



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115645552 B

(45) 授权公告日 2023.09.29

(21) 申请号 202211314386.4

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2022.10.21

A61K 51/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 51/12 (2006.01)

申请公布号 CN 115645552 A

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.01.31

C03B 19/10 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61K 101/00 (2006.01)

202111234534.7 2021.10.22 CN

A61K 103/00 (2006.01)

(73) 专利权人 中山大学肿瘤防治中心(中山大学附属肿瘤医院、中山大学肿瘤研究所)

(56) 对比文件

US 4789501 A, 1988.12.06

地址 510000 广东省广州市东风东路651号

CN 112499976 A, 2021.03.16

(72) 发明人 彭盛 张福君 陆骊工 杨达峰

US 2017340527 A1, 2017.11.30

(74) 专利代理机构 杭州天昊专利代理事务所  
(特殊普通合伙) 33283

CN 103415481 A, 2013.11.27

专利代理人 向庆宁 曹小燕

CN 108025957 A, 2018.05.11

(54) 发明名称

US 2015132576 A1, 2015.05.14

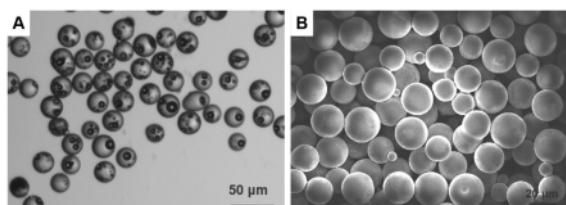
一种放射性栓塞玻璃微球及其制备方法和  
应用

US 2017340666 A1, 2017.11.30

(57) 摘要

审查员 段春启

本发明提供了一种放射性栓塞玻璃微球及其制备方法和应用,通过在玻璃基质中添加核素氧化物和发泡剂并融合混匀,在高温下使发泡剂分解气化产生气泡,从而制得带有空腔的放射性栓塞玻璃微球。该放射性栓塞玻璃微球的密度为1.4-2.3g/cm<sup>3</sup>,核素携带率达到15-40wt%,放射剂量更高更稳定,经注射后,能在肝脏血管内具有更好的分布和沉积效果,并能使肝细胞癌(HCC)达到更好的治疗效果。



1. 一种放射性栓塞玻璃微球，其特征在于，由玻璃微球本体和设于玻璃微球本体内部的空腔组成，所述玻璃微球本体由核素氧化物、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$ 组成；所述核素氧化物为 $\text{Y}_2\text{O}_3$ ；所述放射性栓塞玻璃微球的密度为 $1.4\text{-}1.93\text{g/cm}^3$ ；核素携带率为 $15\text{-}40\text{wt\%}$ ；所述放射性栓塞玻璃微球的制备方法由以下步骤组成：

(1) 配制玻璃微球本体，与发泡剂混合后加热融化，制得玻璃基质；

(2) 将玻璃基质降温固化形成玻璃块，再研磨成玻璃微粒；

(3) 将玻璃微粒加热融化成玻璃微球，玻璃微球内的发泡剂分解产生气体，在玻璃微球内部形成空腔；

步骤(1)所述的发泡剂为 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。

2. 一种放射性栓塞玻璃微球的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

(1) 配制玻璃微球本体，与发泡剂混合后加热融化，制得玻璃基质；

(2) 将玻璃基质降温固化形成玻璃块，再研磨成玻璃微粒；

(3) 将玻璃微粒加热融化成玻璃微球，玻璃微球内的发泡剂分解产生气体，在玻璃微球内部形成空腔；

所述玻璃微球本体由核素氧化物、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$ 组成；所述核素氧化物为 $\text{Y}_2\text{O}_3$ ；

所述放射性栓塞玻璃微球的密度为 $1.4\text{-}1.93\text{g/cm}^3$ ；核素携带率为 $15\text{-}40\text{wt\%}$ ；步骤(1)所述的发泡剂为 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。

3. 如权利要求2所述的方法，其特征在于，步骤(1)所述的加热融化，加热温度为 $1000\text{-}1600\text{^\circ C}$ ；步骤(3)所述的加热融化，加热温度为 $1600\text{-}1800\text{^\circ C}$ 。

4. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，还包括步骤(4)：筛选合适粒径在 $10\text{-}100\mu\text{m}$ ，密度为 $1.4\text{-}1.93\text{g/cm}^3$ 的玻璃微球。

5. 如权利要求1所述的放射性栓塞玻璃微球或如权利要求2-4任一项所述的方法制备的放射性栓塞玻璃微球用于制备能在注射部位均匀分布和沉积、并能提高放射剂量的放射性栓塞玻璃微球的用途。

6.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 用于制备提高放射性栓塞玻璃微球的核素携带率和/或放射剂量的制剂的用途，其特征在于，所述放射性栓塞玻璃微球由玻璃微球本体和设于玻璃微球本体内部的空腔组成，所述玻璃微球本体由核素氧化物、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$ 组成；所述核素氧化物为 $\text{Y}_2\text{O}_3$ ；所述放射性栓塞玻璃微球的密度为 $1.4\text{-}1.93\text{g/cm}^3$ ；核素携带率为 $15\text{-}40\text{wt\%}$ ；所述放射性栓塞玻璃微球的制备方法由以下步骤组成：

(1) 配制玻璃微球本体，与 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 混合后加热融化，制得玻璃基质；

