

На правах рукописи

**АТРОЩЕНКО ГРИГОРИЙ НИКОЛАЕВИЧ**

**СФЕРОИДИЗОВАННЫЕ  
СТЕКЛООБРАЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ  
ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Специальность 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких  
неметаллических материалов

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

**Москва – 2013**

Работа выполнена на кафедре химической технологии стекла и ситаллов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, профессор  
**Сигаев Владимир Николаевич**, заведующий  
кафедрой химической технологии стекла и ситаллов  
Российского химико-технологического университета  
имени Д.И. Менделеева

**Официальные оппоненты:**

доктор технических наук, профессор  
**Лукин Евгений Степанович**, профессор кафедры  
химической технологии керамики и огнеупоров  
Российского химико-технологического университета  
имени Д.И. Менделеева

кандидат технических наук, доцент  
**Сафронова Татьяна Викторовна**, старший научный  
сотрудник кафедры неорганической химии  
Химического факультета Московского государственного  
университета имени М.В. Ломоносова

**Ведущая организация:**

**ОАО «Обнинское научно-производственное предприятие «Технология»,  
г. Обнинск**

Защита состоится «25» ноября 2013 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.12 в РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» октября 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.204.12



Макаров Н.А.

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность работы**

Ядерная медицина находится на стадии бурного развития и превращения в неотъемлемую часть клинической практики. Рост потребностей медицины в новых типах радиофармпрепаратов обусловлены в первую очередь ростом числа онкологических заболеваний, одним из способов лечения которых является локальная радиотерапия пораженного органа (радионуклидная терапия или брахитерапия). При локальном облучении многих опухолей, например, печени и поджелудочной железы, необходима эмболизация сосудов, питающих пораженные органы. Наиболее удачной формой для введения микроисточников радиации в этих случаях являются микрошарики размеров, сопоставимых с диаметрами кровеносных сосудов.

Первые разработки, связанные со сфероидизованными стеклообразными материалами для ядерной медицины, начались более 10 лет назад. В настоящее время стеклянные микрошарики на основе системы  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  (YAS) широко и успешно применяются в радиотерапии за рубежом. Перед введением микрошариков в организм больного они подвергаются реакторному облучению и становятся  $\beta$ -излучателем в результате образования изотопа  $^{90}Y$ . Существующая технология обладает рядом недостатков, связанных с опасностью выхода радиоактивного иттрия в организм и невозможностью тестировать распределение микрошариков в опухоли во время лечения (локального облучения) и последующей эмболизации. Желательно и увеличение содержания оксида иттрия в стекле с целью снижения массы вводимой дозы препарата.

В России подобных исследований ранее не проводилось, и практика применения иттрий-содержащих микрошариков в брахитерапии отсутствует.

### **Цели работы**

1. Разработка новых сфероидизованных материалов для ядерной медицины на основе YAS системы:

- стеклянных микрошариков с повышенным содержанием оксида иттрия,
- стеклянных микрошариков с обедненным по радиоизотопу поверхностным слоем, обеспечивающим невозможность выхода радиоизотопа за его пределы;

- YAS микрошариков, содержащих в диагностических целях  $\gamma$ -излучатель наряду с  $\beta$ -излучателем - изотопом  $^{90}\text{Y}$ .

2. Создание первой в России технологической линии производства стеклообразных микрошариков для нужд ядерной медицины.

### **Научная новизна результатов работы**

1. Показано, что в системе YAS с помощью интенсивных методов варки и выработки могут быть получены стекла из расплава с содержанием  $\text{Y}_2\text{O}_3$  до 23 мол. %.

2. Установлено, что обедненный по иттрию поверхностный слой, полностью исключающий возможность выхода радиоизотопа за пределы микрошарика, можно сформировать травлением микрошариков в соляной кислоте. Глубину обедненного по иттрию поверхностного слоя можно варьировать в широких пределах в нано- и микромасштабе.

3. Изучено стеклообразование в системе  $\text{Lu}_2\text{O}_3\text{-Y}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  (LYAS) и предложен способ получения микрошариков, сочетающих терапевтическое действие  $\beta$ -излучения изотопа  $^{90}\text{Y}$  с возможностью диагностирования *in situ* их перемещений и локализации в организме пациента.

### **Практическая значимость результатов работы**

1. Разработана, сконструирована и введена в эксплуатацию линия производства сфероидизованных материалов на основе стекла для ядерной медицины. Линия позволяет синтезировать стекла различных систем в платиновых и корундовых сосудах при температурах варки до 1650 °С с применением различных методов выработки стекломассы, в том числе «коротких» стекол, проводить прецизионное измельчение стекол и получать порошки заданной дисперсности, сфероидизовать их с помощью плазмотрона собственной конструкции и выделять узкие фракции порошков и микрошариков начиная с 15 мкм.

2. Синтезированы стекла на основе YAS системы, получены и запатентованы микрошарики из стекла на основе YAS системы с содержанием оксида иттрия до 23 мол. % для использования в брахитерапии, в частности, для лечения рака печени. Проведены токсикологические, радиологические, клинические испытания данных микрошариков. Получено разрешение на их применение в медицинской практике на территории России.

