



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102671219 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201110058659. 9

(22) 申请日 2011. 03. 11

(73) 专利权人 成都云克药业有限责任公司

地址 610041 四川省成都市一环路南三段
28 号科技楼 A 座

(72) 发明人 邓启民 尹帮顺 程作用 李明起
李茂良 潘俊男 王翰

(74) 专利代理机构 四川力久律师事务所 51221

代理人 王芸 曹晋玲

(51) Int. Cl.

A61K 51/12(2006. 01)

A61K 51/06(2006. 01)

A61K 103/00(2006. 01)

A61K 103/32(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5011677 A, 1991. 04. 30,

US 2007253898 A1, 2007. 11. 01,

CN 1798580 A, 2006. 07. 05,

赵明强.《化学连接方法制备¹²⁵I 树脂微球的研究》.《中国原子能科学研究院年报》.2008,

审查员 吴铁生

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

一种放射性阴离子树脂微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种放射性阴离子树脂微球及其制备方法，属于医药技术领域。本发明的放射性阴离子树脂微球是以沉淀形式将阳离子放射性核素固化在直径为 5 μm ~ 200 μm、交联度为 1% ~ 20% 的阴离子树脂内部形成的放射性微球，其制备方法包括将非放射性阴离子沉淀剂交换至阴离子树脂内部；将所得阴离子树脂加入含有阳离子放射性核素的溶液中，使溶液中的阳离子放射性核素与吸附在树脂内部的阴离子沉淀剂反应形成沉淀，将放射性核素固化在树脂内部，制备成放射性阴离子树脂微球。本发明提供的放射性阴离子树脂微球，具有放射性核素释放率低安全性高、制备工艺简单等特点。本发明的放射性阴离子树脂微球可以用于治疗肝癌、肺癌、舌癌等恶性肿瘤。

1. 一种放射性阴离子树脂微球,其特征在于:其包括直径为 $5\text{ }\mu\text{m} \sim 200\text{ }\mu\text{m}$ 、交联度为1%~20%的阴离子树脂,及以沉淀形式固化于所述阴离子树脂内部的放射性核素;

所述放射性阴离子树脂微球是将非放射性的阴离子交换至阴离子树脂内部,然后再加入放射性的阳离子金属核素溶液,溶液中的放射性阳离子金属核素与树脂内部的非放射性阴离子反应生成沉淀,得到的放射性阴离子树脂微球;

所述阴离子树脂为强碱性阴离子树脂或弱碱性阴离子树脂,树脂使用前转换为OH或Cl型阴离子树脂。

2. 根据权利要求1所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:所述阴离子树脂为直径为 $10\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ 、交联度为4%~10%的阴离子树脂。

3. 根据权利要求1所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:以沉淀形式固化于阴离子树脂内部的放射性核素由阳离子放射性核素Y-90、Sr-89或Lu-177的阳离子与非放射性阴离子 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 、 OH^- 、 SO_4^{2-} 、 MoO_4^{2-} 、 WO_4^{2-} 或 CO_3^{2-} 反应形成的。

4. 根据权利要求3所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:以沉淀形式固化于阴离子树脂内部的放射性核素,由阳离子放射性核素Y-90或Lu-177与阴离子 OH^- 反应形成的。

5. 根据权利要求1所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度为 $370\text{MBq} \sim 37\text{GBq}$,非放射性阴离子与阳离子放射性核素的摩尔比为 $10^2 \sim 10^5:1$ 。

6. 根据权利要求5所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:所述阳离子放射性核素为Y-90或Lu-177,每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度为 $370\text{MBq} \sim 37\text{GBq}$ 。

7. 根据权利要求5所述的放射性阴离子树脂微球,其特征在于:所述阳离子放射性核素为Sr-89,每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度为 $370\text{MBq} \sim 14\text{GBq}$ 。

8. 权利要求1-3、5-7任意一项所述放射性阴离子树脂微球的一种制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 将阴离子树脂转型为OH或Cl型阴离子树脂;

(2) 将步骤(1)所得阴离子树脂在含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液中反应 $10\text{min} \sim 4\text{h}$,反应温度为 $15^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$,将能与阳离子放射性核素发生沉淀反应的非放射性阴离子 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{M}_o\text{O}_4^{2-}$ 、 OH^- 、 WO_4^{2-} 或 CO_3^{2-} 交换至步骤(1)得到的阴离子树脂内部;

(3) 将步骤(2)所得阴离子树脂加入到pH值为 $1 \sim 6$ 的含有阳离子放射性核素的溶液中,于 $15^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 温度下反应 $10\text{min} \sim 6\text{h}$,使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀,将阳离子放射性核素固化于树脂内部,制备成放射性阴离子树脂微球;

所述非放射性阴离子沉淀剂为可溶性的磷酸盐、磷酸一氢盐、碳酸盐、草酸盐、硫酸盐、钨酸盐、碱金属氢氧化物或氨水。

9. 根据权利要求8所述的放射性阴离子树脂微球制备方法,其特征在于:步骤(1)中所述阴离子树脂为强碱性阴离子树脂,转型为OH型强碱性阴离子树脂,步骤(2)中所述含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液的pH值为 $3 \sim 12$ 。

10. 根据权利要求8所述的放射性阴离子树脂微球制备方法,其特征在于:步骤(1)中

所述阴离子树脂为弱碱性阴离子树脂,转型为 C1 型弱碱性阴离子树脂,步骤(2)中所述含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液的 pH 值为 1 ~ 6。

11. 根据权利要求 8 所述的放射性阴离子树脂微球制备方法,其特征在于 :所述非放射性阴离子沉淀剂为磷酸盐或钨酸盐。

12. 根据权利要求 11 所述的放射性阴离子树脂微球制备方法,其特征在于 :所述非放射性阴离子沉淀剂为磷酸盐。

13. 权利要求 4 所述放射性阴离子树脂微球的一种制备方法,其特征在于包括以下步骤 :

(1) 将阴离子树脂转型为 OH 型阴离子树脂 ;

(2) 将步骤(1)所得阴离子树脂加入到 pH 值为 1 ~ 6 的含有阳离子放射性核素的溶液中,于 15℃ ~ 60℃ 温度下反应 10min ~ 6h,使溶液中的阳离子放射性核素与阴离子树脂中的 OH⁻ 反应形成沉淀,将放射性核素沉淀于树脂内部,制备成放射性阴离子树脂微球。

一种放射性阴离子树脂微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明公开了一种放射性树脂微球及其制备方法,具体涉及一种含有放射性核素Y-90、Sr-89或Lu-177的阴离子树脂微球及其制备方法。本发明的放射性阴离子树脂微球主要用于肝癌、肺癌、舌癌等恶性肿瘤的内放射介入治疗。