(2) 将玻璃基质降温固化形成玻璃块，再研磨成玻璃微粒；

(3) 将玻璃微粒加热融化成玻璃微球，玻璃微球内的 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 分解产生气体，在玻璃微球内部形成空腔。

7.  $\text{B}_2\text{O}_3$  用于制备提高放射性栓塞玻璃微球的核素携带率和/或放射剂量的制剂的用途, 其特征在于, 所述放射性栓塞玻璃微球由玻璃微球本体和设于玻璃微球本体内部的空腔组成, 所述玻璃微球本体由核素氧化物、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$  组成; 所述核素氧化物为  $\text{Y}_2\text{O}_3$ ; 所述放射性栓塞玻璃微球的密度为  $1.4\text{-}1.93\text{g/cm}^3$ ; 核素携带率为  $15\text{-}40\text{wt\%}$ ; 所述放射性栓塞玻璃微球的制备方法由以下步骤组成:

- (1) 配制玻璃微球本体, 与发泡剂混合后加热融化, 制得玻璃基质;
- (2) 将玻璃基质降温固化形成玻璃块, 再研磨成玻璃微粒;
- (3) 将玻璃微粒加热融化成玻璃微球, 玻璃微球内的发泡剂分解产生气体, 在玻璃微球内部形成空腔;

步骤(1)所述的发泡剂为  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。

## 一种放射性栓塞玻璃微球及其制备方法和应用

[0001] 本发明主张中国在先申请,申请号202111234534.7,申请日2021年10月22日的优先权,其说明书,权利要求书以及附图作为本发明的一部分参考。

### 技术领域

[0002] 本发明属于生物医药技术领域,涉及一种放射性栓塞玻璃微球及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0003] 由于肝细胞癌(HCC)独特的血液供给方式,其几乎完全来自肝动脉,而正常肝脏的血液供给组成为~75%来自门静脉和~25%来自肝动脉,放射性核素标记的微球可以通过向肝癌组织供血的肝动脉选择性地滞留肝细胞癌区域。微球所携带的放射性核素释射线一般为 $\beta$ 射线,其作用距离一般在几个毫米到十几毫米,可以引起周围肿瘤细胞的死亡,而对距离微球较远的正常肝细胞几乎没有损害。

[0004] 目前有两种投入临床使用的放射微球,分别是由加拿大NORDION开发的TheraSphere®和澳大利亚的Sirtex Medical开发的SirSpheres®。这两种微球都是利用钇-90释放的 $\beta$ 射线发挥治疗作用,但其物理性质和生产方式不同。TheraSphere®是一种含有非放射性钇-89的玻璃微球,使用前通过中子活化使玻璃微球中的钇-89活化为放射性的钇-90(US4,789,501和US5,011,677)。SirSpheres®使用离子交换树脂微球吸附活化的钇-90离子,并以其磷酸盐形式固化在吸附位点(US20070253898A1)。玻璃微球携带的放射性核素较树脂吸附微球多。比如,每个TheraSphere®玻璃微球携带的放射剂量为~2500Bq,核素携带量为30%左右,而每个SirSpheres®树脂微球携带的放射剂量为~75Bq。对于同等治疗剂量,树脂微球需要的数量更多。但是玻璃微球的密度较高,TheraSphere®玻璃微球的密度为3.6g/cm<sup>3</sup>,是血液密度(1.05g/cm<sup>3</sup>)的3倍多,过高的密度是玻璃微球沉降速度过快,在肝脏血管中的分布和沉积效果不好。SirSpheres®的密度为1.6g/cm<sup>3</sup>接近血液的密度,其在肝脏血管中有较好的分布和沉积效果,但其核素携带量低。SIRTEX披露一项制备低密度放射栓塞玻璃微球的方法(US6,998,105),其密度可以低至2.2g/cm<sup>3</sup>。该类微球通过减少高密度核素氧化物在玻璃基质的占比(仅2%)来降低微球的密度,虽然降低了密度,但是核素携带率远低于TheraSphere®微球(核素携带率30%)。除了玻璃、树脂等材料外,可降解聚合物(如PLGA,PLLA等)也被用来制作放射性栓塞微球,虽然可以减轻微球密度,但是其稳定性不佳且核素携带率不高。

[0005] US10940219B2提供了一种用于辐射治疗的放射性微球,采用带有纳米孔的树脂玻璃制备,并采用带有放射性核素的溶液加载到微球表面的纳米孔,蒸发溶液,使放射性核素沉淀到微球的纳米孔表面,再经高温烘烤固定从而制得放射性微球。但采用该方法制备的放射性微球,依然属于树脂微球,其核素携带量依然偏低,同等治疗剂量需要的微球数量较多。

[0006] 目前,尚无一种放射性微球既具有较高的核素携带量,又具有合适的密度使其在注射过程具有较好的分布和沉积效果。

## 发明内容

[0007] 为弥补已有技术的缺陷,本发明提供了一种新型的放射性栓塞玻璃微球,通过在玻璃基质中添加核素氧化物和发泡剂并融合混匀,在高温下使发泡剂分解气化产生气泡,从而制得带有空腔的放射性栓塞玻璃微球。该放射性栓塞玻璃微球的密度为1.4-2.3g/cm<sup>3</sup>,核素携带率达到15-40wt%,放射剂量更高更稳定,经注射后,能在肝脏血管内具有更好的分布和沉积效果,并能使肝细胞癌(HCC)达到更好的治疗效果。