### **Апробация работы и публикации**

Результаты исследований представлены на III и IV Международных конференциях Российского химического общества им. Д.И. Менделеева (2011, 2012), Международном молодежном конгрессе по химии и химической технологии (МКХТ-2010, МКХТ-2011), International Congress on Engineering and Technology (Shanghai, China, 2011), XIX Международной научно-технической конференции "Конструкции и технологии получения изделий из неметаллических материалов" (Обнинск, 2010). Автор данной работы - лауреат V Конкурса проектов молодых ученых в рамках XVI Международной выставки «Химия-2011». Работа удостоена гран-при III Международного форума по интеллектуальной собственности (2011 г.) и золотой медали XIII Международного форума «Высокие технологии XXI века». Автор выражает признательность сотрудникам ООО «Бебиг» за проведение медицинских испытаний микрошариков. По теме диссертации опубликовано 10 работ, среди которых две работы в рецензируемых журналах и патент РФ. Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки 11.G34.31.0027.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, трех глав, общих выводов и списка использованной литературы из 139 источников. Работа изложена на 163 страницах, включает 92 рисунка и 30 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

**В литературном обзоре** (глава 1) проанализированы исследования и разработки последнего десятилетия микрошариков, применяемых в медицине. Описаны общие представления о радионуклидной терапии, проясняющие требования к матрицам и к радиоизотопам, а также к способам их производства. Из всех областей применения стеклянных микрошариков самые жесткие требования по соблюдению химического состава, отсутствию примесей, химической и физической однородности, предъявляются к микрошарикам, используемым в ядерной медицине.

Размеры микрошариков, наиболее часто использующихся на практике, лежат в узких пределах 20-35 мкм, что требует решения целого ряда сложных технологических задач. Основными условиями получения стекол и микрошариков на их основе для ядерной медицины в качестве средства локальной доставки радиации является соблюдение чистоты исходных реактивов и отсутствие примесей, которые могут образовывать при облучении в атомном реакторе долгоживущие изотопы. Присутствие каких-либо инородных включений и кристаллических частиц, а также наличие острых кромок, сколов и других дефектов поверхности не допускается. Наличие примесей кристаллической фазы крайне нежелательно, так как возможно растрескивание микрошариков уже на этапе облучения и попадание радиоактивного изотопа в организм человека.

**Во второй главе** (методическая часть) описаны методические подходы к варке и выработке YAS стекол, а также применявшиеся в работе физико-химические методы, методы определения распределения частиц по размерам, методика расчета параметров барабанных мельниц и пр.

*Методы исследования структуры и свойств стекол.* Для исследования кристаллизации стекол использовали методы РФА с помощью рентгеновских дифрактометров Bruker Phazer 2D и ДРОН-3 и ДТА с помощью прибора Netzsch STA 449. Оптическая микроскопия (микроскоп Лабо-мед-2) и РЭМ-РСМА (микроскоп JEOL JSM-6380 LA с рентгеновским микроанализатором JET 2300) проводилась с целью оценки распределения частиц по размерам, для исследования морфологии поверхности частиц, неоднородности их состава, наличия примесей других элементов. Конфокальная рамановская микроспектроскопия проводилась с использованием спектрометра Labram (JobinYvon). Рентгеновский флуоресцентный анализ был проведен с помощью спектрометра Artax (Bruker). Фотоэлектронная рентгеновская спектроскопия проводилась на приборе Scienta ESCA 300. Для определения химического состава полученных образцов на разных стадиях исследования (исходных стекол и после выщелачивания) использовали лазерный анализатор элементного состава LEA-S500. Токсикологические, радиационные и клинические испытания микрошариков были выполнены по методикам, разработанным ООО «Бебиг».

**В третьей главе** изложены результаты исследования и их обсуждение.

*Иттрий-алюмосиликатные стекла и микрошарики для ядерной медицины*

Варка YAS стекол происходила в тигле объемом 250 см<sup>3</sup> из дисперсионно-упрочненной платины или корунда при температурах 1600-1650 °С в специально сконструированной электрической печи с SiC нагревателями, рабочая камера которой изготовлена из высокочистого корунда. Сформулированы требования к реактивам и методике приготовления шихты. Исследована область составов с содержанием Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> от 17 до 27 мол. % при следующих соотношениях компонентов (мол. %): Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 17-27, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 16-25, SiO<sub>2</sub> 52-66. Составы стекол выбирались в области эвтектики тройной системы (рис. 1).

Выработка стекол осуществлялась закалкой расплава, вылитого на металлическую плиту и прокатанного цилиндрическими металлическими валками, а также прокаткой расплава через водоохлаждаемые металлические валки из жаропрочной стали, вращающиеся навстречу друг к другу с угловой скоростью 1500 об./мин. Эти методы выработки обеспечивали отсутствие кристаллических включений и позволяли получить аморфные пластинки различной толщины, вплоть до 100 мкм. Сложность таких процедур связана с высокой вязкостью расплава, характерной для тугоплавких бесщелочных стекол. Поэтому расплав приходилось отливать на плиту при максимально высокой температуре – не менее 1550 °С. Снижение температуры выработки на 20-30 °С приводило к существенному уменьшению коэффициента использования стекломассы, так как большая доля стекла оставалась в тигле, усложняя, к тому же, его отмывку. Стекла с содержанием оксида иттрия свыше 23 мол. % кристаллизовались даже при высоких скоростях охлаждения. Количество кристаллической фазы у стекла с 27 мол. % Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> достигало 70 %. Стекла с 23 мол. % Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> содержали до 5 % кристаллической фазы.