背景技术

[0002] 恶性肿瘤是人类健康的头号杀手,例如肝癌,不仅发病率高,而且凶险难治,死亡率高。恶性肿瘤靠单一治疗手段难以达到理想效果,往往需要采用多学科的综合治疗,如采用外科手术、化疗、放疗等手段。其中放射性治疗主要是利用放射性核素发出的射线和电离辐射,以抑制和破坏肿瘤细胞、达到治疗目的。

[0003] 恶性肿瘤的放射治疗法可分为放射性外照射治疗法和放射性内照射治疗法。放射性外照射是指将放射源与病人身体保持一定距离进行照射,射线从病人体表穿透进人体内一定深度,达到治疗肿瘤的目的,这种照射在杀死肿瘤细胞的同时,对正常组织的损伤也很大;放射性内照射治疗法(SIRT)是将含有放射性同位素的药物注入体内或者将器械贴近或插入到靶组织进行放射治疗,放射性物质是被有选择性地输送到肿瘤组织中,对肿瘤组织的辐射剂量很大,而周围组织中进入的放射性物质的量很少,对正常组织的损害很小。

[0004] SIRT根据方法不同可分为普通放射性核素治疗、放射性核素靶向治疗与放射性核素介入治疗。其中放射性介入治疗包括放射性核素腔内介入治疗、放射性核素组织间植入治疗及动脉血管内灌注治疗等,这种方法几乎可以针对所有的实体瘤,放射性核素直接植入肿瘤部位,射线近距离的杀死肿瘤细胞,对正常细胞的损害小,是放射性内照射技术中一种非常有临床价值的技术。根据不同的载体,放射性核素介入治疗可以分为放射性支架、放射性籽源和放射性微球及其他可以直接植入到肿瘤组织中的形态。其中,放射性微球是将释放 β^- 或低能 γ 射线的适合于治疗的放射性核素与玻璃、树脂等基体制成的直径为 $5\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ 的微球。目前已发现的适合于制备放射性微球的核素有Y-90、P-32、I-125、I-131、Ho-166、Re-188和Sr-89等(见表1)。其中,Y-90($T_{1/2} = 64\text{h}$, β^- 能量 2.27MeV)、 ^{32}P ($T_{1/2} = 343.2\text{h}$, β^- 能量 1.71MeV)和 ^{89}Sr ($T_{1/2} = 12144\text{h}$, β^- 能量 2.40MeV)为纯 β^- 发射放射性核素,由于具有较适合于治疗的半衰期和能量,是临床常用的治疗核素。

[0005] 表1适合治疗和显像的放射性核素

[0006]

核素	半衰期/h	衰变类型	平均射程/mm	用途
^{90}Y	64.08h	β^-	3.78	治疗
^{32}P	343.2	β^-	4.00	治疗
^{125}I	1443.4	γ 、EC	<0.02	治疗
^{131}I	192.96	γ 、 β^-	0.36	治疗、显像
^{89}Sr	12144.4	β^-	2.40	治疗
^{186}Re	90.64	γ 、 β^-	0.98	治疗、显像
^{188}Re	16.98	γ 、 β^-	2.91	治疗、显像
^{177}Lu	161.04	γ 、 β^- 、EC	0.22	治疗、显像
^{166}Ho	26.8	γ 、 β^- 、EC	2.43	治疗、显像

¹⁵³ Sm	46.27	γ 、 β^-	0.50	治疗、显像
^{99m} Tc	6.02	γ 、IT/EC	-	显像
¹¹¹ In	67.31	γ 、EC	< 0.02	显像

[0007] 放射性微球尤其是 Y-90 放射性微球由于具有良好的疗效,在临幊上已经得到了广泛的应用,特别是在治疗肝癌方面,由于肝脏具有双重血供,肝癌血供 95%~99% 来自肝动脉;而正常肝组织血供 25%~30% 来自肝动脉,70%~75% 来自门静脉供血。当放射性微球通过肝动脉血管灌注到肝脏动脉后,大部分将聚集到肿瘤组织中,其他组织受到的辐射剂量很小,使肝脏肿瘤靶区受到高剂量照射,加之血管栓塞的双重作用而诱发肿瘤细胞死亡,因而放射性微球治疗是治疗肝癌的一个很有前途的方法。

[0008] Gray 等首次对 10 名患者的转移性肝肿瘤 (MCRC) 进行了 Y-90 树脂微球的栓塞治疗,发现其对超过 80% 的患者效果明显,其中 50% 以上的癌胚抗原水平 (CEA) 有了明显的降低。1994 年, Andrews 等报道了对 17 例 MCRC 患者进行从 50Gy 到 150Gy 的不同剂量的 SIRT 的治疗。经 CT 成像发现其中 60% 的患者肿瘤稳定甚至缩小,只有 17% 的患者出现了胃肠道溃疡的副反应。在 2000 年 Gray 等对 71 例 MCRC 患者进行了 Y-90 树脂的 SIRT 治疗,发现其中的 85% 病人出现了不同程度的良性反应。2002 年, Wong 等报告了对 8 例 MCRC 患者进行的 Y-90 玻璃微球治疗,发现 75% 的患者的 CEA 水平都有所降低。2002 年, Herba 和 Thirlwell 对 37 例转移肝肿瘤进行了研究,其中对 33 例 MCRC 患者进行了 SIRT 法的 Y-90 玻璃微球的治疗。全肝的吸收剂量从 50Gy 到 150Gy。通过后续的 CT 成像发现 15 例 (41%) 患者肿瘤有了明显的缩小。2004 年, Carr 等报道了 65 例不能手术切除的肝癌患者进行 Y-90 玻璃微球栓塞的治疗结果。使用 PCTF 手段对病人注入了平均 134Gy 的剂量。其中 25 名 (38.4%) 病人经 CT 观察显示效果为部分缓解。平均生存期为 649d, 比历史对照为 244d 有了明显的延长。Lau 等在 2001 年进一步完善了他们的研究,研究包括 82 例病例,发现了在低的 AFP 水平和较高的 T/N 比情况下,病例的生存期可以明显的延长,即使是大肿瘤及术后复发,这种治疗也是有效的。

