

Научная статья
УДК 666.266.62 + 662.613.136
doi:10.37614/2949-1215.2023.14.2.027

ПОЛУЧЕНИЕ ЛЮТЕЦИЙ/ИТТРИЙ-АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ ЦЕНОСФЕР В КАЧЕСТВЕ ПРЕКУРСОРОВ ИСТОЧНИКОВ РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ

**Екатерина Анатольевна Кутихина¹, Ольга Васильевна Буйко²,
Татьяна Александровна Верещагина³, Александр Георгиевич Аншиц⁴**

^{1, 3, 4}Институт химии и химической технологии, Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия

^{2, 4}Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

¹kutikhina@icct.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8730-129X>

²vereschagina.ta@icct.krasn.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4538-8902>

³bujko86@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4671-4909>

⁴anshits@icct.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5259-0319>

Аннотация

Полые алюмосиликатные микросферы (ценосферы) стабилизированного состава (стеклофаза > 90 мас. %), выделенные из летучих зол от сжигания угля, были использованы для получения лютеций/иттрий-алюмосиликатных микросфер в качестве прекурсоров микросферических источников β -излучения на основе Lu-177 и/или Y-90, применяемых для селективной радиационной терапии опухолей. Получены цеолитизированные микросферы, содержащие фазу цеолита NaP1 (GIS) и исследованы его сорбционные свойства в отношении $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$. В результате быстрого цикла нагрева — охлаждения при 1200 °C в движущемся слое происходит аморфизация цеолитного компонента без формирования кристаллической фазы лютеция/иттрия с сохранением сферической формы прекурсора.

Ключевые слова:

брахитерапия, ценосферы, цеолиты, лютеций-176, иттрий-89, микросферические источники радиации

Благодарности:

исследование выполнено с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» для проведения РЭМ-ЭДС и Сибирского федерального университета для проведения СТА и АЭС. Исследование выполнено за счёт финансовых средств Российского научного фонда (проект № 22-23-20093), Красноярского краевого фонда науки.

Для цитирования:

Получение лютеций/иттрий-алюмосиликатных микросфер на основе ценосфер в качестве прекурсоров источников радиационного излучения для брахитерапии / Е. А. Кутихина [и др.] // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки. 2023. Т. 14, № 2. С. 145–149. doi: 10.37614/2949-1215.2023.14.2.027

Original article

PREPARATION OF CENOSPHERE-DERIVED LUTETIUM/YTTRIUM-ALUMINOSILICATE MICROSPHERES AS PRECURSORS OF RADIATION SOURCES FOR BRACHYTHERAPY

Ekaterina A. Kutikhina¹, Olga V. Buyko², Tatiana A. Vereshchagina³, Alexander G. Anshits⁴

^{1, 3, 4}Institute of Chemistry and Chemical Technology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Krasnoyarsk, Russia

^{2, 4}Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

¹kutikhina@icct.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8730-129X>

²vereschagina.ta@icct.krasn.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4538-8902>

³bujko86@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4671-4909>

⁴anshits@icct.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5259-0319>

Abstract

Coal fly ash hollow aluminosilicate microspheres (cenospheres) of stabilized composition (glass phase > 90 wt. %) were used to fabricate lutetium/yttrium-aluminosilicate microspheres as precursors of Lu-177 and Y-90 bearing β -irradiation sources applied for the selective radiation therapy of tumors. The zeolitized microspheres containing the zeolite phase NaP1 (GIS) were synthesized and their sorption properties with respect to $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ were studied. The fast heating–cooling cycle at 1200 °C in a moving bed resulted in amorphization of the zeolite component without the formation of the lutecium/yttrium crystal phase preserving the precursor spherical form.

