[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
B01J 13/04
B01J 13/20
A61K 9/50 A61K 51/12

# [12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191698.X

[45]授权公告日 2001 年 12 月 12 日

[11]授权公告号 CN 1075959C

[22]申请日 1995.1.20
[21]申请号 95191698.X
[30]优先权
[32]1994.1.21 [33]AU [31]54724/1994
[86]国际申请 PCT/AU95/00027 1995.1.20
[87]国际公布 WO95/19841 英 1995.7.27
[85]进入国家阶段日期 1996.8.20
[73]专利权人 瑟泰克斯医学有限公司
地址 澳大利亚新南威尔士
[72]发明人 布鲁斯·纳撒尼尔·格雷

[56]参考文献

| | | |
|---|---|---|
| EP3069638A1 | 1990. 5.23 | CO4B38/00 |
| US4290847A | 1981. 9.22 | G21B1/00 |
| US4340642A | 1982. 7.20 | B32B5/16 |

审查员 王长青

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 徐汝巽

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 放射性颗粒材料,其制备方法和用途

[57]摘要

由空心的或茶杯状的陶瓷微球组成的一种颗粒材料,其直径在 5～200 微米 。该材料可以包括放射 β 或 γ 辐射的放射性核元素,可以用在各种形式的癌症 和肿瘤的选择性内放射疗法(SIRT)中。

ISSN1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 由空心的或杯状的陶瓷微球构成的放射性颗粒材料，所说的微球包括放射β或γ辐射的放射性核元素，其直径在 5～200 微米范围内。

2. 根据权利要求 1 的材料，其中，所说的微球包括或由作为基体材料的氧化钇或其它含钇化合物组成，放射性核元素是钇－90。

3. 根据权利要求 2 的材料，其中，所说的微球的直径在 20～80 微米范围内。

4. 生产根据权利要求 1 的放射性颗粒材料的方法，包括下列步骤：（a）用合适的粘合剂形成粉末状基体材料的团聚体，（b）热喷射该团聚体使基体材料熔化并使粘合剂挥发，形成空心的或杯状的微球，（c）使熔化的空心的或杯状的微球固化，和（d）把空心的或杯状的微球暴露于中子束中使基体材料激活成为放射性核元素。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中，所说的粘合剂是聚乙烯醇。

6. 由空心的或杯状的陶瓷微球构成的放射性颗粒材料在制备用于人类或其它哺乳动物患者的放射性治疗的药物组合物中的用途，其中所述微球包括放射β或γ辐射的放射性核元素，其直径在 5－200 微米范围内。

7. 根据权利要求 6 的用途，其中，所说的微球包括或由作为基体材料的氧化钇或其它含钇化合物组成，放射性核元素是钇－90。

8. 根据权利要求 7 的用途，其中，所说的微球的直径在 20～80 微米范围内。

9. 根据权利要求 6 的用途，用于制备治疗患者体内癌症或肿瘤的药物组合物。

10. 根据权利要求 9 的用途，用于制备治疗患者的原发的或继发的肝癌的药物组合物。

# 说 明 书

## 放射性颗粒材料，其制备方法和用途

本发明涉及一种由空心的或杯状的小陶瓷颗粒（下文称为“微球”）构成的放射性颗粒材料，并涉及其生产方法和这种颗粒材料的使用方法。

在一个具体的方面，本发明涉及由一种放射材料组成或包括放射性材料的空心的或杯状的陶瓷微球，并涉及这些放射性微球在人类和其它哺乳动物中的癌症治疗方面的使用。在这方面，设计放射性微球使其给药到要治疗的器官的动脉血液供应中，从而使它们被捕获在目标器官的小的血液脉管中并对其放射。给药的另一种形式是直接把放射性微球注入到要治疗的肿瘤中。

因此，本发明的颗粒材料在各种形式的癌症和肿瘤的治疗方面都有应用，但尤其是应用在肝和脑的原发的和继发的癌症的治疗方面。但是，将会明白本发明并不局限于放射性材料的微球，还扩展到适合于用在这里所述的方法中的其它陶瓷材料的微球。