[0009] 放射性微球不仅对肝癌有较好的疗效,对于其它血管丰富的肿瘤来说是可以通过灌注将放射性微球导入肿瘤部位用来治疗的。Lewandowski 等报道了 11 例神经内分泌肿瘤患者的 Y-90 玻璃微球治疗,并且取得了良好的效果。2006 年, Kennedy 等对神经内分泌肿瘤患者 Y-90 树脂微球的 SIRT 法的治疗情况进行了研究,其中 89% 的患者的症状缓解。最近的一项研究报告了 Y-90 玻璃微球的 SIRT 法对 27 例转移性乳腺癌患者的治疗情况,发现超过 90% 的患者的症状都明显改善,并且没有出现明显的毒副作用。Coldwell 等人对 44 例乳腺癌患者进行了微球的栓塞治疗,3 个月后 17% 患者肿瘤完全消失,58% 的患者肿瘤部分缓解,47% 的患者保持稳定。Coldwell 等报道了对 23 例胆囊癌病例的 SIRT 治疗,平均注射剂量为 1.5GBq, 肿瘤的平均吸收剂量为 150Gy。平均生存期达到了 14 个月。Tian 等报道用 ³²P-GMS 共 267 次直接注入脑瘤内,没有发生明显的副作用和并发症,6m~48m 的随访表明,104 人 (74.3%) 症状缓解,CT 扫描发现肿瘤缩小。王大章采用向口腔肿瘤内注入 ³²P-GMS 治疗口腔癌取得了一定进展。杨沛等人采用向子宫动脉中注射 ³²P-GMS 来治疗宫颈癌,效果显著。陈张琴等人报道了采用向支气管动脉内灌注放射性微球治疗晚期肺癌,其有效率达到了 83.3%。

[0010] 因此,迄今为止,现有技术已经证明了放射性微球在治疗实体肿瘤方面的有效性。放射性微球用于肿瘤的治疗时,只要选择适合于治疗的放射性核素并且制成放射性微球,

将含有一定量放射性核素的放射性微球（放射性核素的量由肿瘤的体积及其核素的半衰期等因素确定）通过灌注的方式到达肿瘤部位，就能够通过放射性核素发射 β 或低能 γ 射线对肿瘤进行杀伤而达到治疗的目的（一般用于肝癌的治疗，其剂量为 5Gy–25Gy，最高不能超过 30Gy）。然而，放射性微球在治疗肿瘤时必须保证放射性核素能稳定地保留在微球内部，不会或者极少量地从微球内部释放而进入血液中，如果过多的放射性核素从放射性微球内脱落进入人体血液中，将对人体产生危害。因此，控制放射性核素的释放率（释放率是指放射性微球注入到人体内或者在模拟人体血液的环境的溶液浸泡后，从放射性微球内部脱离而进入到微球外的放射性核素的量与放射性微球原有的放射性核素量的比值），以达到对肿瘤组织的有效杀伤，而尽量避免使正常组织受到影响。因此，放射性核素载体的选择也是肿瘤的内放射治疗剂研发的关键技术之一。迄今为止，玻璃微球、可生物降解放射性聚合物微球和树脂微球仍是制备放射性微球的主要载体。

[0011] 1991 年美国专利 US5011677 公开了 Y-90 玻璃微球的制备方法，将含有 Y-89 和其它玻璃原料的粉末混合，其中原料中的各组分的纯度高于 99.9%，然后将这些原料做成干粉混合物或湿混合物在 1,500°C ~ 1,600°C 的高温下置于铂金坩埚中熔化成玻璃质，再骤冷炸裂。通过碾磨筛选得到的粉末在火焰上烧制成球形，然后再将微球颗粒置于反应堆中，经过中子辐照后，玻璃原料中的 Y-89 转变为 Y-90。由于玻璃微球的化学性质较稳定，微球内各成份的结合较紧密，放射性核素的释放率较低（小于 1%），但是其密度较高 ($2.0\text{cm}^3/\text{g}$ ~ $2.7\text{cm}^3/\text{g}$)，只能用甘油导入至肿瘤部位。由于对制备玻璃原料的纯度要求较高，导致玻璃原料中可能含有的 Na 等杂质经过中子辐照后，产生释放 γ 射线的核素，而使患者遭受不必要的放射性损伤。此外，放射性玻璃微球必须用反应堆进行辐照，因此产品的生产必然受到反应堆的约束。加拿大 NORDION 公司生产的 TheraSphere® Y-90 玻璃微球成为两种上市的放射性微球之一，但是由于放射性玻璃微球需要用反应堆辐照及 Y-90 的半衰期较短，导致其市场应用受局限，只能在北美使用；此外，由于玻璃微球原料质量不稳定，辐照后可能产生 γ 射线，美国部分地区已经禁用此产品。

[0012] 可降解放射性微球是通过物理吸附或化学键合的形式将放射性核素结合在微球的表面或内部，能够用于可生物降解放射性聚合物微球的制备的材料包括一些直链高分子聚合物、明胶、蛋白等。可降解微球在体内形成的放射性栓塞在一段时间后能被人体吸收，因此，如果能够将这种微球应用于恶性肿瘤的栓塞治疗，将可以视病情来进行多次治疗。但是，由于蛋白等聚合物的耐辐照能力差，造成其稳定性差，放射性核素的释放率较高。目前此类微球仅仅停留在实验室研究阶段，没有临床应用的价值。

[0013] 放射性树脂微球是利用树脂为载体，将放射性核素通过离子交换、沉淀剂固化或树脂表面覆膜的方法，将放射性核素固定在树脂的内部。这种微球的优点是密度较小 ($0.5\text{cm}^3/\text{g}$ ~ $1.5\text{cm}^3/\text{g}$)，因此可以用生理盐水进行导入治疗，放射性微球能够更有效地到达肿瘤部位。此外，放射性树脂微球不需要反应堆辐照，可以在远离反应堆的地方进行制备，有利于产品的运输及应用，因此放射性树脂微球是放射性微球制备技术的主要发展方向。

[0014] 2007 年美国专利 US0253898 公开的专利采用阳离子树脂微球为载体制备 Y-90 树脂微球，澳大利亚 SIRTEX 公司采用这种技术生产了商品化 Sir-spheres® 树脂微球。这种树脂微球是采用阳离子树脂为吸附材料，将 Y-90 交换至阳离子树脂内部后，再加入沉淀

剂将树脂内的 Y-90 形成沉淀,从而达到 Y-90 固化的目的。但是这种方法制备的树脂微球 Y-90 的释放率较高(5%),可能对人体带来辐射损伤,目前Sir-spheres®树脂微球临床报道的副作用包括放射性肝炎可能与此有关。

[0015] 赵明强等人采用阴离子树脂为材料,将¹²⁵I 交换至树脂内部,再用包被的方法试图将¹²⁵I 固化在树脂内部(放射性树脂微球的制备研究,中国原子能科学研究院年报,2006)。这种方法无法使树脂微球能被均匀地包被而造成其释放率高,无法满足治疗的要求。而采用化学连接法,将¹²⁵I 与阴离子树脂连接的方法,其放射性核素的释放率高达 10%~30%。