[0008] 玻璃微球的内部空腔是在加工过程中形成而非从外部刻蚀,形成和外部贯通的微通道。在高温下,玻璃微球融化呈液态,发泡剂分解释放的气体,例如二氧化碳从微球中释放出来在融化玻璃微球内部形成气泡,随着温度迅速降低,融化玻璃快速固化,内部气泡形成空腔,让微球并不是实心的,从而降低了微球的密度。就是在整体体积不变的情况下,重量减轻,导致密度降低。

[0009] 一方面,本发明提供了一种放射性栓塞玻璃微球,所述玻璃微球包括玻璃微球本体和设于玻璃微球本体内部的空腔,所述玻璃微球本体含有核素氧化物;所述玻璃微球的密度不高于2.3g/cm<sup>3</sup>。

[0010] 进一步地,所述核素氧化物为Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>或P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>中的任意一种或多种;所述玻璃微球本体中还含有Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>中的任意一种或多种。

[0011] 进一步地,所述玻璃微球的密度为1.4-2.3g/cm<sup>3</sup>,核素携带率为15-40wt%。

[0012] 现有的实心玻璃微球,因密度较大,每次注射都会快速沉降到血管底部的各个角落,很难精准定位进行血管栓塞,治疗效果也会大打折扣。

[0013] 本发明通过在玻璃基质中添加发泡剂来制备玻璃微球,因发泡剂在高温下分解产生气泡,使微球的材质更加酥松,且带有较多空腔,因此密度较低,经注射后,在血管中不会立刻沉降到血管底部,而是能实现血管中精准位置的上下左右都能有均匀分布,从而在肝脏血管中有较好的分布和沉积效果,在需要形成血管栓塞的部位精准堆积,实现更好的血管栓塞效果。

[0014] 本发明制备的玻璃微球能达到较高的核素携带量,而且其放射剂量更高,更适合作为放射性栓塞玻璃微球,并能达到更好的治疗效果。研究证明:相比于未添加发泡剂的实心剥离微球,经发泡剂发泡后制备的玻璃微球,其材质较为松散,内含较多空腔,这样制备的玻璃微球,内部的核素经中子激活后,能够产生更高的放射剂量,其原因可能是钇-90释放的β射线更易从松散并带空腔的玻璃基质中进行放射,产生更高的放射剂量,更有效地杀死周围肿瘤细胞,从而获得更好的治疗效果。

[0015] 本发明所述的放射剂量是指每个玻璃微球对定量的受照物质内部产生的辐射效应,如对1g的放射性玻璃微球辐射所产生的辐射量为2500Bq,则其放射剂量为2500Bq。也可以是认为,相同重量的微球释放出来的放射强度。可以理解,放射或者辐射的强度如果穿过一些屏障,例如塑料,钢板等,辐射的强度会受到减少或者减弱的影响。而本发明的微球具有很多气孔,微球内部的物质(钇-90)释放的β射线基本没有屏障就直接辐射或者放射出来,基本没有减弱,从而总体上辐射的强度相对实心而言增强。

[0016] 进一步地,所述玻璃微球中含有0-40%摩尔比的Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、20-80%摩尔比的SiO<sub>2</sub>、0-20%的摩尔比B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和10-30%摩尔比的核素氧化物;粒径为10-100μm。

[0017] 本发明对玻璃微球的配方进行了优化,发现含有B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的带空腔的玻璃微球,其核素携带率更高,而且放射剂量也明显更高,分析其原因可能是,含有B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的玻璃微球具有更好的性能,能帮助发泡剂发泡进一步改善材质,固定更多的核素氧化物,并且更有利 $\beta$ 射线的放射,能在同样的核素携带量情况下,能达到更高的持续放射剂量。

[0018] 另一方面,本发明提供了一种放射性栓塞玻璃微球的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0019] (1)配制玻璃微球本体,与发泡剂混合后加热融化,制得玻璃基质;

[0020] (2)将玻璃基质降温固化形成玻璃块,再研磨成玻璃微粒;

[0021] (3)将玻璃微粒加热融化成玻璃微球,玻璃微球内的发泡剂分解产生气体,在玻璃微球内部形成空腔;

[0022] 或包括以下步骤:

[0023] (a)配制玻璃微球本体,加热融化制得玻璃基质;

[0024] (b)将玻璃基质降温后固化成玻璃块,添加发泡剂混合,再研磨成玻璃微粒,发泡剂吸附在玻璃微粒表面;

[0025] (c)将玻璃微粒加热融化,吸附的发泡剂分解产生气体,在玻璃微球内部形成空腔。

[0026] 本发明通过在玻璃基质中添加发泡剂,在玻璃微球制备过程中,经高温使发泡剂分解气化,从而使玻璃微球的材质更加酥松,密度明显降低,同时还在玻璃微球中产生了很多空心腔体,既能使密度进一步下降,又能提高核素携带率,提高玻璃微球的放射剂量。

[0027] 同时,本发明提供的放射性栓塞玻璃微球,核素氧化物是直接添加在玻璃基质中的,在制备过程中,核素氧化物在玻璃基质中分布更加均匀,与玻璃基质中的其他成分融合效果更好,具有较高的核素携带率,在向疾病部位放射 $\beta$ 射线的过程中,放射剂量更高,也更能保持长时间稳定。