作为一种疗法，在对癌症患者定位供给放射性材料方面已经作了许多尝试。其中的一些尝试中，放射性材料被掺入到可以直接植入癌中的小颗粒、种子、线和类似的相关构型中。在其它的方法中，把放射性材料制成具有规则尺寸的微球，用于注入到目标器官的动脉血液供应中，该技术称为选择性内部放射疗法（SIRT）。SIRT的主要应用形式是其在治疗肝癌中的应用。

相对于传统的外部放射疗法，SIRT有许多潜在的优点。首先，放射优先释放在目标器官内的癌上。其次，放射以放射性核元素衰变的方式缓慢连续地进行。第三，通过用血管激活(vasoactive)物质（如血管紧张素－2）控制动脉血液供应，有可能使进入器官的癌变部分中的放射性微球的百分数增大（相对于健康的正常组织来说）。这样的效果是有选择性增大癌细胞的放射剂量而保持正常细胞的放射剂量在较低的水平。（Burton, M. A. *et al.*; Effect of Angiotensin-2 on blood flow in the transplanted sheep

aquamous cell carcinoma. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988, 24(8):1373-1376）。

当把微球或其它小颗粒引入到目标器官的动脉血液供应中时，希望使它们具有一定的尺寸、形状和密度，从而在目标器官内产生最理想的均匀分布。如果微球或小颗粒不均匀分布，并且作为绝对动脉血液流量的函数，那么，它们会在某些地方过量积聚，产生过度辐射的焦斑。已经表明，在引入到肝的动脉循环中时，直径为 25 - 50μm 的微球有最好的分布特性。(Meade, V. *et al.*; Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Europ. J. Cancer & Clin. Oncol.* 1987, 23:23-41)。

如果微球或小颗粒不含有足够的离子化的辐射，那么，为了对目标器官释放所要求的辐射剂量，就需要过量的微球或小颗粒。已经表明，如果把大量的微球引入到肝的动脉供应中，它们会积聚并堵塞通往肿瘤的小动脉，而不是均匀分布在肿瘤的毛细动脉或前毛细动脉中。因此，希望使用最小量的、会在肿瘤循环的脉管网络中均匀分布的微球。

类似地，如果微球或小颗粒太密实或太重，它们就不会在目标器官中均匀分布并会以过量的浓度积聚在肝中不含癌的部分中。已经表明，在注射到肝动脉中时，重的、密实的微球在肝的薄壁组织中分布较差。这又会减少到达目标器官中癌上的有效辐射，从而降低放射性微球杀死肿瘤细胞的能力。相反，比重为 2.0 数量级的较轻的微球在肝内分布很好(Burton, M. A. *et al.*; Selective International Radiation Therapy; Distribution of radiation in the liver. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989, 25:1487-1491)。

为了对癌的治疗成功地使用放射性微球，微球放射的辐射应该是高能量、小范围的。这可以保证微球放射的能量会被微球周围附近的组织吸收，而不被非辐射处理目标的组织吸收。有许多放射性核元素可以掺入可用作 SIRT 的微球中。虽然其它同位素（如碘）也可以使用，特别适合于用作这种处理的是钇和磷的不稳定同位素(Y-90)和(P-32)。钇-90 是钇-89 的不稳定同位素，把钇-89 放在中子束中即可制得。产生的钇-90 以半衰期为 64 小时进行衰减，而且发射出高能纯β 射线。

如果微球含有其它目标组织的辐射治疗中不希望存在的放射性物质，可能产生不想要的而且有害的辐射。因此，希望使微球只含有单一的、希望的放射性核元素。在这种治疗方式中，希望微球发射高能量、短穿透力的β射线，使辐射作用限制在微球附近。为此，钇-90 是优选的放射性核元素，虽然其它放射性核元素（如 P-32）也是合适的。

因此，用于这种治疗方式的理想的微球将仅含有氧化钇、相对于纯氧化钇有较低的密度、尺寸在 20 － 80 微米范围内、并且是稳定的，在引入到人体内或其它哺乳动物患者体内时，不会有材料从微球中渗出。

在含钇-90 的微球的早期临床使用中，钇被引入到形成微球的聚合物基质中。这些微球具有合适的密度，以保证在肝中的良好分布特性，但是，有几个例子中，钇-90 从微球中渗出并产生了对其它组织的不适当的辐射。