[0016] 如上所述,玻璃微球和树脂微球仍是制备放射性微球的主要途径。但是由于玻璃微球密度高、原料纯度要求高、制备工艺较复杂和依赖反应堆等缺点,使得放射性玻璃微球的应用受限制。而树脂微球具有密度低,制备工艺简单等优点,但是现有的方法制备的微球放射性核素释放率较高,因此需要采用新的制备工艺以降低放射性树脂微球的释放率。

发明内容

[0017] 本发明的目的在于克服现有技术中的上述不足,提供一种放射性阴离子树脂微球及其制备方法。本发明制备的放射性阴离子树脂微球具有较低的放射性核素释放率,可用于肝癌、肺癌、舌癌等恶性肿瘤的内放射治疗。

[0018] 为了实现上述目的,本发明提供了以下技术方案:

[0019] 一种放射性阴离子树脂微球,包括直径为 5 μm ~ 200 μm、交联度为 1%~20% 的阴离子树脂,及以沉淀形式固化于所述阴离子树脂内部的放射性核素。

[0020] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阴离子树脂最好为直径为 10 μm ~ 100 μm、交联度为 4%~10% 的阴离子树脂。

[0021] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阴离子树脂可以为强碱性阴离子树脂,也可以为弱碱性阴离子树脂。

[0022] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述以沉淀形式固化于阴离子树脂内部的放射性核素是由阳离子放射性核素 Y-90、Sr-89 或 Lu-177 的阳离子与非放射性阴离子 PO₄³⁻、HPO₄²⁻、OH⁻、SO₄²⁻、MoO₄²⁻、WO₄²⁻ 或 CO₃²⁻ 反应形成的。

[0023] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阳离子放射性核素 Y-90、Sr-89 或 Lu-177 的阳离子可以为 Y³⁺、Sr²⁺ 或 Lu³⁺。

[0024] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述以沉淀形式固化于阴离子树脂内部的放射性核素是由阳离子放射性核素 Y-90 或 Lu-177 与阴离子 OH⁻ 反应形成的。

[0025] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阳离子放射性核素 Y-90 或 Lu-177 的阳离子可以为 Y³⁺ 或 Lu³⁺。

[0026] 上述放射性阴离子树脂微球中,每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度为 370MBq ~ 37GBq,所述非放射性阴离子与阳离子放射性核素的摩尔比为 10² ~ 10⁵ : 1。

[0027] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阳离子放射性核素为 Y-90 或 Lu-177,每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度优选为 370MBq ~ 37GBq。

[0028] 上述放射性阴离子树脂微球中,所述阳离子放射性核素为 Sr-89,每克阴离子树脂中负载的阳离子放射性核素的放射性活度为 370MBq ~ 14GBq。

[0029] 上述放射性阴离子树脂微球的一种制备方法,包括以下步骤:

[0030] (1) 将阴离子树脂转型为 OH 或 Cl 型阴离子树脂;

[0031] (2) 将步骤(1)所得阴离子树脂在含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液中反应 10min ~ 4h, 反应温度为 15°C ~ 60°C, 将能与阳离子放射性核素发生沉淀反应的非放射性阴离子 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 MoO_4^{2-} 、 OH^- 、 WO_4^{2-} 或 CO_3^{2-} 交换至步骤(1)得到的阴离子树脂内部;

[0032] (3) 将步骤(2)所得阴离子树脂加入到 pH 值为 1 ~ 6 的含有阳离子放射性核素的溶液中,于 15°C ~ 60°C 温度下反应 10min ~ 6h, 使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀, 制备成阴离子树脂微球;

[0033] 所述非放射性阴离子沉淀剂为可溶性的磷酸盐、磷酸一氢盐、碳酸盐、草酸盐、硫酸盐、钨酸盐、碱金属氢氧化物或氨水。

[0034] 上述放射性阴离子树脂微球制备方法中, 步骤(1)中所述阴离子树脂为强碱性阴离子树脂, 转型为 OH 型强碱性阴离子树脂时, 步骤(2)中所述含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液的 pH 值最好为 3 ~ 12。

[0035] 上述放射性阴离子树脂微球制备方法中, 步骤(1)中所述阴离子树脂为弱碱性阴离子树脂, 转型为 Cl 型弱碱性阴离子树脂时, 步骤(2)中所述含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液的 pH 值最好为 1 ~ 6。

[0036] 上述放射性阴离子树脂微球制备方法中, 所述非放射性阴离子沉淀剂优选磷酸盐或钨酸盐, 最优选磷酸盐。

[0037] 上述放射性阴离子树脂微球的另一种制备方法, 包括以下步骤:

[0038] (1) 将阴离子树脂转型为 OH 型阴离子树脂;

[0039] (2) 将步骤(1)所得阴离子树脂加入到 pH 值为 1 ~ 6 的含有阳离子放射性核素的溶液中,于 15°C ~ 60°C 温度下反应 10min ~ 6h, 使溶液中的阳离子放射性核素与阴离子树脂中的 OH^- 反应形成沉淀, 将放射性核素沉淀在树脂内部, 制备成阴离子树脂微球。

[0040] 该放射性阴离子树脂微球的另一种制备方法中, 步骤(1)中所述含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液的 pH 值最好为 3 ~ 12。

[0041] 树脂微球具有密度低, 制备工艺简单等优点, 迄今为止的现有技术已经证明了放射性树脂微球在治疗实体肿瘤方面的有效性。然而, 现有方法制备的微球释放率较高, 可能对人体产生危害。发明人经长期试验, 将阴离子树脂在含有非放射性阴离子沉淀剂的溶液中反应 10min ~ 4h, 反应温度为 15°C ~ 60°C, 将非放射性阴离子沉淀剂交换至阴离子树脂内部; 并将所得阴离子树脂加入到 pH 值为 1 ~ 6 的含有阳离子放射性核素的溶液中, 于 15°C ~ 60°C 温度下反应 10min ~ 6h, 使溶液中的阳离子放射性核素与吸附在树脂内部的阴离子沉淀剂反应形成沉淀, 将放射性核素沉淀在树脂内部, 制备出一种以沉淀形式将的阳离子放射性核素固化于直径为 5 μm ~ 200 μm、交联度为 1% ~ 20% 的阴离子树脂微球内部的放射性阴离子树脂微球。本发明所述阴离子树脂可以为强碱性阴离子树脂或弱碱性阴离子树脂, 在制备放射性阴离子树脂时, 强碱性阴离子树脂使用前最好用 NaOH 浸泡转换为 OH 型, 弱碱性阴离子树脂使用前最好用 NaCl 或 HCl 浸泡转换为 Cl 型。本发明先将非放射性的阴离子交换在树脂内部, 再加入含有放射性核素 Y-90、Sr-89 或 Lu-177 的溶液, 使放射性核素与树脂内部的阴离子沉淀剂反应形成沉淀, 从而将放射性核素固化在树脂内部, 从而