[0028] 进一步地,所述玻璃微球本体中含有Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>中的任意一种或多种,和核素氧化物;所述核素氧化物为Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>或P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>中的任意一种或多种。

[0029] 进一步地,步骤(1)和/或(b)所述的发泡剂中包括硫酸盐、碳酸盐、高温分解产生气体的无机盐、有机聚合物中的任意一种或多种。

[0030] 在一些方式中,所述发泡剂包括Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CaSO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、SrCO<sub>3</sub>高温分解产生气体的无机盐、聚乙二醇、聚乙烯醇中的任意一种或多种。

[0031] 进一步地,步骤(1)和/或(a)所述的加热融化,加热温度为1000-1600℃;步骤(3)和/或(c)所述的加热融化,加热温度为1600-1800℃。

[0032] 步骤(1)和/或(a)的加热温度为1000-1600℃,温度尽量低于发泡剂的温度,本次加热是为了融解玻璃基质的组分,促进融解后混合均匀。在一些方式中,为了防止发泡剂提前大量分解,可以先将其他组分加热溶解混合均匀后,最后加入发泡剂搅拌混合均匀。

[0033] 步骤(3)和/或(c)的加热融化是为了使发泡剂分解产生气泡,不同发泡剂产泡的温度不同,一般在800或者1300℃以上开始分解产生气泡。

[0034] 进一步地,还包括步骤(4)和/或步骤(d):筛选合适粒径在10-100μm,密度为1.4-

2.3g/cm<sup>3</sup>的玻璃微球。

[0035] 进一步地,本发明提供的放射性栓塞玻璃微球的制备方法包括如下步骤:

[0036] (1) 将Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>粉末、SiO<sub>2</sub>粉末和B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>粉末中的至少一种,以及核素氧化物粉末包括或者不包括发泡剂混合后在1000-1600℃下充分融化混合制备均匀的玻璃基质;为防止发泡剂提前大量分解,发泡剂可以待其他组分完全融解混匀后再加入。

[0037] (2) 将步骤(1)中得到的玻璃基质降温后固化形成玻璃块,将玻璃基质研磨成不规则玻璃微粒。如步骤(1)不添加发泡剂,在该步骤发泡剂以固体或者溶液形式添加和玻璃基质一起混合研磨,使其吸附在玻璃微粒表面。

[0038] (3) 将步骤(2)中得到的不规则玻璃微粒在1600-1800℃下融化形成玻璃微球,玻璃微球内或者吸附的发泡剂分解产生气体在玻璃微球内部形成空腔;

[0039] (4) 将步骤(3)中得到的玻璃微球冷却降温,玻璃微球固化,回收玻璃微球;

[0040] (5) 筛选合适粒径的玻璃微球,筛选出符合密度要求的内部带有空腔的玻璃微球;

[0041] (6) 将步骤(5)中得到的玻璃微球通过中子激活玻璃微球包埋的核素即可获得所述放射栓塞玻璃微球。

[0042] 进一步地,所述步骤(1)中发泡剂包括Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CaSO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>等硫酸盐和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等碳酸盐及其他高温分解产生气体的无机盐或者聚乙二醇、聚乙烯醇等有机聚合物。

[0043] 进一步地,所述步骤(2)中不规则玻璃微粒的粒径为10-100μm。

[0044] 进一步地,所述步骤(5)中合适粒径为10-100μm,密度要求为1.4-2.3g/cm<sup>3</sup>。

[0045] 进一步地,密度筛选所用溶剂为不同密度的电子氟化液体(如3M<sup>TM</sup> Novec<sup>TM</sup> HFE7100,3M<sup>TM</sup> Novec<sup>TM</sup> FC40,3M<sup>TM</sup> Novec<sup>TM</sup> FC70等)、1,2-二溴乙烷、碘帕醇溶液等。

[0046] 再一方面,本发明提供了如上所述的玻璃微球,或如上所述的方法制备的玻璃微球,用于制备能在注射部位均匀分布和沉积,并能提高放射剂量的放射性栓塞玻璃微球的用途。

[0047] 进一步地,所述放射性栓塞玻璃微球能够提高β射线的放射剂量。

[0048] 进一步地,所述放射性栓塞玻璃微球含有0-40%摩尔比的Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、20-80%摩尔比的SiO<sub>2</sub>、0-20%摩尔比的B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和10-30%摩尔比的核素氧化物。

[0049] 再一方面,本发明提供了上述所述的放射栓塞玻璃微球在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

[0050] 在一些方式中,所述肿瘤为肝细胞癌。

[0051] 本发明的有益效果为:

[0052] 1、通过发泡剂在高温下分解气化,使放射性栓塞玻璃微球的材质更加酥松,并产生大量气泡空腔,有效降低密度,从而使放射性栓塞玻璃微球在注射过程具有更好的分布和沉积效果,能在需要形成血管栓塞的部位精准堆积,实现更好的血管栓塞效果;

[0053] 2、核素氧化物是直接添加在玻璃基质中的,在制备过程中,核素氧化物在玻璃基质中分布更加均匀,与玻璃基质中的其他成分融合效果更好,具有较高的核素携带率,在向疾病部位放射β射线的过程中,发射剂量也更能保持长时间稳定;

[0054] 3、经发泡剂发泡后制备的玻璃微球,其材质较为松散,内含较多气孔和空腔,内部的核素经中子激活后,钇-90释放的β射线更易从松散并含有空腔的玻璃基质中进行放射,