在克服渗出问题的一个尝试中，已经发展了一种由生物相容性玻璃构成的放射性微球，该玻璃中含有分布在该玻璃中的可发射β 或γ 辐射的放射性同位素，如钇-90(国际申请公布 No. WO 86/03124)。这些微球是固体玻璃并含有钇-89，把该微球放在中子束中可以把钇-89 激活成为放射性核元素钇-90 。这些玻璃微球有几个缺点，包括具有比希望的比重高的比重、含有在中子束中可以激活成为不希望存在的放射性核元素的其它元素，如氧化铝和氧化硅，为了对目标组织释放要求量的辐射，需要大量的微球。

在固体玻璃放射性微球的使用方面，还有几个临床研究报告。在一个报告中，处理了十个患有原发性肝纤维癌的患者，但是没有患者有明显的或局部的反应(Shepherd, F. *et al.*, *Cancer*, Nov. 1, 1992, Vol. 70, No.9,pp2250-2254)。

为了克服渗出问题的另外一个进展是轻质聚合物离子交换微球的生产，这种微球在注射进入身体时不会渗出其含钇量。使用这些微球，对于患有继发肝癌的患者，在把微球注入肝动脉中时，可以获得较高的目标反应率(Gray, B.N. *et al.*. Regression of liver metastases following treatment with Yttrium-90 microspheres. *Aust. N.Z. J.Surg.* 1992, 62:105-110)。这样的聚合物离子交换微球的一个缺点是钇-90 放射性核元素必须在钇-89 的稳定同位素经过中子激活之后加入到微球中。这要求专门的

设备，并且对制造者有潜在的危害。此外，聚合物微球只含有低百分数的钇。

用 Gray 等人描述的技术，对继发肝癌患者的其它临床研究表明，使用低密度含钇-90 微球有非常高的反应率。在对转移性肝癌患者的一个研究中，大多数患者得益于用具有合适物理特性的放射性微球的治疗，尤其是在与向肝动脉循环中灌注细胞毒性药物结合使用时(Gray, B.N. et al., Supra)。

一方面，本发明提供了一种由直径在 5 ~ 200 微米范围内的空心的或杯状的陶瓷微球构成的颗粒材料。

另一方面，本发明提供了一种生产上述颗粒材料的方法，包括以下步骤：(a) 用合适的粘合剂形成粉末状陶瓷基材料的团聚体，(b) 加热该团聚体使基体材料熔化并使粘合剂挥发，形成空心的或杯状的微球，(c) 使熔化的空心的或杯状的微球固化。

优选的是，生产该颗粒材料的方法包括以下步骤：(i) 研磨或用其它方法使陶瓷基材料成为细粉，(ii) 用合适的粘合剂与该基体材料混合形成泥浆，(iii) 为了形成与粘合剂粘合的基体材料的团聚体，把泥浆喷雾干燥，(iv) 热喷射该喷雾干燥的团聚体使基体材料熔化并使粘合剂挥发，从而导致熔融的基体材料的膨胀，以便形成空心的或杯状的微球，(v) 固化熔融的空心的或杯状的微球，例如在水等冷却介质中进行收集。然后根据尺寸和密度对微球进行分类以便获得直径在 5 ~ 200 微米范围内的微球。

该微球可以包括或由任何合适的陶瓷基材料或基体材料的组合组成，包括，例如，氧化钇、氧化铝、氧化锆或氧化硅及其组合。合适的组合包括，例如，在国际专利公开(International Patent Publication ) No. WO 86/03124 中提出的生物相容性玻璃材料，该专利引入本文作为参考。除了上述的氧化物以外，其它含有适合形成本发明的颗粒材料的钇、铝、锆或氧化硅的化合物也可以用作基体材料。

在本发明的一个特别优选的实施例中，微球由作为其基体材料组分的氧化钇或另一种含钇化合物或钇盐构成。通过暴露于中子束中使基体材料激活成为放射性核元素钇-90，可以为这些优选的微球提供放射性。此外，这

