

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 51/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580013112.X

[43] 公开日 2007年4月11日

[11] 公开号 CN 1946432A

[22] 申请日 2005.3.7

[21] 申请号 200580013112.X

[30] 优先权

[32] 2004.3.5 [33] US [31] 60/549,904

[86] 国际申请 PCT/US2005/007201 2005.3.7

[87] 国际公布 WO2005/087274 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.25

[71] 申请人 XL SCI 技术公司

地址 美国华盛顿

[72] 发明人 Y·B·鹏 X·C·雷

[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 李华英

权利要求书4页 说明书32页 附图14页

[54] 发明名称

用于放射治疗的颗粒材料和组合物

[57] 摘要

定时-生物可再吸收的颗粒，特别是微球或纤维，可用作递送用于局部放射治疗的放射性同位素如 Y-90 和 Pd-103 的载体，或作为栓子装置。这些颗粒也可包埋在聚合物中，或分散在用于各种癌症治疗的注射凝胶或其它注射介质中。公开了生物再吸收的益处，控制颗粒中放射性同位素比例的能力，尤其是颗粒中 γ 和 β 比例，例如 In-111/Y-90 比例，和非导电性植入物的益处。

1. 用于放射治疗的可再吸收植入材料，包含：

(i) 生物相容的可再吸收的基础玻璃基质；

(ii) 放射性同位素或放射性同位素组合，其中，在制造所述基础玻璃基质的过程中，将所述放射性同位素或放射性同位素组合直接并均质地掺入或包封入基础玻璃基质中，和其中，所述基础玻璃基质不必须或不需要高能粒子激活来将一种或多种稳定同位素转变成放射性同位素；和

(iii) 任选的在可再吸收的基础玻璃基质上形成的富氮表面层，该表面层比基础玻璃基质具有更大的耐久性。

2. 权利要求 1 的可再吸收植入材料，其中，所述可再吸收的基础玻璃包括以硅酸盐、硼酸盐或磷酸盐为基础的基质。

3. 权利要求 1 的可再吸收植入材料，其中，所述可再吸收的基础玻璃基质是以磷酸盐为基础的基质。

4. 权利要求 3 的可再吸收植入材料，其中，所述以磷酸盐为基础的基质包含磷酸盐联合钙、锌、铁、钡、钠、锶、镁、铝、镓、铟、锂、钾、铯、铷或其组合。

5. 权利要求 3 的可再吸收植入物，其中，所述以磷酸盐为基础的玻璃基质包含钙和磷酸盐的比例为约 0.33 到约 1.67。

6. 权利要求 1 的可再吸收植入材料，其中，植入材料包含适合于 MRI 的成像增强剂、其它成像剂、诊断剂或其组合。

7. 权利要求 6 的可再吸收植入材料，其中，成像增强剂是钆、铁或其组合。

8. 权利要求 3 的可再吸收植入材料，其中，至少部分所述以磷酸盐为基础的基质包含硼酸盐或硅酸盐。

9. 权利要求 1 的可再吸收植入材料，其中，该植入材料包含硒。

10. 权利要求 1 的可再吸收植入材料，其中，所述任选富氮表面层包含至多约 15 摩尔%的氮。

11. 权利要求 1 的可再吸收植入材料, 其中, 所述放射性同位素或放射性同位素组合是 Y-90、In-111、Pd-103、P-32、Ce-131、Sm-153、Ho-166、Tc-99m、Yb-169、Au-198、Re-188、Re-186、Ir-192、Lu-177、Ba-140、Se-72、I-131、I-125、Sr-90、Dy-165、Er、Tl、Sr、Gd、Y-90/In-111、Y-90/Tc-99m、P-32/In-111、P-32/Tc-99m、Ho-166/In-111、Ho-166/Tc-99m、Sm-153/In-111、Sm-153/Tc-99m 或其组合。

12. 权利要求 11 的可再吸收植入材料, 其中, 所述放射性同位素或放射性同位素组合以对于关节炎放射滑膜切除术的有效量存在于所述基础玻璃基质中。

13. 权利要求 11 的可再吸收植入材料, 其中, 所述放射性同位素或放射性同位素组合以对于肿瘤放射治疗的有效量存在于所述基础玻璃基质中。

14. 权利要求 1 的可再吸收植入材料, 其中, 所述基础玻璃基质中包含来自所有同位素的至多 50 居里的总放射性。

15. 权利要求 1 的可再吸收植入材料, 其中, 可再吸收的基础玻璃基质是颗粒、微球、多孔微球、中空微球、微囊、纤维、短纤维、小棒、分散在生物聚合物中的颗粒, 分散在生物可再吸收的缝合线中的颗粒, 分散在生物相容的凝胶中的颗粒, 分散在其它介质中的颗粒, 或其组合。

16. 权利要求 1 的可再吸收植入材料, 其中, 所述植入物是非导电性植入物。

17. 权利要求 16 的可再吸收植入材料, 其中, 所述非导电性植入物是放射照相可检测的。

18. 权利要求 16 的可再吸收植入材料, 其中, 所述非导电性植入物被包埋的非导电性递送载体中。

19. 权利要求 18 的可再吸收植入材料, 其中, 所述非导电性递送载体是生物聚合物、生物可再吸收的缝合线、注射凝胶、组织粘合剂、其它介质、或其组合。

20. 权利要求 19 的可再吸收植入材料, 其中, 所述生物聚合物是分

子量 30,000 到 500,000 的聚-1-乳酸,聚-1-乳酸与聚乙醇酸的共聚物, polydioxanone (PDS II), polyglycaprone 25 (Moncryl), polyglactin 910 (Vicryl), phenyletheretherketone (PEEK), 聚砜 (PSU), 聚氨酯, 聚丙烯, 硅酮, 聚对苯二甲酸乙酯 (PET), 聚苯醚混合物 (PP0), polyphenylsulfone (PPSU), polyether sulfone (PES), 聚苯硫醚 (PPS), polyetherimide (PEI), 液晶聚合物 (LCP), 或其组合。

21. 制备含放射性同位素的可再吸收植入材料的方法, 包括:

(i) 形成基础玻璃基质;

(ii) 在形成所述玻璃基质时, 将放射性同位素或放射性同位素组合直接并均质地掺入或包封在内; 和

(iii) 任选氮化生物相容的可再吸收基础玻璃基质的表面。

22. 权利要求 21 的方法, 其中, 放射性同位素或放射性同位素组合包含用于放射治疗的高能纯 α 或 β 发射体, 和用于成像或诊断的 γ 发射体。

23. 权利要求 22 的方法, 其中, 高能纯 β 发射体是 Y-90 或 P-32, 并且 γ 发射体是 In-111 或 Tc-99m。

24. 权利要求 21 的方法, 进一步包括掺入适合于 MRI 的成像增强剂、其它成像剂、诊断剂、或其组合。

25. 权利要求 21 的方法, 其中, 在不熔融大批玻璃而形成所述基础玻璃基质时, 掺入或包封所述放射性同位素或放射性同位素组合。

26. 权利要求 21 的方法, 其中, 所述形成所述基础玻璃基质包括:

(a) 将所有玻璃组分溶于溶液中;

(b) 形成所述溶液的球形干粉; 和

(c) 在单独的加工步骤中, 或者在一个连续过程中, 将所述球形干粉固化成固体、多孔或中空微球。

27. 权利要求 21 的方法, 进一步包括控制干燥参数、固化参数和微球分类参数, 使得所得的多孔或中空微球具有与待栓塞体液相近的密度, 和适合于栓塞通向患病组织的体液通路的尺寸。

28. 权利要求 27 的方法, 其中, 所述体液是血液。

29. 权利要求 27 的方法, 其中, 所述密度为约 0.4 到 2.8 克/mL。
30. 权利要求 21 的方法, 包括将所述基础玻璃基质包埋在递送载体中, 其中, 所述载体是生物聚合物、生物可再吸收的缝合线、可注射凝胶、组织粘合剂、其它介质、或其组合。
31. 对患者施用放射疗法的方法, 包括将权利要求 1 的植入物插入患者需要放射治疗的部位。
32. 权利要求 31 的方法, 其中, 需要放射治疗的部位是关节、前列腺、乳腺、肝脏、胰腺或其它软组织肿瘤。
33. 权利要求 31 的方法, 其中, 将所述植入材料混悬在粘性介质中。
34. 权利要求 33 的方法, 其中, 所述粘性介质是无热原的 85%甘油或碘化油。
35. 权利要求 31 的方法, 进一步包括实时监控。

用于放射治疗的颗粒材料和组合物

关于联邦赞助的研究和开发的声明

[001] 本发明的开发至少部分得到了美国卫生部和公共事务部 (the United States Department of Health and Human Services) 连同小企业改革研究资金 (Small Business Innovation Research Grants) 的支持: R43 CA76860、R44 CA76860、R43 CA79225 和 R44 CA79225。相应地, 美国政府对于本申请可拥有一定的权利。

发明背景

[002] 本发明涉及用于递送标记组合物, 包括用放射性同位素如钇-90 (Y-90) 和钯-103 (Pd-103) 标记的组合物和组合物和方法, 用于各种医学和研究目的, 包括内照射疗法和掺入或未掺入放射性同位素的栓塞形成。例如, 内照射疗法成功用于治疗自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎, 和各种关心的问题, 如与肝癌、前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌有关的实体瘤。

[003] 迄今为止, 关节炎的治疗包括药物治疗、外科手术和全关节置换。然而, 所有这些方法都有局限性。例如, 药物治疗通常通过很多化学药剂以炎性关节炎为作用靶点, 有不同程度的效果, 而外科滑膜切除术是一种有效的治疗, 但在滑膜(发炎的关节组织)再生之前通常只能持续3到5年。临床试验数据表明, 类风湿性关节炎的放射滑膜切除术可比得上外科滑膜切除术。特别地, 使用例如钇-90 的体外射线放射滑膜切除术在抑制发炎的滑膜和缓解疼痛方面是有效的。在发表的1991-1993年进行的调查中, 在欧洲对8,578名患者的至少13,450个不同关节进行了注射, 在这些注射中, 几乎有90%进行调查的医疗中心使用了Y-90胶体。发现在接受治疗的患者中类风湿性关节炎是最流行的疾病(76%), 膝关节和指关节是最经常治疗的关节, 分

别是 46%和 20%。然而，由于缺乏适当的递送媒介，所以不能实现将放射性同位素限制到关节腔内，并且全身上下发生了不可接受的放射性同位素的广泛扩散。

[004] 还已经发现放射疗法在各种肿瘤的治疗中有广泛的适用性。例如，有很多类型的实体瘤对除放射疗法以外的治疗有抗性，例如与肝癌、前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌有关的实体瘤。一种有效的实体瘤疗法包括用动脉内注射的微球进行内照射治疗。早在 20 世纪 60 年代，通过 Y-90 陶瓷微球(由 3M Company 提供)动脉内给药进行了不能手术的原发性胰腺癌和肝癌的治疗。

[005] Day 等人给出了使用放射性钇微球的一个实例(美国专利第 5, 011, 677 号)，他们公开了放射性玻璃微球，其中，微球是完全没有放射性的，直至用于治疗时被照射，在适当的中子束反应器中照射以后变得有放射性。While Day 等人的微球提供了治疗有用的放射剂量，并且声称能防止泄漏，不需要外科摘除，微球在患者体内存留。类似地，Gray (美国专利第 6, 537, 518 号)公开了由陶瓷制成的放射性微球。然而，在应用微球的过程中或之后，它们都缺乏提供可追踪或其它诊断功能的能力。此外，Gray 和 Day 描述的 Y-90 微球都不是在形成微球的过程中通过直接掺入 Y-90 制备的。而是首先使用非放射性材料制备微球。然后，或者将 Y-90 粘附(例如包衣)到预先制备的微球上(Gray)，或者通过中子辐射在预先制备的微球内产生 Y-90 (例如 Day、Gray)。

[006] 因此，迄今为止，现有技术已经尝试在不可吸收植入物的化学耐用性和不泄漏之间寻求平衡，并且尝试承诺不需要外科摘除的植入物。另外，现有技术需要在使用磁共振波谱分析(MRS)或磁共振成像(MRI)时，提供有效的成像、诊断和治疗而不存在与使用导电性植入物(例如金、银或铂导线)有关的干扰和健康危害问题。现有技术对于这样的植入物仍然存在需求，即能允许局部递送用于放射治疗的放射性同位素、不泄漏、可再吸收，从而不需要在不希望的选择之间进行选择，这些选择或者是随后将植入物外科摘除，或者是将植入物遗留

在患者体内。

发明概要和发明目的

[007] 本发明提供了允许局部递送用于治疗 and 诊断的标记试剂的植入物的制备方法、治疗方法和组合物。优选标记试剂是掺入可生物再吸收颗粒中使得放射性同位素有最低限度泄漏的、用于放射疗法的放射性同位素。

[008] 因此，本发明一方面提供了生物相容的植入材料，它是可再吸收的，同时还能保持它的化学和物理完整性持续一段希望的时间（例如，通常是植入物中最久衰变的放射性同位素的 10 个半衰期），使得放射性同位素或放射性同位素组合在植入患者体内时能保留在希望的部位，例如局限化部位。当植入物用作临时液体堵塞（栓塞形成）时，或用作可再吸收的填充剂以允许组织向内生长同时发生植入物的生物再吸收时，这种定时的生物再吸收也是有用的。

[009] 本发明另一方面提供了包含基础玻璃基质 (base glass matrix) 的可再吸收植入材料。在本发明另一方面中，基础玻璃基质是玻璃料、颗粒、微球、多孔微球、中空微球、微囊、纤维、短纤维、小棒或任何其它玻璃颗粒或物品。

[010] 本发明另一方面提供了包含基础玻璃基质的植入材料，该植入材料在需要放射治疗和/或诊断的部位通过掺入基础玻璃基质中的同位素的量或掺入相同基础玻璃基质中的同位素的种类，允许放射线控制释放入患者体内。

[011] 本发明另一方面提供了植入材料，它通过掺入所需的 γ -发射体例如铟-111 (In-111) 或锝-99m (Tc-99m)，连同所需的治疗性放射同位素例如 Y-90，允许进行放射示踪和诊断，或通过掺入用于磁共振成像 (MRI) 的影像增强剂例如钆 (Gd) 和/或铁 (Fe)，用于放射照相检测例如 X-射线鉴定的钡 (Ba) 和/或锌，允许进行成像。

[012] 在另一个实施方案中，根据规定剂量和/或成像的需要，将放射性同位素（例如 γ -发射体和治疗性放射同位素）以适当比例（例如

0.5-5 毫居里 (mCi) In-111 每 100 mCi Y-90) 掺入基础玻璃基质中。

[013] 在另一个实施方案中, 植入材料用于治疗各种疾病。在优选的实施方案中, 植入材料用于关节炎如类风湿性关节炎的放射滑膜切除术。在另一个实施方案中, 植入材料用于抗肿瘤, 例如与肝癌、前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌有关的那些肿瘤的放射治疗。

[014] 在另一个实施方案中, 在放射治疗中用于对抗与前列腺癌有关的肿瘤的植入物是非导电性的。

[015] 非导电性植入物可包含可再吸收的缝合线和放射性(例如, 用 Pd-103、Cs-131、I-125、Au-198、Y-90 或 Y-90/In-111 标记) 颗粒(例如微球、纤维、短纤维或小棒), 放射性颗粒可用作放射照相的标记物或不透 X-射线的标记物, 用于肿瘤内的放射性颗粒的鉴定。

[016] 本发明的一个实施方案涉及用于定位放射治疗或放射性栓塞形成的放射性可再吸收的植入材料, 它包含: (i) 生物相容的可再吸收的基础玻璃基质; (ii) 掺入所述基础玻璃基质的放射性同位素或放射性同位素组合; 和 (iii) 在可吸收的基础玻璃基质上形成的任选富氮表面层, 该表面层在哺乳动物(例如人) 体液中比基础玻璃基质具有更大的化学稳定性。在另一个实施方案中, 植入材料是用于局部治疗或栓塞形成的非放射性可再吸收的植入材料, 它包含: (i) 生物相容的可再吸收的基础玻璃基质; 和 (ii) 在可吸收的基础玻璃基质上形成的任选富氮表面层, 该表面层在哺乳动物(例如人) 体液中比基础玻璃基质具有更大的化学稳定性。