Keywords:

brachytherapy, cenospheres, zeolites, lutecium-176, yttrium-89, microsphere radiation sources

Acknowledgments:

the study was prepared with the equipment of the Krasnoyarsk Regional Center for Collective Use FRC KSC SB RAS for SEM-EDS and the Siberian Federal University for STA and NPP. The study was funded by the Russian Science Foundation (project No. 22-23-20093) and by the Krasnoyarsk Regional Science Foundation.

For citation:

Preparation of cenosphere-derived lutetium/yttrium-aluminosilicate microspheres as precursors of radiation sources for brachytherapy / E. A. Kutikhina [et al.] // Transactions of the Kola Science Centre of RAS. Series: Engineering Sciences. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 145–149. doi:10.37614/2949-1215.2023.14.2.027

Введение

Микросферы, содержащие в своем составе β -излучающие радиоизотопы (Y-90, Lu-177, Ho-166 и др.), находят применение для селективной внутритканевой терапии злокачественных опухолей (брахитерапии) путём их радиоэмболизации, осуществляемой при введении радиоактивных микросфер в артерию, ведущую к опухоли [1]. Одним из коммерчески доступных препаратов такого типа являются стеклянные иттрий-алюмосиликатные микросферы TheraSpheres™ (Nordion, Canada), содержащие радиоизотоп Y-90 ($T_{1/2} = 64,1$ ч) [2]. Среди других радиоизотопов к перспективным относят Lu-177 ($T_{1/2} = 6,7$ сут) [3].

Получение β -излучающих стеклянных микросфер основано на включении в стекло стабильного предшественника целевого радиоизотопа (Y-89, Lu-176) на стадии приготовления стекла с последующими стадиями сфероидизации в плазме частиц измельченного стекла и нейтронной активации микросфер в ядерном реакторе с образованием β -излучателей (Y-90, Lu-177) [1]. Данный способ обеспечивает прочное связывание радионуклида в стеклянной матрице при его содержании до 17 мол. %. В России аналогом коммерческого препарата TheraSpheres™ являются иттрий-алюмосиликатные микросферы компании ООО «Бегит», разработанные в РХТУ им. Д. И. Менделеева [4]. Вместе с тем, методы получения микросферических прекурсоров радиоактивных стеклянных микросфер основаны на использовании высокотемпературных энергоёмких процедур, что делает актуальным поиск энергоресурсоэффективных методов, которые могли бы снизить стоимость терапевтической дозы микросферического препарата и тем самым сделать более доступным данный вид радиационной терапии в России.

В качестве такого альтернативного подхода к получению алюмосиликатных микросфер с внедрёнными редкоземельными металлами может рассматриваться использование полых стеклокристаллических алюмосиликатных микросфер из летучих зол от сжигания угля, известных как ценосферы [5]. Это предположение основано на экспериментально подтвержденной возможности получения узких фракций ценосфер стабилизированного состава и микросферических функциональных материалов на их основе для различных высокотехнологичных областей, в том числе в качестве сорбентов для иммобилизации в минералоподобной форме катионов Cs (I), Sr(II) и лантаноидов (III) [6].

Цель работы — продемонстрировать возможность получения микросферических стеклокомпозитных материалов на основе алюмосиликатной стекломатрицы с включениями малорастворимых форм стабильного изотопа Lu-176 и иттрия-89 (как имитатора и прекурсора радиоизотопов Lu-177 и Y-90) с использованием узких фракций ценосфер летучих зол от сжигания каменного угля (далее — $(\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3)_{\text{стекло}}$).

Экспериментальная часть

Методология капсулирования Y-89/Lu-176 в алюмосиликатной матрице ценосфер включала (1) формирование сорбционно-активного покрытия на поверхности глобул ценосфер путём превращения алюмосиликатной стеклофазы (далее — $(\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3)_{\text{стекло}}$) в цеолитные структуры (Na-Z) с последующим (2) концентрированием $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ в порах цеолитного компонента за счёт ионного обмена $3\text{Na-Z} + \text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+} \leftrightarrow \text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}\text{-Z} + 3\text{Na}^+$ и (3) переводом сорбированных форм $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ в малорастворимые формы в процессе фазового превращения при термическом воздействии.