些优选的微球不会渗出其组成中的基体材料，并且是生物相容性的。

本发明进一步扩展到由空心的或杯状的陶瓷微球构成的放射性颗粒材料，所说的微球包括放射β或γ辐射的放射性核元素，其直径在5～200微米范围内。

优选的是，放射β辐射的放射性核元素是钇-90。

本发明还提供了人或其它哺乳动物患者的一种放射性疗法，包括向患者引入上述的放射性颗粒材料。

另一个方面，本发明还扩展到上述的放射性颗粒材料在人或其它哺乳动物患者的放射性疗法中的使用。

为了克服放射性核元素从陶瓷微球中渗出的问题，在维持微球具有低密度的同时，本发明提供了具有改进特性的微球，这是由于该微球是空心的或杯状的。可以使这些微球具有一定的尺寸、形状和密度，从而使其在引入到要治疗的目标器官的动脉供应中时，具有改进的分布特性。此外，由于它们完全由氧化钇组成，每一个微球可以释放出比现有技术的微球更高的离子化的辐射量。这又意味着，为了释放相同的辐射剂量，可以向目标器官引入较少的微球。在另一个改进中，由于微球的组成可以是纯氧化钇，从而可以避免由微球中不想要的放射性核元素放射的不想要的离子化辐射。在另一个改进中，微球可以在制造后进行中子激活，从而改进了制造过程。

在以下的详细描述中，特别地针对根据本发明的空心的或杯状的氧化钇微球的生产和使用。但是，可以理解，该描述还可以应用于如上所述的其它合适的陶瓷基材料的类似的微球的生产。

在根据本发明的空心的或杯状的微球的生产中，用合适的粘合剂形成粉末状陶瓷基材料的团聚体或聚集体。粘合剂的目的是提供足够的粘合质量和粘合强度使团聚体稳定，优选的是大致为球形。团聚体的最大颗粒尺寸一般约为75微米，典型的是在5～50微米范围内。颗粒尺寸应该尽可能均一，以便在后续加工中得到最好的结果。优选的是，使用喷雾干燥技术将细粉末状陶瓷基材料（例如，约0.1到几个微米的粉末）聚集形成团聚体，其中，细粉末与合适的粘合剂和液体混合形成泥浆。然后把该泥浆用泵送

到雾化器中，在雾化器中分裂成大量的小液滴并用热空气干燥产生团聚体，一般是大致球形的。

然后把团聚体加热使基体材料熔化，优选的是使用加热过程或等离子喷射（例如，使用直流等离子喷射），其中，可以达到约 17000 ℃的高温，以保证陶瓷基材料的完全熔化和粘合剂材料的蒸发或挥发。在等离子喷射中，用载气（如氩气）把团聚体引入到用高温等离子体（如等离子体形式的氩气、氦气、氢气或氮气及其混合物）的等离子火焰中。陶瓷基材料变成熔体，然后加速到高速，然后快速固化，例如在水中收集。在等离子喷射过程中，由于在熔体材料内包裹了大的气泡，形成了空心的或杯状的颗粒。

在固化后，可以在中子束中辐射由含钇化合物构成的或含有含钇化合物（例如氧化钇）的微球，从而形成适合用于患者的放射性同位素钇-90 。

在生产过程中，某些微球不形成空心球，但是取杯状构型。杯状颗粒具有空心微球相似的尺寸。这些杯状颗粒的存在不会明显改变所生产的微球的特性，空心的和杯状的微球的混合物可以用来向患者给药。因此，本发明还包括具有类似于空心微球的尺寸分布的杯状微球的生产。此外，某些微球可能只含有一个空心的气孔或孔隙，而其它的可能含有一个以上的空心的气孔或孔隙。在这些空心的微球中存在的一个以上的气孔不会明显改变微球的特性，因此，这里所用的术语“空心微球”将被理解为包括只有一个空心气孔或孔隙的微球和有一个以上的空心气孔或孔隙的微球。

热喷射技术产生具有可变尺寸范围的微球。通过筛分法，或使用其它以尺寸为基准对小颗粒进行分类的技术，可以把要求尺寸为 5 ~ 200 微米的微球分离出来。类似地，使用以密度为基准分离颗粒的传统技术，可以把微球分成相似密度的料。