[017] 本发明的可再吸收材料可在可再吸收植入材料中用于局部放射治疗(例如通过注射或外科植入), 可再吸收植入材料包含放射性同位素或放射性同位素组合(例如 Y-90 和 In-111), 或与生物可再吸收的和/或生物相容的聚合物或凝胶或其它分散基质组合。

[018] 本发明另一个实施方案涉及制备放射性可再吸收植入材料的方法, 包括: (i) 将放射性同位素或放射性同位素组合掺入基质前体中; (ii) 将基质前体加工成生物相容的生物可再吸收的玻璃基质, 例如生物可再吸收的玻璃微球或纤维; (iii) 如果需要的话, 将所述生物

可再吸收的玻璃基质表面氮化,生成耐用表面层,防止任何生物再吸收过早开始;(iv)将生物可再吸收的玻璃基质分散在生物可再吸收的和/或生物相容的聚合物(例如缝合线)或凝胶或其它分散介质如碘化油(iodized lipiodol)中,以获得想要的放射性贮留和分布。对于放射性同位素的释放是有害的应用或希望延迟生物再吸收来说,尽管可根据对放射性同位素和/或其组合的选择改变延迟的量(例如半衰期),生物再吸收开始时最初延迟的希望期间是植入物中最久衰变的放射性同位素的5个半衰期、10个半衰期或其增量。

[019] 本发明另一个实施方案涉及制备非放射性可再吸收植入材料的方法,包括:(i)将标记物或标记试剂掺入基质前体;(ii)将基质前体加工成生物相容的生物可再吸收的玻璃基质,例如生物可再吸收的玻璃微球或纤维;(iii)如果需要的话,将所述生物可再吸收的玻璃基质表面氮化,产生耐用表面层,防止任何生物再吸收过早开始;(iv)将生物可再吸收的玻璃基质分散在生物可再吸收的且生物相容的聚合物(例如缝合线)或凝胶或其它分散介质中。

[020] 本发明的可再吸收材料可通过将可再吸收材料插入(例如通过外科手术或通过注射)患者需要治疗诊断的部位而对需要诊断或治疗的患者进行施用。在优选实施方案中,可再吸收材料是放射性的。

[021] 下面描述本发明的其它实施方案。应当理解的是,本文所述的各种组合物可在检测、分析或治疗需要放射治疗的个体的各种方法中使用。

[022] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于定位放射治疗的可再吸收材料,它包含:(i)含放射性同位素、放射性同位素组合和/或能够转变成放射性同位素的元素的可再吸收植入材料;和(ii)可再吸收的和/或生物相容的聚合物,其中,所述可再吸收植入材料被包埋在所述可再吸收的和/或生物相容的聚合物中。

[023] 在进一步的实施方案中,本发明提供了包含可再吸收植入材料的外科植入物,其中,可再吸收的植入材料包含放射性同位素、放射性同位素组合和/或能够转变成放射性同位素的元素。

[024] 在进一步的实施方案中，本发明提供了制备含放射性同位素或放射性同位素组合的可再吸收植入材料的方法，包括：(i)在制造生物可再吸收的基础玻璃基质的过程中，将放射性同位素、放射性同位素组合和/或能够转变成放射性同位素的元素直接掺入生物可再吸收的基础玻璃基质中；和(ii)将生物可再吸收的颗粒表面氮化，或将生物可再吸收的玻璃基质表面氮化，并辐射氮化的基础玻璃基质，将掺入基质中的所选元素转变成放射性同位素(或辐射以后再氮化)。

[025] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备含放射性同位素的生物可再吸收植入材料的方法，包括：掺入用于放射治疗的预定量的高能纯 β 发射体(例如 Y-90、P-32、Ho-166 和 Sm-153)，和掺入用于成像或诊断的预定量的中能 γ 发射体(例如 In-111 或 Tc-99m)。在一个实施方案中，放射性同位素被直接并均质地(例如均匀地)掺入基础玻璃基质中，并且玻璃基质不必须或不必要，例如，通过中子束、加速器或其它手段进行的高能颗粒辐射激活。

[026] 在另一个实施方案中，本发明提供了通过掺入成像增强剂例如铁和/或钆或适合于 MRI 成像和诊断的其它试剂而制备含放射性同位素的生物可再吸收植入材料的方法。

[027] 在另一个实施方案中，本发明提供了不熔化大批玻璃而制备含放射性同位素的生物可再吸收植入材料的方法。

[028] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备生物可再吸收植入材料(例如玻璃)如固体、多孔或中空微球的方法，通过：(a)将所有玻璃成分溶解成溶液，优选酸性溶液；(b)形成球形干粉；和(c)将球形干粉固化成固体、多孔或中空微球。这些步骤可以作为单独步骤进行或者整合在一个连续的过程中。

[029] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备适合于体液(例如血液)栓塞形成的生物可再吸收植入材料的方法，包括：控制干燥参数、固化参数和微球分类参数，使得所得的多孔或中空微球具有与待栓塞体液相近的密度(通常在 1.0 到 1.2 克/mL 之间)和适合于栓塞通向患病组织的体液通路的尺寸。

[030] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备可再吸收植入材料的方法，包括：将所需的放射性同位素包封到可再吸收的基础玻璃基质中，然后将所述基础玻璃基质包埋在递送载体例如生物可再吸收的缝合线、可注射凝胶、组织粘合剂和其它介质如滑液、盐水和碘化油中。例如，本发明提供了包含分子量 30,000 到 500,000、优选 50,000 到 200,000 的聚-L-乳酸或它与聚合物如聚乙醇酸的共聚物的递送载体。

[031] 在另一个实施方案中，本发明提供了给患者施用放射疗法的方法，包括将由所述实施方案中的任何一个制成的植入材料插入患者需要放射治疗的部位。需要放射治疗的部位可以包括关节、前列腺、乳腺、肝脏、胰腺或与软组织肿瘤有关的其它部位。

[032] 在另一个实施方案中，本发明提供了包含富氮表面层的可再吸收植入材料，其中，所述富氮表面层包含至多约 15 摩尔%的氮。

[033] 在另一个实施方案中，本发明提供了对患者施用放射疗法的方法，包括通过将微球混悬在粘稠介质优选无热原的 85%甘油、碘化油或其它介质中，将任何所述实施方案的植入材料注入患者需要放射治疗的部位。

[034] 在另一个实施方案中，本发明提供了对患者施用放射疗法的方法，包括对任何所述实施方案的植入材料进行实时监控，包括：在注入过程中使用实时监控和由于使用 γ 成像或 MRI 成像实时监控及早中断程序，将植入物注入患者，允许进行性输注或微量输注，允许微量输注之间的注入点改变位置以改善微球向各个肿瘤部位的递送，防止植入物过度流失或迁移，允许对每次个体微量输注的总注射活性或剂量部分和累积总活性或总剂量进行常规控制。

[035] 在又一个实施方案中，本发明提供了将任何所述实施方案的植入材料包装到 1 mL 注射器（或任何其它合适的注射器）中的方法，以允许精确放射性的方便、多个微量输注，和所述活性的完全递送。

[036] 在又一个实施方案中，本发明提供了包含可再吸收基础玻璃基质和进一步包含硅酸盐的可再吸收植入材料，其中，所述硅酸盐

是基于 Na_2O (22.5wt%)- CaO (22.5wt%)- P_2O_5 (6wt%)- SiO_2 (45wt%) 或类似的组合物, 其中, 基础硅酸盐的各个氧化物含量可改变至多 6wt%。

[037] 在另一个实施方案中, 本发明提供了对患者施用放射疗法的方法, 包括将任何所述实施方案的可再吸收植入材料注入患者需要放射治疗的部位。

[038] 对于各个所述实施方案来说, 在制造时, 放射性同位素或放射性同位素组合被直接并均质地掺入基础玻璃基质。在制造时放射性同位素的掺入排除了需要激活, 例如用中子束、加速器或其它方式进行的高能粒子辐射的情况。优选地, 基础玻璃基质是硅酸盐、硼酸盐、磷酸盐或其组合。在优选实施方案中, 基础玻璃基质是以磷酸盐为基础的基质。

[039] 对于各个所述实施方案来说, 可再吸收的基础玻璃基质包含磷酸盐联合一种或多种钙、锌、铁、钡、钠、锶、镁、铝、镓、铟、锂、钾、铯或铷。在另一个实施方案中, 基础玻璃基质包含磷酸盐和钙。对于各个所述实施方案来说, 可再吸收的基础玻璃基质可为磷酸盐, 并且可进一步包括钙和磷酸根比例 (Ca/P) = 约 0.5 的偏磷酸钙 (CMP), 或 Ca/P 为约 0.33 到约 1.67 的磷酸钙, 更优选 Ca/P 比例为约 0.33 到约 1.0。对于各个所述实施方案来说, 磷酸钙中的磷可部分或全部被硼或硅单独或组合取代。

[040] 对于各个所述实施方案来说, 可再吸收的基础玻璃基质可将放射性同位素或放射性同位素组合 (例如以所需的放射性比例混合 Y-90 和 In-111) 包封起来。对于各个所述实施方案来说, 可再吸收植入材料可包含微量元素, 例如硒 (例如利用其化学预防或其它非放射治疗功能)。对于各个所述实施方案来说, 可再吸收植入材料包含任选的富氮表面层, 其中, 所述富氮表面层包含至多约 15 摩尔%的氮。

[041] 对于各个所述实施方案来说, 可再吸收的基础玻璃基质可包含适合于 MRI 成像和诊断的成像增强剂, 例如钆和/或铁。

[042] 对于各个所述实施方案来说, 本文所述的可再吸收组合物希望能以对于放射治疗和/或诊断足够的放射性水平包封所有放射性

同位素(天然的或人造的)。例如,放射性同位素的非穷举性列表包括 Y-90、In-111、Pd-103、P-32、Ce-131、Sm-153、Ho-166、Tc-99m、Yb-169、Au-198、Re-188、Re-186、Ir-192、Lu-177、Ba-140、Se-72、I-131、I-125、Sr-90、Dy-165、Er、Tl、Sr 和 Gd。优选的组合包括 Y-90/In-111、Y-90/Tc-99m、P-32/In-111、P-32/Tc-99m、Ho-166/In-111、Ho-166/Tc-99m、Sm-153/In-111 和 Sm-153/Tc-99m。优选这些放射性同位素或放射性同位素组合以对于关节炎如类风湿性关节炎放射滑膜切除术的有效量或对于肿瘤放射治疗的有效量递送。

[043] 对于各个所述实施方案来说,基础玻璃基质包含 0-4 摩尔% Y-90/Y-89,或在 100 毫克所述基础玻璃基质中包含至多 50 居里的总放射性(来自所有的同位素)。

[044] 对于各个所述实施方案来说,可再吸收材料例如可为颗粒、微球、多孔微球、中空微球、微囊、纤维、短纤维、小棒,或分散在生物聚合物例如生物可再吸收的缝合线中,或分散在生物相容的凝胶或其它介质中的颗粒。对于各个所述实施方案来说,可再吸收材料优选是微球,例如多孔微球或中空微球的形式。

[045] 根据上述目的和其它目的,本发明的优点和特征将在下文中更加显而易见,参考对包括附图和所附权利要求在内的优选实施方案的详细说明,本发明的性质可能更容易理解,这并不意味着因此受到限制。

[046] 本申请通篇引用的所有专利都由此全文引入本文作为参考,引用至与本文公开不相矛盾的程度。

附图的简要描述

[047] 图 1 显示了本发明的各种颗粒。图 1(A)显示了球化以前 38 到 75 μm 的典型玻璃料。图 1(B)显示了球化以后的典型微球。图 1(C)显示了精确分类以后的 38 μm 典型微球。图 1(D)显示了精确分类以后的 75 μm 典型微球。以上颗粒的玻璃组合物是含 1 摩尔% Y_2O_3 的 XLG0158。

[048] 图 2 显示了 Y_2O_3 含量对偏磷酸钙玻璃性质的影响。图 2 (A) 显示了玻璃软化温度是 Y_2O_3 含量的函数, 和 Y_2O_3 对软化温度的影响。图 2 (B) 显示了剩余百分重量相对于时间的生物再吸收和 Y_2O_3 对生物再吸收速率的影响。图 2 (B) 中每条线上的标记代表以 mol% 表示的 Y_2O_3 含量。在 (标准) 磷酸盐缓冲盐水溶液中, 150 到 300 μm 大小的玻璃料用于这些重量损失的测定。

[049] 图 3 显示了相对生物再吸收速率是粒度、颗粒形状和表面处理的函数。"C"、"D"和"E"是大小分别为 38-75 μm 、75-150 μm 和 150-300 μm 的玻璃料。"F"代表 38-75 μm 的玻璃微球。"L"和"M"分别是处理 6 小时以后的 38-75 μm 玻璃料和玻璃微球。"O"和"X"分别是处理 18 小时以后的 75-150 μm 的玻璃料和玻璃微球。玻璃包含 1 mol% Y_2O_3 和 93.5 mol% 的 $CaO + P_2O_5$ 。

[050] 图 4 显示了磷酸钙玻璃中各个氧化物组分的作用。图 4 (A) 显示了 Na_2O 对基础生物再吸收速率和表面处理效果的影响。图 4 (B) 分别显示了未处理和处理了 6 小时的玻璃微球的生物再吸收曲线。图 4 (A) 突出了 Na_2O 在影响基础生物再吸收速率中的作用和表面处理的效果, 而图 4 (B) 则突出了 ZnO 的作用。所用的所有微球都包含 1 mol% Y_2O_3 , 大小为 38-75 μm 。

[051] 图 5 比较了 Y-89 和 Ca 从 XLG0157 玻璃微球中的释放速率。图 5 (A) 显示了 Y-89 的释放速率。图 5 (B) 显示了 Ca 的释放速率。Y-89 和 Ca 的释放都标准化至 100 ml 体外溶液和 1 克微球中的累积 ppm。

[052] 图 6 显示了以图 5 (A) 给出的 Y-89 ICP 数据为基础, 考虑半衰期为 64 小时的 Y-90 的自然衰变, Y-90 在 XLG0157 玻璃微球中的有效保留百分数。

[053] 图 7 (A) 显示了在 37.5 $^{\circ}C$ 下在体外 34 天以后, 大小为 38-75 μm 的微球, 图 7 (B) 显示了与图 4 (A) 中 "Na, 6H" 线上最后一个数据点对映的微球, 根据图 4 (A), 已经有 15% 的重量损失。表面处理对生物再吸收速率的影响和机制: (A) 未处理和 (B) 处理了 6 小时。SEM 显微照片 (A) 和 (B) 都是在体外 34 天后拍摄的。玻璃是 XLG0158, 微球大小

是 38-75 μm 。

[054] 图 8(A)显示了在 518 $^{\circ}\text{C}$ 下在氨水中氮化 24 小时以后, XLG0101 玻璃表面上一种较厚的含氮层的 XPS O1s 和 N1s 步骤曲线。(A)中的插图是以包括玻璃中所有元素的全部调查光谱为基础的以原子百分数表示的氮含量。图 8(B)显示了第一个 15 \AA 表面层中桥氧 (P-O-P) 和非桥氧的含量。