Плотность полученных стекол изменяется от 3,29 до 3,66 г/см<sup>3</sup>, линейно завися от содержания Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Небольшое увеличение плотности имеет место и при увеличении соотношения Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>. Концентрация ионов иттрия в исследованных составах стекол изменяется от 7,00·10<sup>21</sup> до 1,07·10<sup>22</sup> ион/см<sup>3</sup>. Значения плотности, T<sub>g</sub> и концентрации ионов иттрия приведены в таблице 1.

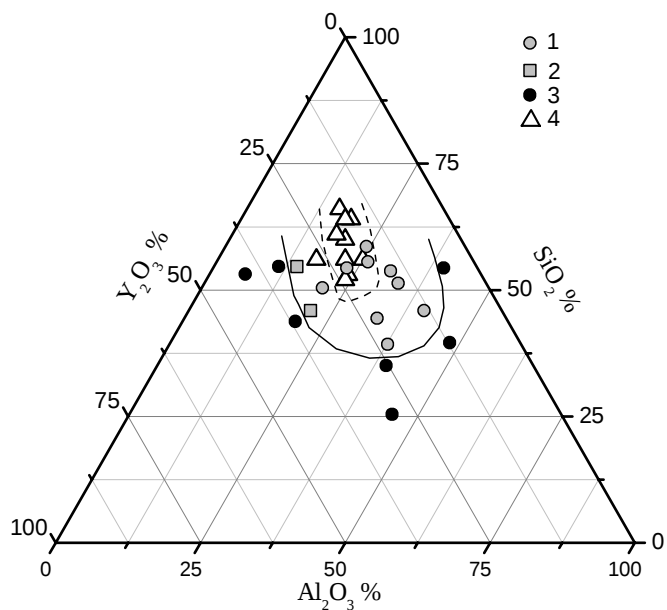


Рис. 1. Область стеклообразования в системе  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  (молярное содержание). 1 – стекло, 2 – частичная кристаллизация, 3 – кристаллизация, 4 – стекла, полученные в данной работе, в тигле объемом 300 мл, пунктирная линия – область стеклообразования.

Таблица 1.

Составы синтезированных стекол, их плотность, температура стеклования и объемная концентрация ионов иттрия.

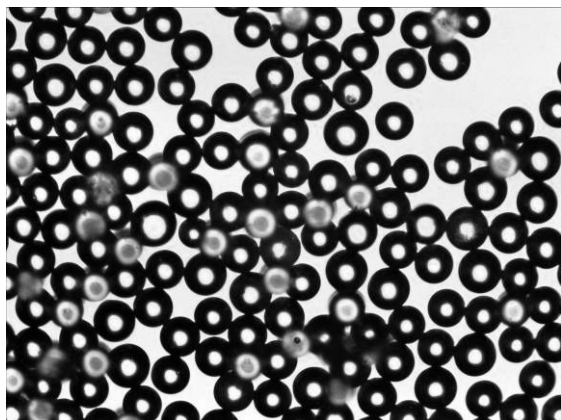
| Состав<br>стекала | Молярное содержание, %        |                                |                  | $\rho$ , г/см <sup>3</sup> | Tg,(°C) | N <sub>Y</sub> , ион/см <sup>3</sup> |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|---------|--------------------------------------|
|                   | Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | SiO <sub>2</sub> |                            |         |                                      |
| 1                 | 17                            | 19                             | 64               | 3,29                       | 885     | $6,99896 \cdot 10^{21}$              |
| 2                 | 18                            | 16                             | 66               | 3,35                       | 886     | $7,51450 \cdot 10^{21}$              |
| 3                 | 18                            | 18                             | 64               | 3,38                       | 882     | $7,51663 \cdot 10^{21}$              |
| 4                 | 19                            | 25                             | 56               | 3,42                       | 884     | $7,66711 \cdot 10^{21}$              |
| 5                 | 20                            | 20                             | 60               | 3,39                       | 900     | $8,03422 \cdot 10^{21}$              |
| 6                 | 21                            | 18                             | 61               | 3,48                       | 889     | $8,59059 \cdot 10^{21}$              |
| 7                 | 22                            | 22                             | 56               | 3,55                       | 887     | $8,89141 \cdot 10^{21}$              |
| 8                 | 23                            | 24                             | 53               | 3,60                       | 894     | $9,20924 \cdot 10^{21}$              |
| 9                 | 24                            | 24                             | 52               | 3,66                       | 892     | $9,62249 \cdot 10^{21}$              |
| 10                | 27                            | 17                             | 56               | 3,69                       | 904     | $1,07151 \cdot 10^{22}$              |

Помол проводили с помощью шаровой барабанной мельницы с уралитовыми шарами, однако, из-за намола мелющих тел в дальнейшем помол проводили на дисковом истирателе с корундовыми дисками. Стекло измельчали по многоступенчатой методике, позволяющей получить максимально возможное количество порошка нужной фракции. Было установлено, что помол стекла в виде чипов до заданной удельной поверхности требовал в разы меньше времени, чем помол стекла из гранулята.