Материалы. Для синтеза микросферических прекурсоров использовались две узкие фракции ценосфер, выделенные из концентрата ценосфер летучих зол от сжигания каменного угля Кузнецкого бассейна с использованием технологической схемы [7].

Макроэлементный и фазовый составы исходных фракций ценосфер приведён в таблице, микрофотографии глобул ценосфер показаны на рис. 1, а (образец 1) и рис. 1, б (образец 2).

Макроэлементный и фазовый состав (мас. %) исходных фракций ценосфер

Образец	Насыпная плотность, ρ , г/см ³	$D_{\text{ср.}}$, мкм	Кажущаяся толщина оболочки, мкм	Содержание макрокомпонентов			$(\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3)_{\text{стекло}}$	Содержание кристаллических фаз			
				SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃		кварц	муллит	кальцит	стекло-фаза
1	0,38	170	6,9	67,6	21,0	3,2	3,1	3,4	0,8	0,5	95,4
2	0,37	80	3,6	63,0	35,0	1,7	1,8	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

Синтез цеолита. Синтез проводили в процессе гидротермальной обработки системы $\text{Na}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}-(\text{SiO}_2-\text{Al}_2\text{O}_3)_{\text{стекло}}$ при температуре 100 °С и аутогенном давлении при отношении жидкое (ж) / твёрдое (т) = 5/1 (по объёму), полученной путём добавления микросфер (см. таблицу) к 100 мл раствора 1,5 М NaOH. Синтез проводили с перемешиванием в вертикальной плоскости с постоянной скоростью 30 об/мин. Время синтеза 72 ч. Для синтеза цеолита и последующей сорбции лютеция использовали микросферы со средним диаметром 170 мкм (см. таблицу, образец 1), для сорбции иттрия — микросферы с диаметром 80 мкм (см. таблицу, образец 2).

Методика экспериментов по сорбции. Сорбционное концентрирование $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ проводили при комнатной температуре в равновесных условиях путём контактирования сорбента с раствором $\text{Lu}(\text{NO}_3)_3/\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ с концентрацией 1000 мг/л. Сорбцию проводили в течение 24 ч при постоянном встряхивании с помощью лабораторного шейкера (ПЭ-4610, «Экросхим», Россия).

Термическая обработка. Термическую обработку микросфер, содержащих $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$, проводили путём пропускания образца через вертикально установленную трубчатую печь при температуре 1200 °С (температура размягчения стекла ценосфер) и времени контакта с высокотемпературной зоной 3–5 с.

Определение скорости выщелачивания. На примере лютеция проводили выщелачивание из термообработанных микросфер в 0,9 %-м растворе NaCl в качестве имитатора крови согласно ГОСТ Р 52126–2003. При этом ориентировались на такой показатель, как допустимое значение скорости выщелачивания плутония, содержащегося в отвержденных высокоактивных отходах, которое не должно превышать $1 \cdot 10^{-7}$ г/см²·сут.

Методы исследования. Химический состав узких фракций ценосфер определяли согласно ГОСТ № 5382–2019. Состав и строение твердых продуктов охарактеризованы методами порошкового рентгенофазового анализа (РФА) («Дрон-3», Россия; PANalytical X'Pert PRO, Нидерланды), растровой (сканирующей) электронной микроскопии (РЭМ) (TM-4000, Hitachi, Япония) и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС), оптической микроскопии (ОМ) (ZEISS Axio Imager 2, Германия), синхронного термического анализа (СТА) (STA 449C Jupiter с блоком QMS, NETZSCH-GERATEBAU GMBH, Германия). Содержание лютеция/иттрия в фильтрах до и после сорбции определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на приборе iCap 6500 Duo (Thermo Scientific, США). В области концентраций ниже предела обнаружения методом АЭС фильтраты анализировали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS XSeries II (Thermo Scientific, США).