[055] 图 9 显示了微球中 Y-90 放射性的泄漏百分数。

[056] 图 10 是显示微球注入肝动脉的示意图。

优选实施方案的详细说明

[057] 本发明提供了定时-生物可再吸收植入物, 优选颗粒如微球或纤维, 作为放射性同位素递送系统的应用。特别地, 含单种放射性同位素(例如 Y-90)或放射性同位素组合(例如 Y-90 和 In-111)的磷酸盐玻璃微球已经被成功地证明有定时-生物再吸收的可能性。在一个实施方案中, 磷酸钙玻璃被熔融、加工成微球并进行评价。在体外, 分析溶液释放元素如钇的情况, 微球的生物再吸收, 和从微球泄漏到周围介质中的放射性。用三个独立的测量结果证明了玻璃微球的定时-生物再吸收特征, 也就是, 玻璃微球的重量损失, 化学元素或放射元素如钇或 Y-90 的释放, 和分析玻璃微球表面层的化学组成。配置和测试玻璃微球球化方案和玻璃微球处理熔炉的原型。在适合于示踪/诊断或放射治疗的活性水平将放射性同位素如 Y-90、In-111、P-32、Pd-103 掺入所选的磷酸盐玻璃微球中是成功的。还测试了经处理和未处理的、包含各种水平同位素如钇的典型玻璃微球, 表明没有毒性迹象。稳定同位素通常与它们相应的放射性同位素一起使用, 以实现化学评估, 同时将任何不必要的对进行评估人员的放射暴露降低到最小限度。本发明的其它方面列在下面:

(i) 可再吸收的基础玻璃基质

[058] 对于各个所述实施方案来说, 可使用任何适当的可再吸收的基础玻璃基质。本发明采用的是适合于掺入氮的生物可再吸收的玻

璃组合物。根据本发明，可以从以下材料制备最初的基础玻璃基质，这些材料是(i)可再吸收的；(ii)生物相容的；(iii)能够掺入氮；(iv)能够直接或间接包封放射性同位素(例如通过适当的辐射)；和(v)能够保留放射性同位素(例如在基础玻璃基质被再吸收之前)。尽管没有限制，具有这些性质的基础玻璃基质的实例包括硅酸盐、硼酸盐和磷酸盐。可以使用的具体基质材料包括磷酸钙、磷酸铁、磷酸锌、磷酸钡或混合磷酸盐。优选材料是磷酸钙，而其它添加剂例如钇、钶、铈、钡、铈、铈、钆和铁可以用于调节基础玻璃的生物再吸收速率或进行颗粒植入物的示踪、诊断功能和/或治疗功能。如下所述，在包含活性氮的化合物例如氨水被用作媒介物来将氮掺入颗粒表面的情况下，基础玻璃基质不应当包含当与含氮化合物反应时可能形成不希望的反应产物的化合物或元素。例如，基础玻璃基质不应当包含高含量的氧化铅，因为氧化铅可被还原成金属铅，引起植入物毒性。

[059] "基础玻璃基质"的实例包括玻璃料、颗粒、微球、多孔微球、中空微球、微囊、纤维、短纤维、小棒和其它玻璃颗粒或物品。

[060] 组合物范围和设计方案的实例列在表 I 中。使用试剂级化学药品制备玻璃。考虑使用最低熔点，有可能将 P_2O_5 、 B_2O_3 从熔融玻璃中的挥发最小化。

(ii) 放射性同位素

[061] 对于各个所述实施方案来说，可使用任何适当的放射性同位素或放射性同位素组合。另外，对于各个所述实施方案来说，放射性同位素或放射性同位素组合可在制造植入材料的过程中直接并均质地掺入基础玻璃基质中。此外，对于各个所述实施方案来说，放射性同位素或放射性同位素组合可在制造基础玻璃基质的过程中直接并均质地掺入基础玻璃基质中，其中，基础玻璃基质不必须或不需，例如通过经由中子束、加速器、自然手段或其它手段的高能粒子辐射激活。本领域技术人员可以理解的是，"均质地"掺入基础玻璃基质中的放射性同位素或放射性同位素组合将形成所述放射性同位素或放射性同位素组合在所述基础玻璃基质中的均匀分布。

[062] 另一方面,本发明提供了具体方案,其中,放射性同位素(或放射性同位素组合)和能够转变成放射性同位素的元素或多个元素在制造过程中被直接并均质地掺入基础玻璃基质中。在这些具体方案中,可再吸收的基础玻璃基质可能需要激活,例如通过中子束、加速器或其它手段激活,从而将任何稳定元素或同位素转变成放射性同位素。

[063] 可以用于本发明的放射性同位素包括钇-90 (Y-90)、锶-90 (Sr-90)、In-111、Pd-103、P-32、铯-131 (Ce-131)、钐-153 (Sm-153)、钬-166 (Ho-166)、锝-99m (Tc-99m)、镱-169 (Yb-169)、金-198 (Au-198)、铼-188 (Re-188)、铼-186 (Re-186)、铱-192 (Ir-192)、镱-177 (Lu-177)、钡-140 (Ba-140)、硒-72 (Se-72)、碘-131 (I-131)、碘-125 (I-125)、镝-165 (Dy-165)或任何其它适当的放射性同位素。适当混合放射性同位素不仅是允许的,而且是希望的。放射性同位素的这种混合或调鸡尾酒以获得所希望的性质可如下实现:例如为了各个微球内的治疗性质(例如纯 β -发射体, Y-90),通过将相对低活性的放射性同位素例如示踪剂(例如 γ -发射体, In-111)与相对高活性的放射性同位素均匀混合可实现。这种组合有可能放射性示踪各个微球以改善 Y-90 活性分布和 Y-90 剂量确认。因此,在以上实施例中, In-111 作为示踪剂起作用,而 Y-90 则递送放射剂量。在另一个非限制性实施例中,治疗性放射同位素可以是 Y-90,示踪剂可以是 Tc-99m。其它组合包括 P-32/In-111、P-32/Tc-99m、Ho-166/In-111、Ho-166/Tc-99m、Sm-153/In-111 和 Sm-153/Tc-99m。本领域技术人员可以很容易理解的是,可以使用其它放射性同位素组合。此外,可用稳定(或非放射性)同位素引入放射性同位素。例如, Y-90 (放射性的)可以适当比例与稳定同位素例如 Y-89 一起引入基础玻璃基质中,使得作为化学物质的总钇能保持在规定范围内,而可以根据剂量需要调节 Y-90 活性。一般而言,所采用的放射性同位素或放射性同位素组合必须满足两个标准。首先,它必须是提供用于治疗(例如用于癌症)和/或放射示踪或诊断,或下面所述的其它情况的治疗剂量的辐射。例如,优选它具有与它用作治疗和/或诊断植入物相一致的半衰期或放射能量范围。其次,它必

须是与将它有效包封入内的基础玻璃基质相容的物质。因为表 I 所述的基础玻璃基质可以容纳以上所列的所有放射性同位素或同位素组合，因此希望基本上所有的放射性同位素(天然的或人造的)都可以包封在表 I 所列的一种或多种玻璃基质中。

[064] 任选地，通过辐射基础玻璃基质内包含的元素可形成一些放射性同位素。例如，当天然金同位素(Au-197)或天然钬同位素(Ho-165)被热中子束辐射时，可以形成 Au-198 或 Ho-166。

(iii) 氮掺杂

[065] 对于本发明的各个所述实施方案来说，可使用氮掺杂。氮掺杂的目的是在可再吸收材料上产生外部高化学稳定性层，这可保持颗粒完整性一段时间(相应于放射性同位素的有效使用期)。可以理解的是，基础玻璃基质被氮掺杂的程度将取决于掺入其中的放射性同位素的半衰期。因此，包含具有相对短半衰期的放射性同位素的基础玻璃基质将比包含具有相对长半衰期的放射性同位素的基础玻璃基质需要较少的氮掺杂。目标是提供化学稳定性足够高的外表面层，以防止放射性同位素过早释放。

[066] 一般而言，通过将生物相容的可再吸收基础玻璃基质表面氮化形成比基础玻璃基质具有更大耐久性的富氮表面层，来生产富氮层。

[067] "氮化"指的是将氮用化学方法反应到基础基质中，或者将氮在结构上掺入基础基质中。

[068] "更大的耐久性"指的是富氮表面层对于水或生物破坏和溶于水溶液比未经处理的基础玻璃基质具有增强的抵抗力。

[069] "富氮"层指的是包括一定量氮的层，这个量要大于在未经处理的基础基质中发现的量。一般而言，掺入表面层的氮原子的量取决于所采用作为基础基质的材料的性质。因此，某些基础基质材料比其它基础材料可以掺入较多量的氮。例如，氮化硅(Si_3N_4)在每 3 摩尔硅中掺入了 4 摩尔的氮。相反，氮化硼(BN)在每摩尔硼中掺入了 1 摩尔的氮。偏磷酸钙(CaP_2O_6 或 CMP)的氮化在理论上最大生成了取代了 3

摩尔氧的含 2 摩尔氮的基质，总共有 25 摩尔%的氮。实践中，大多数基质材料氮化后将包含不多于约 25 摩尔%的氮。典型地，对于 CMP 来说，将存在不多于约 15 摩尔%的氮。

[070] 本领域技术人员可以很容易理解的是，掺入基础基质形成富氮层的氮的量将取决于如下因素，例如当植入物放在生物环境中时，希望保持其结构完整性的时间的长短。当想要治疗剂控制释放时，明显地，希望该组分释放的速率将决定最后掺入基质的氮的量。对于本发明来说，控制基础基质生物再吸收持续一段时间一般是可能的，时间间隔短的如 2 小时，长的如 1 年或更长。

[071] 为了执行氮化步骤，用能够将基质或颗粒氮化一段时间和温度的含氮成分处理基质或颗粒，这段时间和温度要足以提供比基础玻璃基质具有更大耐久性的富氮表面层。在这方面，两种优选的含氮成分是氨气和氮等离子体。

(iv) 植入物的激活(任选)

[072] 对于各个所述实施方案来说，可通过例如辐射激活基础玻璃基质。如果需要的放射性同位素不是直接掺入基础玻璃基质，而是将能够被辐射激活的同位素直接掺入了基础玻璃基质，那么基础玻璃基质可经由中子束、加速器或其它手段被高能粒子辐射所激活。明显地，考虑到很多放射性同位素相对短的半衰期，所以想要离外科手术将材料植入患者的时间尽可能接近地进行激活。根据本领域技术人员公知的技术通过高能粒子辐射实现激活。例如，Y-89、Ho-165、Au-197 都可以在热中子束中分别被激活成 Y-90、Ho-166、Au-198。在一些实施方案中，本发明公开了将放射性同位素直接掺入基础玻璃基质的方法，例如在制造所述基础玻璃基质的过程中。如果所有想要的放射性同位素已经被直接掺入了基础玻璃基质，那么激活就是任选的或不必要的。例如，含掺入到所述微球或颗粒中的 Y-90 和 In-111 的微球或颗粒将不需要激活。然而，本发明涉及如下具体方案，其中，放射性同位素(或放射性同位素组合)和一种或多种能够被辐射激活的同位素在制造过程中被直接掺入基础玻璃基质。在这些实施方案中，基础玻

璃基质可能需要激活，例如通过中子束、加速器或其它手段激活，以将一种或多种能够被辐射激活的同位素转变成放射性同位素。

(v) 植入物插入患者

[073] 对于各个所述实施方案来说，植入材料可插入患者。含放射性同位素的植入物按需要插入患者。植入物期望的用途包括用于治疗肿瘤以及治疗关节炎和其它治疗需要的放射治疗。例如，含或不含放射性同位素的植入物可以作为含或不含放射性治疗成分的栓塞形成植入物插入。根据现有技术已知的方案插入植入物。

[074] 下面给出用于肝癌、前列腺癌和关节炎的举例性说明。

[075] 对于肝癌来说，将微球混悬在可注射介质例如无热原的85%甘油或碘化油中，并且可包装在有适当辐射屏蔽的1 mL注射器(或任何其它适当的注射器)中。用适当大小的导管(例如介于3 French-5 French之间)将直径大小为15到80(优选30到60)微米的微球注入所选的肝动脉。例如在狗身上进行的导管插入是从股动脉开始，继而进入主动脉和腹腔动脉，然后进入所选的肝动脉或几个肝动脉。在人类患者中进行的导管插入是类似的，并且导管的尺寸通常较大。可以在一次注射中输注到肝脏内，接着用盐水溶液冲洗和漂洗，或者可以进行多次微量输注，接着进行微量盐水冲洗。在任何一种情况下，最后一步都应该用足够体积进行盐水冲洗，以在收回导管以前将所有的微球冲洗出导管。导管也可以在微量输注之间进行重新定位，以改善微球向肿瘤部位的递送。在肝肿瘤周围的微毛细血管床内容纳的颗粒可以递送治疗性的辐射。 γ 发射体例如In-111提供了在输注后追踪颗粒定位和潜在移动的方法。希望颗粒或微球保留在肿瘤微毛细血管床内，然后逐渐溶解，并被尿或粪便带走。输注图的实例显示在图10中。微球内 γ 示踪剂例如In-111或Tc-99m的最大优点是提供实时微球分布。在过量(20%或更多，根据主治医师的判断)微球分流到肺的情况下，可以停止输注过程，以避免将全部预定活性对患者施用。这是一种重要的安全特征。

[076] 对于关节炎治疗来说，颗粒可混悬在可注射介质例如盐水、

滑液或其它可注射介质中。可使用小针或其它仪器直接注射到关节内。希望滑液壁或内皮将颗粒保留在关节内。注射后关节可弯曲，以确保关节液内微球均匀分布。相对于用于肝癌的颗粒(直径15到80微米，优选30到60微米)，用于关节炎的颗粒或微球通常很小(例如直径小于15微米，优选1到5微米)。

[077] 与肝脏和关节炎治疗相比，对于前列腺癌来说，含放射性同位素例如 Pd-103、Cs-131、I-125、Au-198 的颗粒不直接注入或植入。对于缺乏容纳机制的肿瘤组织(例如对于肝脏肿瘤来说容纳在毛细血管床内)或缺乏保留边界的肿瘤组织(例如对于关节炎来说在滑液壁或内皮内)来说，推荐在放入颗粒以前或在将颗粒保留在递送载体内以前，首先要在组织内创造保留机制。可优选将颗粒保留在递送载体内以获得一些利益，例如最低限度的侵入力和不太复杂的手术操作。颗粒可以包埋在生物可再吸收的聚合物内，例如聚乳酸或它衍生的聚合物。聚乳酸或其共聚物已经在外科手术中广泛用作生物可再吸收的缝合线。例如，本发明提供了包含分子量为 30,000 到 500,000、优选 50,000 到 200,000 的聚-L-乳酸的递送载体，或它与可较快生物再吸收聚合物例如聚乙醇酸形成的共聚物。将放射性颗粒(例如微球、纤维或小棒)包埋在生物可再吸收的聚合物(例如聚-L-乳酸)、缝合线或纤维中制成连续并可弯曲的放射性种子。这种缝合线可切割成特定长度，使用与不可再吸收的以钛壳为基质的前列腺种子(prostate seed)所用基本相同的插入装置放到前列腺中。本发明生物可再吸收的聚合物组合物是这样的组合物，即要保持聚合物的物理完整性以保留颗粒，并且在颗粒中包封的放射性完全衰变之前，颗粒没有被生物再吸收或只有最低限度的生物再吸收。更优选地，聚合物递送载体的生物降解与颗粒的生物再吸收同步进行，理想地，聚合物递送载体的完全生物降解将在颗粒完全生物再吸收以后。本领域技术人员将很容易理解的是，使用半衰期短的放射性同位素例如 Au-198、Cs-131、Pd-103 可提高生物再吸收的益处。例如，Pd-103 的放射性通常认为在 80 天内，I-125 在 300 天内衰减。本发明的颗粒可以用作放射照相标记物或不

透 X-射线的标记物用于鉴定肿瘤内的放射性颗粒。一般而言，磷酸钙颗粒，特别是含钡和/或锌的颗粒具有放射照相可见性。颗粒可为微球、纤维、短纤维或小棒。用于放射照相可见性的颗粒直径可以为 30 到 1000 微米，优选 100 到 1000 微米。

[078] 其它递送载体包括在生物相容凝胶中的包埋颗粒，生物相容凝胶阻留或限制颗粒移动，或通过将颗粒粘附到改善颗粒分布和限制颗粒移动的组织粘合剂中，从而实现放射性同位素的较高的均匀度分布并将放射性同位素泄漏降低到最少。其它非导电性递送载体包括分子量 30,000 到 500,000 的聚-L-乳酸，聚-L-乳酸与聚乙醇酸的共聚物，polydioxanone (PDS II)，polyglycaprone 25 (Moncryl)，polyglactin 910 (Vicryl)，phenyletheretherketone (PEEK)，聚砜 (PSU)，聚氨酯，聚丙烯，硅酮，聚对苯二甲酸乙酯 (PET)，聚苯醚混合物 (PPO)，polyphenylsulfone (PPSU)，polyether sulfone (PES)，聚苯硫醚 (PPS)，polyetherimide (PEI)，液晶聚合物 (LCP)，或其组合。最重要的考虑是放射性颗粒向靶位的递送，并且确保它们保留在那里而不存在通常与颗粒移动有关的不希望的副作用。

