

Батрышев Д.Г., Рамазанов Т.С.,
Досболаев М.К.,
Габдуллин М.Т., Ерланұлы Е.

**Получение мелкодисперсных
микросфер на основе методов
механической и плазменной
сепараций**

Batryshev D.G., Ramazanov T.S.,
Dosbolaev M.K.,
Gabdullin M.T., Yerlanuly Ye.

**Obtaining of small-dispersed
microspheres using the method
of mechanical and plasma
separations**

Батрышев Д.Г., Рамазанов Т.С.,
Досболаев М.Қ.,
Габдуллин М.Т., Ерланұлы Е.

**Механикалық және плазмалық
әдістер негізінде ұсақдисперс-
ті микросфера алу**

В данной работе рассматривается метод получения мелкодисперсных микросфер на основе механической и плазменной сепараций. Данный метод позволяет получить микрочастицы с высокой дисперсностью практически из любого материала. Преимущество данной технологии по сравнению с аналогами в ее простоте и низкой энергозатратности. В дополнение данный метод может быть использован в качестве инструмента, позволяющий устанавливать ограничение на нижний и верхний предел распределения частиц по размерам в составе какой-либо фракции за счет поэтапного принципа сепарации. Данная процедура может стать перспективным приложением для получения частиц эмболы при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: микросфера, сепарация, дисперсность, плазма, эмболизация.

In this paper the method of obtaining of small-dispersed microspheres based on a mechanical and plasma separations is considered. This method allows for obtaining microparticles with high dispersion produced from any materials. The advantages of this technology compared to other analogues are its simplicity and low energy consumption. In addition, this method can be used as a tool which can control the lower and upper limit in particle size distribution in powder. This procedure could be a promising application for obtaining of emboli in cancer treatment.

Key words: microsphere, separation, dispersion, plasma, embolization.

Бұл жұмыста механикалық және плазмалық сепарация негізінде ұсақдисперсті микросфераларды алу әдісі қаратырылады. Аталған әдіс кез-келген материалдан жоғары дисперсті микробөлшектер алуға мүмкіндік береді. Аналогтармен салыстырғанда бұл әдістің ерекшелігі қарапайым және энергия шығыны төмен. Сонымен қатар, бұл әдіс қандай да бір фракцияны төменгі және жоғарғы шегін орнату құралы ретінде қолданылуы мүмкін. Бұл процедура онкологиялық ауруларды емдеуде қолданылатын эмбола бөлшектерін алуда қолданылуы мүмкін.

Түйін сөздер: микросфера, сепарация, дисперстік, плазма, эмболизация.

¹Лаборатория инженерного профиля, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Республика Казахстан, г. Алматы

²Национальная нанотехнологическая лаборатория открытого типа, Республика Казахстан, г. Алматы

³Научно-исследовательский институт экспериментальной и теоретической физики, Республика Казахстан, г. Алматы

*E-mail: batryshev@physics.kz

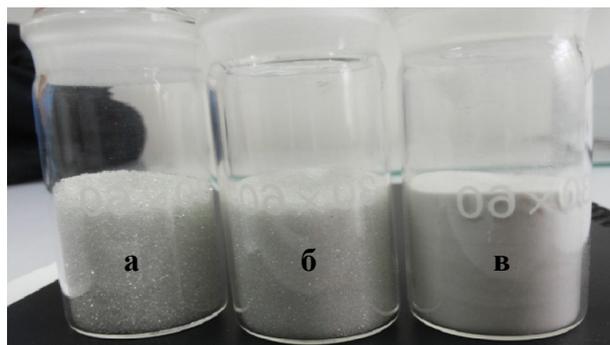
ПОЛУЧЕНИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МЕХАНИЧЕСКОЙ И ПЛАЗМЕННОЙ СЕПАРАЦИЙ

