

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045142**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.30**

(21) Номер заявки  
**202290188**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.06.02**

(51) Int. Cl. *A61K 51/02* (2006.01)  
*A61K 51/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИИ РАДИОАКТИВНЫХ ЧАСТИЦ ФОСФАТА ИТТРИЯ**

---

(31) **16/459,466**

(32) **2019.07.01**

(33) **US**

(43) **2022.05.30**

(86) **PCT/US2020/035733**

(87) **WO 2021/002994 2021.01.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ВИВОС, ИНК (US)**

(72) Изобретатель:  
**Коренко Майкл, Суонберг Дэвид (US)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) US-A1-20040228794  
US-A1-20180280942  
US-A1-20080214414  
US-A1-20140221198  
US-A1-20020039552  
US-A1-20010024636  
WO-A1-2010028048

---

(57) Способ получения суспензии радиоактивных частиц соли иттрия, включающий несколько стадий, включающих использование гидротермального процесса, при котором раствор растворимой соли иттрия, выбранной из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромида иттрия, смешивают с раствором фосфата натрия, при этом фосфат находится в стехиометрическом избытке, а pH при смешивании имеет предпочтительное значение.

**B1**

**045142**

**045142**  
**B1**

### Область и уровень техники

Способ получения суспензии радиоактивных частиц фосфата иттрия для лечения опухолей, включая солидные опухоли.

Любые патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в этот документ посредством ссылки.

### Сущность изобретения

Заявленный способ относится к получению радиоактивных частиц фосфата иттрия, имеющих предпочтительный размер, для интерстициального применения в солидных опухолях.

Предложен способ получения частиц фосфата иттрия, включающий:

приготовление реагентов, включающее:

взвешивание нерадиоактивной  $^{89}\text{Y}$  соли иттрия, выбранной из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромиды иттрия, и количественный перенос в мерную колбу; добавление деионизированной воды;

перемешивание до полного смешения; и

забор раствора  $^{89}\text{Y}$  соли из мерной колбы в шприц, пропускание раствора через фильтр и сбор раствора в стерильный контейнер; и

приготовление и фильтрация реагентов: 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 0,05 М  $\text{HCl}$ ; хранение указанных реагентов при комнатной температуре; и

приготовление радиоактивного раствора  $^{90}\text{YCl}_3$  путем добавления к ампуле с источником, содержащей раствор  $^{89}\text{Y}$  соли и достаточного объема 0,05 М  $\text{HCl}$  для достижения извлечения желаемого количества радиоактивного материала из ампулы с источником; и

осуществление процедуры синтеза радиоактивного  $(^{90}\text{Y}+^{89}\text{Y})\text{PO}_4$ , включающей добавление  $\text{H}_2\text{O}$  в пробирку для СВЧ-реактора со стерильной магнитной мешалкой; и

размещение реакционного сосуда на плите магнитной мешалки; и при непрерывном перемешивании и добавлении 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и добавлении раствора  $^{90}\text{Y}^{3+}$  добавление  $^{90}\text{Y}$  в 0,05 М  $\text{HCl}$  из ампулы с источником; и

регистрация окончательного значения pH и перенос указанной пробирки в СВЧ-реактор; и

установление температуры реакции в диапазоне от 110 до 160°C и времени реакции от 1 до 20 ч, и

запуск реактора; и

осуществление заключительных стадий, предусматривающих помещение содержащей частицы пробирки для СВЧ-реактора в центрифугу с получением загруженной центрифуги, запуск центрифуги; и замена надосадочной жидкости стерильным фосфатно-солевым буферным раствором и повторение заключительных стадий еще два раза; и

удаление избыточной надосадочной жидкости из указанной пробирки.