[079] 因此，一个实施方案是为前列腺种子提供的，它包含生物可再吸收的放射性颗粒和生物可再吸收的和/或生物相容的聚合物 (例如聚-L-乳酸或其共聚物)，它们二者都是非导电性的 (例如它们消除或降低了 MRI 或其它仪器操作的电磁干扰) 和生物相容的。在该实施方案中，放射性颗粒优选包埋在生物可再吸收的和/或生物相容的聚合物中。颗粒优选是纤维 (固体或非固体) 或微球 (固体或非固体)。放射性同位素优选是 Pd-103、Cs-131、I-125、Y-90、Y-90/In-111、Y-90/Tc-99m、Au-198 或其它同位素或同位素的组合。本领域技术人员将很容易理解的是，可使用其它放射性同位素和放射性同位素组合。

[080] 在另一个实施方案中，将 Pd-103 溶于和包封在磷酸盐颗粒中。然后将颗粒包埋在由分子量 30,000 到 500,000、优选 50,000 到 200,000 的聚-L-乳酸制成的中空聚合物管中。通过将中空管加热至软化温度使管"皱缩"而方便地固定 Pd-103 颗粒。使用注射成型或挤出也

可以将放射性颗粒包埋在聚合物中。非导电性和生物可再吸收的前列腺种子相对于不可再吸收的导电性种子例如钛种子具有很多主要和明显不同的优点，钛种子包含在钛管内包封的放射性同位素（例如 Pd-103、I-125），两端都通过焊接密封。使用非导电性的和生物可再吸收的前列腺种子的优点如下所列。虽然下列讨论使用 Pd-103 作为实施例，然而也可以使用其它放射性同位素例如 Au-198、Cs-131、I-125 代替 Pd-103，尤其是临床有效的和比 Pd-103 半衰期短的放射性同位素。

[081] 1) 治疗后监测和再治疗选项：随后的泌尿外科操作比较简单，因为金属成分被除去了，并且 Pd-103 种子是完全生物可再吸收的。定时-生物可再吸收的 Pd-103 种子的非导电性质对于前列腺内任何恶性细胞囊的治疗后鉴定具有很大影响，该鉴定是一项在金属钛种子的存在下用磁共振波谱分析 (MRS) 很难完成的任务，因为金属种子对 MR 信号有干扰 (电磁干扰)。非导电性 Pd-103 种子将使医生能够监测治疗后肿瘤，并且预期对任何 MRS-正性容量成分 (MRS-positive voxels) 再次治疗的需要。

[082] 2) 与外线束辐射的高级联合治疗：外线束辐射是独立的治疗选项（例如一周需要 4-5 期，共 6-8 周，达到 144 Gy 剂量），或者可以用作下面的种子追加的预治疗。非导电性定时-生物可再吸收种子可以用作外线束辐射初步治疗的补充，或“改善 (touch up)”治疗后情况。定时-生物可再吸收的 Pd-103 种子与用于直接外线束辐射的一种有特别吸引力的 AC 电磁体导航或定位技术相容。前列腺内的任何“冷点”、位置遗漏、或任何恶性细胞囊可以被精确标记，并被用于定位外线束辐射以“改善”的这种导航系统记录。这种高级联合是理想的，并且只有用非导电性 Pd-103 种子才是可能的。

[083] 3) 完全生物吸收：种子的完全生物再吸收也被潜在地降低到最小程度，或消除与永久钛种子相关的继发癌症的可能性。定时-生物可再吸收的 Pd-103 种子有成为前列腺癌和其它癌症（例如乳腺癌）的优选多分枝放射治疗种子的潜力。

[084] 4) 非松散种子(no loose seeds)和简化操作: 定时-生物可再吸收前列腺种子可以包埋在生物可再吸收的 PLA(聚乳酸)缝合线中, 形成半刚性和连续的生物可再吸收的合成种子链, 它可以被切割成想要的长度。生产单独的种子合成物(即包埋在 PLA 隔离物中的种子)以允许手术内/实时放射量测定是可能的, 因为隔离物部分的长度可以很容易和方便地调节。可以更方便和正确地负载合成物种子, 并且希望合成物种子相对于单独种子和隔离物具有较少的迁移率。聚合物包埋和种子的生物可再吸收将完全消除所报道的永久钛种子迁移导致肺栓塞的高发生率。

[085] 现在将参照采用磷酸钙作为基础基质材料的优选系统实例进一步描述本发明。

[086] A) 玻璃配方:

[087] 具有宽范围 Ca/P 比例(0.3-1.67)的磷酸钙通常适合作为放射性同位素基质。在该实施例中采用偏磷酸钙(Ca/P = 0.5), 它随后掺入各种阳离子, 包括钇同位素、其它同位素或同位素组合。制备的一些玻璃微球包含至多 4 摩尔% (6.5wt%) 的钇(可能更多)。磷酸钙微球中的钇的这种高溶解性允许递送极高的 Y-90 放射性。玻璃配方中化学钇含量可以维持在预定水平, 以保持玻璃性质, 并且可以通过 Y-90 对 Y-89 的比例调节 Y-90 活性。其它阳离子(例如钠、铁和锌)在控制钇释放方面和在微球最终完全生物再吸收中也可以发挥作用。

[088] 鉴别最初的偏磷酸钙(CMP)玻璃组成(参见表 I 第 I 组)。

表 I: 玻璃组成实施例

组别	组成(摩尔%)	设计原理
I	$\text{CaO}=50.0, \text{P}_2\text{O}_5 = 50.0$	偏磷酸钙, 基础组合物
II	$\text{CaO} = 50.0, \text{P}_2\text{O}_5 = 50.0,$ $\text{Y}_2\text{O}_3 = 0.5, 1, 2, 4, 8$	该设计研究的是偏磷酸钙玻璃中 Y_2O_3 的溶解度。评价标准包括钇在玻璃中的均匀度、结晶、相分离等。
III	$\text{CaO} = 40-70, \text{P}_2\text{O}_5 = 30-60$ $\text{R}_2\text{O} + \text{RO} + \text{R}_2\text{O}_3 = 2-15$ $\text{Y}_2\text{O}_3 = 0, 0.25, 0.5, 1, 2$	该设计基质决定了 CaO 与 P_2O_5 的比例在 3 个水平上变化。考虑设计基质中的其它成分和它们的混合效果。 Y_2O_3 的效果也包括在内。注意: R 代表 Na、Li、K、Ba、Mg、Zn、Sr、Fe 等。
IV	$\text{P}_2\text{O}_5 = 30-60$ $\text{R}_2\text{O} + \text{RO} + \text{R}_2\text{O}_3 = 40-70$ 其它 = 0-10	该玻璃组合物组借鉴了以上第 III 组组合物。关键在于 Ca 部分或全部被其它元素(例如用于成像或诊断的 Fe、Gd)取代, 并且 Y 被其它放射性同位素或放射性同位素组合(例如 Pd、Y+In)取代。注意: R 代表 Na、Li、K、Ca、Ba、Mg、Zn、Sr、Fe、Ga、Al 等。其它包括 Y、Pd、Ce、Gd、Se、Au、In、Ga、Sm、Ho、Er、Dy、Re、Tl、Yb、Lu、I、Tc 等。
V	$\text{P}_2\text{O}_5 + \text{B}_2\text{O}_3 = 30-95$ $\text{R}_2\text{O} + \text{RO} + \text{R}_2\text{O}_3 = 5-70$ 其它 = 0-10	该玻璃组合物组借鉴了以上第 IV 组组合物。关键在于 P_2O_5 部分或全部被 B_2O_3 取代。参照第 IV 组的 R 和其它。
VI	$\text{P}_2\text{O}_5 + \text{SiO}_2 = 30-95$ $\text{R}_2\text{O} + \text{RO} + \text{R}_2\text{O}_3 = 5-70$ 其它 = 0-10	该玻璃组合物组借鉴了以上第 IV 组组合物。关键在于 P_2O_5 部分或全部被 SiO_2 取代。参照第 IV 组的 R 和其它。

[089] 为了研究钇在磷酸钙玻璃中的溶解度, 将氧化钇引入第 I 组制备表 I 中的第 II 组组合物。第 III 组中所列的玻璃引入了其它的考虑, 这些考虑与这些玻璃组合物的配方有关, 包括将氧化磷从熔融玻璃中的挥发最小化。使用试剂级的化学品制备所有玻璃。第 IV 组所列的所有组合物都借鉴了第 III 组组合物。关键在于 Ca 部分或全部被其它元素(例如用于成像或诊断的 Fe、Gd)取代, 并且 Y 被其它放射性同位素或放射性同位素组合(例如 Pd、Y+In)取代。第 V 组和第 VI 组中所列的组合物借鉴了第 I-IV 组中的那些组合物。这些组的关键是用 B_2O_3 或 SiO_2 取代 P_2O_5 。

[090] B) 放射性释放的控制和检测

[091] 通过在玻璃微球上制造耐久表面层(富氮层)而控制钇或其

它放射性同位素的释放。从失重测量、钷释放到体外溶液中的测量、和处理过的玻璃表面的化学剖面中已经获得了一些磷酸钙微球的定时-生物再吸收的协作证据。此外，还测量浸出到水溶液中的放射性，以证实放射性从颗粒中的释放。

[092] 可以采用各种放射性和/或剂量测量方法。对于对照试验来说，使用计数器。例如，在放射性释放测量中广泛使用 β 检测器(Eberline SHP-380B)、 β - γ 检测器(Eberline SHP-190A)、 γ 检测器(Eberline SPA-8)。使用液体闪烁分析器(Packard Tri-Carb 2900TR)测量释放到尿或血流中的放射性。也可使用本领域技术人员已知的其它放射性或剂量测量方法。

[093] C)用于生物再吸收控制的表面化学耐久性增强

[094] 氮化颗粒表面已经显示出将体外颗粒再吸收的开始有效延迟直至100天，并且有可能更久。

[095] 氮化动力学受温度、时间、氮分压和玻璃组成的影响。典型地，氮分压通常固定在略高于1个大气压，以允许氮在处理条件下连贯流过。每个玻璃组合物的氮化时间是6小时和18小时。主要的氮化温度是软化温度，它是用类似于膨胀测量软化温度所用的刻痕方法测量的。氮化温度越高，氮掺入玻璃就越快。选择氮化温度和密封度，使得不需要的结果例如颗粒烧结或重结晶得以避免。测量氮掺杂以前和以后的微球再吸收速率，以评价氮在增强玻璃表面化学耐久性中的功效。对于半衰期较短的放射性同位素来说，希望有较短的处理时间，以在操作过程中将有用放射性的过度衰变降低到最小程度。

[096] 对元素例如P、Ca、Ba、Zn、O和N进行玻璃样品的X射线光电子分光镜检查(XPS)分析。由于XPS是一种表面敏感的分析方法，使用溅射来"剥脱"玻璃薄层，以获得XPS厚度剖面。从熔融玻璃中用较大片玻璃铸模进行氮化玻璃表面的化学剖面。空表面(即空气淬火表面)用于代表玻璃微球表面。大部分样品的溅射深度是全部修饰表面层(由于表面处理)被"剥皮"直至氮剖面是背景的深度，也就是说，玻璃基质的内部。

[097] 将氮化处理时间从 6 小时延长到 18 小时,至将该磷酸钙基质玻璃(XLG0153 玻璃)的生物再吸收开始时的起始延迟加倍。然而,较长的处理时间引起了不必要的使用延迟,从而引起了放射性衰变,尤其是如果已经包封在微球中的放射性同位素具有相对短的半衰期时。例如,氮化含 Y-90 的微球 64 小时可使得生物再吸收开始延迟更久,然而,50%最初的 Y-90 活性将在处理过程中衰变。优选使用可能的最高处理温度来缩短处理时间,而实现生物再吸收开始更长时间的延迟。

[098] 表面处理有效性的直接确凿证据是表面化学测量。氮化玻璃的 XPS 深度剖面表明确实有富含氮的玻璃表面层。该层典型地是 10 到 50Å 厚。在 518°C 下于氨中氮化 24 小时以后,在 XLG0101 玻璃表面发现了一种较厚的含氮层(参见图 8A)。注意,在表面层中发现了高达 20 原子%的氮浓度。图 8B 也表明,在第一个 15 Å 表面层中,桥氧(P-O-P)含量较高,意味着氮取代了非桥接的氧例如 P-OH、P=O。使用红外分光镜检查也定性证实了作为氮化结果的磷酸盐玻璃中-OH 的清除。

[099] XPS 深度剖面可以解释生物再吸收中的早期延迟或开始时减慢生物再吸收速率。微球不会再吸收或溶解,直至表面腐蚀开始。由于处理过的颗粒表面层具有增多的桥氧(P-O-P)和减少的非-桥氧,由于氮的三价性质,玻璃表面层在磷酸盐链中具有更多的交联。在水可以渗透到颗粒内部以前,该层需要可定义的一段时间来完全水解。生物再吸收开始的延迟取决于层的厚度和该层中的氮掺杂水平。理想的表面层处理方法要结合表面层的高氮掺杂水平和可控制厚度,以达到任何预定长度的生物再吸收延迟。表面层中桥氧(P-O-P)的增多或非桥氧的减少有可能说明所有表面氮化颗粒的最初生物再吸收放慢,如图 3、4 和 5 中所示。开始时较慢的生物再吸收速率有助于将由于生物再吸收而造成的放射性泄漏减小到最低限度。部分钙被铁取代的一些表面氮化的磷酸钙颗粒(例如纤维)具有超过 100 天的缓慢生物再吸收速率;这在防止放射性泄漏同时确保长期生物再吸收中是相当理想的。理想地,如果在颗粒中的所有放射性完全衰变了以后生物再吸收才开

始，将不存在泄漏。实际上，认为放射性同位素的放射性在放射性同位素的 10 个半衰期以后才衰变。对于 Y-90 来说，在 15 天后大多数放射性才衰变，参见图 9。

[100] 图 9 显示了从 Y-Ca-Fe-P-O-N 玻璃微球测量到的放射性泄漏。由于测量到的活性泄漏与本底辐射水平基本相同，在最初的 3 到 4 周内 Y-90 没有显著泄漏。注意，由于 Y-90 具有相对短的半衰期(2.7 天)，如果微球在 3 到 4 周后开始再吸收，将没有显著的活性泄漏。

[101] D) 基础玻璃基质的生物再吸收

[102] 微球生物再吸收行为特征是 Y-90 微球放射性浸出的很好的指示。由于 Y-90 具有非常短的半衰期(64 小时)，认为 Y-90 在 2 到 4 周之后实际上不再有放射性(注意：4 周后 Y-90 衰变至不到它最初活性的 0.03%)。大部分早期筛选使用的是玻璃料(非球形颗粒)而不是玻璃微球。也使用玻璃料进行早期表面处理。我们的结果显示，在表征生物再吸收速率和表面处理对生物再吸收速率的影响方面，玻璃料模拟玻璃微球模拟得相当好。典型的实例在图 3 中给出。玻璃标记为 XLG0153，它包含 1 摩尔% Y_2O_3 和 93.5 摩尔% $CaO + P_2O_5$ ，它属于表 I 中的第 III 组。标记为 "C" 和 "F" 的曲线分别相应于玻璃料和微球，它们都是 38 到 75 μm 。在 6 天以后，这两个曲线不能区分。当比较相同粒度范围的玻璃料和微球时，几乎在所有其它玻璃中也发现了总的一致性。