Введение

Термин «микросфера» используется для описания сферической частицы с размером в диапазоне от сотни нанометров до сотни микрометров. На сегодняшний день микросферы находят широкое применение в электронике – электронные книги [1] и электрохромные дисплеи [2], в фармацевтике – косметические средства [3], в строительстве – лакокрасочные материалы [4], в химической промышленности – система для мониторинга и визуализации потока газов и жидкостей [5] и во многих других областях. Для медицины, микросферы имеют огромный интерес [6-8] и их практическое приложение в качестве биомаркеров, а также для адресной доставки лекарств, в особенности при лечении онкологических заболеваний [9-12]. Особенность таких работ заключается в уничтожении раковых клеток, не повредив здоровые, используя полимерные микросферы с лекарственными добавками. Как отмечают авторы работы [13], в медицине для лечения рака печени используют микросферы с различными размерами от 30 мкм до 1мм. Ряд исследований в этой области показал, что применение микросфер с размерами меньше 100 мкм позволяет провести процесс эмболизации конечных ветвей почечной артерии с возможностью предотвращения развития артериального коллатерального кровоснабжения опухоли в будущем [14]. Дело в том, что микросферы меньшего диаметра способны проникать в более мелкие артериальные сосуды. Детальные исследования [16-17] установили, что использование микрочастиц размерами меньше 40 мкм, способны достичь гораздо меньших по диаметру сосудов, что может привести к повреждению здоровой ткани печени. Таким образом, для использования микросфер при лечении рака печени их оптимальным размером является диапазон от 40 до 100 мкм. На сегодняшний день технология получения микросфер требуемых размеров является весьма трудоемкой и затратной. В данной работе будет рассмотрен новый цикл сепарации сферических микрочастиц, позволяющий получить микросферы требуемых размеров от 1 до 100 мкм. Преимущество предлагаемой технологии это ее простота и относительно меньшие энергозатраты.

Экспериментальная установка

В настоящей работе для получения микросфер требуемых размеров были задействованы методы механической и плазменной [18-19] сепарации полидисперсных сферических микрочастиц. В качестве объекта для сепарации был использован адгезионный полидисперсный порошок оксида кремния (SiO_2) сферической формы. Полный цикл сепарации порошка SiO_2 заключался в поэтапном разделении частиц на фракции для получения конечной фракции частиц с высокой дисперсностью. Для начала рассмотрим механическую сепарацию. Частицы SiO_2 размером от 1 до 750 мкм (рисунок 1а) механически просеивали через двухслойную сетку с диаметрами пор порядка 0,3 мм. В результате были получены две фракции частиц: первая фракция А с размерами от 1 до 450 мкм (рисунок 1б), вторая фракция Б с размерами от 450 до 750 мкм. Далее фракцию А сепарировали в стеклянной камере с центрифугой, где под действием центробежной силы и силы трения мелкая фракция АА, заряжаясь, осаждалась на стенках стеклянной камеры в виде пыли. Тогда как более крупная фракция АВ собиралась на дне стеклянной камеры в виде осадка. В результате были получены следующие две фракции. Фракция больших частиц АВ высыпалась в один контейнер, а фракция АА в другой.

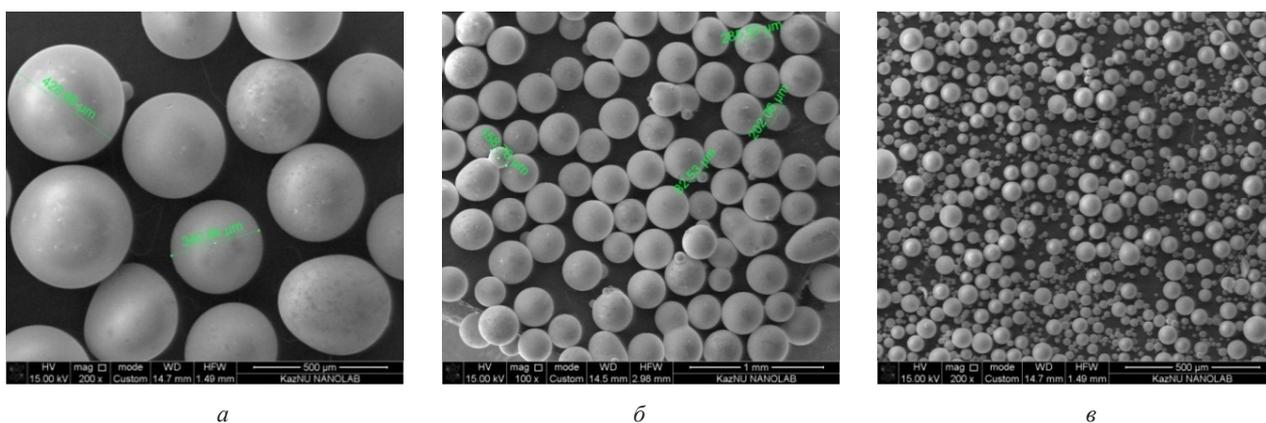


а) частицы с размерами от 1 до 750 мкм, до механической сепараций, б) частицы А с размерами от 1 до 450 мкм, после просеивания, в) частицы АА с размерами от 1 до 100 мкм, после сепарации на центрифуге

Рисунок 1 – Частицы кремния до и после этапов механической сепарации

На рисунке 1 приведены три фракции частиц. В контейнере а содержатся частицы до механической сепарации, в контейнере б частицы прошедшие этап просеивания на ситах и в контейнере в содержится мелкая фракция с размерами от 1 до 100 мкм, прошедшая сепарацию на центрифуге в стеклянной камере.

