

## **Микросферы из оксида иттрия для ядерной медицины**

**Н. А. Белоусова, А. Б. Лисафин**

---

Получены узкофракционные микросферы оксида иттрия в результате обработки порошка оксида иттрия в воздушной атмосферной высокочастотной индукционной плазме. Получена фракция микросфер, содержание частиц в диапазоне 20 – 50 мкм в которой составляет 94,95 %. Полученные микросферы были подвергнуты ультразвуковой обработке в деионизованной воде, в результате чего полная удельная поверхность частиц уменьшилась на 10 %. Микросферы оксида иттрия подвергали травлению в растворе хлорида натрия в течение 11 дней, по истечению которых поверхность частиц не претерпела значимых изменений. Полученные микросферы имеют потенциал применения в ядерной медицине.

**Ключевые слова:** микросферы, оксид иттрия, ВЧИ-плазма, термическая обработка порошков, сфероидизация, рак печени, ядерная медицина.

**DOI: 10.30791/1028-978X-2021-6-16-21**

---

### **Введение**

Рак печени является одним из самых агрессивных видов онкологических заболеваний с тяжелым течением болезни и высоким уровнем смертности. Рак печени может возникать из широкого спектра первичных опухолей (например, колоректальных, молочных и нейроэндокринных опухолей) [1]. Подсчитано, что у 50 % всех пациентов с первичной колоректальной опухолью со временем развиваются печеночные метастазы [2]. После того, как первичная злокачественная опухоль распространилась на печень, прогноз многих из этих пациентов значительно ухудшается.

В Российской Федерации по состоянию на 2015 г. проживали более 8 тыс. больных с таким диагнозом, при этом 42 – 73 % диагнозов было поставлено на IV стадии заболевания [3]. Необходимо также отметить, что количество регистрируемых случаев данного вида рака постоянно растет. Частота ответа на стандартную терапию у этих больных не превышает 20 %, а общая выживаемость составляет 6 – 11 месяцев [4 – 6]. Несмотря на многочисленные многообещающие разработки в области цитостатических и таргетных биологических агентов за

последние десять лет, все еще существуют определенные типы опухолей, которые не реагируют адекватно, и долгосрочная выживаемость пациентов с нерезектабельными метастатическими заболеваниями печени остается низкой [7 – 10]. Кроме того, системная химиотерапия может быть связана с существенными побочными эффектами, которые лежат в основе неспецифического характера этого лечения. По этим причинам есть значительная потребность в новых вариантах лечения.

Относительно недавно разработанной терапией первичного и вторичного рака печени является радиоэмболизация микросферами изотопа иттрия-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). Это минимально инвазивная процедура, во время которой радиоактивные микросферы селективно вводятся в печеночную артерию с помощью катетера. Клинические результаты этой формы внутренней лучевой терапии многообещающие [11, 12]. Перспективность использования  $^{90}\text{Y}$  в медицине обусловлена тем, что он является чистым  $\beta$ -излучателем, а период его полураспада — 64,2 ч. Радионуклид получают путем бомбардировки нейтронами иттрия-89 с образованием стабильного циркония-90. Максимальная энергия частиц  $^{90}\text{Y}$  равна 2,27 МэВ. Средний пробег

частиц в тканях составляет 2,5 мм и не превышает 1 см; 1 Бк (27 mCi) доставляет дозу радиации в 50 Гр/кг. При использовании в терапевтических целях, когда изотоп распадается до бесконечности, 94 % излучаемой радиации приходится на первые 11 дней. Единственные в настоящее время клинически доступные микросферы для радиоэмболизации, имеют в составе  $^{90}\text{Y}$ , изготовлены либо из стекла (TheraSphere®, MDS Nordion Inc., Онтарио, Канада), либо из смолы (SIR-Spheres®, SIRTeX Medical Ltd., Сидней, Нью-Саут Уэльс, Австралия). Механизм внутриартериальной терапии печени основан на том факте, что питание новообразований печени на 90 – 95 % осуществляется за счет артериальной крови, в то время как нормальная ткань имеет двойное кровоснабжение: 70 % из воротной вены и лишь 30 % из печеночной артерии. Размеры микрошариков варьируются от 20 до 50 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.