[103] 使用电感耦合等离子体(ICP)，通过监测微球重量损失和分析体外溶液来表征玻璃微球的生物再吸收。将玻璃微球装在开口为 8 μm 的水可渗透的袋子中，开口的大小比微球(38-300 μm)小得多，但足够大以确保体外溶液足够流入或流出袋子。体外介质溶液是磷酸盐缓冲液。一般而言，在 37.5 $^{\circ}C$ 下将微球浸入介质溶液中一段预定的时间。然后取出微球测量重量损失。将与玻璃微球接触的体外介质溶液进行 ICP 分析，并在每次生物再吸收测定时使用新鲜溶液。重复重量损失测量直至损失 10-30% 的重量。如果有的话，分析袋中保留的玻璃颗粒，以评估生物降解机制和微观结构。典型地，体外溶液体积固

定为 100 ml。袋中玻璃的量为 0.8 到 1.2 g。使用自动振荡水浴，确保足够的介质流过袋子。

[104] 使用 Thermo Jarrell Ash IRIS/AP Inductively Coupled Argon Plasma (ICP) 分析器进行体外溶液分析。所用的分析方案类似于 EPA 试验方法 200.7 "用于水和废水微量元素分析的归纳配对等离子体-原子发射光谱分析法"。在导入仪器之前稀释样品(需要时)，并酸化至 2 体积% HNO_3 。进行样品的酸化以确保分析物金属离子保留在溶液中。也需要酸化，使得溶液能直接与有相同酸化程度的校准标准相比。

[105] 设计玻璃组合物，以提供宽范围的生物再吸收速率。原始基础玻璃组合物是偏磷酸钙 (CMP, 表 I 中的第 I 组)。CMP, 一种已知的食品添加剂，是既可再吸收的又生物相容的。

[106] 在等比级数中设计 5 种玻璃组合物，最高的 Y_2O_3 直至 8 mol%，列在表 I 的第 II 组中。最初的 4 种玻璃组合物形成了澄明均质的玻璃，而最后一种组合物 ($\text{Y}_2\text{O}_3 = 8 \text{ mol}\%$) 在铸造过程中结晶了。我们的计算表明，含 0.25 mol% 或更多 Y_2O_3 的微球可用于递送几乎任何希望水平的 Y-90 放射性用于放射治疗。例如，超过 50 居里的 Y-90 可包封在含不超过 0.25 mol% Y_2O_3 的 100 毫克玻璃中。由于在所有球化的样品玻璃中最高 Y_2O_3 含量达到了至少 4 mol%，有理由希望这些玻璃是递送极其高剂量局部辐射(当需要时)的 Y-90 的良好基质。

[107] 像其它高效价阳离子氧化物如 Al_2O_3 、 Fe_2O_3 一样， Y_2O_3 向偏磷酸钙玻璃中的引入增强了磷酸盐链之间的交联，从而提高了玻璃软化温度，并减缓了生物再吸收速率。图 2 (A) 显示玻璃软化温度是 Y_2O_3 含量的函数。软化温度有超过 40°C 的提高，这表明在较高的 Y_2O_3 含量下，玻璃性质有显著改变。图 2 (B) 表示剩余重量百分含量随时间变化的生物再吸收。即使浓度为 1 mol% 或更低，也可观察到 Y_2O_3 对玻璃生物再吸收速率的影响。参见图 2 (B) $\text{Y}_2\text{O}_3 = 0.5$ 和 1.0 mol% 的重量损失曲线。在 Y_2O_3 为 2 和 4 mol% 水平上，生物再吸收速率变得慢得多。例如，对于偏磷酸钙玻璃(即 $\text{Y}_2\text{O}_3 = 0.0$ 的玻璃)来说，完全再吸收需

要约 12 天, 然而, 对于 $Y_2O_3 = 2.0$ 的玻璃来说, 很有可能最少要花费 60 天才能完全再吸收。

[108] 评价表 I 中第 III 组所列玻璃的目的是获得一种或多种对表面处理迅速感应的玻璃。这些玻璃组合物中的 CaO/P_2O_5 比例从低于 $Ca/P = 1/2$ 的偏磷酸钙改变至高于这个值。虽然使用了很多添加成分, 设计所有其它氧化物的总含量在 2-15 mol% 范围内。将颗粒表面氮化处理后, 混合阳离子例如 Na、Ba、Zn、Sr 的适当比例可产生像 100 天一样多的生物再吸收延迟。表 I 第 III 组所列的玻璃组合物包含 0.25 到 2 mol% Y_2O_3 。所有组合物都在适当低的温度 (900 到 1300°C) 下熔融, 淬火成均质玻璃, 和球化。在该组以外的数种玻璃组合物有可能是定时-生物可再吸收玻璃微球的理想基质。它们在下面部分中要详细讨论。

[109] 如上所讨论的, 在一个实施方案中, 将各种氧化物组分加到基础玻璃基质中, 以赋予一种或多种另外希望的性质。通过研究各个氧化物组分对全部玻璃组合物 (优选指的是表 I 中第 III 组和第 IV 组的金属氧化物) 的影响, 有可能分离各个氧化物组分的作用, 而固定所有其它参数。在设计和评价表 I 中第 III 组和第 IV 组中的所有玻璃组合物时, 各个氧化物具有不同作用。设计大多数氧化物成分研究, 使得在研究的另一种玻璃中, 一种氧化物代替相等量 (用 mol% 表示) 的 CaO 。图 4(A) 显示了 Na_2O 对基础生物再吸收速率和表面处理效果的影响。XLG0155 玻璃不含 Na_2O 。图 4(A) 中的 "无 Na, 未处理" 线 (圆圈) 和 "无 Na, 6H" 线 (倒三角) 分别代表未处理和处理了 6 小时的 XLG0155 玻璃微球的生物再吸收曲线。XLG0158 玻璃包含 Na_2O 。优选 2.3 mol% Na_2O 代替 XLG0155 中的 2.3 mol% CaO 。图 4(B) 中的 "Na, 未处理" 线 (正方形) 和 "Na, 6H" 线 (菱形) 分别代表未处理和处理了 6 小时的 XLG0158 玻璃微球的生物再吸收曲线。如所期望的, Na_2O 向磷酸钙玻璃中的引入增加了基础生物再吸收速率 (比较带圆圈的曲线和带正方形的曲线)。根据图 4(B), 在控制早期生物再吸收速率方面, 表面处理仍然非常有效。我们的研究表明, 用 Na_2O 大量取代 CaO 以后 (例如 25 mol%

或更多), 表面处理创造了不超过 3 天的生物再吸收延迟。

[110] ZnO 既影响基础生物再吸收速率, 又增强表面处理效果。作为结果, 生物再吸收开始的延迟被 ZnO 的加入所延迟了。XLG0168 玻璃不含 ZnO。图 4(B) 中的"无 Zn, 未处理"线(圆圈)和"无 Zn, 6H"线(倒三角)分别代表未处理和处理了 6 小时的 XLG0168 玻璃微球的生物再吸收曲线。也与 XLG0158 进行比较, 它是用 5.6 mol% ZnO 代替 XLG0168 中的 5.6 mol% CaO 制备的。图 4(A) 中的"Zn, 未处理"线(正方形)和"Zn, 6H"线(菱形)分别代表未处理和处理了 6 小时的 XLG0158 玻璃微球的生物再吸收曲线。可从图 4(B) 中看出, 用 ZnO 代替磷酸钙玻璃中的 CaO 降低了生物再吸收速率。XLG0158 中 ZnO 的存在, 连同表面处理, 有效控制了早期生物再吸收。如将要讨论的, 当早期生物再吸收可避免时, Y-90 泄漏被减小到最低程度。

[111] 根据图 4 中给出的数据, 我们可下这样的结论, 通过用 Na₂O 和 ZnO 修饰偏磷酸钙, 连同适当的表面处理, 可获得很宽范围的生物再吸收速率。更重要地, 我们可设计生物再吸收开始时最初延迟的长度。类似地研究其它氧化物 (BaO、SrO、MgO 等) 的作用。

[112] 为了玻璃微球能保持预期的结构完整性和从 Y-90 的引入或 Y-90 的衰变中显示最低限度的影响, 在所有玻璃中将钇水平设计为是治疗应用的玻璃微球中所需 Y-90 水平的至少 10 到 500 倍。这允许在玻璃微球中以任何希望的比例使用 Y-89 和 Y-90, 同时在给定玻璃中保持相同的总钇化学或结构水平。当玻璃中 Y-89 的存在占优势时, Y-90 对玻璃结构完整性和生物再吸收速率的影响被最小化了, 并且是可预期的。由于另外的原因, 玻璃中高 Y-89 浓度是有利的: (a) 它增强了使用 ICP 对钇的检测; (b) Y-89 的释放直接反映了微球的生物再吸收(由于 ICP 测量的是在玻璃之外的 Y-89); 和 (c) 在微球开发过程中, 它避免了昂贵和劳动密集的高剂量辐射处理。在表 I 第 III 组中所列的所有玻璃中, P₂O₅、Y₂O₃ 和 CaO 是共同的氧化物成分。由于体外介质包含磷酸盐, 只有 Y 和 Ca 是独特的元素。用 ICP 对 Y 和 Ca 进行直接测量提供了一种独立的方法来验证使用重量损失测定大量收集的

生物再吸收数据。Ba、Zn 和其它阳离子含量用于补充 Y 和 Ca 数据。下面的讨论集中于在玻璃微球 Y-90 保留和生物再吸收方面为 Y 和 Ca 选择的 ICP 结果。

[113] 图 5 (A) 和 (B) 比较了 Y-89 和 Ca 的释放率。虽然体外溶液中 Y-89 和 Ca 之间的绝对 ppm 浓度水平完全不同 (注意图 5 (A) 和 (B) 中的垂直轴), 但是相对释放速率是几乎相同的, 这表明玻璃微球有均匀的生物再吸收。用重量损失测量的生物再吸收速率通常与 ICP 测量有很好的一致性。虽然 ICP 和重量损失测量互相补充, 但是 ICP 还是对 Y-90 或 Y-89 释放的直接测量。重量损失测量对于监测微球长期生物再吸收是有效的。

[114] 考虑到 Y-90 的放射性衰变, 根据 Y-89 ICP 数据计算有效 Y-90 保留。使用图 5 (A) 给出的 ICP 数据在图 6 中给出这样计算的例子。在最初 2 周中, 表面处理后的 XLG0157 玻璃微球保留了超过 99% 的钇 (参见图 5 (A))。当放射性衰变结果被计算在内时, 几乎 99.9% 的 Y-90 可保留在微球内。表面处理后, XLG0154、XLG0158、XLG0164 微球也有效保留了钇。

[115] 对于玻璃微球的生物再吸收和表面处理在控制早期生物再吸收速率中的效果也存在 SEM 证据。图 1 (B) 显示了大小为 38-75 μm 的 XLG0158 微球。这些微球显示的是制备的、未经任何表面处理的、和在生物再吸收测试之前的。图 7 (A) 显示了在 37.5 $^{\circ}\text{C}$ 下体外 34 天后的相同微球。生物降解, 即生物再吸收, 是明显的。这些微球对应于图 4 (A) 中 "Na, 未处理" 线上最后一个数据点。根据图 4 (A), 在体外 34 天内有约 70% 的重量损失。当相同的微球表面处理了 6 小时以后, 早期生物再吸收被控制了。体外 34 天以后, 大部分微球仍然是完整的, 尽管生物降解的开始可能很容易鉴定 (参见图 7 (B))。图 7 (B) 中显示的微球对应于图 4 (A) 中 "Na, 6H" 线上的最后一个数据点, 根据该数据点, 已经有 15% 的重量损失。证实其它玻璃微球在生物再吸收速率和机制方面有相同的一般趋势。表面处理延迟了表 I 中所有玻璃的体外生物再吸收开始时间。

[116] E) 球化过程和控制

[117] 已经证明了在受限制和放射受控制的空间中制造磷酸钙玻璃微球的可行性。

[118] 首先将化学均质的玻璃(例如从熔融玻璃制备的大批玻璃)粉末化并分成特定大小范围。大于特定大小的玻璃料可被重新粉末化和分类。为了证明给定基础玻璃基质所有可行微球的范围,将大批玻璃料粉末化并分成3个主要大小的组:小于75 μm 、75-150 μm 和大于150 μm 。在球化处理之前,在干燥氮气下保存这些粉末。将玻璃料悬浮在高温室内,使得玻璃料在离开高温室以前有足够的时间熔融和形成球状液滴,这样来进行球化过程。当玻璃液滴冷却时,它们固化成玻璃微球。例如,将玻璃料末滴入加热的垂直管内。当粉末滴落通过加热区时(通常是管的中段,温度通常是900 $^{\circ}\text{C}$ 到1800 $^{\circ}\text{C}$),它们被加热和熔融成单独的熔融小滴。当这些小滴离开垂直管时,将它们淬火和固化成固体微球。调节加热区的长度和温度分布和出口处另外的淬火,使得所有粉末球化时只有最低限度的过热或不过热并且没有小滴碰撞。玻璃的粘度-温度关系为球化提供了有用的信息。用公开的方法生产的微球范围在亚微米到超过1 mm。

[119] 对于给定的磷酸盐玻璃组合物来说,其它球化方法也是可能的。例如,不用熔融大批玻璃也可制备均质磷酸盐颗粒,尤其是微球。在一个优选方法中,将所有必需的磷酸盐玻璃组分溶于化学均质的溶液中(通常是酸性溶液,例如稀硝酸)。首先通过蒸发溶液颗粒(例如雾化溶液小滴)的部分或全部可挥发组分,将这种溶液转变成所需颗粒团块或大小的干颗粒。在另一个方法中,所有必需硼酸盐玻璃组分也可溶解成化学均质的溶液。对于硅酸盐玻璃来说,溶液可包含非水溶剂,并且可包含均匀悬浮于溶液的二氧化硅胶体。干颗粒进一步的固化形成了固体或多孔或中空的微球。根据公知的粉末冶金和陶瓷加工原则,球形颗粒固化成球状需要比玻璃料转变成玻璃微球所需的温度相对较低的温度。另外,对干燥参数和固化参数适当的控制可通过控制玻璃微球内的孔隙率或空隙空间形成最终微球所需的密度。对于

本领域技术人员来说, 这些实例加工过程(溶液、干粉和固化)可作为单独步骤进行或整合在连续过程中来进行。在不用熔融大批玻璃制备基础玻璃基质的这些方法和其它方法中, 可掺入放射性同位素或放射性同位素组合。例如, 放射性同位素或放射性同位素组合可加入以上讨论的化学均质的溶液中。所得颗粒含有直接并均质掺到颗粒内的放射性同位素或放射性同位素组合, 并且不需要另外的激活, 例如通过经由中子束、加速器或其它手段的高能粒子激活。用该方法制备的单独微球的密度范围从低于水密度(例如漂浮在水中, 约 0.4 克/mL)到无空隙固体玻璃的最大密度(约 2.8 克/mL)。为了让微球更好地被体液(例如血液、滑膜液)分散, 优选微球密度接近于体液密度(通常是 0.4 到 2.0 克/mL, 优选 0.8 到 1.2 克/mL), 并且大小小到允许治疗或诊断的程度。当较大直径的球体用于血流或其它体液流的栓塞形成时, 微球密度是特别重要的。当直径大于 50 微米时, 优选微球密度与要栓塞的体液密度高度相匹配。也要注意, 打算用于栓塞形成的微球不可包含放射性同位素。但优选放射-栓塞形成形式的微球和治疗性放射性同位素联合。对于定位微球和/或描绘待栓塞的体液流来说, 放射性示踪剂例如 In-111 或 Tc-99m 的使用也是希望的。

[120] 图 1 显示了大小 38 到 75 μm 的典型玻璃料(A), 和球化后的典型微球(B)。虽然将这些微球分成很窄的大小分布分别如图 1(C)和(D)的 38 和 75 微米是可能的, 但是通常的大小范围是 5 μm 或更小, 5 到 15 μm , 15 到 38 μm , 38 到 75 μm , 75 到 150 μm , 150 到 300 μm , 和其它大小范围。所评估的微球的重要性质包括生物再吸收速率和性能、毒性、放射性保留、密度等。测量有关性质, 所选择的性质作为非限制性实施例讨论。