Результаты и обсуждение

Согласно данным методов сканирующей электронной и оптической микроскопии, продукты гидротермального синтеза в основном сохраняют сферическую форму прекурсора и выглядят как полые микросферы с поликристаллическим покрытием (рис. 1, *с, d*). Цеолитное покрытие характеризуется сплошной плотной упаковкой столбчатых кристаллов, ориентированных перпендикулярно к поверхности, что позволяет ожидать равномерного распределения лютеция/иттрия в поверхностном слое цеолитизированных микросфер в результате ионного обмена $3\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$.

Результаты измерения величины сорбции Lu^{3+} и Y^{3+} показали, что сорбционная ёмкость образцов составила порядка 40–116 мг/г.

По данным РЭМ (рис. 2), на поверхности микросфер после обработки при 1200 °С не наблюдается ярко выраженных локальных неоднородностей концентрации лютеция/иттрия в поверхностном постцеолитном слое (рис. 2, *а*). Для микросфер характерна гладкая поверхность без наростов и каверн при локальном содержании лютеция в поверхностном слое до 15 ат. %. По данным РФА, при таком режиме термообработки протекает аморфизация цеолитной фазы и индивидуальных фаз Lu/Y не образуется.

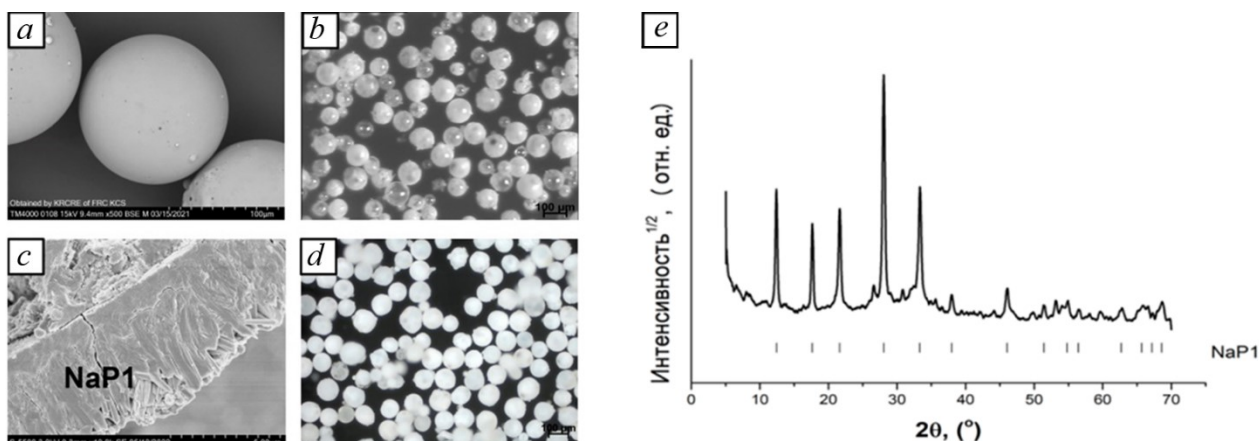


Рис. 1. РЭМ- и ОМ-снимки исходных ценосфер — образец 1 (a), образец 2 (b), сечение стенки цеолитизированных микросфер (c), цеолитизированные микросферы на основе ценосфер (образец 2) (d) и дифрактограмма продуктов цеолитизации ценосфер в системе $\text{NaOH-H}_2\text{O-(SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{)}_{\text{стекло}}$ (e)

