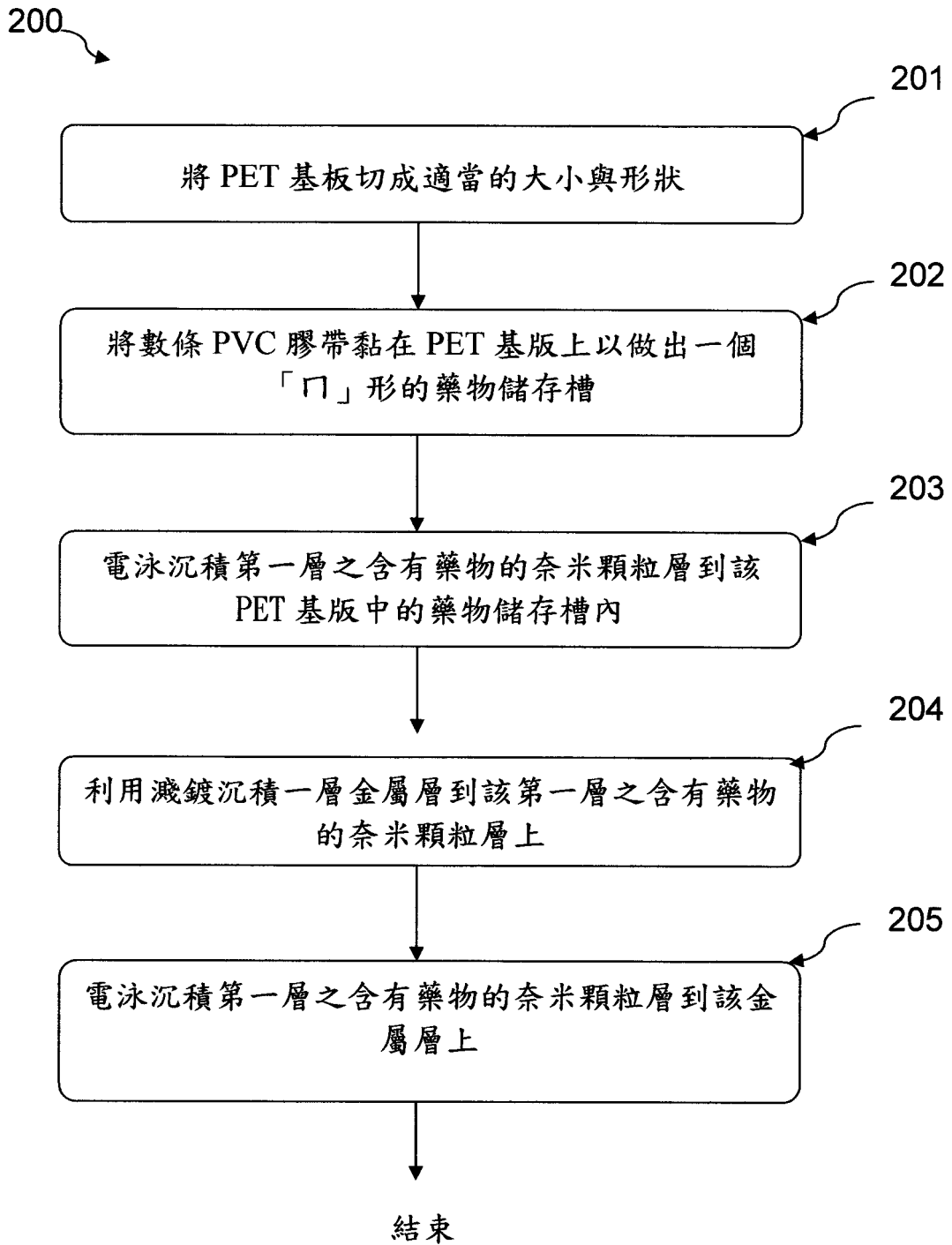
19. 如請求項 18 所述的可撓式藥物傳送晶片，其中包埋在每一該含有藥物的奈米顆粒中的藥物是利用施加一外部磁場來進行控制釋放，所施加的外部磁場功率在約 0.05 kA/m 至約 2.5 kA/m 間，時間持續約 10 秒至約 180 秒。