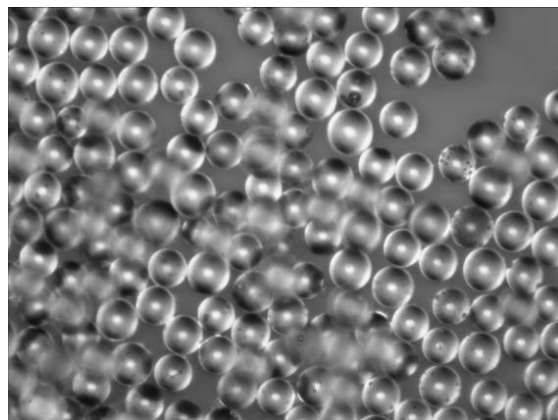
YAS стекло является тугоплавким, и эффективность газопламенного оплавления порошка такого стекла при температуре пламени, не превышающей 2000 °С, является недостаточной. Химическая чистота газов, используемых для получения плазменной струи, значительно выше, чем у керосина и природного газа.

Поэтому производство микрошариков для брахитерапии должно базироваться на использовании плазмотронной установки, которая сконструирована и изготовлена в рамках данной работы с использованием в качестве плазмообразующего, защитного и транспортного газа аргона квалификации ОСЧ, материала катода – медь, а анода – вольфрам. Учитывая небольшие объемы производства (объем одной терапевтической дозы YAS микрошариков порядка 0,1 г), установка в состоянии полностью обслуживать все потребности Российской Федерации в данной области медицины.

Изучение процессов оплавления YAS стеклопорошков в плазменной струе в зависимости от температуры позволило установить оптимальный режим получения микрошариков диаметром 20-32 мкм. На рис. 2 (а,б) представлены типичные фотографии стеклянных микрошариков.



а



б

Рис. 2. Микрофотографии стеклянных YAS микрошариков диаметром 20-32 мкм в проходящем (а) и отраженном свете (б).

### *Лютеций-иттрий алюмосиликатные стекла и микрошарики для ядерной медицины*

Одним из недостатков изотопа  $^{90}\text{Y}$ , который является чистым  $\beta$ -излучателем, является то, что его физические характеристики не позволяют получать диагностические сцинтиграммы, визуализирующие распределение микрошариков в области опухоли до и после эмболизации. Одним из методов решения данной проблемы может быть введение в материал микрошарика небольшого количества  $\gamma$ -излучающего изотопа как источника диагностических  $\gamma$ -лучей. Нами выбран изотоп  $^{177}\text{Lu}$ , обладающий наиболее подходящей комбинацией характеристик. Изотоп  $^{177}\text{Lu}$  с периодом полураспада 7,61 дня, с энергией  $\beta$ -излучения – 0,497 МэВ испускает два гамма-фотона с энергиями 0,130 и 0,208 МэВ соответственно. Введение добавки  $^{177}\text{Lu}$  в YAS стекло должно обеспечить как терапевтическое, так и диагностическое применение микрошариков, распределение которых в организме человека можно наблюдать с помощью гамма-камеры.

Варку LYAS стекол в системе YAS с добавками  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  до 1,2 мол. % проводили по аналогии с варкой YAS стекол при температурах 1610-1630 °С. Длительность выдержки при максимальной температуре, соответствующей полной гомогенизации стекломассы, не превышала 2 ч.

Таблица 2.

Составы синтезированных LYAS стекол

| Состав<br>стекала | Мольное содержание, %   |                        |                         |                | $\rho$ ,<br>г/см <sup>3</sup> | Tg,<br>(°C) | $N_Y$ , ион/см <sup>3</sup> | $N_{Lu}$ ион/см <sup>3</sup> |
|-------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|
|                   | $\text{Lu}_2\text{O}_3$ | $\text{Y}_2\text{O}_3$ | $\text{Al}_2\text{O}_3$ | $\text{SiO}_2$ |                               |             |                             |                              |
| 1                 | 0,2                     | 16,7                   | 18,9                    | 64,2           | 3,30                          | 912         | $6,8865 \cdot 10^{21}$      | $0,08247 \cdot 10^{21}$      |
| 2                 | 0,7                     | 15,9                   | 19                      | 64,4           | 3,37                          | 916         | $6,6677 \cdot 10^{21}$      | $0,29354 \cdot 10^{21}$      |
| 3                 | 1,2                     | 15,1                   | 19,1                    | 64,7           | 3,41                          | 909         | $6,3767 \cdot 10^{21}$      | $0,50675 \cdot 10^{21}$      |

Все три стекла (таблица 2) не обнаружили признаков кристаллизации. Рентгенограммы порошков стекол показали полную аморфность синтезированных образцов. На кривых ДТА порошковых образцов LYAS стекол наблюдаются широкие экзотермические пики очень малой интенсивности, свидетельствующие о их низкой кристаллизационной способности. Оплавление порошков LYAS оказалось аналогично оплавлению YAS порошков. Режимы оплавления на плазмотроне

совпадали. Впервые синтезированные лютеций-иттрий-алюмосиликатные стекла и микрошарики на их основе могут оказывать как терапевтическое, так и диагностическое действие. Оценки гамма-активности полученных микрошариков указывают на то, что при использовании терапевтической дозы порядка 0,1 г вполне достаточно введения в состав YAS стекла примерно 1 мол. %  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  для эффективного применения гамма-камеры.

