



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124513/03, 14.06.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.06.2012

(45) Опубликовано: 27.01.2014 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Атрощенко Г.Н. и др. Стеклообразные микросферы для ядерной медицины с повышенным содержанием оксида иттрия. - Стекло и керамика, 2011, №2, с.3-7. Brian I. Carr, Hepatic Arterial 90 Yttrium Glass Microspheres (Therasphere) for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Interim Safety and Survival Data on 65 Patients // Liver Transplantation. 2004 (см. прод.)

Адрес для переписки:

125047, Москва, Миусская пл., 9, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, патентно-лицензионный отдел

(72) Автор(ы):

Сигаев Владимир Николаевич (RU),
Атрощенко Григорий Николаевич (RU),
Савинков Виталий Иванович (RU),
Саркисов Павел Джибраелович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева" (РХТУ им. Д.И. Менделеева) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОШАРИКОВ ИЗ ИТРИЙ-АЛЮМОСИЛИКАТНОГО СТЕКЛА ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к способу получения микрочастиц с модифицированной поверхностью из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии. Техническим результатом изобретения является получение микрочастиц для радиотерапии, поверхностный слой которых содержит менее 0,01% оксида иттрия для оптимизации диффузии атомов иттрия в

организм человека. Способ получения микрочастиц из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии включает варку стекла из реактивов Y_2O_3 , $Al(OH)_3$ и SiO_2 при температуре 1600-1650°C и выработку стекла прокаткой расплава через охлаждаемые металлические валки из жаропрочной стали. Полученные микрочастицы затем модифицируют травлением в соляной кислоте HCl при pH 1-3 и температуре 10-79°C. 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

Suppi 1 (February). V.10. P 107-110. US 5302369 A, 12.04.1994. EP 1149067 B1, 26.05.2004. CN 101810858 A, 25.08.2010.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2012124513/03, 14.06.2012**(24) Effective date for property rights:
14.06.2012

Priority:

(22) Date of filing: **14.06.2012**(45) Date of publication: **27.01.2014 Bull. 3**

Mail address:

**125047, Moskva, Miusskaja pl., 9, Rossijskij
khimiko-tehnologicheskij universitet im. D.I.
Mendeleeva, patentno-litsenzionnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Sigaev Vladimir Nikolaevich (RU),
Atroshchenko Grigorij Nikolaevich (RU),
Savinkov Vitalij Ivanovich (RU),
Sarkisov Pavel Dzhibraelovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Rossijskij
khimiko-tehnologicheskij universitet im. D.I.
Mendeleeva" (RKhTU im. D.I. Mendeleeva")
(RU)**

(54) METHOD FOR PREPARING YTTRIUM-ALUMINOSILICATE GLASS MICROSPHERES FOR RADIATION THERAPY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method for preparing yttrium-aluminosilicate glass microspheres for the radiation therapy involves glass melting from the agents Y_2O_3 , $Al(OH)_3$ and SiO_2 at temperature 1600-1650°C and glass working by rolling through chill heat-resistatn metal rolls. The prepared

microparticles are modified by etching in hydrochloric acid HCl at pH=1-3 and temperature 10-79°C.

EFFECT: preparing the microspheres for the radiation therapy a surface layer of which is low in yttrium oxide for the purpose of optimising the yttrium atom diffusion into the human body.

1 tbl, 2 ex

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, к способу получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии.

В связи с возможностью использования стекла как средства транспортировки радиации к внутренним органам человека значительный интерес проявляется к стеклам в системе $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$ (YAS) и микрошарикам на их основе [1-3].

Перед введением в организм человека микрошарики подвергаются облучению в ядерном реакторе тепловыми нейтронами. В результате облучения в YAS стекле образуется короткоживущий изотоп ^{90}Y с периодом полураспада 64,1 часа, достаточным для осуществления доставки препарата в клинику и проведения лечения. Изотоп ^{90}Y обладает удобными с точки зрения терапевтического применения ядерно-физическими характеристиками: энергия β -излучения 2,28 МэВ, максимальный пробег в мягких тканях 12 мм, со средней длиной проникновения излучения 2,8 мм [3-5]. Размеры микросфер варьируются от 20 до 40 мкм. После введения в печеночную артерию, микрошарики внедряются в сосудистую сеть опухоли и не попадают в венозную систему, так как конечная артериола меньше 10 мкм. Микрошарики, в конечном итоге, остаются в микрососудистой системе печени и опухоли до полного распада радиоизотопа [6].

Использование микрошариков в лучевой терапии требует применения материалов с высокой химической стойкостью, для того чтобы не допустить выщелачивания радиоактивного изотопа и радиоактивного поражения здоровых тканей организма [7, 8].

В ряде экспериментальных исследований была проанализирована химическая стойкость микрошариков различных составов, среди которых иттрий-алюмосиликатные, фосфатные стекла, а также керамические системы на основе иттрия к растворению своей структуры в различных химических средах (горячей воде, растворах солей) [9-13].