20. 如請求項 19 所述的可撓式藥物傳送晶片，其中該藥物是乙琥胺且該可撓式藥物傳送晶片的厚度不超過 0.5mm。

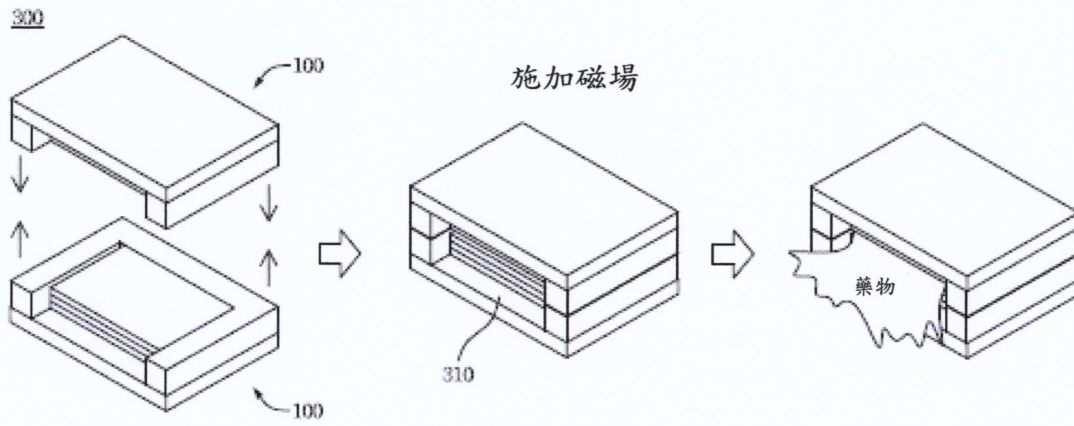
第 1 圖



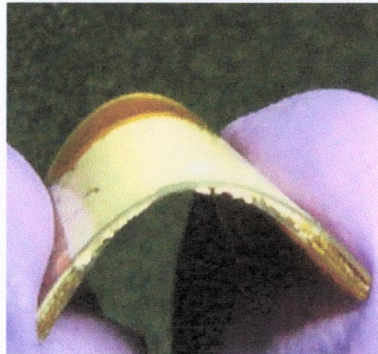
第 2 圖



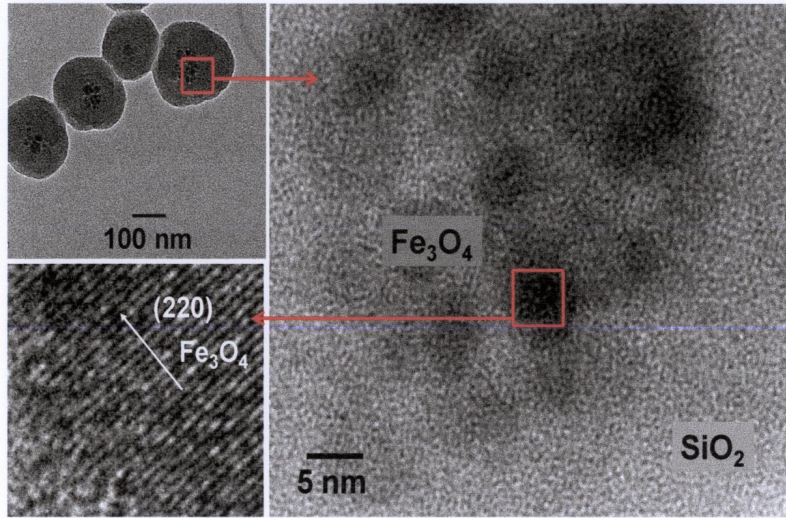
第 3(a)圖



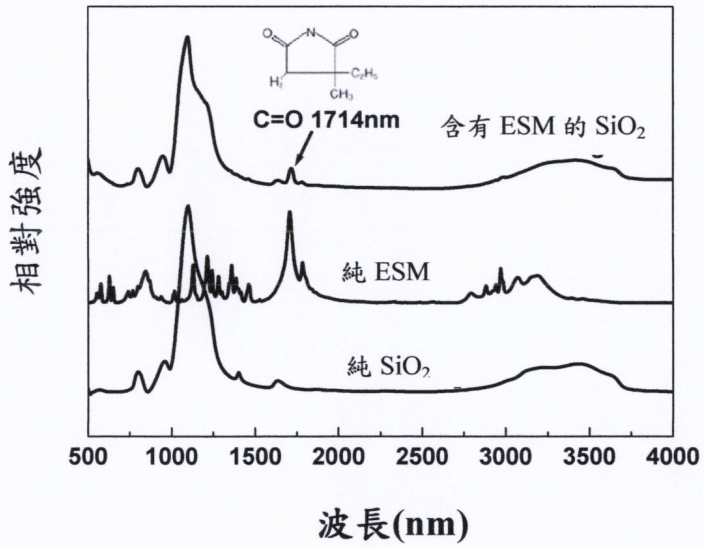
第 3(b)圖