能够产生更高的放射剂量,更有效地杀死周围肿瘤细胞,从而获得更好的治疗效果;

[0055] 4、在玻璃基质配方中需要添加 $B_2O_3$ ,进一步提高放射栓塞玻璃微球的综合性能;

[0056] 5、制备方法简单高效,制得的放射性栓塞玻璃微球更加均衡稳定,满足临床所需。

## 附图说明

[0057] 图1为实施例1中的实心玻璃微球(A)和空心玻璃微球(B)光学显微镜照片(50 $\mu m$ );

[0058] 图2为实施例1中的实心玻璃微球(A)和空心玻璃微球的扫描电镜照片(B)(50 $\mu m$ );

[0059] 图3为实施例2中的经过密度筛选的玻璃栓塞微球的光学显微镜图片(A)(50 $\mu m$ )及扫描电镜照片(B)(20 $\mu m$ );

[0060] 图4为实施例3中的空心微球和实心微球在PBS溶液不同时间点的沉降效果对比图,其中左图为t=0s的沉降效果(A),右图为t=1min的沉降效果(B)。

## 具体实施方式

[0061] 下面结合实施例对本发明作进一步详细描述,需要指出的是,以下所述实施例旨在便于对本发明的理解,而对其不起任何限定作用。本实施例中未特别指出的试剂均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0062] 实施例1本发明提供的放射栓塞玻璃微球的制备

[0063] 本实施例提供了一种放射栓塞玻璃微球的制备方法,包括以下步骤:

[0064] 称量一定量的 $Y_2O_3$ 、 $SiO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、 $B_2O_3$ 置于石英研磨器(具体匹配比如表1所示),充分研磨10分钟混合均匀。将混合均匀的微球原材料粉末转移到铂金坩埚中于马弗炉加热到1000-1600℃。20分钟后,用石英棒搅拌融化的玻璃混合物,再加热10分钟。取一定量的 $Na_2SO_4$ 或 $K_2CO_3$ 置于石英研磨器充分研磨10分钟,倒入融解后的玻璃混合物,用石英棒搅拌后,在加热5分钟后取出,缓慢倒入水中进行水淬,之后将制备得到的玻璃料通过球磨机磨成不规则形状的1-100 $\mu m$ 玻璃粉末。将玻璃粉末通过装备10 $\mu m$ 滤网和40 $\mu m$ 滤网的超声波震动筛(震动20分钟)进行进一步粒径分选,收集10 $\mu m$ 滤网上的玻璃粉末。以氮气为载流气体将玻璃粉送至火焰球化炉内,球化火焰为氧气-乙炔火焰(火焰温度大于3000℃,炉膛温度约为1600-1800℃)。不规则形状的玻璃粉末将会融化形成球状,内部的发泡剂将会分解释放气体创造空腔。在火焰球化炉底部收集器收集微球。所得微球首先通过装备20 $\mu m$ 滤网和50 $\mu m$ 滤网的超声波震动筛(震动20分钟)进行分选,收集20 $\mu m$ 滤网上的微球。

[0065] 表1、样品号S101-S104和H101到H111的放射性玻璃微球的各组分成分的摩尔百分比

样品 编号	Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /摩尔%	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /摩尔%	SiO <sub>2</sub> /摩尔%	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /摩尔%	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /摩尔%	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /摩尔%
[0066]	S101	18	18	64	0	0
	S102	19	18	63	0	0
	S103	20	22	58	0	0
	S104	20	22	48	10	0
	H101	18	18	63	0	1
	H102	18	18	62	0	2
	H103	18	18	61	0	3
	H104	18	18	63	0	0
	H105	18	18	62	0	2
	H106	18	18	61	0	0
	H107	18	18	62	0	2
	H108	19	22	57	0	2
	H109	20	22	46	10	2
	H110	20	22	49	7	2
	H111	20	22	51	5	2

[0067] 本发明实施例1采用差热扫描重量热仪(DSC3,梅特勒托利多)对表1所载的14种玻璃微球样品进行玻璃化温度测定,具体结果如表2所示;另外,对表1所载的玻璃微球样品进行密度测定,具体结果如表2所示;采用电感耦合等离子体质谱(ICP-quadrupole-MS, Varian 810-MS, USA)对表1所载的玻璃微球样品测量相应核素的信号强度并通过与其相应核素的标准曲线对比来确定最终核素含量。核素携带率% = 核素的质量/栓塞微球总质量 × 100%,具体结果如表2所示;对100mg的实施例1的样本进行中子辐照6小时(中子通量约为 $5 \times 10^{13}$ 中子/cm<sup>2</sup> • s),并使用剂量校准仪(Atomlab 100)测量每个样本的放射剂量。并将S104和H109制得的微球悬浮于0.1% Tween 20溶液,然后滴入血球仪,通过显微镜拍取微球的光学照片,如图1所示,其中图1左为实心玻璃微球的显微镜照片,右为空心玻璃微球的显微镜照片。图2的扫描电镜图表明空心微球的表面光滑完整,空腔仅仅存在玻璃微球内部,不会影响玻璃微球在导管或者血管内的流动,对于栓塞的完整性没有影响。