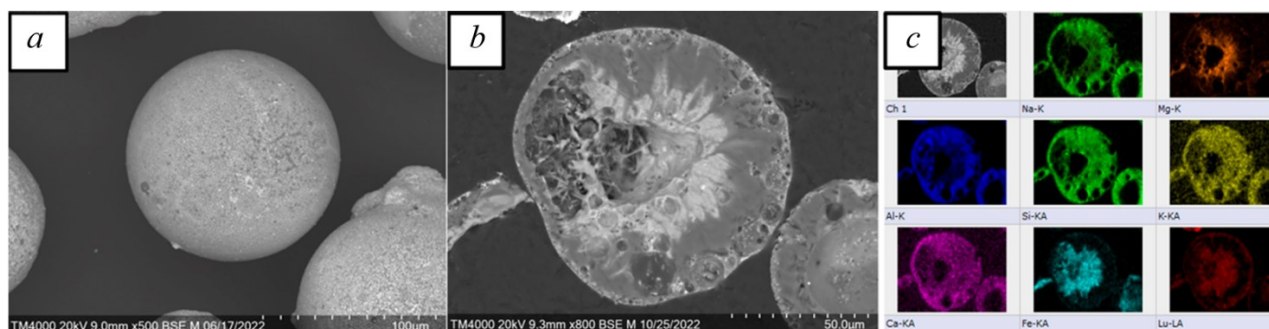


Рис. 2. РЭМ-снимки Lu-микросфер (a) и их полированных срезов (b) после термической обработки при 1200 °С прекурсора с сорбированным лютецием; карта распределения элементов по поверхности срезов (c)

Показано, что при быстром нагреве до 1200 °С и быстром охлаждении увеличивается толщина оболочки глобул Lu-микросфер вплоть до полного заполнения внутреннего свободного объёма (рис. 2, b) с сохранением размера микросфер, что, скорее всего, происходит за счёт увеличения объёма капсулированной в стекле газовой фазы в условиях размягчения стеклофазы. Лютеций локализован в приповерхностном слое по периметру оболочки и во внутреннем объёме глобулы и ассоциирован с железом (рис. 2, c).

Оценка растворимости различных форм лютеция в физиологическом растворе (0,9 % NaCl), имитирующем состав крови. На цеолитном прекурсор, насыщенном лютецием и прокалённом при температуре 1200 °С, было проведено выщелачивание в течение 14 сут в 0,9 %-м растворе NaCl, имитирующем состав крови. Испытания показали, что скорость выщелачивания лютеция на протяжении всего периода выщелачивания составляет порядка 10^{-8} – 10^{-9} г/см²·сут, что на один-два порядка ниже, чем допустимое значение скорости выщелачивания плутония, содержащегося в отвержденных высокоактивных отходах. Масса Lu^{3+} , перешедшего в раствор за 14 сут, не превысила 240 мкг.

Выводы

В результате реализации методологии, включающей формирование микропористого цеолитного покрытия на глобулах ценосфер, сорбции $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ в структуре цеолитного компонента с последующей термической обработкой были получены Lu/Y-алюмосиликатные стеклокомпозитные микросферы с локальным содержанием в оболочке 10–16 ат. % Lu/Y. Кратковременная термическая обработка цеолитизированных микросфер вблизи температуры размягчения стеклокристаллического материала (1200 °С) с быстрым охлаждением ведёт к капсулированию сорбированного $\text{Lu}^{3+}/\text{Y}^{3+}$ в приповерхностном

слое оболочки микросфер и внутренним объёме в аморфной форме и способствует повышению механической прочности микросфер за счёт увеличения толщины оболочки. Полученные микросферы проявляют в физиологическом растворе высокую химическую устойчивость ($R_n = 10^{-8}$ – 10^{-9} г/см²·сут).