使得本发明的放射性树脂微球的释放率较低。

[0042] 发明人以强碱性阴离子树脂为吸附剂,先将一定量的阴离子沉淀剂交换至树脂内部,树脂经过水清洗后,再分别加入 pH 为 1 ~ 4 的含有 10 μg 的 Y³⁺、20 μg 的 Lu³⁺ 或 10 μg 的 Sr²⁺ 的溶液中(以非放射性核素代替放射性核素进行模拟实验,以对制备的条件进行探索)进行核素的沉淀反应,反应后再用水清洗树脂,分别制备成 Y、Lu 或 Sr 的阴离子树脂微球,Y 和 Lu 微球在生理盐水中浸泡 5d,Sr 微球在生理盐水中浸泡 10d。微球在生理盐水中浸泡后,取浸泡液用 IRRS-H2-DVO 型电感耦合等离子发射光谱(美国热电公司生产)分别测定溶液中 Y、Lu 或 Sr 的量,将溶液中元素 Y、Lu 或 Sr 的总量与树脂微球浸泡前 Y、Lu 或 Sr 的总量相比较,计算核素的释放率,各元素释放率结果见表 2。

[0043] 由表 2 的数据可知,制备本发明的阴离子放射性微球时,磷酸盐 (PO₄³⁻) 或钨酸盐 (WO₄²⁻) 作为沉淀剂的效果较佳,其中磷酸盐 (PO₄³⁻) 沉淀剂的效果最佳:当 PO₄³⁻ 与 Y 或 Lu 的摩尔比为 10² : 1 时,核素的释放率低于 1%;当 PO₄³⁻ 与 Y 或 Lu 的摩尔比大于 10³ : 1 时,释放率低于 1%。而 HPO₄²⁻、H₂PO₄⁻、C₂O₄²⁻ 或 CO₃²⁻ 作为沉淀剂时,沉淀剂与 Y 或 Lu 的摩尔比大于 10³ : 1,核素的释放率低于 1%,以强碱性 OH 型阴离子树脂为吸附剂,由于树脂中的 OH⁻ 与 Y 和 Lu 能产生较稳定的沉淀而可以不需要额外加入沉淀剂,核素的释放率低于 1%。使用弱碱性阴离子树脂为吸附剂,沉淀剂为 OH⁻ 时,OH⁻ 与 Y 或 Lu 的摩尔比为 10² : 1 时,核素释放率低于 2%,OH⁻ 与 Y 或 Lu 的摩尔比大于 10³ : 1 时,核素的释放率低于 5%;而 PO₄³⁻、HPO₄²⁻、C₂O₄²⁻ 或 CO₃²⁻ 作为沉淀剂时,核素的释放率与强碱性阴离子树脂的释放率相当。Y-90 的半衰期较短(64h),因此对于 Y-90 微球的释放率要求相对较低(国外为低于 5%),而采用 PO₄³⁻、HPO₄²⁻、OH⁻、C₂O₄²⁻ 或 CO₃²⁻ 为沉淀剂,控制沉淀剂与核素的摩尔比,能将释放率降低至 1% 以下;其中 PO₄³⁻ 的沉淀效果最佳,当 PO₄³⁻ 与核素的摩尔比大于 10³ : 1 时,释放率能降低到 1% 以下,更降低了⁹⁰Y 释放对人体的损伤的风险。

[0044] 当沉淀剂与 Sr 的摩尔比大于 10³ : 1 时,释放率低于 1%;而以 SO₄²⁻ 或 MoO₄²⁻ 为沉淀剂时,沉淀剂与 Sr 摩尔比大于 10⁴ : 1 时,Sr 的释放率小于 5%。采用弱碱性阴离子树脂为吸附材料,核素的释放率与表 2 的数据相当。

[0045] 表 2 不同阴离子沉淀剂对核素释放率的影响

[0046]

不同沉淀剂与核素的摩尔比		Lu、Y 和 Sr 阴离子树脂微球的释放率		
		Y	Lu	Sr
PO_4^{3-}	$1 \times 10^5 : 1$	<1‰	<1‰	<1‰
	$1 \times 10^4 : 1$	<1‰	<1‰	<1‰
	$1 \times 10^3 : 1$	<1‰	<1‰	<1‰
	$1 \times 10^2 : 1$	<1%	<1%	<1%
	10:1	<5%	<5%	<5%
$\text{HPO}_4^{2-}/\text{SO}_4^{2-}$ [II]	$1 \times 10^5 : 1$	<1‰	<1‰	<5‰
	$1 \times 10^4 : 1$	<1‰	<1‰	<5‰
	$1 \times 10^3 : 1$	<5‰	<5‰	<1%
	$1 \times 10^2 : 1$	<1%	<1%	<5%
	10:1	<5%	<5%	<5%
MoO_4^{2-}	$1 \times 10^5 : 1$	—	—	<5‰

[0047]

	$1 \times 10^4:1$	--	--	<5%
	$1 \times 10^3:1$	--	--	<1%
	$1 \times 10^2:1$	--	--	<5%
	10:1	--	--	<5%
OH ⁻	[2]	<1%	<1%	/
CO_3^{2-}	$1 \times 10^5:1$	<1%	<1%	<2%
	$1 \times 10^4:1$	<1%	<1%	<2%
	$1 \times 10^3:1$	<1%	<1%	<2%
	$1 \times 10^2:1$	<5%	<5%	<5%
	10:1	<10%	<10%	<10%
$\text{C}_2\text{O}_4^{2-} / \text{WO}_4^{2-}$ [3]	$1 \times 10^5:1$	<5%	<5%	<1%
	$1 \times 10^4:1$	<5%	<5%	<1%
	$1 \times 10^3:1$	<1%	<1%	<1%
	$1 \times 10^2:1$	<5%	<5%	<1%
	10:1	<5%	<5%	<5%

[0048] 注：“^[1]”表示制备Y和Lu微球时使用 HPO_4^{2-} 为沉淀剂，制备Sr微球时使用 SO_4^{2-} 为沉淀剂；“^[2]”为使用的树脂为强碱性阴离子树脂，树脂为OH型，不需要额外加入沉淀剂；“^[3]”表示制备Y和Lu微球时使用 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 为沉淀剂，制备Sr微球时使用 WO_4^{2-} 为沉淀剂。

[0049] 与现有技术相比，本发明的有益效果：本发明使用阴离子树脂为材料，将放射性核素沉淀于阴离子树脂内部，制备成放射性阴离子树脂微球，所述放射性阴离子树脂微球所含有的放射性核素包括⁹⁰Y、⁸⁹Sr或¹⁷⁷Lu。其制备方法是将非放射性的阴离子交换在树脂内部，再加入含有放射性核素Y-90、Sr-89或Lu-177的溶液，使溶液中的放射性核素与树脂内部的阴离子沉淀剂反应形成沉淀，从而将放射性核素固化在树脂内部，制备成Y-90、Sr-89或Lu-177的阴离子树脂微球。本发明提供的使用阴离子树脂微球为载体的新型放射性树脂微球，具有放射性核素释放率低安全性高、制备工艺简单等特点。