[0068] 表2:样品的玻璃微球的密度、玻璃化温度、核素携带率和放射剂量

样品 编号	密度 /g/cm <sup>3</sup>	T <sub>g</sub> /°C	核素携带率 /wt%	放射剂量 /MBq
[0069]	S101	3.56	33.7%	2480
	S102	3.61	35.6%	2500
	S103	3.67	35.8%	2510
	S104	3.59	34.2%	2490
	H101	2.13	33.5%	3190
	H102	1.96	34.7%	3280
	H103	1.73	34.1%	3460
	H104	1.93	33.5%	3450
	H105	1.66	34.7%	3410
	H106	1.41	33.9%	3470
	H107	2.28	34.1%	3470
	H108	2.34	34.2%	3400
	H109	1.76	36.4%	3800
	H110	1.88	36.0%	3890
	H111	1.93	36.2%	3860

[0070] 由表2可以看出,相比于实心玻璃微球(S101-S104),加入发泡剂的玻璃微球(H101-H111)的密度明显降低,密度普遍在1.4-2.3g/cm<sup>3</sup>左右,其密度远低于实心微球的密度(>3.5g/cm<sup>3</sup>),其原因是加入发泡剂后,玻璃微球整体材质变得更为酥松,且内部存在较多的空腔,密度较实心玻璃出现大幅下降,更接近血液密度,更适合作为放射栓塞玻璃微球,经注射后,不会肝脏血管内迅速沉降,而是会更均匀稳定地分布在肝脏血管内部,分布和沉积效果更好,产生更好的栓塞效果,从而显著提高治疗效果。

[0071] 相比于实心剥离微球(S101-S104),加入发泡剂的玻璃微球(H101-H111)的玻璃化温度变化不大,核素携带率稍有提高,差异更为明显的是放射剂量,放射剂量从2500MBq左右,提高至3600MBq左右。其原因可能是加入发泡剂的玻璃微球(H101-H111)材质较为松散,内含较多气孔和空腔,内部的核素经中子激活后,钇-90释放的β射线更易从松散并带空腔的玻璃基质中进行放射,能够产生更高的放射剂量,能更有效地杀死周围肿瘤细胞。

[0072] 比较两种微球的玻璃基质配方可以看出,在加入发泡剂的玻璃微球(H101-H111)中,当玻璃基质中含有B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>时,其核素携带率较高,而且放射剂量也明显更高,分析其原因可能是,含有B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的玻璃微球具有更好的性能,能帮助发泡剂发泡进一步改善材质,固定更多的核素氧化物,并且更有利于β射线的放射。

[0073] 另外,采用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>两种不同的发泡剂,其发泡效果对制备玻璃微球没有明显差异。随着发泡剂Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的加量增加,制得的玻璃微球密度进一步下降,但对核素携带率和放射剂量并不能持续提高,优选Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的加量为2摩尔%。

[0074] 因此,为了提高放射栓塞玻璃微球的综合性能,需要添加发泡剂来制备带空腔的玻璃微球,玻璃基质配方中需要添加B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,发泡剂可以采用2摩尔%的Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。

[0075] 实施例2、放射栓塞玻璃微球的密度筛选

[0076] 本实施例为了进一步减少微球间的密度差异,对微球进行密度筛选,将微球置于特定密度的溶剂进行离心分选,沉淀部分即为密度大于溶剂密度的微球,上清部分即为密

度小于溶剂密度的部分。具体操作如下：

[0077] 称取10g H102微球(实施例1制备)加入40mL1,2-二溴乙烷(密度为2.17g/cm<sup>3</sup>)，震荡30s混合均匀，然后进行离心10分钟(5000xg)，收集上层15mL乳浊液。再加入35mL1,2-二溴乙烷，震荡30s混合均匀进行二次离心10分钟(5000xg)，收集上层10mL乳浊液。将所得微球放置于60℃烘箱烘干2个小时以上。将烘干后的微球加入40mL 3M氟化液FC40(密度为1.85g/cm<sup>3</sup>)，震荡30s混合均匀进行离心10分钟(5000g)，移去上层35mL溶液。再加入35mL 3M氟化液FC40，震荡30s混合均匀进行离心10分钟(5000xg)，移去上层35mL溶液，将底部的微球放置于60℃烘箱烘干2个小时以上使残余的FC40挥发干净。所得微球如图3所示，其密度为小于2.17g/cm<sup>3</sup>，且大于1.85g/cm<sup>3</sup>。

[0078] 实施例3、沉降效果对比

[0079] 为评价空心微球的沉降效果，分别称取40mg的实心微球(S101)和实施例2的空心微球于5mL PBS，混匀，静止1min，拍摄微球在PBS的自然沉降照片，如图4所示。

[0080] 由图4可见，经过1min，实心微球由于密度较高，基本上全部沉降到底部，而空心微球只沉降了1/3的液柱高度。

[0081] 可见，采用现有的实心玻璃微球，因密度较大，每次注射都会快速沉降到血管底部的各个角落，很难精准定位产生好的血管栓塞效果；而本发明提供的经发泡剂发泡制备的带有空腔的玻璃微球，经注射后，在血管中不会立刻沉降到血管底部，而是会在血管中的竖向界面的上下左右都能有均匀分布，在需要形成血管栓塞的部位精准堆积，直到实现血管栓塞，从而达到更好的治疗效果。

