

# ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ $^{90}\text{Y}$ НАНОАЛМАЗАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ В СОСТАВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

© 2022 г. А. Г. Казаков<sup>а,\*</sup>, Ю. С. Бабеня<sup>а</sup>, М. К. Иванова<sup>а</sup>,  
С. Е. Винокуров<sup>а</sup>, Б. Ф. Мясоедов<sup>а, б</sup>

<sup>а</sup> *Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН,  
119991, Москва, ул. Косыгина, д. 19*

<sup>б</sup> *Межведомственный центр аналитических исследований в области физики, химии и биологии РАН,  
117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, стр. 6*

*\*e-mail: adeptak92@mail.ru*

Поступила в редакцию 18.11.2020, после доработки 25.11.2020, принята к публикации 30.11.2020

Изучена сорбция  $^{90}\text{Y}$  наноалмазом (НА) и НА с окисленной поверхностью (НА-ок) для их последующего применения в составе радиофармпрепаратов для  $\beta$ -терапии в ядерной медицине. Исследована кинетика сорбции в зависимости от pH и солевого фона водных растворов. Установлено, что оптимальными средами сорбции  $^{90}\text{Y}$  являются водные растворы с pH от 5 до 7, а также 0.9%-ный раствор NaCl и фосфатно-солевой буфер; при этом показано, что присутствие солевого фона не оказывает существенного влияния на сорбцию. При изучении стабильности конъюгатов  $^{90}\text{Y}$  с НА и НА-ок в модельной биологической среде (эмбриональной телячьей сыворотке) установлено, что десорбция не превышает 27% за 24 ч для исследованных образцов НА.

**Ключевые слова:**  $^{90}\text{Y}$ , наноалмаз, сорбция, десорбция, ядерная медицина, радиофармпрепарат.

**DOI:** 10.31857/S0033831122010051

В настоящее время методы ядерной медицины, основанные на использовании излучения радиоизотопов, широко применяются для диагностики и лечения различных заболеваний, прежде всего онкологических. Одной из основных задач исследований в области ядерной медицины является разработка радиофармпрепаратов (РФП), которые в большинстве случаев представляют собой раствор радионуклида, связанного с органическим или неорганическим лигандом, расположенным в том числе и на поверхности сорбента, или с наноразмерным носителем.

$^{90}\text{Y}$  является одним из наиболее широко применяемых  $\beta$ -излучателей для терапии в ядерной медицине [1, 2]. Ядерно-физические характеристики  $^{90}\text{Y}$  ( $E_{\text{max}, \beta} = 2280$  кэВ,  $T_{1/2} = 64$  ч [3]) определяют эффективность его использования в терапии крупных опухолей. Так, применяют несколько видов препаратов на его основе для лечения рака печени [4–6], для радиоиммунной терапии [7, 8] и для лечения болезней коленного и голеностопного суставов [9, 10]. Отмеченное многообразие препаратов на основе  $^{90}\text{Y}$  обусловлено прежде всего доступ-

ностью изотопа:  $^{90}\text{Y}$  может быть легко выделен из растворов материнского  $^{90}\text{Sr}$  ( $T_{1/2} = 28.8$  года), образующегося при делении урана в ходе эксплуатации ядерных реакторов [11–15]. Для получения  $^{90}\text{Y}$  также рассматривается его наработка в реакторе по реакции  $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$  [13], однако данный метод не получил широкого распространения.

Среди носителей для адресной доставки радионуклидов в ядерной медицине рассматривают углеродные наноматериалы, в том числе наноалмазы (НА) [16, 17]. К преимуществам применения НА как носителей радионуклидов относятся высокая удельная поверхность, биологическая совместимость и нетоксичность, возможность направленно изменять физико-химические свойства поверхности с помощью химической обработки, а также высокая радиационная стойкость [18–20]. На сегодняшний день НА исследуются как носители для адресной доставки лекарств и как компоненты конъюгатов с противораковыми, антибактериальными, противовоспалительными агентами и др. [21, 22]. В то же время сведения в литературе по использованию НА в ядерной медицине ограничены. