



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01241**

(22) Data de depozit: **29/11/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2019** BOPI nr. **8/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2012 BOPI nr. **8/2012**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA "BABEȘ BOLYAI" DIN
CLUJ-NAPOCA,
STR.MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.1,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **SIMON SIMION, STR. HOREA NR.4,
AP.22, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **TODEA MILICA, STR. CĂLAN NR. 5,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5011677; US 4530909

(54) **MICROSFERE ALUMINOSILICATICE PENTRU TERAPIA
CANCERULUI**



RO 127730 B1

1 Invenția se referă la o compoziție și la o morfologie nanocompozită a microsferelor
aluminosilicatică utilizate în terapia simultană a cancerului, prin hipertermie și radioterapie.

3 Domeniul de utilizare îl reprezintă noile materiale din clasa materialelor speciale cu
aplicații în tratamentul cancerului.

5 Printre protocoalele non-invazive pentru tratarea cancerului, radioterapia și
hipertermia se bucură de un interes deosebit în ultimul timp, și sunt considerate tratamente
7 promițătoare pentru eradicarea tumorilor. Hipertermia a câștigat interes recent, ca o metodă
pentru tratarea cancerului mai ales ca adjuvant la alte terapii, cum ar fi radioterapia și
9 chimioterapia. Aplicarea simultană a radioterapiei și hipertermiei sporește considerabil
efectul terapeutic al celor două metode de tratament ale cancerului [M. Kawashita,
11 H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada, T. Shinjo, J. Ceram. Soc. Jpn., 109, 39,
2001]. Hipertermia este un tratament termic, temperatura țesutului fiind crescută artificial, în
13 scopul obținerii unor beneficii terapeutice [S. K. Alpard et al, Therapeutic hyperthermia,
Perfusion, 11, 425-435, 1996]. Aceasta se realizează prin generarea de temperaturi de
15 până la 45...47°C, cu ajutorul nanoparticulelor magnetice injectate la nivel local, în apro-
pierea țesutului canceros, în prezența unui câmp magnetic exterior. Cele mai importante
17 rezultate obținute în studierea acestor sisteme se referă la corelația structură-proprietăți și
la efectele diferiților agenți externi, cum ar fi temperatura, radiațiile nucleare, agenții chimici
19 și stresul mecanic asupra caracteristicilor fizico-chimice [I. D. Xynos, A. I. Edgar, L. D. K.
Buttery, L. L. Hench, J. M. Polak, J. Biomed. Mater. Res, 55, 151, 2001, și R. F. Brown,
21 L. C. Lindesmith, D. E. Day, Int. J. Rad. Appl. Instrum B, 18, 783, 1991]. Particule
magnetice pentru aplicarea în hipertermie trebuie să fie injectate local sau intravenos la locul
23 tumorii.

 Materialele aluminosilicatică pot fi de mare interes în medicină, pentru tratamentul
25 diferitelor tipuri de tumori prin radioterapie internă și hipertermie [V. Simon, D. Eniu, A.
Takács, K. Magyari, M. Neumann, S. Simon, J. Optoelectr. Adv. Mat. 7, 2853 (2005)].
27 Sticlele care conțin ytriu sau anumite elemente de pământuri rare, care pot fi activate prin
iradiere cu neutroni, au avantajul că pot să devină radioactive în ultima etapă de pregătire,
29 și pot fi astfel folosite pentru iradierea *in situ* a tumorilor [G. J. Ehrhardt, D. E. Day, Nuci.
Med. Biol. 14, 233 (1987), Day et al, US 5011677/1991, <http://patft.uspto.gov>,
31 Makishima, et al. US 4530909/1985. <http://patft.uspto.gov>, D. Caccina, M. Vaathio,
H. Ylanen, M. Hupa. S. Simon, Structure and chemical stability of yttrium silica sol-gel
33 microspheres, European Cells and Materials vol. 11, Suppl 2, 2006, p. 19]. Adăugarea
oxidului de fier poate conferi proprietăți potrivite pentru hipertermie [P. Tartaj, M. del Puerto
35 Morales, S. Veintemillas- Verdaguer, T. Gonzalez-Carreno, C. J. Serna, J. Phys. D:
Appl. Phys. 36, R182, (2003), K. A. Gross, R. Jackson, J. D. Cashion, L. M. Rodriguez-
37 Lorenzo, Eur. Cells & Mat. 3, 114 (2002), S. Atalay, H. I. Adiguzel, F. Atalay, Mater. Sci.
Eng. A, 304, 796 (2001), L. M. Manocha, E. Yasuda, Y. Tanabe, S. Manocha, D.
39 Vashistha, Bull. Mater. Sci. 23, 1 (2000), C. Mirestean, H. Mocuta, R. V. F. Turcu. G.
Borodi, S. Simon, Nanostructured materials for hyperthermia treatment of bone
41 tumors, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials Vol. 9, No. 3. March 2007,
pp. 764-767]. Un obiectiv important în procesarea biomaterialelor este de a obține o
43 nanostructură controlabilă și reproductibilă. În ultimele decenii una dintre metodele uzuale
aplicate pentru a obține materiale nanostructurate este metoda sol-gel [C. J. Brinker, G. W.
45 Scherer, Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing,
Academic Press, New York, 1990].