Цель данной работы — получение сферических частиц оксида иттрия необходимого размера с узким распределением частиц, с учетом требований к радиофармацевтическим материалам при лечении рака печени.

#### Объекты и методы исследования

В качестве исходного материала для получения микросфер использовали порошок оксида иттрия марки ИГО-И чистотой 99,9 % производства “Иртышского Химико-металлургического завода”. Порошок оксида иттрия предварительно был подвергнут рассеиванию в течении 10 мин на просеивающей машине “Haver & Boecker” TYLER Ro-Tap RX-29-10 с использованием сеток 25 и 45 мкм для получения целевой фракции 20 – 50 мкм.

Определение гранулометрического состава проводили методом лазерной дифракции с использованием прибора Mastersizer 3000. Изображения были получены методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе “Phenom XL”. Для определения удельной свободной поверхности микросфер и порошка оксида иттрия использовали метод Брунауэра – Эммета – Тейлора (БЭТ) на приборе “СОРБИ-М”. Обработку микросфер в деионизованной воде проводили в ультразвуковой ванне с мощностью источника излучения 40 Вт и частотой 40 кГц следующим образом: в мерный стакан с 50 мл дистиллированной воды, добавляли 2 г микросфер оксида иттрия, время обработки

составило 5 минут. После окончания обработки в мерном стакане наблюдалось небольшое помутнение суспензии воды и микросфер. Проводили промывку дистиллированной водой, затем сушку при 90 °С в течение 100 минут. Токсикологические испытания микросфер оксида иттрия осуществляли в 1 % растворе NaCl при температуре  $37 \pm 2$  °С. Эксперимент вели в статических условиях при периодическом перемешивании: в мерный стакан 50 мл налили 25 мл раствора NaCl и добавили 2 г микросфер оксида иттрия. После окончания процедуры травления образец промывали раствором дистиллированной воды и высушивали в сушильном шкафу в течение 2 ч при температуре 100 °С.

Микросферы получали с использованием энергии атмосферной воздушной высокочастотной индукционной плазмы. Детальное описание технологии представлено в [13], обработку осуществляли при мощности в плазме 250 кВт, при расходе плазмообразующего газа 100 м<sup>3</sup>/ч, во время подачи частиц оксида иттрия в плазменный факел наблюдалось яркое свечение малинового цвета.

#### Экспериментальные результаты и их обсуждение

Исследован гранулометрический состав порошка оксида иттрия. Средний размер частиц составил  $d_{50} = 13,1$  мкм,  $d_6 = 2,49$  мкм,  $d_{97} = 64,7$  мкм. Размер частиц, который используется в ядерной медицине находится в диапазоне 20 – 50 мкм. Как видно на рис. 1, количество частиц мельче 20 мкм довольно значительное. По этой причине, для качественной обработки необходимо провести классификацию порошка на фракции.

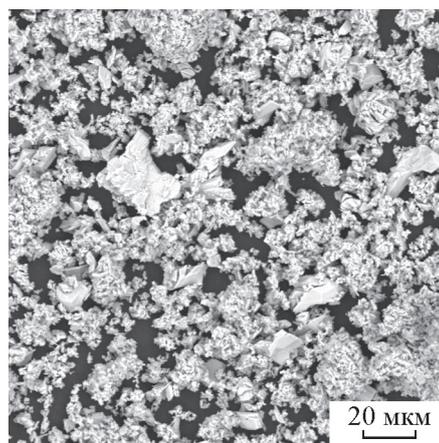


Рис. 1. Внешний вид частиц порошка оксида иттрия, производство ИХМК.

Fig. 1. SEM of raw yttrium oxide.

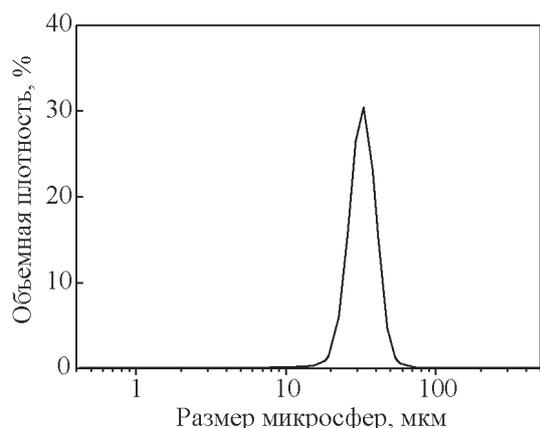


Рис. 2. Функции распределения микросфер оксида иттрия по объему.