Совсем недавно, с точки зрения оптимизации свойств стеклянных микрошариков для внутренней лучевой терапии, в некоторых работах были рассмотрены композитные микрошарики со структурой ядро-оболочка. Эта стратегия направлена на локализацию радиоизотопа в микрошарике, с помощью контролируемой ионной имплантации активных ионов, например P^+ ионы [11, 14].

Аналог заявляемого способа получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии представлен в патенте [15]. В работе [9] изучено выщелачивание иттрия из иттриевых-алюмосиликатных микрошариков в дистиллированной воде и солевом растворе, и показано, что содержание иттрия в растворе является минимальным, но не нулевым (0.02-0.13% от общего содержания иттрия в микрошариках). Недостатком микрошариков [15] является то, что они не полностью изолируют иттрий от тканей органов человека. Оптимальными микрошариками для внутренней локальной радиотерапии являются микрошарики, которые вообще не испускают ионов иттрия, что является принципиально необходимым условием для проведения успешного лечения.

Наиболее близким к данному изобретению является способ получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии с диаметром от 5 до 100 мкм, содержанием Y_2O_3 от 17 до 22 при следующих соотношениях компонентов: Y_2O_3 17-22, Al_2O_3 19-25, SiO_2 53-64 [16], суть которого сводится к следующему. Для получения стекол в качестве реактивов использовали оксиды иттрия и кремния, а также $Al(OH)_3$ квалификации о.с.ч. Варку стекол производили при температуре 1600-1650°C в электрической печи в платиновом тигле. Выработка

осуществлялась прокаткой расплава через вращающиеся навстречу друг к другу металлические валки. Помол полученных пластинок стекла (чипов) производился в шаровой мельнице. После классификации на ситовом анализаторе, полученный стеклопорошок фракции 20-35 мкм был использован для получения микрошариков по стандартной процедуре путем оплавления в потоке плазмы на электродуговом плазматроне мощностью 25 кВт. Недостатком данного способа получения микрошариков является наличие оксида иттрия на поверхности микрошариков, что приводит к попаданию иттрия в организм человека [15].

Задача изобретения - получение микрошариков для радиотерапии, поверхностный слой которых содержит менее 0,01% оксида иттрия, для минимизации диффузии атомов иттрия в организм человека.

Поставленная задача достигается способом получения микрошариков, включающим варку стекла из реактивов Y_2O_3 , $Al(OH)_3$ и SiO_2 , при температуре 1600-1650°C в электрической печи в тигле из дисперсно-упрочненной платины и выработку стекла, которую осуществляют прокаткой расплава через охлаждаемые проточной водой металлические валки из жаропрочной стали, вращающиеся навстречу друг к другу с угловой скоростью 1200-1500 об./мин. В качестве помольного оборудования использовали лабораторный дисковый истиратель «ЛДИ - 65К» с корундовыми дисками, а для классификации стеклопорошка использовали ситовой анализатор Retsch AS 200 с функцией мокрого отсева. Полученные порошки дисперсностью в различных диапазонах (15-35, 20-32, 20-50 мкм и др.) были использованы для получения микрошариков путем оплавления стеклопорошка в потоке плазмы на электродуговом плазматроне мощностью 25 кВт.

Классифицированные микрошарики подвергались травлению в соляной кислоте HCl (pH=1-3) при температуре 10°C - 79°C для создания обедненного по иттрию поверхностного слоя.

Пример 1. В качестве сырьевых материалов использовали реактивы Y_2O_3 , аморфный SiO_2 и $Al(OH)_3$ категории о.с.ч. и составляли шихту в расчете на получение стекла состава $20Y_2O_3-20Al_2O_3-60SiO_2$. Компоненты шихты взвешивали на весах с точностью не хуже $\pm 0,001$ г. Предварительно подготовленные компоненты шихты смешивались в течение двух часов в контейнере из кварцевого стекла марки КВ-1. Варку стекла проводили в тигле объемом из дисперсионно-упрочненной платины марки ДУПС-СМ при температуре 1650°C в электрической печи. Выработка стекла осуществлялась прокаткой расплава через водоохлаждаемые металлические валки из жаропрочной стали, вращающиеся навстречу друг к другу с угловой скоростью 1500 об./мин. Помол полученных пластинок стекла (чипов) производился в шаровой мельнице в течение 40 мин. После классификации на ситовом анализаторе Retsch AS 200 с функцией мокрого отсева полученный стеклопорошок фракции 20-35 мкм был использован для получения микрошариков по стандартной процедуре путем оплавления в потоке плазмы на электродуговом плазматроне мощностью 25 кВт. Классифицированные микрошарики обрабатывались в соляной кислоте HCl (pH=1) при температуре 37°C, для создания обедненного по иттрию поверхностного слоя. Результаты травления микрошариков показали, что поверхностный слой содержит 0,0015% оксида иттрия от общего содержания его в микрошарике. Примеры сведены в таблицу 1.