[0082] 实施例4、与市面上的玻璃微球对比

[0083] 取10mg实施例2所得微球悬浮于500μL的0.1% Tween 20溶液，然后滴入血球仪，通过显微镜拍取微球的光学照片，微球具有一个或者多个空腔结构。通过图像处理软件Image J分析获取微球的粒径测量，微球的平均直径26.8μm。栓塞微球的核素携带率通过电感耦合等离子体质谱法测量。称量5mg实施例2制备的栓塞微球采用电感耦合等离子体质谱(ICP-quadrupole-MS, Varian 810-MS, USA)测量相应核素的信号强度并通过与其相应核素的标准曲线对比来确定最终核素含量。核素携带率% = 核素的质量/栓塞微球总质量 × 100%。经过计算分析核素携带率为34.8%。检测结果见表3。

[0084] 表3、实施例2制备的带空腔的栓塞微球和TheraSphere®实心栓塞微球的参数对比

	直径 (μm)	密度 (g/cm <sup>3</sup> )	携带率 (%)
[0085] 实施例 2	26.8	1.85-2.07	34.8
TheraSphere	25	3.6	31.5

[0086] 由表3可见，和TheraSphere®玻璃微球对比，本发明的空心栓塞玻璃微球，通过在玻璃微球上制造空腔有效地降低了栓塞玻璃的密度，使其在注射过程具有较好的分布和沉积效果，而且本发明提供的玻璃微球还能保证有较高的核素携带率。

[0087] 本发明说明书中提到的所有专利和出版物都表示这些是本领域的公开技术，本发明可以使用。这里所引用的所有专利和出版物都被同样列在参考文献中，跟每一个出版物具体的单独被参考引用一样。这里所述的本发明可以在缺乏任何一种元素或多种元素，一种限制或多种限制的情况下实现，这里这种限制没有特别说明。例如这里每一个实例中术

语“包含”，“实质由……组成”和“由……组成”可以用两者之一的其余2个术语代替。这里的所谓的“一个”仅仅表示“一”的意思，而不排除仅仅只是包括一个，也可以表示包括2个以上。这里采用的术语和表达方式所为描述方式，而不受其限制，这里也没有任何意图来指明此书描述的这些术语和解释排除了任何等同的特征，但是可以知道，可以在本发明和权利要求的范围内做任何合适的改变或修改。可以理解，本发明所描述的实施例子都是一些优选的实施例子和特点，任何本领域的一般技术人员都可以根据本发明描述的精髓下做一些更改和变化，这些更改和变化也被认为属于本发明的范围和独立权利要求以及附属权利要求所限制的范围内。