Fig. 2. Particle size distribution functions of yttrium oxide microspheres by volume.

Во время плазменной обработки возможно образование более мелких частиц, чем подвергали обработке, а также слипание частиц и образование частиц большего диаметра. С целью недопущения присутствия нежелательных мелких и крупных частиц, выходящих за целевой диапазон размеров, была проведена итоговая классификация микросфер оксида иттрия.

Для отсева использовали сетки 106, 63, 45, 40, 25 мкм. Целевой фракцией считали материал, прошедший через сетку 40 мкм и оставшийся на сетке 25 мкм, то есть фракция 20 – 50 мкм.

Согласно полученным данным, средний размер частиц составляет  $d_{50} = 32,6$  мкм,  $d_6 = 24,3$  мкм,  $d_{97} = 46,2$  мкм. Количество частиц мельче 21 мкм

незначительно и составляет менее 2,5 %, количество частиц крупнее 50 мкм — 2,5 %, объем частиц в диапазоне 20 – 50 мкм — 94,95 %. Полученные значения соответствуют требованиям, предъявляемым к микросферам для радиоэмболизации при неоперабельном раке печени.

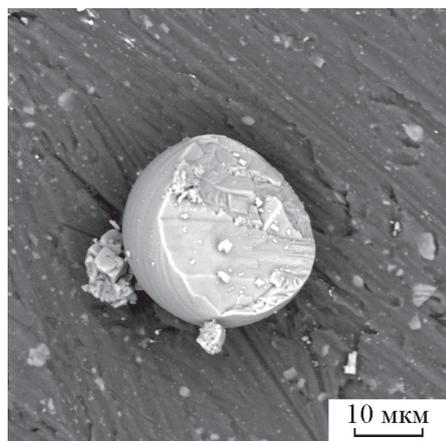
Результаты отсева представлены на рис. 2.

### Исследование микросфер оксида иттрия целевой фракции

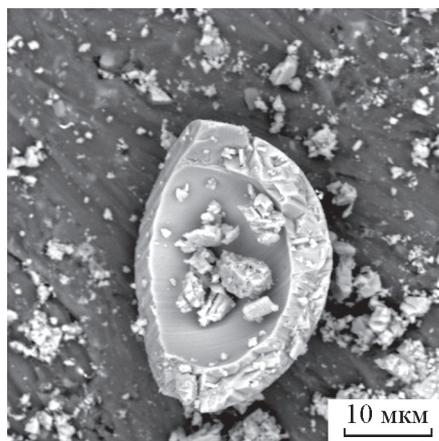
Исследовано внутреннее строение микросфер оксида иттрия. Проведены сколы микросфер оксида иттрия, которые показали, что микросферы преимущественно состоят из полнотелых частиц (рис. 3a), однако встречаются и полые микросферы (рис. 3b). Возможной причиной этого является тот факт, что исходный порошок состоит из конгломератов мелких частиц, которые образуют высокопористую структуру, что подтверждается высокой полной удельной площадью. Во время плазменной обработки, частица нагревается с поверхности и довольно быстро оплавляется, при этом воздух, который был в порах, остается запертным внутри частицы, далее давление газа растет, что вызывает образование полости в частице.

С точки зрения технологии получения микросфер оксида иттрия для ядерной медицины, лучшим является получение полых микросфер оксида иттрия, потому что такие частицы имеют значительно меньшую плотность, что уменьшает общее количество вводимого радиофармацевтического препарата.

Полная удельная поверхность составила  $0,76 \pm 0,01$  м<sup>2</sup>/г для целевой фракции 20 – 50 мкм.



a



a

Рис. 3. СЭМ изображения сколов микросферы оксида иттрия: a — полнотелая частица, b — полая частица.