В одном воплощении способ включает

взвешивание нерадиоактивного  $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и количественный перенос в мерную колбу; добавление деионизированной воды в мерную колбу; перемешивание мерной колбы до полного смешения с получением 1,0 М раствора  $^{89}\text{YCl}_3$ ; и

при процедуре синтеза радиоактивного  $(^{90}\text{Y}+^{89}\text{Y})\text{PO}_4$

добавление 1,0 мл  $\text{H}_2\text{O}$  в пробирку для СВЧ-реактора со стерильной магнитной мешалкой; и размещение реакционного сосуда на плите магнитной мешалки; и при непрерывном перемешивании осуществление следующих стадий:

добавление 2,67 мл 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; и

добавление 0,32 мл раствора  $^{89}\text{YCl}_3$ ; и

добавление до 0,05 мл  $^{90}\text{Y}$  в 0,05 М  $\text{HCl}$  из ампулы с источником; и

перенос указанной пробирки в СВЧ-реактор;

установка температуры реакции 150°C и времени реакции, равного 1 ч, и запуск реактора; и

на заключительных стадиях регулирование pH раствора частиц фосфата иттрия с помощью 1,0н.  $\text{NaOH}$  до значения pH в диапазоне от 1,5 до 8 и удаление надосадочной жидкости так, что в пробирке остается 1,0 мл.

В одном воплощении способ включает получение частиц в объеме посредством:

взвешивания  $3,03 \pm 0,15$  г нерадиоактивного  $(\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$  и количественного переноса в мерную колбу объемом 10 мл; добавления 10 мл деионизированной воды до отметки 10 мл; перемешивания до полного смешения; и

забора 8-10 мл 1,0 М  $^{89}\text{YCl}_3$  в шприц, пропускания раствора через фильтр и сбора раствора в стерильный контейнер; и

приготовления и фильтрации реагентов: 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 0,05 М  $\text{HCl}$ ; и

на заключительных стадиях:

регулирования pH раствора частиц фосфата иттрия с помощью 1,0н.  $\text{NaOH}$  до значения pH от 7 до 8; и

удаления надосадочной жидкости так, что в пробирке остается 1,0 мл.

Кроме того, предложен альтернативный способ получения суспензии радиоактивных частиц фосфата иттрия, включающий:

объединение раствора солей иттрия, выбранных из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромиды иттрия, с раствором фосфата натрия, при этом фосфат находится в стехиометрическом избытке, а рН при объединении находится в диапазоне от 1,5 до 8;

объединение указанных растворов при непрерывном перемешивании и нагревание в закрытом сосуде до температуры 110-160°C в течение от 1 до 20 ч, при этом конверсия растворимого иттрия в нерастворимый  $YPO_4$  составляет более 99,99% и при этом достигают распределения частиц по размерам, где частицы имеют размер, равный или менее 2 мкм, и

где частицы  $YPO_4$  суспендируют в буферном солевом растворе при нейтральном рН,

при этом исходная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе находится в диапазоне от 0,5 до 3,0 моль/л, а стехиометрический избыток фосфата составляет от 10 до 100% или исходная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе составляет 0,08 моль/л, а стехиометрический избыток фосфата составляет 25%.

В одном воплощении вышеуказанного способа полученная суспензия радиоактивных частиц состоит по меньшей мере на 90% от общего объема частиц из частиц с размером в диапазоне от 0,1 до 2 мкм.

В одном воплощении суспензию частиц получают путем приготовления раствора прекурсора частиц, перемешивания и нагревания указанного раствора прекурсора частиц с образованием частиц  $YPO_4$  путем контролируемого осаждения, с последующей обработкой частиц с получением суспензии частиц  $YPO_4$  в фосфатно-солевом буферном растворе при нейтральном значении рН.

В одном воплощении последующая обработка суспензии частиц заключается в промывании частиц 3 раза стерильным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и удалении или добавлении PBS для достижения конечного желаемого объема.

В одном воплощении частицы фосфата иттрия в суспензии частиц являются радиоактивными, и частицам придают радиоактивность путем добавления к раствору прекурсора частиц растворимого радиоактивного изотопа и гомогенного включения изотопов в матрицу частиц из нерастворимого фосфата иттрия.

#### **Краткое описание чертежей**

Вышеупомянутые, а также другие признаки и преимущества изобретения станут более понятными по мере обращения к нижеследующему подробному описанию предпочтительного воплощения по изобретению и прилагаемым чертежам.

На фиг. 1 показаны размеры частиц, определенные после осуществления заявленного способа при рН 7,35, при этом медианный размер частиц составил 0,2450 мкм.