Таблица 1	
pH 1 t=10°C	Поверхностный слой содержит 0,0032% оксида иттрия от общего содержания его в микрошарике

pH 2 t=39°C	Поверхностный слой содержит 0,0021% оксида иттрия от общего содержания его в микрошарике
pH 3 t=79°C	Поверхностный слой содержит 0,0049% оксида иттрия от общего содержания его в микрошарике

5

Пример 2. Для определения химической устойчивости модифицированных травлением микрошариков во внутренних жидкостях тела, проводили их выщелачивание в 1% растворе NaCl при температуре 37°C (таблица 2).

10

Таблица 2					
Продолжительность выщелачивания в 1% растворе NaCl при температуре 37°C, (дни)	1	2	5	7	14
Содержание иттрия в растворе в % в микрошариках с модифицированной поверхностью	0	0	0	0	0

15

Стеклянные микрошарики с модифицированной поверхностью (обедненный поверхностный слой по иттрию) не выделяют в процессе травления в щелочной среде ионов Y^{3+} даже при толщине обедненного слоя менее 1 мкм.

20

25

30

35

40

45

50

ЛИТЕРАТУРА

5 1. Brian I. Carr, Hepatic Arterial ⁹⁰Yttrium Glass Microspheres (Therasphere) for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Interim Safety and Survival Data on 65 Patients // Liver Transplantation. 2004 Suppl 1 (February). V. 10. P 107–110.

10 2. R. Salem and K. G. Thurston, Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies Part 3: Comprehensive Literature Review and Future Direction // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006. V. 17. P. 1571–1594.

15 3. Larry L. Hench, Delbert E. Day, Wolfram Holand and Volker M. Rheinberger, Glass and Medicine // International Journal of Applied Glass Science. 2010. V. 1. P. 104–117

20 4. K. Kossert, H. Schrader.// Activity standardization by liquid scintillation counting and half-life measurement of ⁹⁰Y. - Appl. Radiat. Isot. - 2004 - 60, 741-749.

5. James S. Welsh.// Beta radiation - The Oncologist – 2006 – 11, 181-183.

25 6. Wan Yee Lau, M.D., F.R.C.S., F.A.C.S., FRACS(Hon), Eric C. H. Lai, Mb.Ch.B., MRCS(Ed), F.R.A.C.S., and Thomas W. T. Leung, M.D.// Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. – Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011. V. 81. No. 2. PP. 460–467.

35 7. Shahriar Iftekhar, Jekabs Grins, Philips N Gunawidjaja, Mattias Eden// Glass Formation and Structure-Property-Composition Relations of the RE₂O₃–Al₂O₃–SiO₂ (RE=La, Y, Lu, Sc) Systems // Journal of the American Ceramic Society. 2011. V. 94. P. 2429-2435.

40 8. Jincheng Du// Molecular dynamics simulations of the structure and properties of low silica yttrium aluminosilicate glasses // Journal of the American Ceramic Society. 2009. V. 92. P 87-95.

9. E.M. Erbe, D.E. Day// J. Biomed. Mater. Res. 27 (1993) 1301–1308.

45 10. M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G.H. Takaoka, I. Yamada, Y. Suzuki, M. Inoue//J. Non-Cryst. Solids 255 (1999) 140–148.

50

11. F.F. Sene, J.R. Martinelli, E. Okuno// J. Non-Cryst. Solids 354 (2008) 4887–4893.
- 5 12. M. Kawashita// Int. J. Appl. Ceram. Technol. 2 (2005) 173–183.
13. M. Kawashita, R. Shineha, H.-M. Kim, T. Kokubo, Y. Inoue, Norio Araki, Y. Nagata, M. Hiraoka, Y. Sawada// Biomaterials 24 (2003) 2955–2963.
- 10 14. M. Kawashita, Y. Takayama, T. Kokubo, G.H. Takaoka, N. Araki, M. Hiraoka// J.Am. Ceram. Soc. 89 (2006) 1347–1351.
- 15 15. Решение о выдаче патента на изобретение № 2010152059/03(075323) от 27 февраля 2012 года.
16. Г.Н. Атрощенко, В.И. Савинков, А. Палеари, П.Д. Саркисов, В.Н. Сигаев// "Стеклообразные микросферы для ядерной медицины с повышенным содержанием оксида иттрия". Стекло и керамика. №2. стр. 3-7, 2012.
- 20

Формула изобретения

25 Способ получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для лучевой внутритканевой терапии, включающий варку стекла из реактивов Y_2O_3 , $Al(OH)_3$ и SiO_2 при температуре 1600-1650°C и выработку стекла с содержанием компонентов, мол. %: Y_2O_3 - 17-22, Al_2O_3 - 19-25, SiO_2 - 53-64 прокаткой расплава через охлаждаемые проточной водой металлические валки из жаропрочной стали, отличающийся тем, что полученные микрошарики модифицируют травлением в соляной кислоте HCl при

30 pH 1-3 и температуре 10-79°C.

35

40

45

50