Fig. 3. SEM image of yttrium oxide microsphere: a — full-body particle, b — hollow particle.

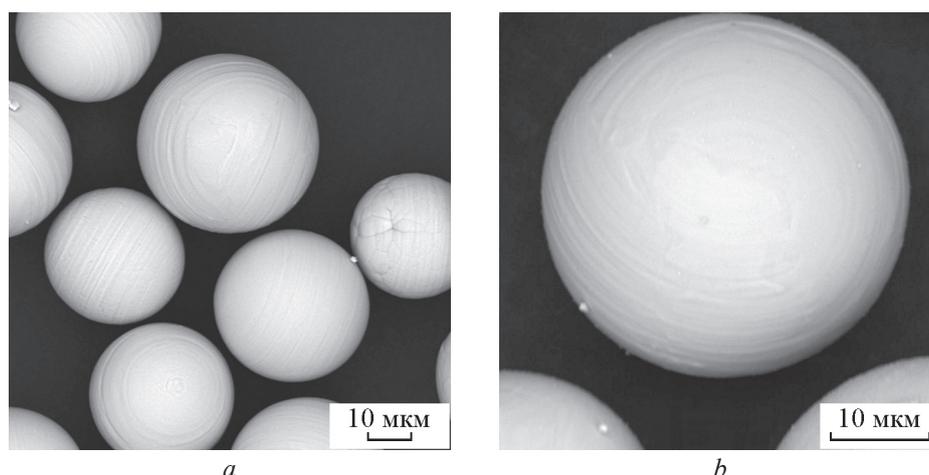


Рис. 4. СЭМ изображения микросфер оксида иттрия: *a* — до, *b* — после выдержки в NaCl.

Fig. 4. SEM image of pure yttrium oxide microspheres: *a* — before NaCl etching, *b* — after NaCl etching.

Необходимо отметить, что полученное значение полной удельной площади почти в 2 раза меньше удельной свободной поверхности стеклянных микрошариков на основе YAS [14]. Для микросфер одинакового диаметра 20 – 50 мкм разница в 2 раза удельной площади, возможно, объясняется тем, что на поверхности микросфер из стекла присутствует примесь микронных и субмикронных частиц, в то время как поверхность микросфер оксида иттрия гладкая и без примесей.

#### **Ультразвуковая обработка целевой фракции микросфер оксида иттрия**

При высокотемпературной обработке материала происходит превышение температуры плавления, когда частицы имеют температуру кипения и даже испарения. Над частицей, движущейся в потоке высокотемпературного газа, образуется паровая рубашка из наноразмерных частиц, затем микросфера остывает и наноразмерные частицы конденсируются на его поверхности. Этот наноразмерный слой не имеет жесткой связи с большой частицей и при механическом воздействии возможно его отслоение, что в условиях применения в ядерной медицине недопустимо. С целью уменьшения потенциальной возможности такого загрязнения, была проведена обработка микросфер оксида иттрия целевой фракции в ультразвуковой ванне. Определена полная удельная площадь обработанных микросфер оксида иттрия.

Полная удельная поверхность частиц после ультразвуковой обработки составила  $0,69 \pm 0,01 \text{ м}^2/\text{г}$  для целевой фракции 20 – 50 мкм. Произошло

снижение полной удельной площади на 10 %, что свидетельствует об уменьшении нежелательных наноразмерных примесей на поверхности микросферы.

#### **Травление микросфер оксида иттрия в биологическом растворе NaCl**

Микросферы оксида иттрия подвергали выдержке в физиологическом растворе в течение 11 суток. Хлорид натрия — это физиологический раствор, который используется в лечебных целях при различных заболеваниях. Свое название он получил в связи с тем, что очень схож с ионным составом плазмы крови, что гарантирует отсутствие аллергической реакции при его использовании.

СЭМ изображения микросфер оксида иттрия до и после их травления в растворе NaCl представлены на рис. 4.

Как видно на рис. 4 частицы после травления сохраняют правильную сферическую форму. Поверхность микросфер остается однородной, поры и микротрещины не образуются. Сопоставление внешнего вида микросфер до и после травления говорит о неизменности их размеров. Можно сделать вывод о удовлетворительных характеристиках в области биоразлагаемости в человеческом организме.