На фиг. 2 показаны размеры частиц при рН 7,4, при этом медианный размер частиц составил 0,1844 мкм, причем частицы, показанные на каждой из фиг. 1 и 2, обеспечивают интерстициальную эффективность при применении в клеточном пространстве.

Вышеприведенные описания конкретных воплощений по изобретению были представлены в иллюстративных целях. Они не претендуют на то, чтобы быть исчерпывающими или ограничивать изобретение путем точных раскрытых форм, и является очевидным, что в свете вышеприведенного описания и приложенных чертежей возможны многие модификации и вариации. Иллюстративное воплощение было выбрано и описано для того, чтобы наилучшим образом объяснить принципы изобретения и его практическое применение, давая возможность другим специалистам в данной области техники изготовить продукт наилучшим образом в соответствии с изобретением и различными воплощениями с различными модификациями, которые подходят для конкретного предполагаемого применения.

#### **Подробное описание изобретения**

Способ получения суспензии радиоактивных частиц соли иттрия, включающий несколько стадий, включающих использование гидротермального процесса, при котором раствор растворимой соли иттрия, выбранной из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромиды иттрия, объединяют с раствором фосфата натрия, при этом фосфат находится в стехиометрическом избытке, а рН при объединении находится в интервале от 1,5 до 8 и предпочтительно рН находится в интервале от 7 до 8.

Объединение растворов осуществляют при непрерывном перемешивании и быстром нагревании в закрытом сосуде до 150°C и полученную смесь выдерживают в течение 1-10 ч, при этом конверсия растворимого иттрия в нерастворимый  $YPO_4$  составляет более 99,99%, и также при этом достигают желаемого распределения частиц по размерам.

Получение частиц  $YPO_4$  с желаемым распределением частиц по размерам, суспендированных в буферном солевом растворе при нейтральном рН, подходящем для прямой инъекции в ткани человека или животного.

Суспензия радиоактивных частиц, в которой размер частиц составляет менее 2 мкм.

Суспензия радиоактивных частиц включала по меньшей мере 90% частиц, состоящих из частиц с размером в диапазоне от 0,1 до 2 мкм, от общего объема частиц.

Кроме того, начальная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе находится в диапазоне от 0,5 до 3,0 моль/л, а стехиометрический избыток фосфата находится в диапазоне от 10 до 100%.

Кроме того, начальная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе составляет 0,08 моль/л и стехиометрический избыток фосфата составляет 25%.

Способ дополнительно включает стадию, на которой получают суспензию частиц, образованную путем приготовления раствора прекурсора частиц, при этом раствор перемешивают и нагревают, и проводят контролируемое осаждение для образования частиц  $YPO_4$ , с последующей обработкой частиц с получением суспензии частиц  $YPO_4$  в фосфатно-солевом буферном растворе при нейтральном значении pH, подходящем для инъекции в ткани человека или животного.

Способ дополнительно включает стадию, в которой суспензию частиц подвергают последующей обработке, заключающейся в 3-кратном промывании частиц стерильным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и удалении или добавлении PBS для достижения конечного желаемого объема.

Способ дополнительно включает стадию, в которой суспензию частиц подвергают последующей обработке, заключающейся в регулировании pH конечного раствора с помощью гидроксида натрия с последующим удалением избытка раствора или добавлением стерильного PBS для достижения конечного желаемого объема.

Способ дополнительно включает: суспензию частиц, в которой частицы фосфата иттрия являются радиоактивными, за счет чего служат в качестве рассредоточенных источников терапевтического излучения для лечения раковых опухолей и других заболеваний; частицам придают радиоактивность путем добавления к раствору прекурсора частиц небольшого количества растворимого радиоактивного изотопа, который гомогенно включается в матрицу частиц из нерастворимого фосфата иттрия.