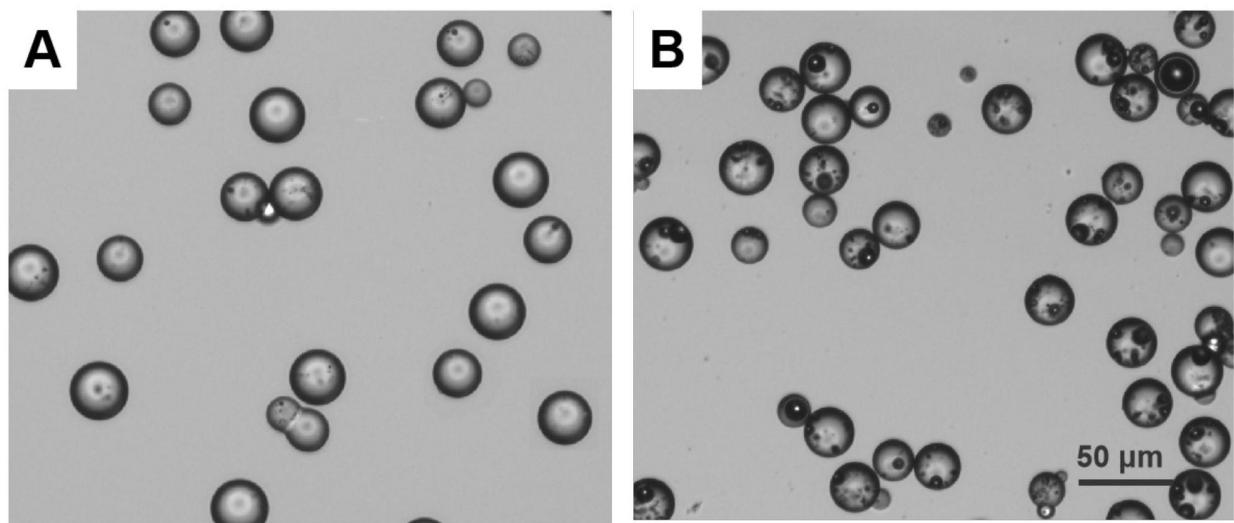


图1

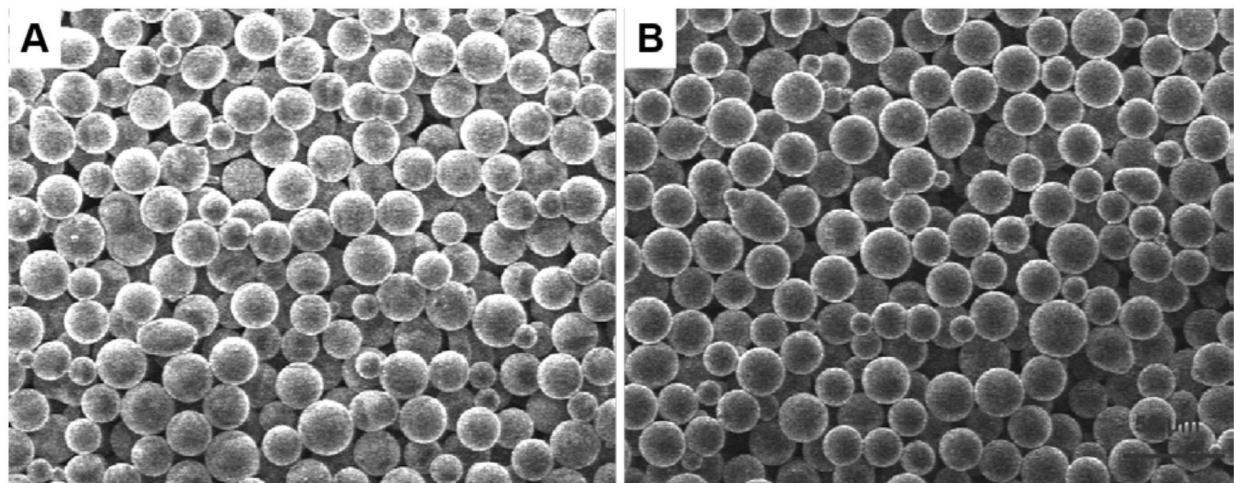


图2

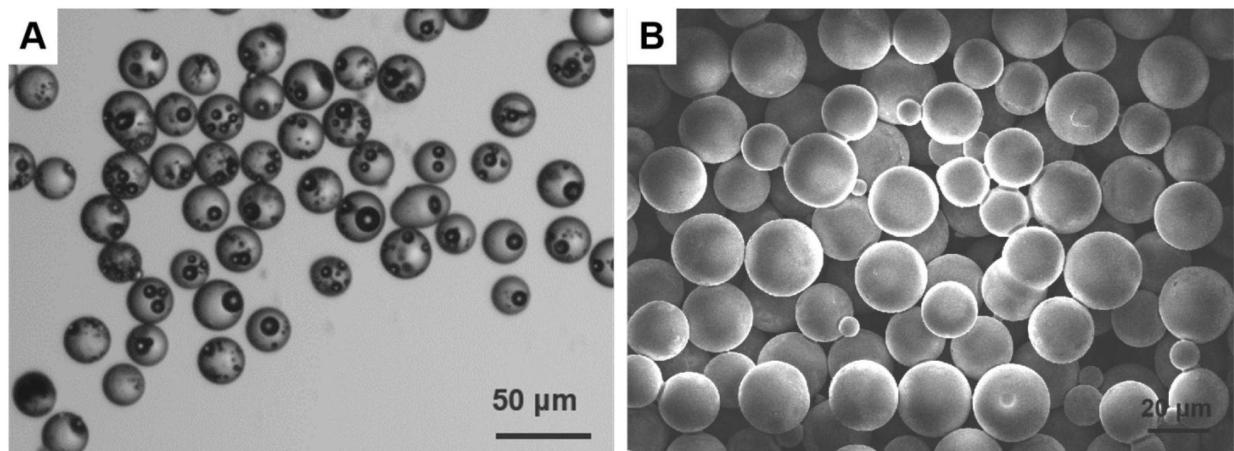


图3

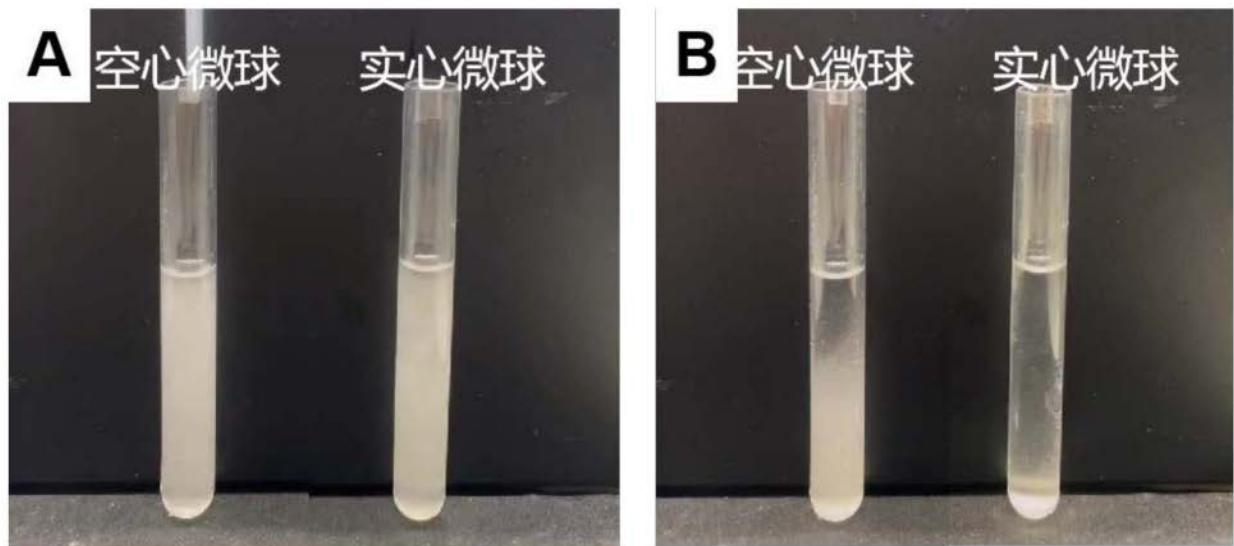


图4