[0050] 本发明的放射性阴离子树脂微球可以用于治疗肝癌、肺癌、舌癌等恶性肿瘤。本发明的放射性微球用于恶性肿瘤的治疗时，由肿瘤的体积及其核素的半衰期等因素确定放射性阴离子树脂微球的用量，通过灌注的方式到达肿瘤部位，就能够通过放射性核素发射β或低能γ射线对肿瘤进行杀伤而达到治疗的目的。

具体实施方式

[0051] 下面结合具体实施方式对本发明技术方案作进一步说明。

[0052] 实施例 1-2 :Sr-89 阴离子树脂微球。

[0053] 实施例 1、实施例 2 所列举的阴离子树脂微球包括交联度为 7%、直径为 20 μm ~ 40 μm 的苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂)，及以沉淀形式固化于所述 201×7 树脂阴离子树脂内部的 Sr-89 阴离子树脂微球。

[0054] 实施例 1

[0055] (1) 将 1g 交联度为 7%、直径为 20 μm ~ 40 μm 的苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 转型为 OH 型强碱性；

[0056] (2) 于室温条件下将步骤 (1) 所得阴离子树脂置于 20mL、pH 值为 11 的质量百分浓度为 3% Na₃PO₄ 溶液中浸泡 30min，将 PO₄³⁻ 交换至步骤 (1) 得到的阴离子树脂内部；用水清洗至清洗液的 pH 值小于 8；

[0057] (3) 将步骤 (2) 得到的吸附有 PO₄³⁻ 的树脂加入到 20mL pH 值为 5 的含有 3.3GBq Sr-89 的 ⁸⁹SrCl₂ 溶液中，于室温反应 4h，使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀，再用蒸馏水洗涤沉淀有 Sr-89 的树脂至洗涤液的 pH 值为 6，得到 ⁸⁹Sr 阴离子树脂微球 1。

[0058] 实施例 2

[0059] 室温条件下，将 1g 交联度为 7%，直径为 20 μm ~ 40 μm 的 OH 型强碱性苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 置于在 20mL、pH 值为 11 的质量百分浓度为 4% Na₂WO₄ 溶液中浸泡 50min，将 WO₄²⁻ 交换至阴离子树脂内部；用水清洗至清洗液的 pH 值小于 8；

[0060] 将吸附有 WO₄²⁻ 的阴离子树脂加入到 20mL、pH 值为 5 的含有 3.3GBq Sr-89 的 ⁸⁹SrCl₂ 溶液中，于室温反应 4h，使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀，再用蒸馏水洗涤沉淀有 Sr-89 的树脂至洗涤液的 pH 值为 6，得到 ⁸⁹Sr 阴离子树脂微球 2。

[0061] 将制备好的 Sr-89 阴离子树脂微球 1、2 分别在生理盐水中和人全血中浸泡 20d，用 BH1216 型低本底 α，β 测量仪（北京核仪器厂生产）每天测量浸泡液中 ⁸⁹Sr 的放射性活度并进行衰变校正，计算放射性树脂的 Sr-89 释放率，其数据见表 3。

[0062] 表 3、Sr-89 阴离子树脂微球释放率

[0063]

		Sr-89 阴离子树脂微球 1	Sr-89 阴离子树脂微球 2
Sr-89 溶液反应后溶液中剩余 Sr-89 活度/MBq		3.4	3.5
Sr-89 利用率/%		99.9	99.9
生理盐水 浸泡液 20d	浸泡液中 Sr-89 累积活度/MBq	2.5	1.9
	Sr-89 释放率/%	0.076	0.058
人全血 浸泡液 20d	浸泡液中 Sr-89 活度累积/MBq	2.3	2.1
	Sr-89 释放率/%	0.070	0.064

[0064] 实施例 3-5Y-90 阴离子树脂微球

[0065] 实施例 3- 实施例 5 所列举的阴离子树脂微球是以沉淀形式将放射性核素 Y-90 固化于交联度为 7%、直径为 $20 \mu m \sim 40 \mu m$ 的苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 内部形成的 Y-90 阴离子树脂微球。

[0066] 实施例 3

[0067] 于室温条件下将 1g 交联度为 7%、直径为 $20 \mu m \sim 40 \mu m$ 的 OH 型强碱性苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 置于 20mL、pH 值为 11 的质量百分浓度为 3% Na_3PO_4 溶液中浸泡 30min, 将 PO_4^{3-} 交换至阴离子树脂内部 ; 用水清洗至清洗液的 pH 值小于 8。

[0068] 将吸附有 PO_4^{3-} 的阴离子树脂加入到 20mL、pH 值为 5 的含有 3.8GBq Y-90 的 $^{90}YCl_3$ 溶液中室温反应 4h, 使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀, 再用蒸馏水洗涤沉淀有 Y-90 的树脂至洗涤液的 pH 值为 6, 得到用 Na_3PO_4 为沉淀剂的 Y-90 阴离子树脂微球 1。

[0069] 实施例 4

[0070] 于室温条件下将 1g 交联度为 7%、直径为 $20 \mu m \sim 40 \mu m$ 的 OH 型强碱性苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 置于 20mL、pH 值为 5 的含有 3.3GBq Y-90 的 $^{90}YCl_3$ 溶液中, 于室温反应 4h, 使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀, 再用蒸馏水洗涤沉淀有 Y-90 的树脂用蒸馏水洗涤至洗涤液的 pH 值为 6, 得到用 OH 型强碱性阴离子树脂制备的 Y-90 阴离子树脂微球 2。

[0071] 实施例 5

[0072] 将 1g 交联度为 7%、直径为 $20 \mu m \sim 40 \mu m$ 的苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (301×7 树脂) 转型为 Cl 型弱碱性阴离子树脂, 再于室温下置于 20mL、pH 值为 5 的质量百分含量为 3% 的 Na_3PO_4 溶液中浸泡 30min, 将 PO_4^{3-} 交换至阴离子树脂内部 ; 用水清洗至清洗液的 pH 值小于 7。

[0073] 将吸附有 PO_4^{3-} 的树脂加入到 20mL、pH 值为 5 的含有 3.2GBq Y-90 的 $^{90}YCl_3$ 溶液

中室温反应 4h, 使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀, 再用蒸馏水洗涤沉淀有 Y-90 的树脂至洗涤液的 pH 值为 6, 得到用 Na_3PO_4 为沉淀剂的 Y-90 阴离子树脂微球 3。