Способ дополнительно включает суспензию частиц фосфата иттрия, в которой концентрация частиц находится в диапазоне от 40 до 125 мг/мл, для облегчения визуализации с помощью рентгеновской компьютерной томографии, после объединения в отношении 1:4 по объему с биосовместимым гидрогелем или другим подходящим жидким раствором-носителем, для инъекции в ткани человека или животного.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Способ получения частиц фосфата иттрия, включающий:

приготовление реагентов, включающее:

взвешивание нерадиоактивной  $^{89}Y$  соли иттрия, выбранной из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромиды иттрия, и количественный перенос в мерную колбу; добавление деионизированной воды; перемешивание до полного смешения; и

забор раствора  $^{89}Y$  соли из мерной колбы в шприц, пропускание раствора через фильтр и сбор раствора в стерильный контейнер; и

приготовление и фильтрация реагентов: 0,15 М  $Na_2HPO_4$  и 0,05 М HCl; хранение указанных реагентов при комнатной температуре; и

приготовление радиоактивного раствора  $^{90}YCl_3$  путем добавления к ампуле с источником, содержащей раствор  $^{89}Y$  соли и достаточного объема 0,05 М HCl для достижения извлечения желаемого количества радиоактивного материала из ампулы с источником; и

осуществление процедуры синтеза радиоактивного  $(^{90}Y+^{89}Y)PO_4$ , включающей:

добавление  $H_2O$  в пробирку для СВЧ-реактора со стерильной магнитной мешалкой; и размещение реакционного сосуда на плите магнитной мешалки; и при непрерывном перемешивании и добавлении 0,15 М  $Na_2HPO_4$  и добавлении раствора  $^{90}Y^{3+}$  добавление  $^{90}Y$  в 0,05 М HCl из ампулы с источником; и

регистрация окончательного значения pH и перенос указанной пробирки в СВЧ-реактор; и

установление температуры реакции в диапазоне от 110 до 160°C и времени реакции от 1 до 20 ч и запуск реактора; и

осуществление заключительных стадий, предусматривающих:

помещение содержащей частицы пробирки для СВЧ-реактора в центрифугу с получением загруженной центрифуги, запуск центрифуги; и

замена надосадочной жидкости стерильным фосфатно-солевым буферным раствором и повторение заключительных стадий еще два раза; и

удаление избыточной надосадочной жидкости из указанной пробирки.

##### 2. Способ получения частиц фосфата иттрия по п.1, отличающийся тем, что он включает:

взвешивание нерадиоактивного  $YCl_3 \cdot 6H_2O$  и количественный перенос в мерную колбу; добавление деионизированной воды в мерную колбу; перемешивание мерной колбы до полного смешения с получением 1,0 М раствора  $^{89}YCl_3$ ; и

при процедуре синтеза радиоактивного  $(^{90}Y+^{89}Y)PO_4$ ;

добавление 1,0 мл  $H_2O$  в пробирку для СВЧ-реактора со стерильной магнитной мешалкой; и размещение реакционного сосуда на плите магнитной мешалки; и при непрерывном перемешивании осуществ-

вление следующих стадий:

добавление 2,67 мл 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; и

добавление 0,32 мл раствора  $^{89}\text{YCl}_3$ ; и

добавление до 0,05 мл  $^{90}\text{Y}$  в 0,05 М  $\text{HCl}$  из ампулы с источником; и

перенос указанной пробирки в СВЧ-реактор;

установка температуры реакции  $150^\circ\text{C}$  и времени реакции, равного 1 ч, и запуск реактора; и

на заключительных стадиях:

регулирование pH раствора частиц фосфата иттрия с помощью 1,0н.  $\text{NaOH}$  до значения pH в диапазоне от 1,5 до 8; и

удаление надосадочной жидкости так, что в пробирке остается 1,0 мл.

3. Способ получения порции частиц фосфата иттрия по п.2, отличающийся тем, что он включает получение частиц в объеме посредством:

взвешивания  $3,03 \pm 0,15$  г нерадиоактивного  $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и количественного переноса в мерную колбу объемом 10 мл; добавления 10 мл деионизированной воды до отметки 10 мл; перемешивания до полного смешения; и

забора 8-10 мл 1,0 М  $^{89}\text{YCl}_3$  в шприц, пропускания раствора через фильтр и сбора раствора в стерильный контейнер; и

приготовления и фильтрации реагентов: 0,15 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 0,05 М  $\text{HCl}$ ; и

на заключительных стадиях:

регулирования pH раствора частиц фосфата иттрия с помощью 1,0н.  $\text{NaOH}$  до значения pH от 7 до 8; и

удаления надосадочной жидкости так, что в пробирке остается 1,0 мл.