Полученные три образца были исследованы на сканирующем электронном микроскопе Quanta 3D 200i (SEM, FEI company, USA). СЭМ микрофотографии данных образцов показаны на рисунке 2.



а) частицы от 1 до 750 мкм, б) частицы А от 1 до 450 мкм, в) частицы АА от 1 до 100 мкм

Рисунок 2 – СЭМ микрофотографии сферических частиц кремния до и после этапов механической сепарации

Для наглядности, на рисунке 3 представлен график распределения частиц SiO_2 по размерам до и после каждого этапа механической сепараций. Из графика видно, механическая сепарация имеет предел сепарации с верхней границей до 100 мкм. Таким образом, для увеличения дисперсности микрочастиц был задействован следующий метод сепарации, а именно сепарация в плазме высокочастотного разряда. Данный метод и установка для его осуществления детально описаны в работах [18-20]. Метод заключается в захвате и контроле плазменно-пылевым образованием сферических микрочастиц в специальной ловушке, конструкция которой

описана в работе [19]. Контроль размера микрочастиц осуществляется с помощью варьирования параметров плазмы, а отвод частиц из ловушки осуществляется с помощью искривления эквипотенциального поля плазмы. Таким образом, на основе плазменного метода сепарации были получены мелкодисперсные образцы микрочастиц. На рисунке 4 представлены СЭМ микрофотография и график распределения по размерам полученных мелкодисперсных кремневых микрочастиц после плазменной сепарации. Из рисунка видно, что размеры полученных микрочастиц лежат в диапазоне от 3 до 6 мкм.

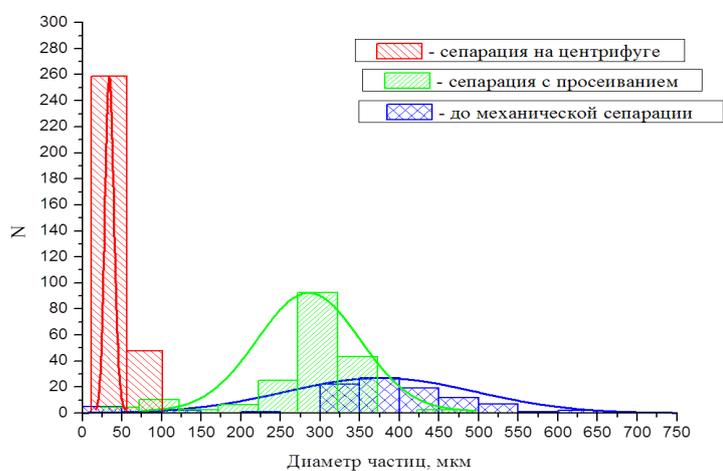
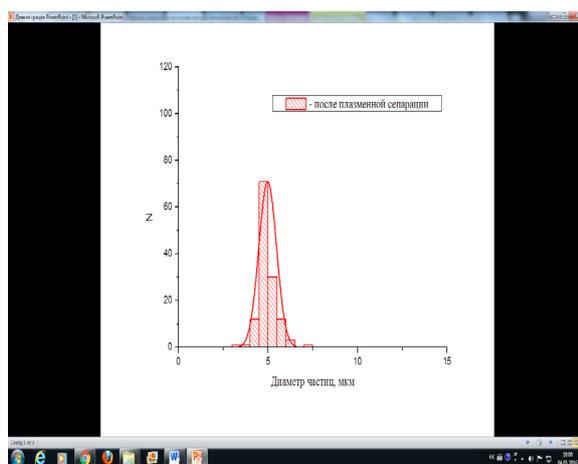
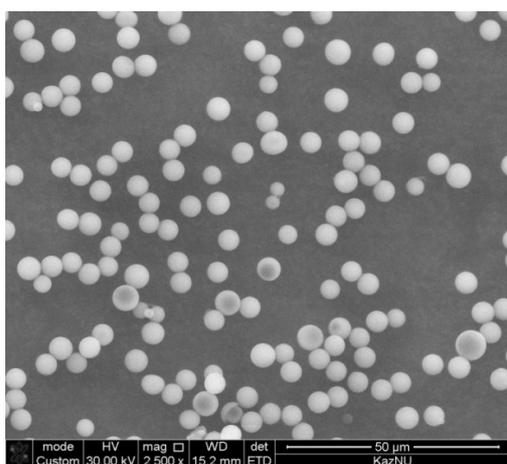