*Разработка микрошариков с обедненным по редкоземельному элементу  
поверхностным слоем*

Токсикологические испытания YAS микрошариков (выщелачивание в 1 % растворе NaCl при температуре  $37 \pm 2$  °C) показали, что концентрация иттрия, поступающая в раствор в результате выщелачивания в течение 14 дней, равна 600 мкг/л. Для сведения этой концентрации к нулю нами выполнены работы по обеднению поверхностного слоя по редкоземельному элементу. В силу того, что брахитерапия находится на начальной стадии своего развития и можно ожидать привлечения в ядерную медицину широкого спектра радиоизотопов с различной активностью, периодом полураспада, типом излучения, концентрациями – проблема создания «запирающего» слоя представляется весьма общей и актуальной.

Проведено исследование, в котором пластинки YAS стекла травили в HCl в течение разного времени, и изучали процессы обеднения поверхностного слоя по иттрию. Выдержка в кислоте пластинок стекла составила 1, 3, 5, 7, 9, 14 и 30 дней. Образцы изучены с использованием рентгенофлуоресцентного анализа, конфокальной КР спектроскопии и лазерного анализатора. Рентгенофлуоресцентный анализ позволяет изучать поверхностный слой на глубину нескольких микрометров и, как показано на рисунке 3, уже на девятый день травления в поверхностном слое иттрия практически не содержалось. Результаты анализа конфокальной КР спектроскопии, представленные на рисунке 4, свидетельствуют о том, что глубина модифицирования стекла после 30 дней травления в HCl составляет 25 мкм.

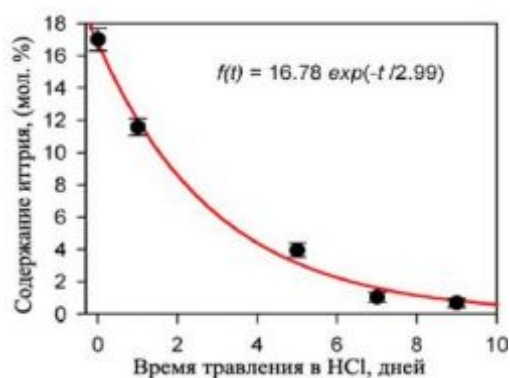


Рис. 3. Изменение содержания иттрия в стекле до и после травления по результатам рентгенофлуоресцентного анализа. Кривая близка к экспоненте.

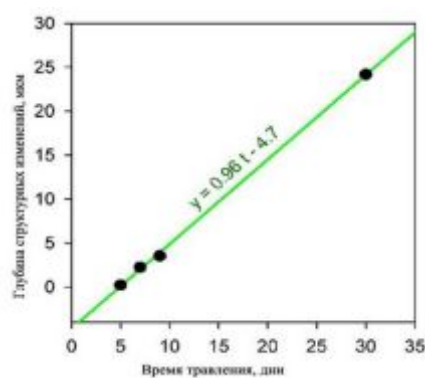


Рис. 4. Глубина структурной модификации стекла, найденная путем анализа спектров КР спектроскопии в зависимости от времени травления в кислоте.

Образцы в виде пластин также изучены с использованием лазерного анализатора, который позволяет оценить состав на глубину порядка 100 мкм. Поэтому элементный анализ с использованием лазерного анализатора оказался эффективен лишь для образцов с максимальным временем травления в HCl. Для образца, обработанного в кислоте в течение двух недель, заметно лишь небольшое изменение содержания иттрия. Исследование образца, протравленного в кислоте в течение месяца, показало, что в поверхностном слое практически не содержится иттрия, о чем говорит практически полное отсутствие аналитических линий иттрия поз. YAS 2 на рисунке 5, что хорошо соответствует результатами КР спектроскопии.

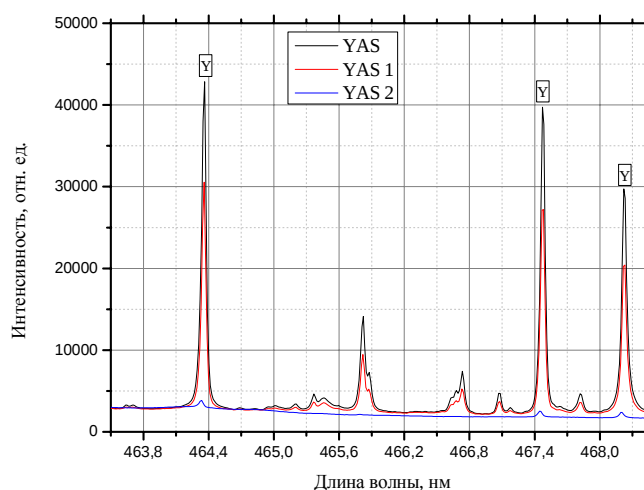


Рис. 5. Химический анализ (с использованием лазерного анализатора LEA-S500) стекла YAS до травления и после, где YAS – образец исходного не протравленного стекла состава  $17\text{Y}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$ , YAS 1 и YAS 2 – образцы, обработанные в HCl в течение двух недель и месяца соответственно.

Выдержке в кислоте в течение разного времени (от 10 минут до 3 суток) подвергали и YAS микрошарики. Образцы изучены с использованием рентгенофлуоресцентного анализа и фотоэлектронной рентгеновской спектроскопии.