Список источников

1. Focus on Biotechnology / Physics and Chemistry Basis of Biotechnology // Cuyper M., BulteKluwer J. W. M. Academic Publishers, 2000. 333 p.
2. Townsend A., Price T., Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. № 4.
3. Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F. Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // *Nucl Med Mol Imaging*. 2015. V. 49. P. 85–107.
4. Пат. RU 2 505 492 C1 Российская Федерация, МПК C 03 B 19/10. Способ получения микрошариков из иттрий-алюмосиликатного стекла для радиотерапии [Текст] / В. Н. Сигаев [и др.]; заявитель и патентообладатель Сигаев, В. Н. № 2012124513/03; заявл. 14.06.2012; опубл. 27.01.2014, Бюл. № 3. 7 с.
5. Blissett R. S., Rowson N. A. A review of the multi-component utilisation of coal fly ash // *Fuel*. 2012. Vol. 97. P. 1–23.
6. Vereshchagina T. A., Anshits N. N., Sharonova O. M., Vasil'eva N. G., Vereshchagin S. N., Shishkina N. N., Fomenko E. V., Anshits A. G. Polyfunctional microspherical materials for long-term disposal of liquid radioactive wastes // *Glass Physics and Chemistry*. 2008. Vol. 34. P. 547–558.
7. Vereshchagina T. A. Vereshchagin S. N. Shishkina N. N. Solovyov L. A. Vasilieva N. G., Anshits A. G. Microsphere zeolite materials derived from coal fly ash cenospheres as precursors to mineral like aluminosilicate hosts for ^{135,137}Cs and ⁹⁰Sr // *J. Nucl. Mater.* 2013. Vol. 437. P. 11–18.

References

1. Focus on Biotechnology / Physics and Chemistry Basis of Biotechnology, Cuyper M., BulteKluwer J. W. M. Academic Publishers, 2000, 333 p.
2. Townsend A., Price T., Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, no 4.
3. Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F. Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*, 2015, vol. 49, pp. 85–107.
4. Pat. RU 2 505 492 C1 Rossijskaja Federacija [Russian Federation], MPK C 03 B 19/10. *Sposob poluchenija mikrosharikov iz ittrij-aljumosilikatnogo stekla dlja radioterapii* [Method for producing microballoons from yttrium-aluminum-silicate glass for radiotherapy]. Sigaev V. N., Atroshhenko G. N., Savinkov V. I. Sarkisov P. D.; zajavitel' i patentoobladatel' [applicant and patentee] Sigaev, V. N. No 2012124513/03; appl. 14.06.2012; publ. 27.01.2014, Bull, no 3, 7 p. (In Russ.).
5. Blissett R. S., Rowson N. A. A review of the multi-component utilisation of coal fly ash. *Fuel*, 2012, Vol. 97, pp. 1–23.
6. Vereshchagina T. A., Anshits N. N., Sharonova O. M., Vasil'eva N. G., Vereshchagin S. N., Shishkina N. N., Fomenko E. V., Anshits A. G. Polyfunctional microspherical materials for long-term disposal of liquid radioactive wastes. *Glass Phys. Chem.*, 2008, vol. 34, pp. 547–558.
7. Vereshchagina T. A. Vereshchagin S. N. Shishkina N. N. Solovyov L. A. Vasilieva N. G., Anshits A. G. Microsphere zeolite materials derived from coal fly ash cenospheres as precursors to mineral like aluminosilicate hosts for ^{135,137}Cs and ⁹⁰Sr. *J. Nucl. Mater.*, 2013, Vol. 437, pp. 11–18.

Информация об авторах

Е. А. Кутихина — кандидат химических наук, научный сотрудник;
О. В. Буйко — кандидат химических наук, старший научный сотрудник;
Т. А. Верещагина — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник;
А. Г. Аншиц — доктор химических наук, заведующий лабораторией.

Information about the authors

Е. А. Kutikhina — PhD (Chemistry), Researcher;
О. V. Buyko — PhD (Chemistry), Senior Researcher;
Т. A. Vereshchagina — Dr. Sc. (Chemistry), Leading Researcher;
А. G. Anshits — Dr. Sci. (Chemistry), Professor.

Статья поступила в редакцию 28.01.2023; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 01.02.2023.
The article was submitted 28.01.2023; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 01.02.2023.