在喷雾干燥过程中，可以用于粘合粉末状基体材料的合适的粘合剂材料的一个实例是聚乙烯醇。可以理解的是，其它粘合剂材料也可以用于粘合喷雾干燥的基体材料。所使用的粘合剂材料的量可以根据要求而变化。但是，粘合剂材料的典型用量在 0.5 ~ 8wt%之间，以粉末状陶瓷基体材料的干重为基。

优选的是通过以下工艺生产氧化钇微球，首先把氧化钇基体材料研磨成细粉，例如磨到直径最大为几个微米，然后喷雾干燥粉料的泥浆形成基体材料的团聚体。泥浆内含有一种粘合剂材料，使得在喂入喷雾干燥设备时可以形成团聚体。然后可以把喷雾干燥后的团聚体喂入高温喷嘴（如直流等离子喷嘴）中，使喷雾干燥后的颗粒熔化。在熔化氧化钇的过程中，喷雾干燥过程中在泥浆中使用的粘合剂材料在高温喷射中气化，并使微球膨胀成为空心的或杯状的颗粒。然后固化该颗粒，优选的是在水等冷却介质中收集。

在本发明的一个优选的实施例中，提供了一种方法，通过该方法，高温喷射氧化钇以便形成具有要求形状和密度的空心的或杯状的微球，用于治疗各种形式的癌症和肿瘤，尤其是肝癌和脑癌。这些微球由纯氧化钇组成，具有直径为 20 - 80 微米的优选的尺寸范围。把空心的或杯状的氧化钇微球放在中子束中使氧化钇激活成为不稳定的同位素钇-90，然后该放射性微球可以用于治疗上述的癌症和/或肿瘤。

控制形成空心的或杯状的氧化钇微球的方法不局限于氧化钇，已经表明也可以形成其它类似的可以通过高温喷射法熔融和固化的陶瓷材料的微球，其中，氧化铝、氧化锆、氧化硅是一些实例。

在这个说明书和随后的权利要求书中，除非上下文有另外的要求，词“comprise”，及其变化如“comprises”或“comprising”是指包含指明的整体或整体组，但不排除任何其它的整体或整体组。

本发明的其它特点在下列实施例中更详细地描述。但是，应该理解，这个详细的描述只是为了举例说明本发明，对上面提出的本发明的概括描述没有任何限制。

实施例 1

在本发明的一个有代表性的实验中，在碾磨机中用氧化锆颗粒把 99.99%的纯氧化钇破碎 11 小时，产生直径约为 1 微米的氧化钇细粉。干燥该细粉并与作为粘合剂的聚乙烯醇混合形成泥浆。把该泥浆喂入喷雾干燥

器中，产生直径约为 30 ~ 70 微米的干燥颗粒，通过筛分，使喷雾干燥后的加粘合剂的氧化钇颗粒的原始尺寸为 36 ~ 53 微米，然后喂入直流等离子喷嘴中。在这个有代表性的生产配料中，使用一种 Plasmadyne SG-100 喷嘴，用氩气作为载气，用氩气/氮气气流作为弧光气体，在下列条件下进行：

弧光气体流量：

| | |
|---|---|
| 氩气(L/min) | 40 |
| 氮气(L/min) | 4 |
| 电流（安培） | 900 |
| 电压（伏特） | 44.4 |
| 载气 | 氩气 |

已经确定上述条件是生产尺寸范围为 20 ~ 80 微米的空心氧化钇微球的最佳火焰条件和氧化钇粉末条件。也可以使用具有不同电流电压比的各种其它等离子体火焰条件。然后通过筛分和密度分离相结合的方法分离这样形成的空心微球，得到用于人或其它哺乳动物所要求的尺寸范围。