Сопоставление диаметров микрошариков до и после травления говорит о неизменности их размеров, однако сопоставление интенсивности флуоресценции показывает уменьшение толщины слоя, содержащего иттрий (на рис. 6 этот слой - глубиной 8 мкм).

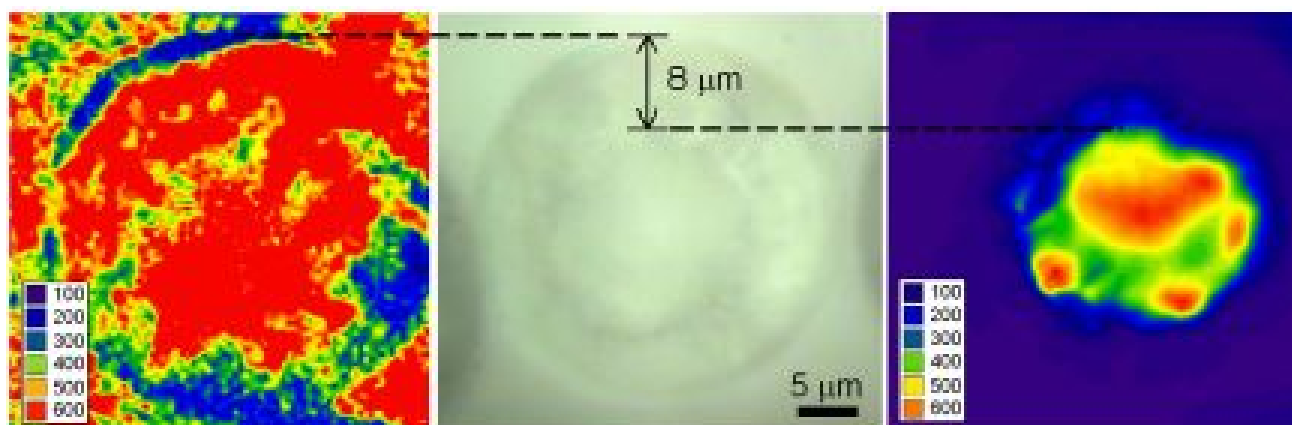


Рис. 6. Фотография YAS микрошарика после трех дней травления в HCl (по центру). Карта 633 нм возбужденной флуоресценции немостиковых кислородных связей при 760 нм (справа) и рассеянное лазерное излучение на длине волны 633 нм, принятое в качестве эталона (слева).

После травления микрошарики были исследованы методом фотоэлектронной рентгеновской спектроскопии (Университет Лехая, США), глубина исследуемого слоя составляла в среднем 10 нм. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Данные фотоэлектронной рентгеновской спектроскопии

| Элемент | Исходные | 10 мин HCl | 1 сутки HCl | 2 суток HCl | 3 суток HCl |
|---------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|
| O       | 60,9 %   | 62,2 %     | 63,7 %      | 64,2 %      | 64,8 %      |
| Si      | 19,9 %   | 26,9 %     | 34,9 %      | 35,0 %      | 35,2 %      |
| Y       | 8,8 %    | 5,2 %      | 0,6 %       | 0,3 %       | -           |
| Al      | 10,5 %   | 6,1 %      | 0,8 %       | 0,5 %       | ~0,1 %      |

Длительными обработками в физиологическом растворе при 37 °C и последующими испытаниями установлено, что стеклянные микрошарики с модифицированной поверхностью (обедненным поверхностным слоем по иттрию)

вообще не выделяют в процессе травления в щелочной среде ионов  $Y^{3+}$ , даже при толщине обедненного слоя менее 1 мкм.

Проведенное исследование YAS микрошариков показало, что глубину модифицированного слоя в них можно варьировать в широких пределах. Очевидно, что аналогичная методика может быть реализована для широкой совокупности алюмосиликатных стекол, содержащих оксиды редкоземельных элементов. На способ получения микрошариков с «запирающим» слоем подана заявка на изобретение.

На рис. 7 представлена схема получения стеклянных микрошариков для ядерной медицины, реализованная в Международной лаборатории функциональных материалов на основе стекла имени П.Д. Саркисова РХТУ им. Д.И. Менделеева.