[121] 有多种可能的途径制备玻璃微球。然而, 对 Y-90 微球有用的方法优选利用较低的加工温度, 并且在整个球化过程中保持所包含的所有放射性。

[122] F) 基础玻璃基质的生物相容性

[123] 含钇微球的生物相容性研究作为初筛, 主要集中关注 Y_2O_3

的加入对玻璃和表面处理的影响。两种玻璃微球, XLG0168 和 XLG0155, 列作所测试的总共 8 个之外的实施例。所有微球都包含 1 mol% Y_2O_3 , 并进行 18 个小时的表面处理。第 2 级或以下被认为是无毒的。XLG0168 和 XLG0155 连同其它都认为是第 0 级。没有分析不含 Y_2O_3 和未经表面处理的微球, 因为生物相容性被认为是玻璃组合物设计中的重要因素。确保良好生物相容性的优选玻璃组合物的设计是了解各个单独玻璃组分的潜在毒性, 各个组分在人体内的耐受水平, 和植入后组分向体内可能的释放速率。例如, 铁(Fe)、锌(Zn)可部分或全部代替基础玻璃组合物中的钙(Ca)而不引起毒性, 因为身体具有高耐受性。但身体对于钡(Ba)却具有较低的耐受性, 对于钆(Gd)则明显更小。换句话说, 玻璃颗粒的毒性不仅取决于玻璃化学, 而且取决于给定组分在体内的蓄积水平。

表 II. 含 Y_2O_3 微球的细胞毒性筛选

微球	材料	%圆细胞	%溶胞	等级	结论
XLG0168	微球	0, 0	0, 0	0, 0	无毒, 无毒
	阴性对照	0, 0	0, 0	0, 0	
	阳性对照	80, 80	80, 80	4, 4	
XLG0155	微球	0, 0	0, 0	0, 0	无毒, 无毒
	阴性对照	0, 0	0, 0	0, 0	
	阳性对照	80, 80	80, 80	4, 4	

[124] G) 其它讨论

[125] 开始时对同位素例如钇的保留和磷酸盐玻璃基质最后完全的生物再吸收使得生物可再吸收的磷酸盐基质微球成为公开的放射性同位素例如 Y-90 和其它同位素的理想载体基质。结果证明:

[126] 1) 以磷酸盐玻璃为基质的颗粒(例如微球或纤维)可以均质地溶解足量的钇(Y-89、Y-90)和基本上所有感兴趣的同位素, 并且可适合于递送一种或多种用于放射治疗和/或诊断的同位素组合。钇含量可高至 4 mol% (6.4 wt%), 并且有可能更高。以磷酸盐为基质的玻璃对于以足够高的放射性水平用于放射治疗和/或诊断的所讨论的其它放射性同位素是良好的容纳体。

[127] 2) 用化学氮掺杂微球表面层可以延缓磷酸盐基质颗粒(例如微球、纤维)生物再吸收的开始。氮掺杂的效力是玻璃组合物、处理时间、处理气氛和处理温度的函数。预计在以硼酸盐和硅酸盐为基础的玻璃中氮掺杂有类似的效力, 因为氮已经被证明具有代替 B_2O_3 中所有的氧形成 BN 和代替 SiO_2 中所有的氧形成 Si_3N_4 的能力。

[128] 3) 磷酸盐颗粒(例如微球、纤维)的体外生物再吸收是明显的, 并且从使用 ICP 进行的重量损失和溶液分析, 使用 SEM 进行的微结构检查, 使用 XPS 进行的表面化学剖面, 和从放射性同位素的放射性测量中是能够测量到的。

[129] 4) 可在相对低的玻璃制备温度下在放射性材料加工区中进行磷酸盐玻璃微球的球化。

[130] 5) 含钷的表面处理过的微球是无毒的。从化学和加工过程获得的可能的污染被最小化了。

[131] 尽管只在本文中特别公开和请求保护了优选实施方案, 但是可以理解的是, 在不背离本发明精神和打算的范围内可对本发明进行进一步的修饰。

图1



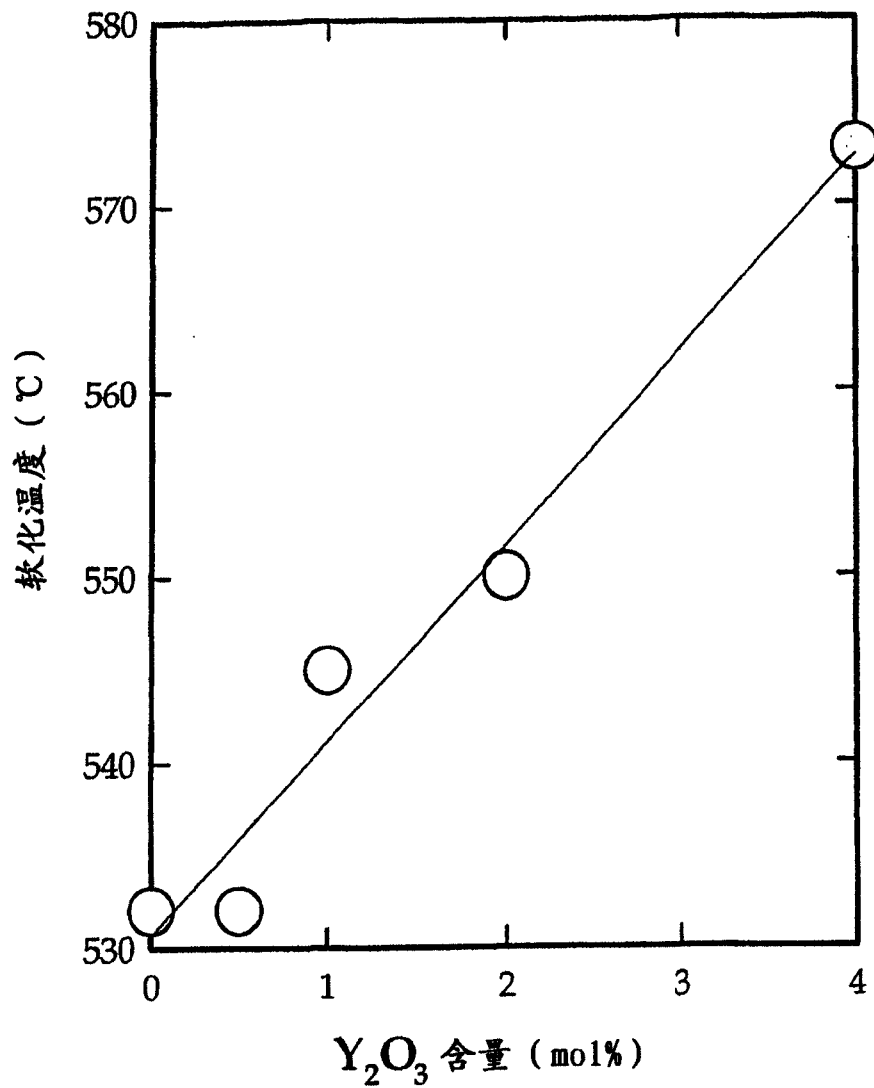


图 2 (A)

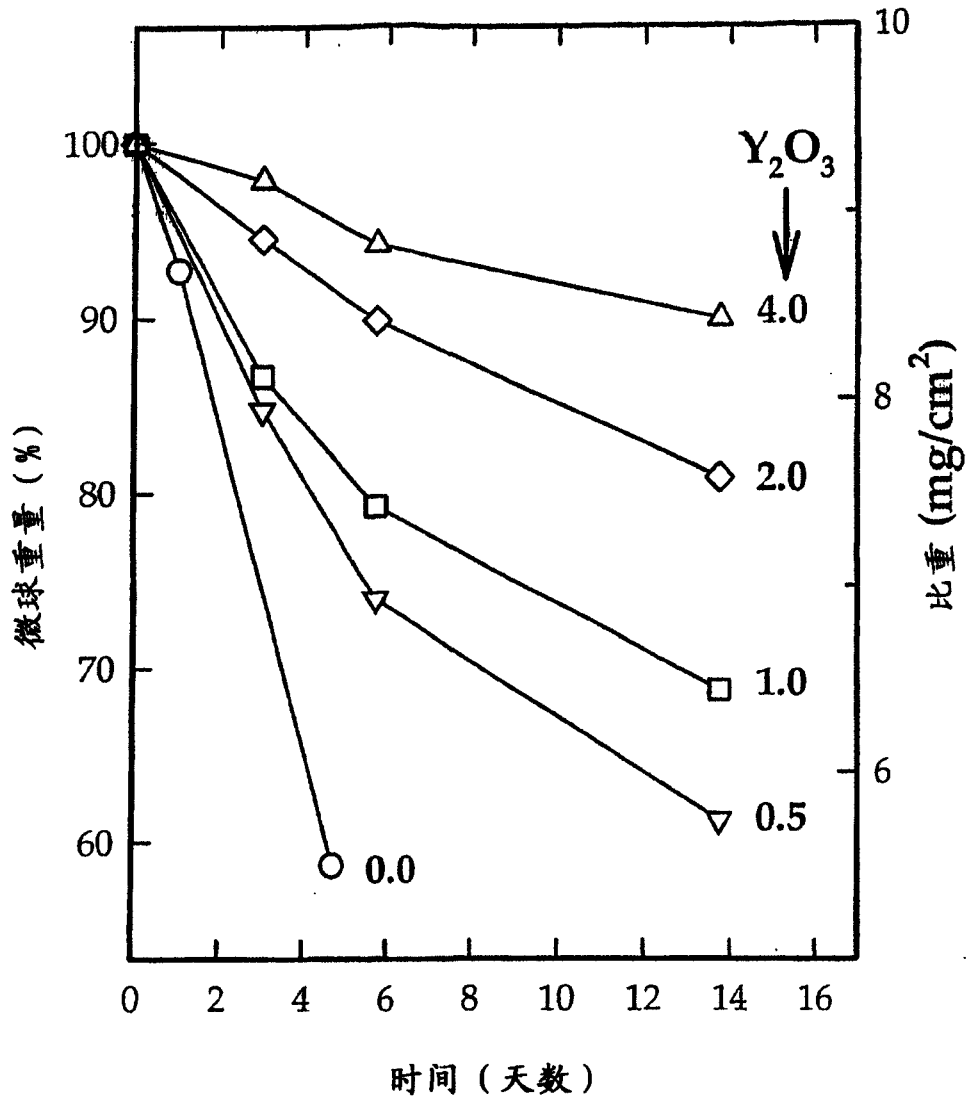


图 2 (B)

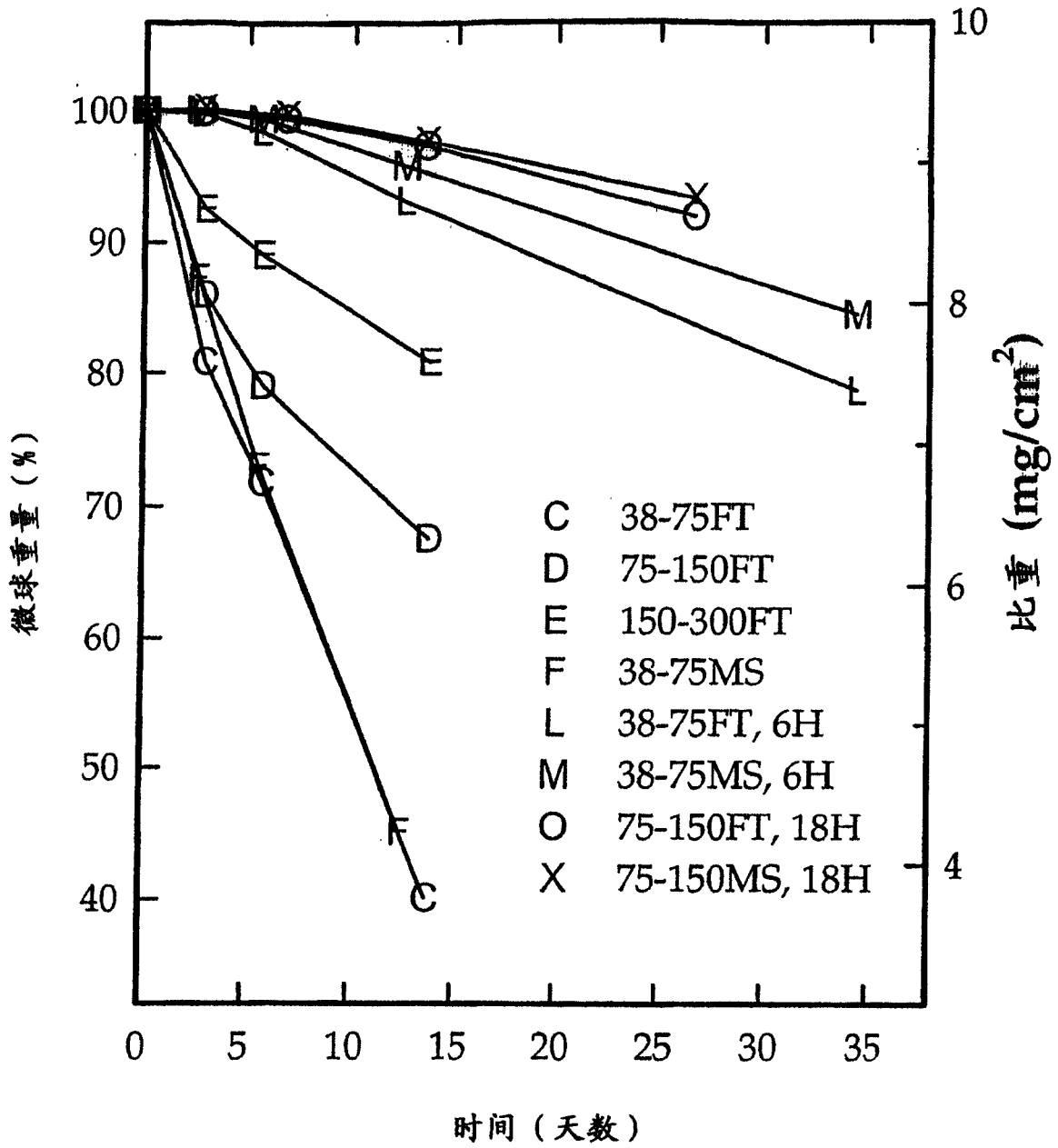


图3

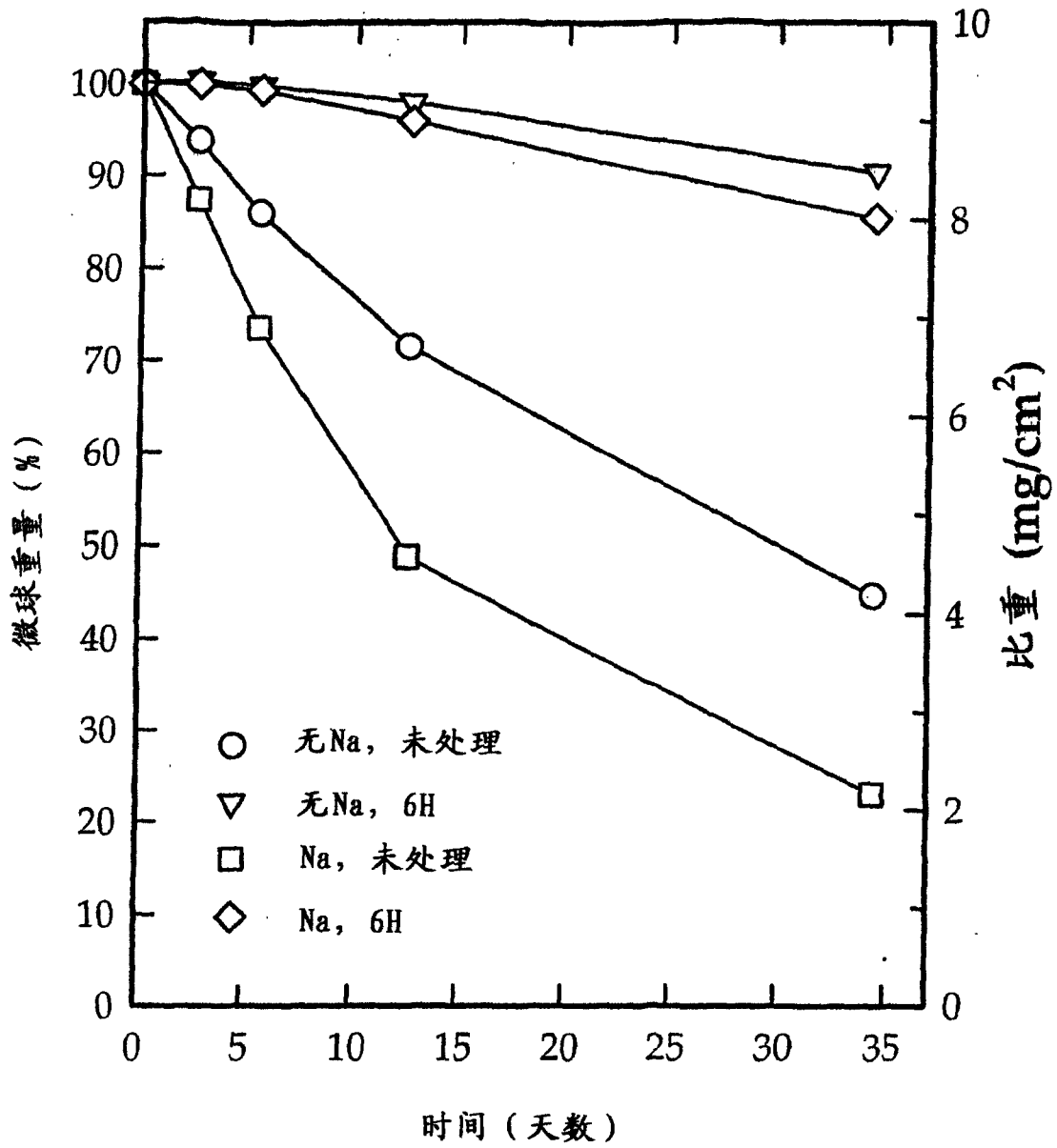


图4 (A)