Рисунок 3 – График распределения частиц SiO_2 по размерам на каждом этапе механической сепарации



а

б

Рисунок 4 – СЭМ микрофотография и график распределения по размерам мелкодисперсных микрочастиц кремния, прошедшие плазменную сепарацию

Вывод

Таким образом, в данной работе был рассмотрен метод получения мелкодисперсных микрочастиц кремния на основе механической и плазменной сепарации. Данный метод позволяет получить микрочастицы высокой дисперсности практически из любого материала. Более того, предлагаемый метод может послужить хорошим инструментом при ограничении нижнего

придела размеров частиц, при лечении онкологических заболеваний методом эмболизации конечных ветвей артерии, где используются эмболы – сферические микрочастицы с размерами от 40 до 100 мкм.

Благодарность

Данная работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках гранта 3214/ГФ4.

Литература

- 1 Heikenfeld, A critical review of the present and future prospects for electronic paper // *Journal of the Society for Information Display*. – 2011. – Vol. 19, No. 2. – P.129–156.
- 2 Jee-Hyun Ryu, Yun-HoLee, Kyung-DoSuh, Preparation of a Multicolored Reflective Electrochromic Display Based on Monodisperse Polymeric Microspheres with N-Substituted Viologen Pendants // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2008. – Vol. 107. – P.102–108.
- 3 Eunmi Lee and, Bumsang Kim, Smart delivery system for cosmetic ingredients using pH-sensitive polymer hydrogel particles // *Korean J. Chem. Eng.* – 2011. – No.28(6). – P.1347-1350.
- 4 Tamás Szabó, Livia Molnár-Nagy, János Bognár, Lajos Nyikos, Judit Telegdi, Self-healing microcapsules and slow release microspheres in paints // *Progress in Organic Coatings*. – 2011. – Vol. 72. – P. 52–57.
- 5 Humble R.A., Elsinga G.E., Scarano F., and B.W. Van Oudheusden, Three-dimensional instantaneous structure of a shock wave / turbulent boundary layer interaction // *Journal of Fluid Mechanics*. – 2009. – Vol. 622. – P.33-62.
- 6 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 alumino-silicate glass for 90Y-microsphere brachytherapy // *Mater. Chem. Phys.* – 2012. – Vol. 133. – P.24-28.
- 7 Trewyn B.G., Nieweg J.A., Zhao Y., Lin V.S.-Y. // *Chem. Eng. J.* – 2008. – Vol.137. – P.23.
- 8 Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.-Y. // *Small*. – 2010. – Vol.6. – P.1952.
- 9 Antonio B., Gianpaolo C., Anna M.I., Elias B. Quality-Improvement Guidelines for hepatic transarterial chemoembolization // *Cardiovascular Intervent. Radiol.* May 2012. Cardiovascular and interventional radiological society of Europe (CIRSE), 2012.
- 10 Bastian P., Bartkowski R., Köhler H. et al. Chemoembolization of experimental liver metastases. Part I: distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1998. – №46. – P. 243-254.
- 11 Bilbao J.I., de Luis E., García de Jalón J.A. et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic valuation // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – № 19. – P. 1625-1638.
- 12 Bonomo G., Pedicini V., Monfardini L. et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly sized calibrated anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and 1 year follow up // *Cardio-vasc. Intervent. Radiol.* – 2010. – № 33. – P. 522–529.
- 13 Cruz J.E., Saksena R., Jabbour S.K. et al. The power of genes: a case of unusually severe systemic toxicity after localized hepatic chemoembolization with irinotecan-eluted microspheres for metastatic colon cancer // *Ann. Pharmacother.* – 2014. – Dec, №48 (12).
- 14 Dinca H., Pelage J.P., Baylath M.T. et al. Why do small sized oxo-rubicin-eluting microspheres induce more tissue necrosis than larger ones? A comparative study in healthy pig liver (oral communication 2206-2) // *CIRSE Annual Meeting*. Lisbon, 2012.
- 15 Gadaleta C.D. Trans arterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors Gadaleta C.D., Ranieri G. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2011. – № 80 (1). – P. 40-53.
- 16 Gonzalez M.V., Tang Y., Phillips G.J. et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008. – № 19. – P. 767-775.
- 17 Grosso M., Vignali C., Quaretti P. et al. Trans arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study // *Cardiovasc Intervent. Radiol.* – 2008. – № 31. – P. 1141-1149.
- 18 Batryshev D.G., Ramazanov T.S., Dosbolayev M.K., Gabdullin M.T. A Method of Separation of Polydisperse Particles in the Plasma of Radio-Frequency Discharge // *Contrib. Plasma Phys.* – 2015. – V. 55, №. 5. – P. 407–412.
- 19 Батрышев Д.Г., Рамазанов Т.С., Досболаев М.К., Габдуллин М.Т., Оразбаев С.А. Сепарация полидисперсных пылевых частиц в плазме высокочастотного емкостного разряда // *Журнал Известия НАН РК, Серия физико-математическая*. – 2014. – Вып. 2. – С.145–148.
- 20 Batryshev D.G., Ramazanov T.S., Dosbolayev M.K., Gabdullin M.T. Separation Process of Polydisperse Particles in the Plasma of Radio-Frequency Discharge // *Journal of nano- and electronic physics*. – 2014. – V.6, №.3. – P. 30–32.