#### **Выводы**

Получены узкофракционные микросферы оксида иттрия в результате обработки порошка оксида иттрия в воздушной высокочастотной ин-

дукционной плазме с последующим рассевом на сетках 40 и 25 мкм. Содержание частиц в диапазоне 20 – 50 мкм составляет 94,95 %.

Показано, что полная удельная поверхность микросфер оксида иттрия после ультразвуковой обработки в деионизованной воде уменьшилась на 10 %.

Травление микросфер оксида иттрия в растворе хлорида натрия в течение 11 дней не привело поверхность частиц к значимым изменениям.

Полученные микросферы имеют потенциал применения в лечении неоперабельных видов рака печени.

## Литература

1. Choti M.A., Bulkley G.B. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl. Surg* 1999, v. 5, pp. 65 – 80.
2. Russell A.H., Tong D., Dawson L.E., Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer*, 1984, v. 53, pp. 360 – 367.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017, 250 с.
4. Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М.: Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России, 2014, 49 с.
5. Gramenzi A., Golfieri R., Mosconi C., Cappelli A., Granito A., Cucchetti A., Marinelli S., Pettinato C., Erroi V., Fiumana S., Bolondi L., Bernardi M., Trevisani F. BLOG (Bologna Liver Oncology Group). Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015, v. 35, iss. 3, pp. 1036 – 1047. <https://doi.org/10.1111/liv.12574>.
6. Cho Y.Y., Lee M., Kim H.C., Chung J.W., Kim Y.H., Gwak G.Y., Bae S.H., Kim do Y., Heo J., Kim Y.J. Radioembolization is a safe and effective treatment for Hhpato cellular carcinoma with portal vein thrombosis: a propensity score analysis. *PLoS One.* 2016, v. 11(5), pp. e0154986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154986>
7. Van Laarhoven H.W., Punt C.J. Systemic treatment of advanced colorectal carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*, 2004, v. 16, pp. 283 – 289.
8. Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am. J. Surg.*, 1981, v. 141, pp. 586 – 589.
9. Zuckerman D.S., Clark J.W. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer*, 2008, v. 112, p. 1879 – 1891.
10. Golfopoulos V., Salanti G., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Survival and disease progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 2007, v. 8, pp. 898 – 911.
11. Vente M.A.D., Hobbelink M.G.G., Van het Schip A.D., Zonnenberg B.A., Nijssen J.F.W. Radionuclide liver cancer therapies: from concept to current clinical status. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2007, v. 7, pp. 441 – 459.
12. Salem R., Thurston K.G. 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, pp. 1571 – 1593.
13. Лисафин А.Б., Фарнасов Г.А. Исследование теплоэнергетических режимов работы высокочастотного индукционного плазмотрона мощностью 1000 кВт/0.44 МГц. *Электротехнология*, 2015, № 7, с. 12 – 19.
14. Атрощенко Г.Н., Савинков В.И., Палеари А., Саркисов П.Д., Сигаев В.Н., Стеклообразные микросферы для ядерной медицины с повышенным содержанием оксида иттрия. *Стекло и керамика*, 2012, v. 2, pp. 3 – 7.

## References

1. Choti M.A., Bulkley G.B. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl. Surg.*, 1999, vol. 5, pp. 65 – 80.
2. Russell A.H., Tong D., Dawson L.E., Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer*, 1984, vol. 53, pp. 360 – 367.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Zloka chstvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost i smertnost)* [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2017, 250 p. (in Russ.), <https://nmicr.ru/en/about/>.
4. Bazin I.S., Breder V.V., Virshke E.R. et al. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with liver cancer and extra hepatic bile ducts]. Moscow, Obshcherossiiskii soyuz obshchestvennykh ob'dinenii, Assotsiatsiya onkologov Rossii; 2014, 49 p. (in Russ.).
5. Gramenzi A., Golfieri R., Mosconi C., Cappelli A., Granito A., Cucchetti A., Marinelli S., Pettinato C., Erroi V., Fiumana S., Bolondi L., Bernardi M., Trevisani F. BLOG (Bologna liver oncology group). Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015, vol. 35,