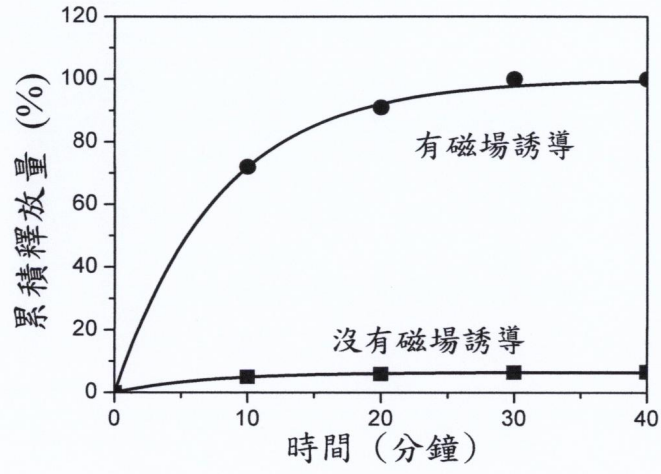
第 4 圖



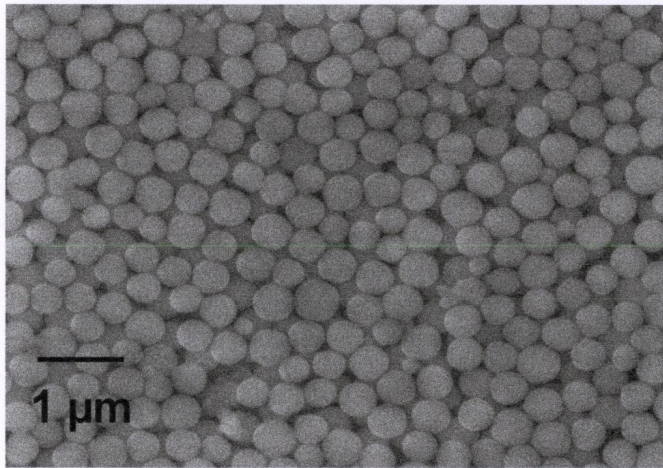
第 5 圖



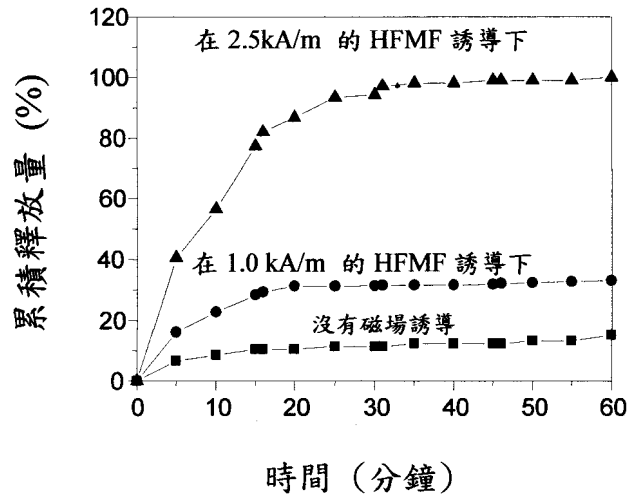
第 6 圖



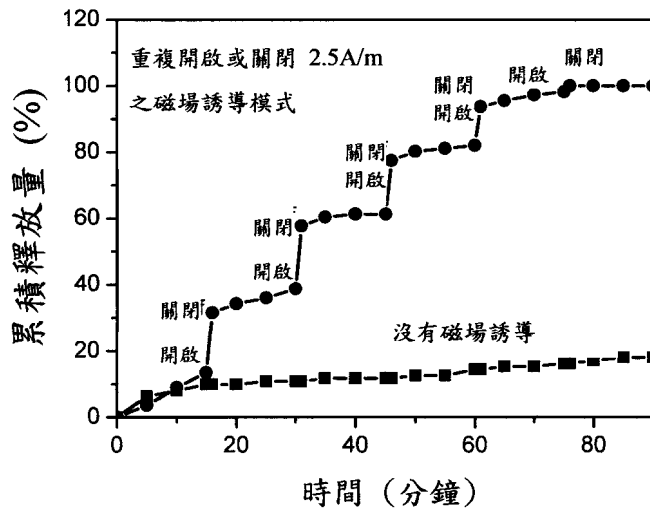
第 7 圖



第 8 圖

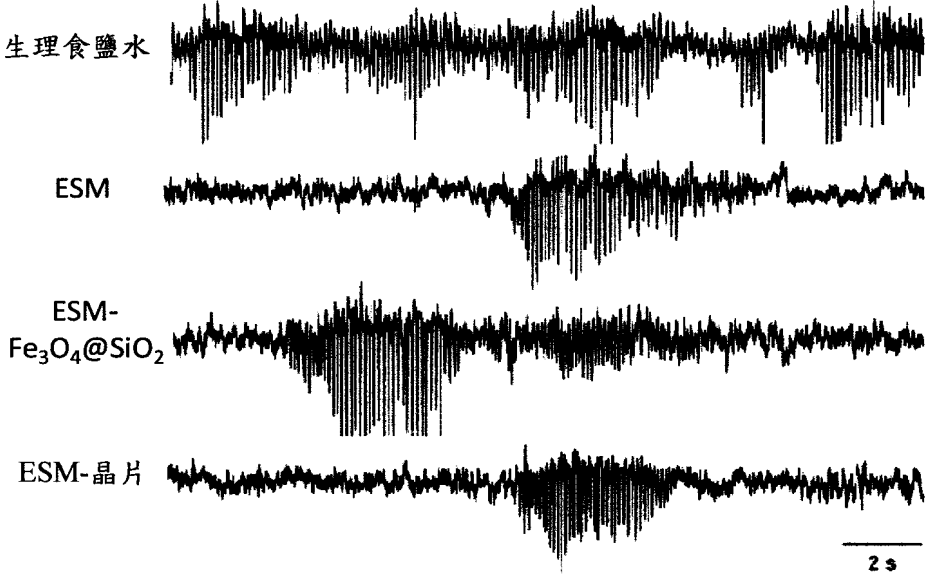


第 9 圖





第 10 圖



第 11 圖