把该微球放在中子束中得到放射β 辐射的放射性核元素钇-90 。

实施例 2

上面已经描述了选择性内放射疗法(SIRT)技术。它包括暴露肝动脉循环的剖腹手术，或通过股动脉、臂动脉或者其它合适的动脉向肝动脉插入导管。随后可以通过向肝动脉输入血管紧张素-2 更换流入肝部的转移性肿瘤部分的动脉血液，并远离正常的薄壁组织。随后通过向动脉循环中引入含钇-90 的微球（根据实施例 1 生产的）使其存留在肿瘤的微循环中。反复注入微球直至在正常的肝薄壁组织中达到需要的辐射水平。借助于实例，可以释放对于正常的肝产生推断的辐射剂量约为 80Gy 的钇-90 放射性的量。因为来自 SIRT 的辐射是以一系列离散的点源释放的，所以 80Gy 的剂量是平均剂量，许多正常的肝薄壁组织细胞接收的剂量远小于该剂量。

通过目标参数，包括肿瘤体积的减小和血浆癌胚抗原(CEA)的系列评

价，进行肿瘤反应的测量，是可以接受的改变肿瘤生理行为的治疗能力的指数。

实施例 3

用作原料的氧化钇($Y_2O_3$)是带棱角的颗粒，尺寸范围约为 5 ~ 10 微米(Aldrich Chemical Co. Ltd.)，经过湿法研磨使用于随后的喷雾干燥的粉料的颗粒尺寸减小到<1 微米。在1升的聚乙烯容器中放入 1kg 研磨介质（从 Commercial Minerals Ltd.购得的 1mm 直径的氧化钇稳定氧化锆球）和最多 100g 的粉料。加入足够的乙醇使其充满到容器中粉料和研磨介质上约 4mm 处。研磨该粉料（约 11 小时）直到大多数颗粒的尺寸小于 1 微米（用扫描电子显微镜(SEM)观察）。

研磨后，用 0.4mm 的筛子把研磨介质从粉料中分离出来。用蒸馏水洗掉任何存留的粉料。然后用布氏(Buchner)漏斗和 Whatman 滤纸 No.542 进行真空抽滤。再用蒸馏水洗涤粉料，并储存泥浆，用于喷雾干燥。

加入聚乙烯醇（PVA）作为粘合剂，浓度为 8wt%，用一个 Niro Rotary Atomiser, Denmark 喷雾干燥浓度为 38wt%的泥浆。通过控制进浆速度和雾化盘的旋转速度及直径，可以控制喷雾干燥器生产的团聚体的尺寸。用热电偶监测进气温度(290-300 ℃)和排气温度(100 ℃)。

在等离子喷射之前，用 38μm 的筛子筛分团聚体，除去细粉，用 100μm 的筛子筛分除去粗颗粒。

然后用亚音速（大气内的）直流等离子火焰(Plasmadyne SG-100, 40kW, 900A)对喷雾干燥后的粉料团聚体进行等离子喷射。等离子气体是 Ar(44l/min)和 He(4l/min)。使用一个 Metco Powder Feed Unit Type 4MP Model 851 用氩气作为载气，把喷雾干燥后的团聚体喂入等离子火焰。在大多数情况下，团聚体喂入火焰的流量为 4 ~ 6g/min 。把等离子喷射后的材料引入装在不锈钢容器中的蒸馏水中进行收集。水面离火焰头部 300mm 。喷射后，倒出水并干燥该材料。

在用扫描电子显微镜观察等离子喷射的钇材料的表面形貌和内部结构

时，观察到完全球形化的 $Y_2O_3$ 颗粒一般具有光滑的表面形貌。从内部来讲，在大多数等离子喷射的材料中观察到了气孔。而气孔率的分布和数量是变化的，大多数 $Y_2O_3$ 颗粒含有单一的球形内部气孔或孔隙。为了研究气孔尺寸和颗粒尺寸之间的关系，把制备好的等离子喷射氧化钇材料筛分成不同的尺寸范围，并用比重瓶测定每个尺寸范围的密度。结果表示于下表，结果表明，测得的密度随颗粒尺寸增大而降低，表明颗粒内气孔的相对尺寸随颗粒尺寸增大而增大。

| 颗粒尺寸范围 (μm) | 实测密度 ($kgm^{-3}$) |
|---|---|
| <20 | 4.74 |
| 20-38 | 4.35 |
| 38-45 | 3.40 |
| 45-53 | 2.77 |
| 53-71 | 2.50 |

如以上实施例 1 所述，然后可以把等离子喷射的氧化钇材料放在中子束中 以便产生放射β 辐射的放射性颗粒。