[0074] 将上述三种不同方法制备好的 Y-90 阴离子树脂微球在生理盐水中浸泡 5d, 用 BH1216 型低本底 α , β 测量仪 (北京核仪器厂生产) 每天测量浸泡液中 Y-90 的放射性活度并进行衰变校正, 计算放射性树脂的 Y-90 释放率, 其数据见表 4。由表 4 的数据可知, 不同方法制备的 Y-90 阴离子树脂微球的放射性核素释放率均较低, 有比较好的稳定性。

[0075] 表 4Y-90 阴离子树脂微球释放率

[0076]

	Y-90 阴离子 树脂微球 1	Y-90 阴离子 树脂微球 2	Y-90 阴离子 树脂微球 3
Y-90 溶液反应后溶液中剩余 Y-90 活度 /MBq	3.8	9.9	3.2
Y-90 利用率 /%	99.9	99.7	99.9
生理盐水浸泡液 Y-90 累积活度 /MBq	2.5	2.5	2.8
Y-90 释放率 /%	0.065	0.076	0.087

[0077] 试验例 1 :Y-90 阴离子树脂微球与现有技术中的 Y-90 阴离子树脂微球释放率的对比。

[0078] Y-90 阴离子树脂微球的制备 :

[0079] 将 1g 交联度为 7%、直径为 $20 \mu\text{m} \sim 40 \mu\text{m}$ 的苯乙烯 - 二乙烯苯阴离子交换树脂 (201×7 树脂) 转型为 OH 型强碱性阴离子树脂, 于室温条件下将该树脂置于 20mL、pH 值为 11 的质量百分浓度为 3% 的 Na_3PO_4 溶液中浸泡 30min, 将 PO_4^{3-} 交换至阴离子树脂内部; 用水清洗至清洗液的 pH 值小于 8;

[0080] 将吸附有 PO_4^{3-} 的阴离子树脂加入到 20mL、pH 值为 5 的含有 3.8GBq Y-90 的 ${}^{90}\text{YCl}_3$ 溶液中, 于室温反应 4h, 使溶液中的阳离子放射性核素与交换至树脂内部的阴离子反应形成沉淀, 再用蒸馏水洗涤沉淀有 Y-90 的树脂至洗涤液的 pH 值为 6, 得到 Y-90 阴离子树脂微球。

[0081] Y-90 阳离子树脂微球的制备 :

[0082] 采用交联度为 7%, $20 \mu\text{m} \sim 40 \mu\text{m}$ 的强酸性苯乙烯 - 二乙烯苯 H 型阳离子树脂 (732×7) 作为吸附材料, 在 0.2mol/L 的 HCl 溶液中对 3.6GBq Y-90 进行吸附, 然后用蒸馏水将树脂清洗至清洗液 pH 值为 6; 再将该阳离子树脂加入到 25mL 质量百分浓度为 1.25% 的 Na_3PO_4 溶液中进行 Y-90 的沉淀反应; 沉淀反应完成后得到 Y-90 阳离子树脂微球, 然后用蒸馏水溶液将放射性微球清洗至清洗液 pH 为 6。这种树脂微球是采用阳离子树脂为吸附材料, 将 Y-90 交换至阳离子树脂内部后, 再加入沉淀剂将树脂内的 Y-90 形成沉淀, 从而达到

Y-90 固化的目的。但是这种方法制备的树脂微球 Y-90 的释放率较高 (5%)，

[0083] 将制备好的 Y-90 阴离子树脂微球与 Y-90 阳离子树脂微球分别置于生理盐水中和人全血中浸泡 5d, 用 BH1216 型低本底 α , β 测量仪 (北京核仪器厂生产) 每天测量浸泡液中 Y-90 的放射性活度并进行衰变校正, 计算放射性树脂的 Y-90 释放率, 其数据见表 5。由表 5 的数据可知, 本发明制备的 Y-90 阴离子树脂微球的 Y-90 释放率远远低于 Y-90 阳离子树脂微球的 Y-90 释放率。

[0084] 表 5Y-90 阴离子树脂微球与 Y-90 阳离子树脂微球的性能对比

[0085]

		不同类型树脂微球	
		Y-90 阴离子树脂微球	Y-90 阳离子树脂微球
Y-90 溶液反应后溶液中剩余 Y-90 活度/MBq		3.6	54.2
Y-90 利用率/%		99.9	98.5
生理盐水 浸泡液	浸泡液中 Y-90 累积活度/MBq	2.6	88.7
	Y-90 释放率/%	0.068	2.5
人全血浸 泡液	浸泡液中 Y-90 活度累积/MBq	2.5	90.5
	Y-90 释放率/%	0.066	2.6

[0086] 本发发明阴离子树脂微球是将非放射性的阴离子沉淀剂先交换至阴离子树脂内部, 然后再加入放射性的阳离子金属核素 ($^{90}\text{Y}^{3+}$, $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 或 $^{89}\text{Sr}^{2+}$) 溶液, 溶液中的放射性阳离子金属核素与树脂内部的非放射性阴离子反应生成沉淀, 而将放射性金属核素固定在树脂内部而形成放射性阴离子树脂微球。在制备过程中, 未形成沉淀的放射性阳离子核素不能进入树脂内部而在清洗的过程中可以除去, 而进入树脂内部的放射性核素形成稳固的沉淀而不容易释放, 从而降低了放射性树脂微球的释放率。

[0087] 现有技术的 Y-90 阳离子树脂微球采用阳离子树脂吸附放射性阳离子金属核素后, 再采用阴离子为沉淀剂与树脂内的放射性核素形成沉淀, 由于树脂内部的放射性金属核素不能与沉淀剂充分发生反应形成沉淀, 部分未形成沉淀的放射性核素在浸泡过程中从树脂内部脱落而增加了放射性核素的释放率, 从而也增加了应用在治疗过程中发生放射性损伤的风险。

[0088] 试验例 2Y-90 阴离子树脂微球灌注后在动物体内的分布实验

[0089] Y-90 阴离子树脂微球 ($^{90}\text{Y}-\text{RMS}$) 按照试验例 1 的方法制备, 微球的平均直径为 $35 \mu\text{m} \pm 10 \mu\text{m}$, 其中直径低于 $15 \mu\text{m}$ 的微球的重量百分含量少于 5%, 大于 $45 \mu\text{m}$ 的微球的重量百分含量少于 10%; 放射性比活度约为 15mCi/g (555MBq/g), 放射性核纯度大于 99%; 微球密度为 $1.2-1.3\text{g/mL}$; Y-90 在 37°C 生理盐水中 10d (3.7 个 ^{90}Y 半衰期) 的释放率为 0.071%; $^{90}\text{Y}-\text{RMS}$ 在使用前用生理盐水进行悬浮。