4. Способ получения суспензии радиоактивных частиц фосфата иттрия, включающий:

объединение раствора солей иттрия, выбранных из группы, состоящей из хлорида иттрия, нитрата иттрия, сульфата иттрия и бромида иттрия, с раствором фосфата натрия, при этом фосфат находится в стехиометрическом избытке, а pH при объединении находится в диапазоне от 1,5 до 8;

объединение указанных растворов при непрерывном перемешивании и нагревание в закрытом сосуде до температуры  $110-160^\circ\text{C}$  в течение от 1 до 20 ч, при этом конверсия растворимого иттрия в нерастворимый  $\text{YPO}_4$  составляет более 99,99% и при этом достигают распределения частиц по размерам, где частицы имеют размер, равный или менее 2 мкм, и где частицы  $\text{YPO}_4$  суспендируют в буферном солевом растворе при нейтральном pH, при этом исходная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе находится в диапазоне от 0,5 до 3,0 моль/л, а стехиометрический избыток фосфата составляет от 10 до 100% или исходная концентрация растворимого иттрия в объединенном растворе составляет 0,08 моль/л, а стехиометрический избыток фосфата составляет 25%.

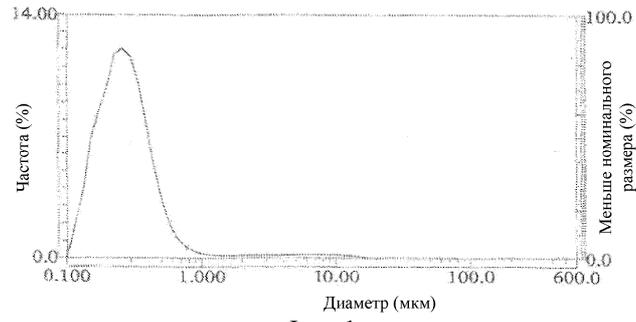
5. Способ по п.4, в котором полученная суспензия радиоактивных частиц состоит по меньшей мере на 90% от общего объема частиц из частиц с размером в диапазоне от 0,1 до 2 мкм.

6. Способ по п.4, в котором суспензию частиц получают путем приготовления раствора прекурсора частиц, перемешивания и нагревания указанного раствора прекурсора частиц с образованием частиц  $\text{YPO}_4$  путем контролируемого осаждения, с последующей обработкой частиц с получением суспензии частиц  $\text{YPO}_4$  в фосфатно-солевом буферном растворе при нейтральном значении pH.

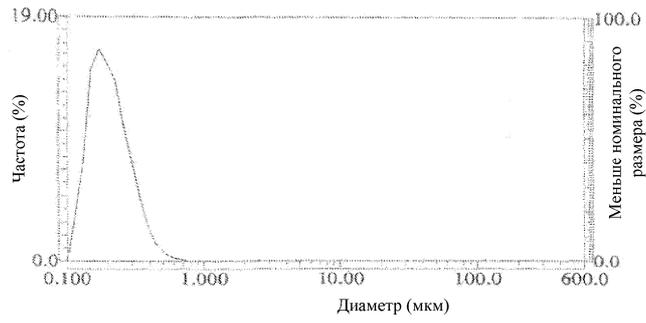
7. Способ по п.6, в котором последующая обработка суспензии частиц заключается в промывании частиц 3 раза стерильным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и удалении или добавлении PBS для достижения конечного желаемого объема.

8. Способ по п.6, в котором последующая обработка суспензии частиц заключается в регулировании pH конечного раствора с помощью гидроксида натрия, с последующим или удалением избытка раствора, или добавлением стерильного PBS для достижения конечного желаемого объема.

9. Способ по п.4, в котором частицы фосфата иттрия в суспензии частиц являются радиоактивными и в котором частицам придают радиоактивность путем добавления к раствору прекурсора частиц растворимого радиоактивного изотопа и гомогенного включения изотопов в матрицу частиц из нерастворимого фосфата иттрия.



Фиг. 1



Фиг. 2