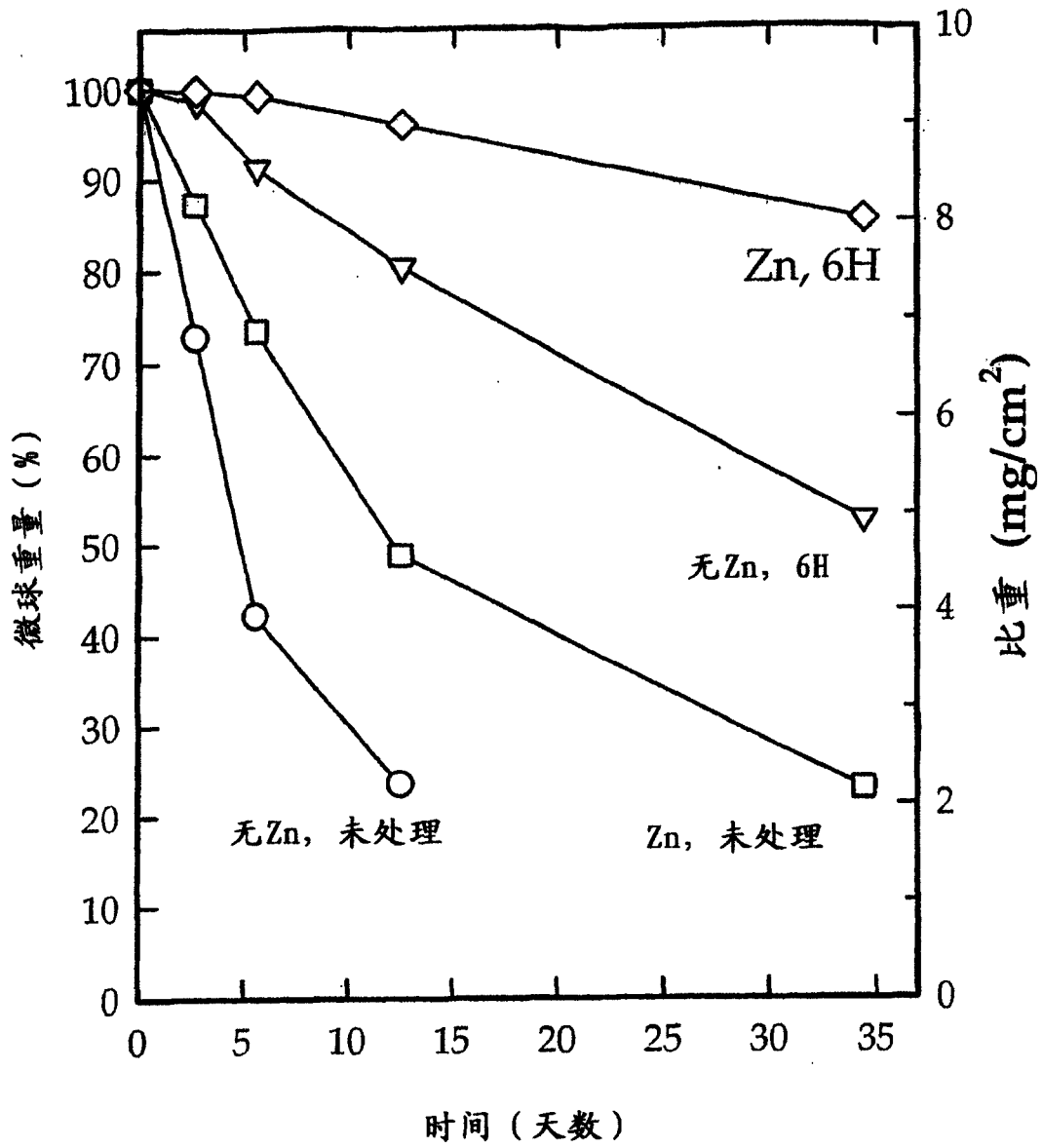


图4 (B)

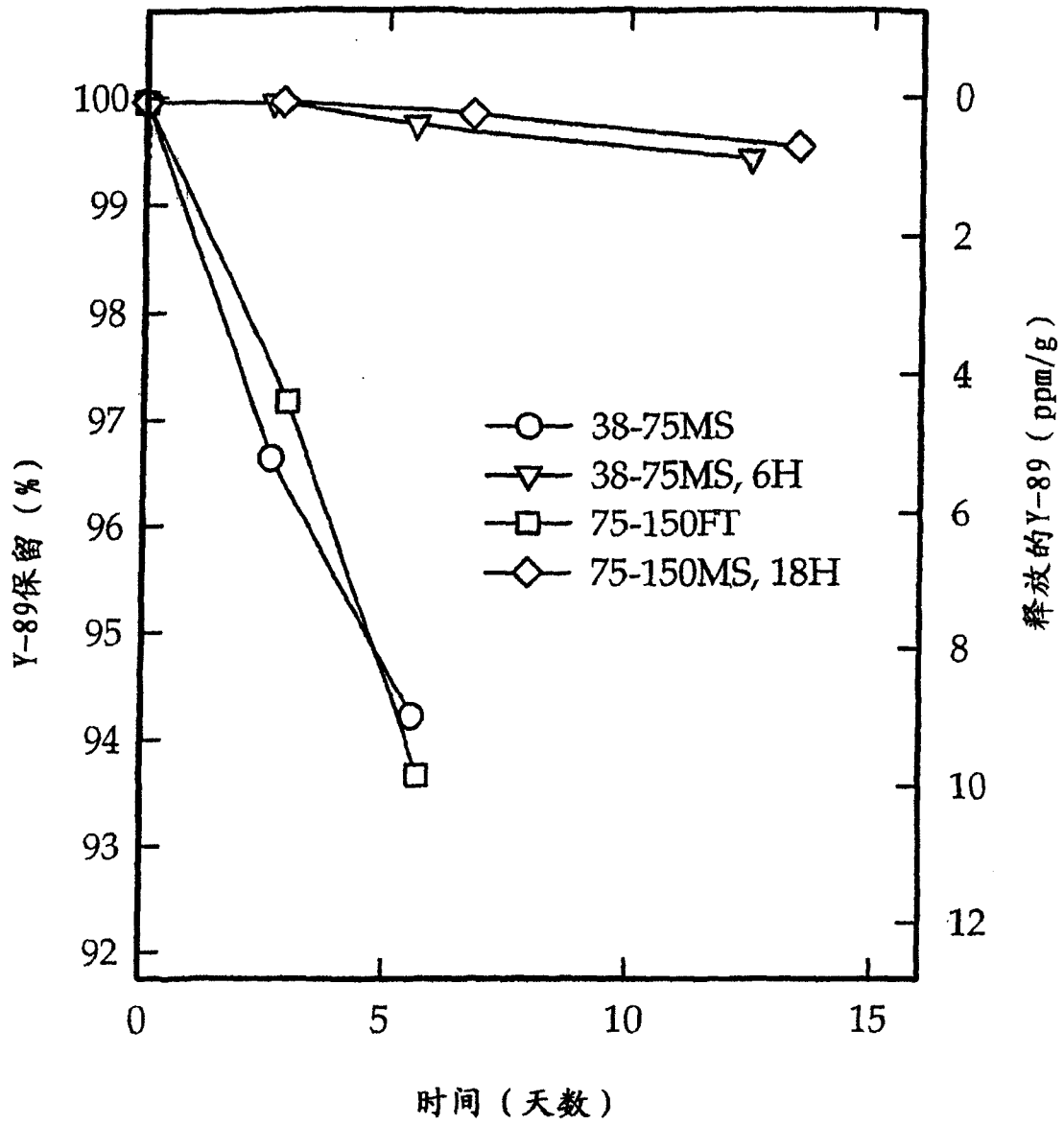


图 5 (A)

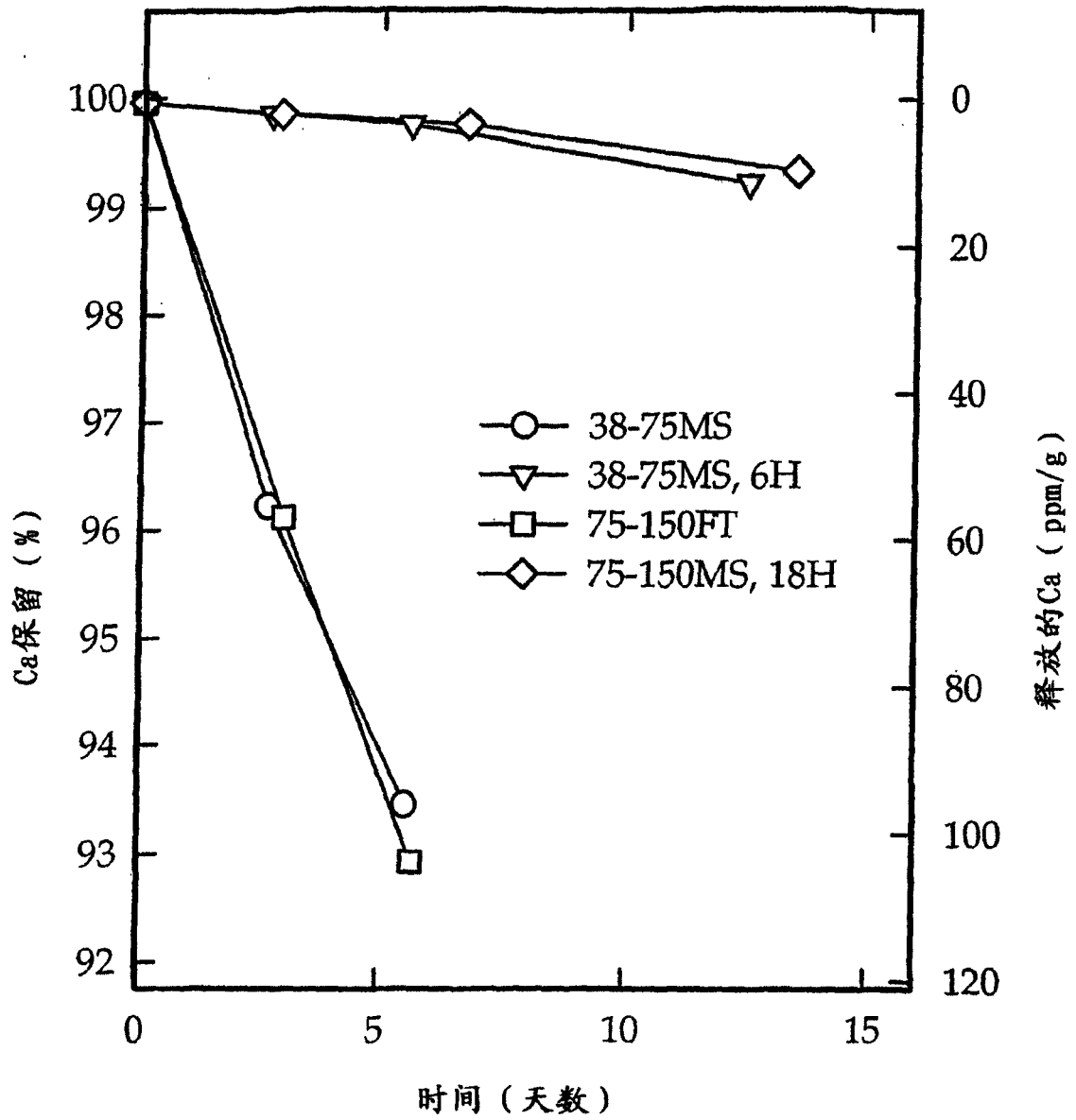


图5 (B)