[0090] 清洁级家猪 7 只,购买后饲养 1 周观察生长正常,随机分为给药组 (1#-5#) 和对照组 (6#-7#),给药肝叶和对照肝叶模拟人类切皮经股动脉穿刺插入导管分别至肝主动脉、肝右动脉或肝左动脉。给药组注入放射性阴离子树脂微球 ^{90}Y -RMS, 对照猪注入非放射性阴离子树脂微球 (RMS, 与 ^{90}Y -RMS 的材料相同, 不含 ^{90}Y) ; 在给药组和对照组的家猪中, 进行微球灌注后 12h 将所有的猪处死, 分别摘取肝、肺、胃、脾和积留血液, 使用 LS-6000SC 液体闪烁探测仪 (美国 BECKMAN 公司) 测量放射性计数率。

[0091] 试验结果见表 6, 结果表明, 通过肝动脉导入的 ^{90}Y -RMS 主要聚集在肝脏内, 从计数的结果来看, 99% 以上的微球都分布在肝脏中。由肝主动脉导入的放射性微球基本平均地分布在肝左叶和肝右叶中; 通过肝右动脉导入的 ^{90}Y -RMS 主要分布在肝脏的右叶中, 而通过肝左动脉导入的 ^{90}Y -RMS 主要分布在肝脏的左叶中。对于其他器官中, 除了肝脏中有一定的分布外, 胃、脾和血液中能够检测到的放射性计数很低, 与本底值相近; 而肝脏中有一定的放射性计数, 其计数的大小约占总放射性计数的 1%, 可能的原因是肝动脉的血液存在一定的分流, 从而导致在灌注的过程中, 分流到肺部的血液可能会载带一定量的微球到肺部, 从而导致分布有一定的放射性微球的分布。

[0092] 表 6 动物脏器放射性计数结果 (10s^{-1}), 仪器本底值为 10 次

[0093]

分组	序号	给药量	给药血管	肝右叶	肝左叶	肺脏	肾脏	脾脏	血液
给药组	1#	350mg	肝主动脉	63300	49566	1676	30	25	13
	2#	350mg	右肝动脉	87979	20147	1584	33	22	16
	3#	350mg	右肝动脉	93657	19843	1627	27	15	11
	4#	350mg	左肝动脉	24335	88743	1557	44	20	14
	5#	350mg	左肝动脉	20553	83246	1499	26	24	10
对照组	6#	350mg	肝主动脉	14	27	16	11	20	17
	7#	350mg	肝主动脉	11	15	20	8	13	11

[0094] 试验例 3 阴离子树脂微球抑瘤实验

[0095] 材料与方法

[0096] ^{90}Y -RMS 和 ^{89}Sr -RMS 为按照实施例 1 和试验例 1 的方法制备, 所有微球的平均直径为 $25 \mu\text{m} \pm 10 \mu\text{m}$, 其中直径低于 $15 \mu\text{m}$ 的微球的重量百分含量少于 5%, 大于 $35 \mu\text{m}$ 的微球的重量百分含量少于 10%; 放射性比活度约为 $15\text{mCi/g}-150\text{mCi/g}$ ($555\text{MBq/g}-5550\text{MBq}$); 放射性核纯度大于 99%; 密度为 1.2-1.3g/mL; ^{90}Y -RMS 在 37°C 生理盐水中 10d (3.7 个 ^{90}Y 半衰期) 的释放率小于 0.1%; ^{89}Sr -RMS 在 37°C 生理盐水中 20d 的释放率小于 0.1%; RMS 在使用前用生理盐水进行悬浮后即可推注到小鼠体内。

[0097] 肝细胞癌荷瘤鼠由四川省中医药研究院提供, 鼠龄 10-12 周, 体重 25g 左右, 均为雄性荷瘤小鼠。取 60 只荷人肝癌小鼠为治疗实验组, 随机分为 6 个研究组, 每组 10 只。其中第 1 组为对照组, 只向小鼠肝脏内肿瘤中心部位注入无放射性的树脂微球; 第 2 组、第 3 组、第 4 组和第 5 组分别向荷瘤小鼠肿瘤中心部位注入活度大约为 3MBq、6MBq、9MBq 和 12MBq ^{90}Y -RMS; 第 6 组荷瘤小鼠的肿瘤中心部位注入 3MBq ^{89}Sr -RMS。

[0098] 荷瘤小鼠注射了树脂微球后的第 4、8、12、16、20 天, 对小鼠使用单光子 CT (SPECT-2409A G 核素显像仪, 以色列产) 进行轫致辐射显像观察肿瘤的变化情况, 每天

测量并计算肿瘤缩小率 (TRS), $TRS = (a \times b - a' \times b') / (a \times b) \times 100\%$, 式中 $a(a')$ 和 $b(b')$ 分别为注射前(后)测得的肿瘤长径和宽径。

[0099] 实验结果(表7)表明,放射性树脂微球具有明显的抑制肿瘤生长的作用。在对照组中的荷瘤小鼠经过20d后,肿瘤的体积有明显的增加,且肿瘤的大小随着时间的增加而增大;在⁹⁰Y微球治疗组中,使用活度较高的实验组(注入⁹⁰Y-RMS的活度约为9MBq)中的肿瘤在20d内的缩小率比活度较低的实验组(注入⁹⁰Y-RMS的活度约为300MBq)要高,说明在活度较大的条件下,树脂微球对肿瘤的杀伤作用大;并且在3~9MBq的活度条件下,肿瘤的缩小率随着活度的增加而增大。对比注入活度相同但放射性核素不同的放射性树脂微球,其肿瘤在20d内都有不同程度的缩小;在注入放射性微球进行肿瘤抑制的前20d,活度接近的放射性微球抑制肿瘤的能力依次为⁹⁰Y >⁸⁹Sr,说明在相同活度条件下,核素的射线能量越强,微球对肿瘤组织的杀伤能力越强,对肿瘤的抑制作用越明显。

[0100] 表7注入放射性树脂微球后对荷瘤小鼠在不同时间内肿瘤的缩小率(%)

[0101]

组别	时间/d				
	4	8	12	16	20
对照组	-3.64±1.52	-7.6±2.42	-11.30±2.74	-14.36±1.54	-15.64±2.90
3MBq组(⁹⁰ Y)	11.35±3.45	24.22±6.33	26.99±2.30	28.77±1.96	27.89±3.54
6MBq组(⁹⁰ Y)	16.75±0.25	27.86±1.07	29.33±2.81	31.10±3.89	33.17±2.22
3MBq组(⁸⁹ Sr)	3.27±1.17	6.08±1.10	8.33±2.18	9.74±0.51	11.27±1.79