RO 127730 B1

Xerogelurile radioactivabile cu proprietăți magnetice pot fi folosite pentru radioterapie internă a tumorilor și, în același timp, pentru hipertermie. Efectul combinat al celor două metode de terapie poate îmbunătăți eficiența tratamentului [N. Fuwa, Y. Nomoto, K. Shouji, T. Kodaira, M. Kamata, Y. Ito, Brit. J. Radiol. 74, 709, (2001)].

Vitroceramicile aluminosilicaticice sunt foarte stabile în organism și, prin adăugarea de oxid de fier, pot fi optimizate pentru aplicații în tratamentul cancerului prin hipertermie.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția se referă la compoziția și morfologia nanocompozită a microsferelor aluminosilicaticice care permit terapia simultană a cancerului prin hipertermie și radioterapie.

Microsferele aluminosilicaticice pentru terapia cancerului, conform invenției, sunt constituite din pământuri rare (Re), ca sursă de izotopi radioactivi pentru emisii de radiații β ca suport fizic pentru radioterapie, și nanocristale de oxid de fier, ca suport fizic pentru hipertermie, microcapsulele având următoarea compoziție molară: $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Re}_2\text{O}_3$, fiind obținute sub formă de sfere goale, cu un diametru mai mic de 20 μm .

Microsferele aluminosilicaticice pentru terapia cancerului, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- tratamentul cancerului prin terapie simultană (hipertermie și radioterapie);
- microsferelor aluminosilicaticice sunt stabile în organism;
- amestecul realizat este omogen, asigurând uniformitate compozițională și structurală;
- microsferelor aluminosilicaticice care conțin izotopi radioactivabili și nanocristalele de oxid de fier pot fi standardizate pentru aplicații specifice;
- microsferelor aluminosilicaticice sunt obținute folosind materii prime ieftine, iar durata de preparare este scurtă.

Invenția se referă la o compoziție și o morfologie nanocompozită a microsferelor aluminosilicaticice utilizate în terapia simultană a cancerului, prin hipertermie și radioterapie. Radioterapia și hipertermia sunt considerate tratamente promițătoare pentru eradicarea tumorilor, făcând parte din categoria tratamentelor non-invazive. Aplicarea simultană a radioterapiei și hipertermiei sporește considerabil efectul terapeutic al celor două metode de tratament al cancerului. Hipertermia este un tratament termic, temperatura țesutului fiind crescută artificial, în scopul obținerii unor beneficii terapeutice. Aceasta se realizează prin generarea de temperaturi de până la 45...47°C, cu ajutorul nanoparticulelor cu conținut de faze magnetice injectate la nivel local sau intravenos, în apropierea țesutului canceros, în prezența unui câmp magnetic exterior.