References

- 1 Heikenfeld, *Journal of the Society for Information Display*, 19(2), (2011).
- 2 Jee-Hyun Ryu, Yun-HoLee, Kyung-DoSuh, *Journal of Applied Polymer Science*, 107, 102–108, (2008).
- 3 Eunmi Leeand, Bumsang Kim, *Korean J. Chem. Eng.*, 28(6), 1347-1350, (2011).
- 4 Tamás Szabó, Lívía Molnár-Nagy, János Bognár, Lajos Nyikos, Judit Telegdi, *Progressin Organic Coatings*, 72, 52–57, (2011).
- 5 Humble R.A., Elsinga G.E., Scarano F., and Van Oudheusden B.W., *Journal of Fluid Mechanics*, 622, 33-62, (2009).
- 6 Sigaev V.N., Atroschenko G.N., Savinkov V.I., Sarkisov P.D., Babajew G., Lingel K., Lorenzi R., Paleari A., *Mater. Chem. Phys.*, 133, 24-28, (2012).
- 7 B.G. Trewyn, J.A. Nieweg, Y. Zhao, V.S.-Y. Lin. *Chem. Eng. J.* 137, 23, (2008).
- 8 J.L. Vivero-Escoto, I.I. Slowing, B.G. Trewyn, V.S.-Y. Lin. *Small* 6, 1952, (2010).
- 9 B. Antonio, C. Gianpaolo, M.I. Anna, B. Elias *Cardiovascintervent Radiol.* May 2012. *Cardio vascular and interventional radio-logical society of Europe (CIRSE)*, 2012.
- 10 P. Bastian, R. Bartkowski, H. Köhler et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 46, 243-254, (1998).
- 11 J.I. Bilbao, E. de Luis, Jalón J.A. Garcíade et al., *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 19, 1625-1638, (2008).
- 12 G. Bonomo, V. Peticini, L. Monfardini et al., *Cardio- vasc. Intervent. Radiol.*, 33, 522–529, (2010).
- 13 J.E. Cruz, R. Saksena, S.K. Jabbour et al., *Ann. Pharmacother.*, 48 (12), (2014).
- 14 H. Dinca, J.P. Pelage, M.T. Baylatry et al., *CIRSE Annual Meeting. Lisbon*, 2012.
- 15 C.D. Gadaleta, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 80(1), 40-53, (2011).
- 16 M.V. Gonzalez, Y. Tang, G.J. Phillips et al., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 19, 767-775, (2008).
- 17 M. Grosso, C. Vignali, P. Quaretti et al., *Cardiovasc Intervent. Radiol.*, 31, 1141-1149, (2008).
- 18 D.G. Batryshev, T.S. Ramazanov, M.K. Dosbolayev, M.T. Gabdullin, *Contrib. Plasma Phys.*, 55(5), 407–412, (2015).
- 19 D.G. Batryshev, T.S. Ramazanov, M.K. Dosbolayev, M.T. Gabdullin, S.A. Orazbayev, *Zhurnal Izvestiya NAN RK, Seriya fiziko-matematicheskaya*, 2, 145–148, (2014) (in russ.).
- 20 D.G. Batryshev, T.S. Ramazanov, M.K. Dosbolayev, M.T. Gabdullin, *Journal of nano- and electronic physics*, 6(3), 30–32, (2014).