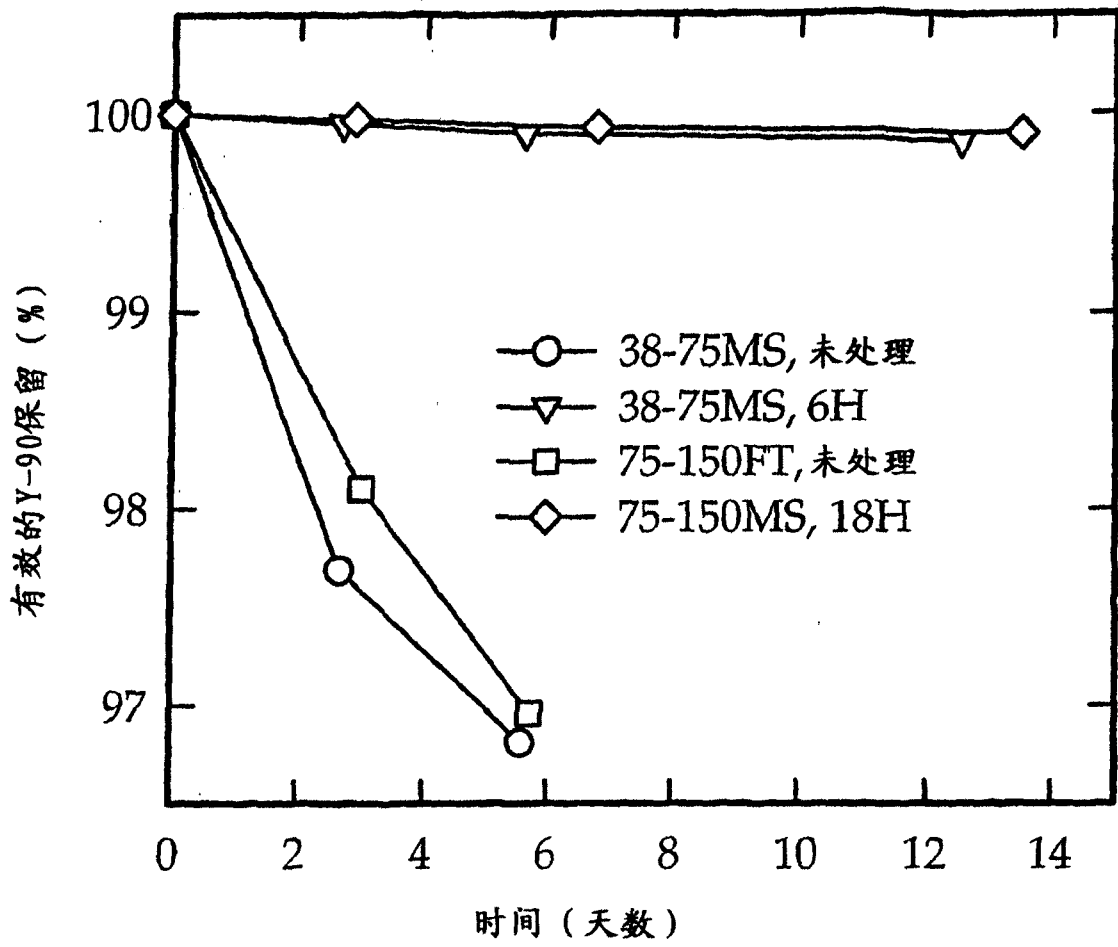


图6

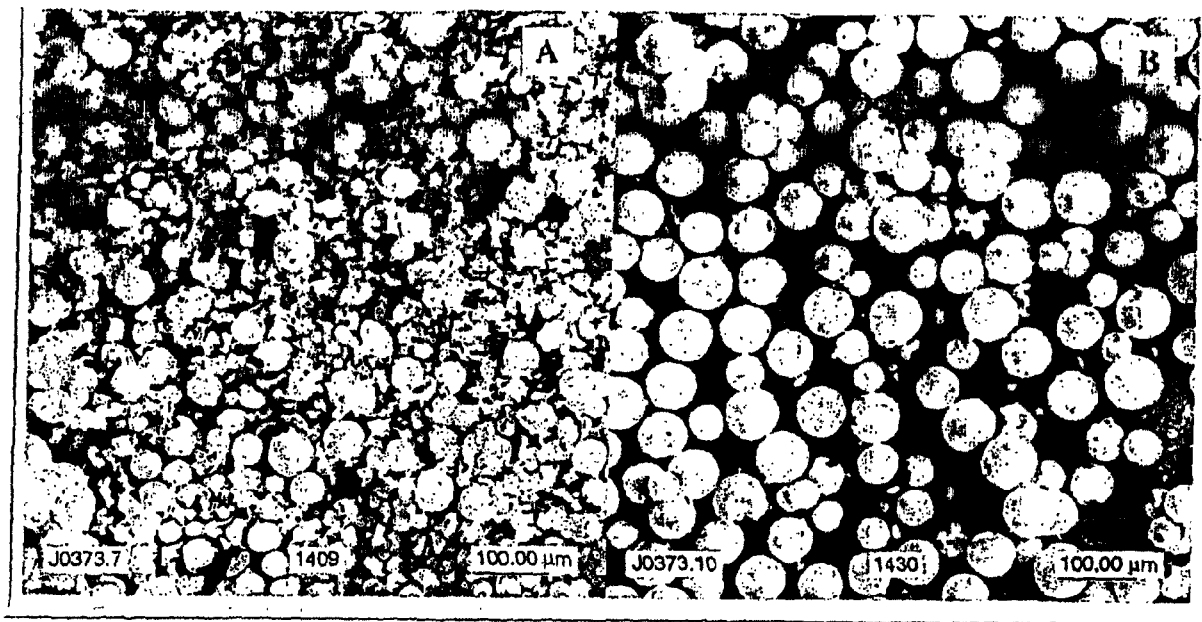


图7

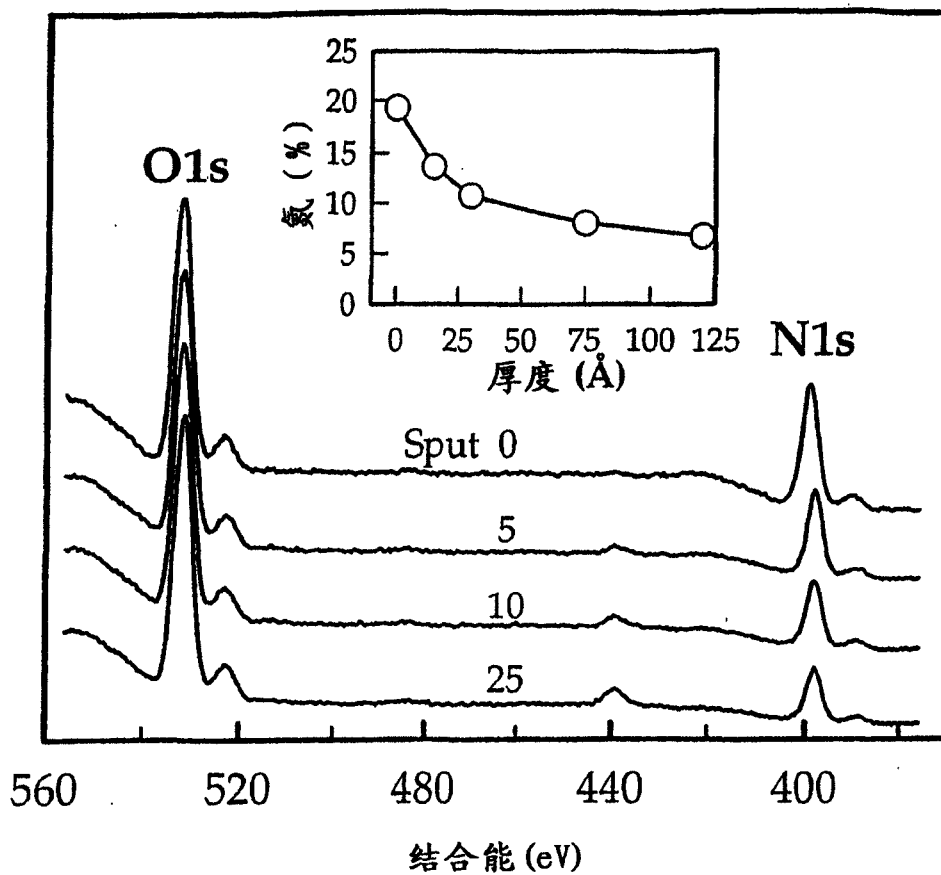


图8 (A)

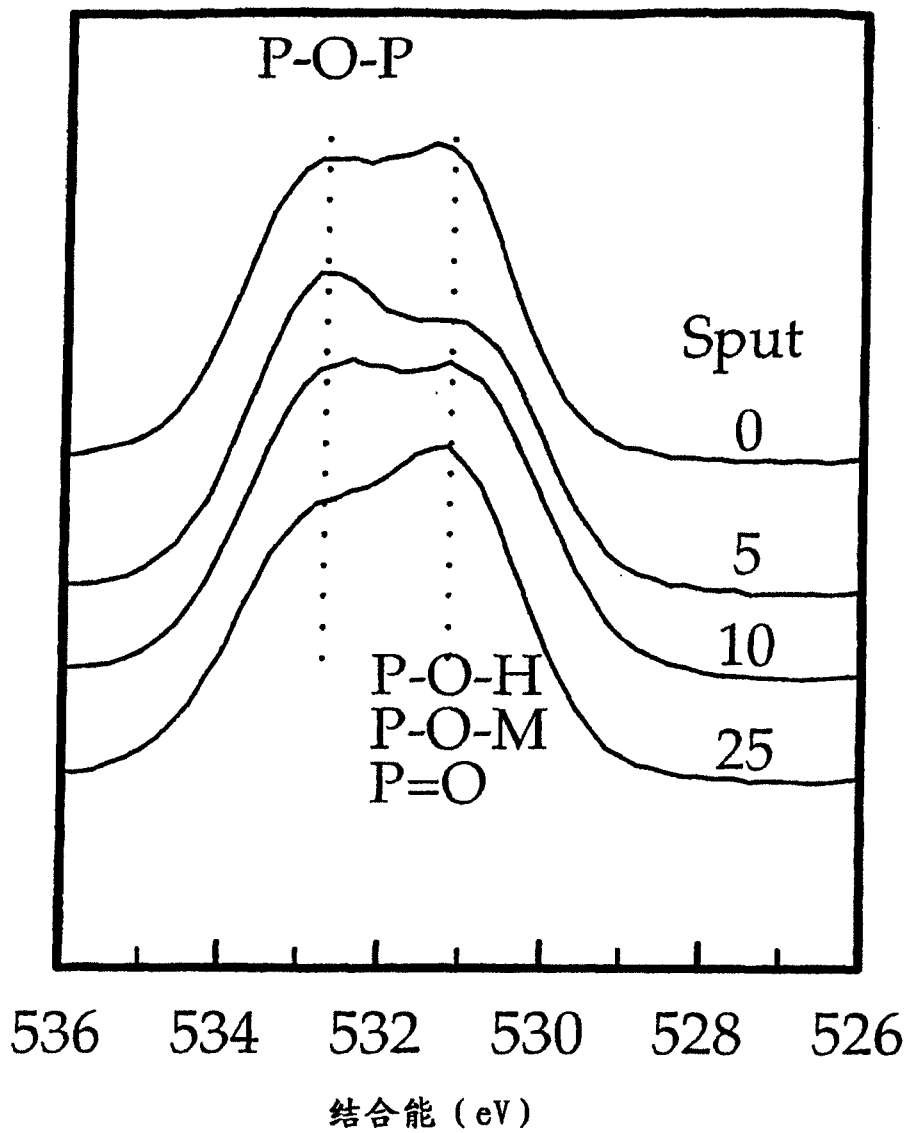


图8 (B)

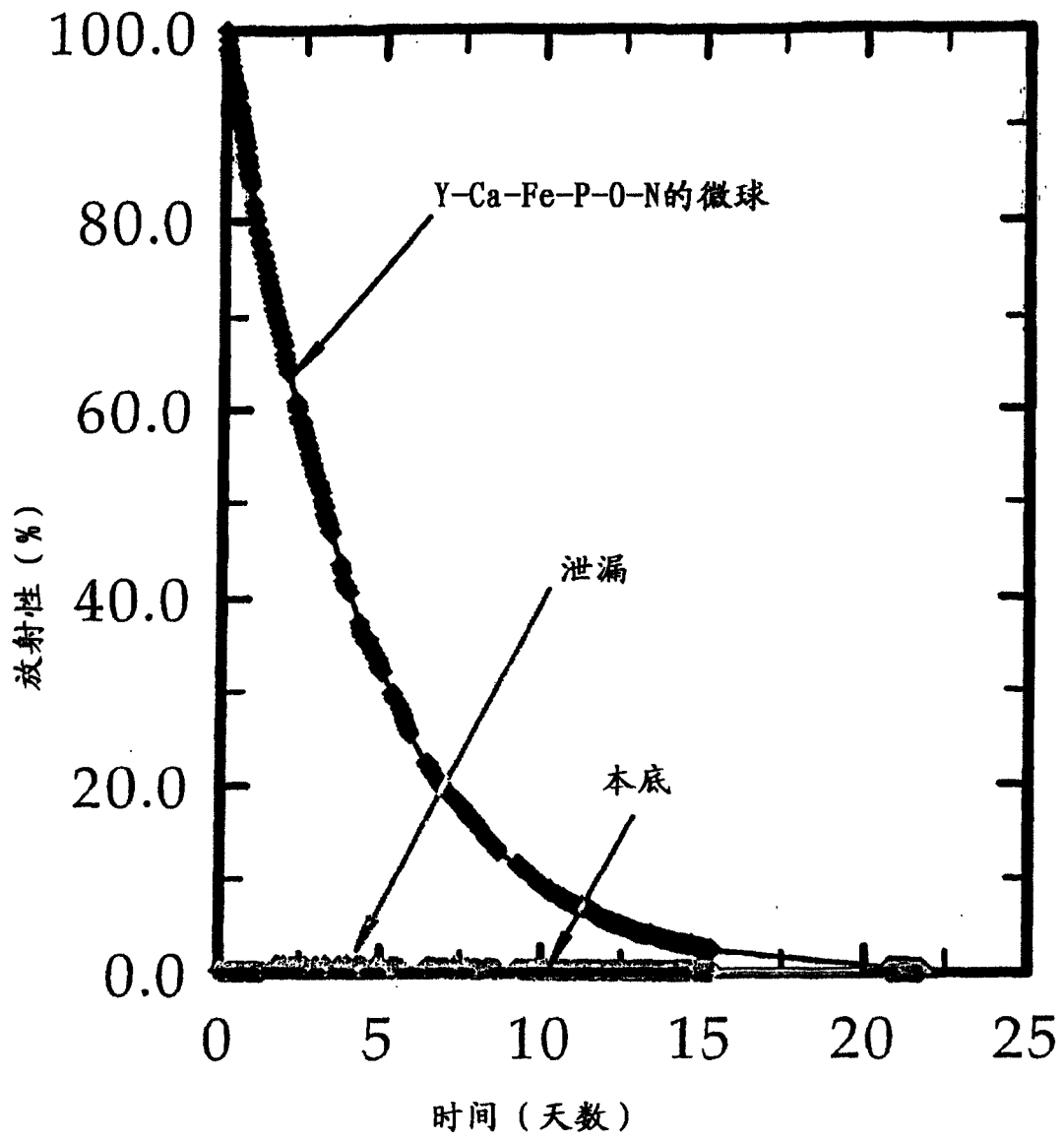


图9

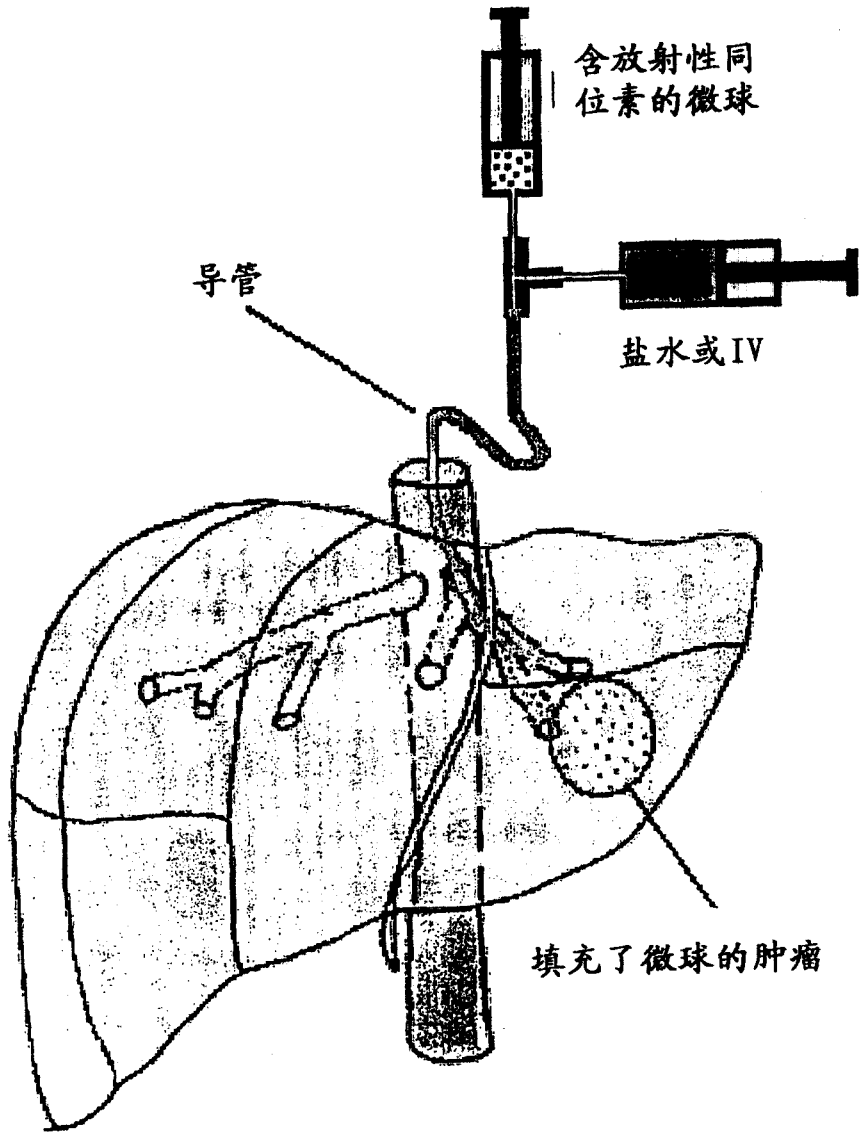


图10