Microsferele aluminosilicaticice pentru terapia cancerului conțin în același timp izotopi radioactivabili pentru emisii de radiație β , și nanocristale de oxid de fier, pentru tratamentul simultan al cancerului prin hipertermie și radioterapie. Compoziția și mărimea microsferelor pot fi standardizate pentru aplicații terapeutice specifice. De asemenea, este posibilă calcularea cantității necesare de element radioactivabil și cea a cantității de oxid de fier. Microsferele aluminosilicaticice, conform invenției, cu diametrul mai mic decât 20 μm , sunt preparate printr-o metodă combinată sol-gel și de uscare prin pulverizare. Solurile sunt obținute prin hidroliza și policondensarea tetraethoxysilanului folosit ca precursor pentru oxidul de siliciu. Azotații de aluminiu, ytriu și fier, de asemenea, folosiți ca precursori, sunt dizolvați în apă distilată, iar acidul clorhidric este folosit drept catalizator. Nanocristalele de oxid de fier au fost dezvoltate pe suprafața microsferelor în urma unor tratamente termice adecvate. Invenția poate fi exploatată industrial prin realizarea de microsfere aluminosilicaticice standardizate pentru terapia simultană a cancerului prin hipertermie și radioterapie.

RO 127730 B1

1 Microsferele aluminosilicaticice cu conținut de ytriu sau anumite elemente de pământuri
rare (Re), care pot fi activate prin iradiere cu neutroni, au avantajul că pot să devină
3 radioactive în ultima etapă de pregătire, și pot fi astfel folosite pentru iradierea *in situ* a
tumorilor (radioterapie). Metoda folosită pentru prepararea microsferelor aluminosilicaticice
5 pentru terapia simultană a cancerului permite obținerea unor nanostructuri controlabile și
reproductibile. Efectul combinat al celor două metode de terapie poate îmbunătăți eficiența
7 tratamentului.

 În continuare se prezintă un exemplu de realizare a invenției, ilustrat în figură, ce
9 reprezintă imaginea SEM a microsferelor aluminosilicaticice pentru terapia cancerului pentru
proba cu compoziția $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Y}_2\text{O}_3$.

11 **Exemplu.** *Sinteza microsferelor aluminosilicaticice pentru terapia cancerului*

 Microsferele aluminosilicaticice cu conținut de oxid de fier și de ytriu, goale, cu
13 morfologie nanocompozită, cu diametrul mai mic de 20 μm , au fost preparate în următoarea
compoziție molară: $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Y}_2\text{O}_3$. Solurile au fost obținute pornind de la
15 hidroliza și policondensarea tetraetoxisilanului (TEOS), care a fost folosit ca precursor pentru
oxidul de siliciu. Raportul molar $\text{H}_2\text{O}/\text{TEOS} = 20$, iar catalizatorul folosit a fost acidul
17 clorhidric. Azotații de aluminiu, fier și ytriu, folosiți ca precursori pentru oxizii de aluminiu, fier
și, respectiv, ytriu, au fost dizolvați separat în apă distilată, în cantitățile corespunzătoare,
19 conform raportului molar stabilit inițial. Soluțiile obținute au fost amestecate și apoi
pulverizate cu ajutorul unui echipament Buchi-290 Mini Spray-dryer. Parametrii pentru
21 uscarea prin pulverizare au fost următorii: Pump (%):Asp (%):Flow (l/h):Tin/Tout
($^{\circ}\text{C}$) = 16:95:600:150/75. Pulberile obținute au fost tratate termic la 500°C , în atmosferă de
23 aer, timp de 30 min.

RO 127730 B1

Revendicări

1. Microsfere aluminosilicaticice pentru terapia cancerului prin radioterapie și hipertermie, **caracterizate prin aceea că** microsferelor aluminosilicaticice pentru terapia cancerului, conform invenției, sunt constituite din pământuri rare (Re), ca sursă de izotopi radioactivi pentru emisii de radiații β , ca suport fizic pentru radioterapie, și nanocristale de oxid de fier, ca suport fizic pentru hipertermie, microcapsulele având următoarea compoziție molară: $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Re}_2\text{O}_3$, fiind obținute sub formă de sfere goale, cu un diametru mai mic de $20\ \mu\text{m}$. 3 5 7 9
2. Microsfere aluminosilicaticice pentru terapia cancerului, în conformitate cu revendicarea 1, **caracterizate prin aceea că** pământul rar folosit este ytriu și prezintă următoarea compoziție molară: $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Y}_2\text{O}_3$. 11
3. Microsfere aluminosilicaticice pentru terapia cancerului, în conformitate cu revendicarea 1, **caracterizate prin aceea că** pământul rar folosit este disprosiu și prezintă următoarea compoziție molară: $60\text{SiO}_2:20\text{Al}_2\text{O}_3:10\text{Fe}_2\text{O}_3:10\text{Dy}_2\text{O}_3$. 13 15