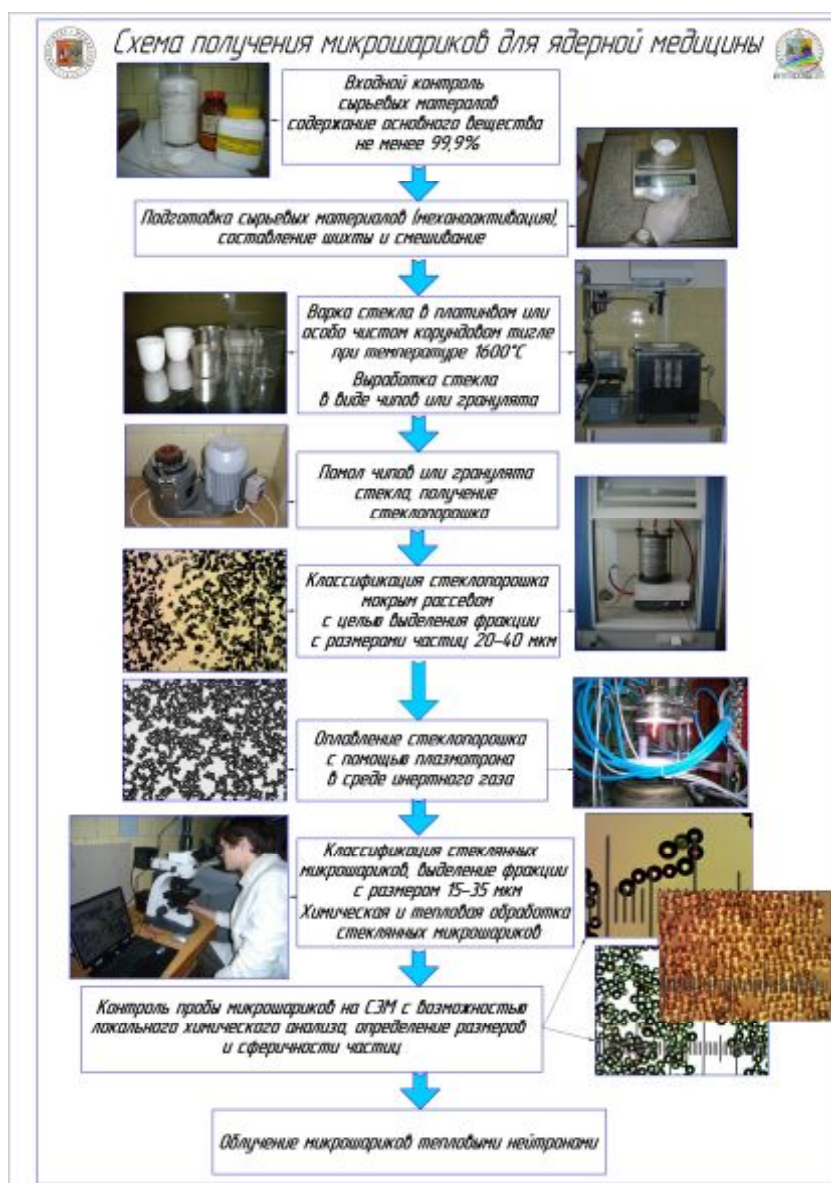


Рис. 7. Схема получения микрошариков для ядерной медицины.

Для подтверждения безопасности в АНО ООО «ИМБИТ» проведены токсикологические испытания *in vivo* и *in vitro* неактивных YAS микрошариков, которые позволили установить, что санитарно-химические и физико-химические показатели микрошариков соответствуют требованиям нормативной документации, а сами YAS микрошарики не оказывают цитотоксического действия, не оказывают раздражающего действия, не оказывают сенсибилизирующего действия, не оказывают общетоксического действия, не оказывают раздражающего и токсического действия на окружающие ткани после имплантации.

В ходе радиационных испытаний на реакторе ИВВ-2М Института реакторных материалов (Екатеринбург) значимого поглощения высокоэнергетичных  $\beta$ -частиц в стекле не обнаружено.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в России созданы все необходимые условия для организации массового применения методов локальной лучевой терапии с использованием стеклянных YAS микрошариков.

### **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что при высоких температурах варки (до 1650 °C) и использовании метода интенсивного охлаждения расплава могут быть синтезированы YAS стекла с высоким (до 23 мол. %) содержанием оксида иттрия и получены микрошарики на их основе для применения в брахитерапии, в частности, для лечения рака печени. Проведены токсикологические, радиологические испытания, которые подтвердили безопасность микрошариков. В ходе клинических испытаний была проведена радиоэмболизация YAS микрошариками печеночной артерии у пациента с метастазами в печени. Наблюдение свидетельствовало о хорошей переносимости препарата, отсутствии осложнений. Рост опухоли стабилизировался, что свидетельствует о эффективности применения микрошариков.

2. Впервые синтезированы LYAS стекла и микрошарики на их основе, в которых терапевтическое действие  $\beta$ -излучателя совмещено с диагностическими  $\gamma$ -лучами. Оценки гамма-активности полученных микрошариков указывают на то, что при использовании терапевтической дозы порядка 0,1 г, вполне достаточно введения в состав YAS стекла примерно 1 мол. %  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  для эффективного применения гамма-камеры.

3. Травлением в кислоте получены не имеющие аналогов модифицированные иттрий-алюмосиликатные микрошарики с обедненным поверхностным слоем по иттрию. Методами фотоэлектронной рентгеновской спектроскопии, КР спектроскопии, химического анализа показано, что толщину не содержащего иттрий поверхностного слоя можно варьировать в широких пределах. Микрошарики с «запирающим» слоем характеризуются нулевым выделением иттрия в организм человека в течение неограниченно длительного периода.

4. Разработана, сконструирована и изготовлена линия производства сфероидизованных материалов на основе стекла. Указанная линия включает в себя все этапы: от приготовления шихты и варки стекла методами оптического стекловарения, до сфероидизации материалов методом оплавления стеклопорошка в плазменной, газопламенной струе и контроля качества полученных микрошариков. На способ получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии получено положительное решение о выдаче патента на изобретение к заявке № 2012124513/03 от 26 сентября 2013 г.