- iss. 3, pp. 1036 – 1047, <https://doi.org/10.1111/liv.12574>.
6. Cho Y.Y., Lee M., Kim H.C. et al. Radioembolization is a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a propensity score analysis. PLOS One, 2016, vol. 11(5), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154986>.
  7. Van Laarhoven H.W., Punt C.J. Systemic treatment of advanced colorectal carcinoma. Eur. J. Gastroenterol Hepatology, 2004, vol. 16, pp. 283 – 289.
  8. Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am. J. Surg., 1981, vol. 141, pp. 586 – 589.
  9. Zuckerman D.S., Clark J.W. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. Cancer, 2008, vol. 112, iss. 9, pp. 1879 – 1891.
  10. Golfopoulos V., Salanti G., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Survival and disease progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol., 2007, vol. 8, pp. 898 – 911.
  11. Vente M.A.D., Hobbelenk M.G.G., Van het Schip A.D., Zonnenberg B.A., Nijsen J.F.W. Radionuclide liver cancer therapies: from concept to current clinical status. Anticancer Agents Med. Chem., 2007, vol. 7, pp. 441 – 459.
  12. Salem R., Thurston K.G. 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, vol. 17, pp. 1571 – 1593.
  13. Lisafin A.B., Farnasov G.A., Gorbanenko V.M., Study of energetic regimes of radio frequency plasma torch 1000 kW/0.44 MHz. Russian metallurgy, 2015, iss. 12, pp. 957 – 961.
  14. Atroshchenko G.N., Savinkov V.I., Paleari A., Sarkisov P.D., Sigaev V.N., Glassy microspheres with elevated yttrium oxide content for nuclear medicine. Glass and Ceramics, 2012, vol. 69, no. 1 – 2, pp. 39 – 43.

*Статья поступила в редакцию — 30.11.2020 г.  
после доработки — 25.02.2021 г.  
принята к публикации — 26.02.2021 г.*

*Белюсова Наталья Александровна — ООО “Бион” (249032, Обнинск, Калужская область, Киевское шоссе, 109), инженер-химик, специалист в области фармацевтического материаловедения. E-mail: belousova.natasha96@yandex.ru.*

*Лисафин Александр Борисович — ООО “Технокерамика” (249100, Обнинск, Калужская область, Жуковский район, деревня Верховье), начальник отдела высокочастотных технологий, специалист в области плазменных процессов в металлургии и обработки материалов. E-mail: a.lisafin@technokeramika.ru.*

---

## The pure yttrium oxide microspheres for nuclear medicine

N. A. Belousova, A. B. Lisafin

Cancers of liver are a problem of modern medicine. A common method of treatment is surgery. In patients who do not need surgery, various methods of local exposure can be prescribed (radiofrequency ablation, chemoembolization, brachytherapy, etc.). In the last decade, a method of treating cancer of liver — radioembolization of the liver has been introduced into practice. The method is based on selective intra-arterial injection of glass or rubber microspheres containing yttrium radionuclide, resulting in local radiation exposure to tumor tissue. Recently, there has been increasing interest in the production of ceramic microspheres of the yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) isotope. Narrow-fraction microspheres of pure yttrium oxide were obtained as a result of processing yttrium oxide powder in an air RF plasma. The resulting microspheres were subjected to ultrasonic treatment in deionized water, as a result of which the total specific surface area of the particles decreased by 10 %. Yttrium oxide microspheres were etched in a solution of sodium chloride for 11 days, after which the surface of the particles did not undergo significant changes. As a result, microspheres were obtained that have potential applications in nuclear medicine.

**Keywords:** microspheres, yttrium oxide, RF plasma, heat treatment of powders, spheroidization, liver cancer, nuclear medicine.

---

*Belousova Natalya — LLC “BION” (Obninsk, 249032, Kaluga region, Kiev highway, 109), chemical engineer, specialist of pharmaceutical materials science. E-mail: belousova.natasha96@yandex.ru.*

*Lisafin Aleksandr — LLC “Technokeramika” (Obninsk, 249100, Kaluga region, Zhukov area, Verchovie village), head of sector RF processes, specialist in plasma treatment. E-mail: a.lisafin@technokeramika.ru.*