Разработана и изготовлена варочная печь для синтеза тугоплавких иттрий-содержащих стекол для брахитерапии. Разработана технология варки и выработки высоко-иттриевого алюмосиликатного стекла с минимизированным содержанием примесей. Созданная линия обеспечивает получение стекол при температурах до 1650 °С по технологии, аналогичной применяемой в производстве оптических стекол высокой степени чистоты. Высокая скорость охлаждения расплава (прессованием или пропусканием расплава через быстро вращающиеся охлаждаемые водой валки) позволяет получать стекла с повышенным содержанием оксида иттрия (до 23 мол. %  $Y_2O_3$ ), полностью подавить кристаллизационные процессы и избежать загрязнения стекла кристаллическими частицами.

Исследованы процессы помола, оплавления в плазменной струе и фракционирования полученных микрошариков из высоко-иттриевого алюмосиликатного стекла с минимизированным содержанием примесей. Полученное стекло измельчают по многоступенчатой методике, позволяющей получить максимально возможное количество фракции частиц размером 20-30 мкм. Разработанные методы помола и классификации позволяют получать порошки стекол

различных фракционных составов, в том числе монофракционных, при полном отсутствии примесей кристаллических фаз и инородных включений. Сфероидизация порошков заданной гранулометрии осуществляется с помощью плазмотрона обратной полярности собственной конструкции путем дозированного пропускания исходного порошка стекла с потоком аргона через поток аргоновой плазмы.

Разработана универсальная технология сфероидизованных материалов, позволяющая получать стеклянные микрошарики различных составов, в том числе с монодисперсным распределением по размерам, с поверхностным микрослоем, не содержащим радиоактивного изотопа.

Разработанная технология микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла и созданная опытно-промышленная линия способны полностью удовлетворить запросы Российской Федерации в данном виде медицинских препаратов.

5. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в России созданы все необходимые условия для организации массового применения методов локальной лучевой терапии с использованием стеклянных YAS микрошариков.

#### **Основные результаты диссертационной работы изложены в публикациях:**

1. Sigaev V.N., Atroschenko G.N., Savinkov V.I., Sarkisov P.D., Babajew G., Lingel K., Lorenzi R., Paleari A. Structural rearrangement at the yttrium-depleted surface of HCl-processed yttrium aluminosilicate glass for  $^{90}\text{Y}$ -microsphere brachytherapy // Materials Chemistry and Physics. 2012. V. 133(1). P. 24-28.
2. 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. № 2. С. 3-7.
3. Сигаев В.Н., Савинков В.И., Атрощенко Г.Н., Шахгильдян Г.Ю. Новые подходы к синтезу средств доставки радионуклидов в брахитерапии // Химическая технология и биотехнология новых материалов и продуктов. IV Международная конференция Российского химического общества им. Д.И. Менделеева: тезисы докладов: в 2 т. Т. 1. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева: ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, 2012. С. 300-302.
4. Атрощенко Г.Н., Сигаев В.Н. Разработка стеклообразных средств доставки радиации для лечения онкологических заболеваний // XVI Международная выставка

- химической промышленности и науки «Химия-2011». Конкурс проектов молодых ученых. 25 октября 2011 г. Тезисы докладов. ЭКСПОЦЕНТР, Москва, 2011. С. 30-31.
5. Атрощенко Г.Н., Сигаев В.Н. Разработка стеклообразных средств доставки радиации для лечения онкологических заболеваний // Ресурсосберегающие и энергоэффективные технологии в химической и нефтехимической промышленности. III Международная конференция Российского химического общества им. Д.И. Менделеева, посвященная Международному году химии. Москва, 2011, С. 130-132.
6. Атрощенко Г.Н., Селиваненко И.Л., Сигаев В.Н. Стекланные микросферы в системе  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  с высоким содержанием иттрия // Успехи в химии и химической технологии МКХТ-2011: сб. науч. тр. – М.: Изд-во РХТУ, 2011. С. 40-43.
7. Sigaev V.N., Atroschenko G.N., Savinkov V.I., Paleari A., Sinyukov I.V., Levchuk A.V. Glass microspheres in the  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  system with a high content of yttrium oxide // Proceedings of International Congress on Engineering and Technology. Shanghai, China, 2011. V. 4. P. 323-325.
8. Атрощенко Г.Н., Сигаев В.Н. Получение стекланных микросфер в системе  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  для нужд радиотерапии // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. трудов. Том XXIV, № 6 (111). М., РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010. С. 44-47.
9. Атрощенко Г.Н., Голубев Н.В., Лотарев С.В., Савинков В.И., Сигаев В.Н. Стекланные микросфер в системе  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  // Тезисы докладов XIX Международной научно-технической конференции "Конструкции и технологии получения изделий из неметаллических материалов". Обнинск, 2010. С. 161-162.
10. Сигаев В.Н., Голубев Н.В., Лотарев С.В., Савинков В.И., Атрощенко Г.Н., Саркисов П.Д., Синюков И.В., Левчук А.В. Микрошарики из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии и способ их получения: пат. 2454377. Рос. Федерация. № 2010152059/03; заявл. 21.12.2010; опубл. 27.06.2012, Бюл. №18. 11 с.

Подписано в печать 14.10.13  
Заказ №151013                      Объем    1,0 п.л.                      Тираж 100 экз.

Типография «Принт-Сервис»  
125481, г. Москва, ул. Туристская, д.27, корп.1  
Тел. 8(495)496-07-37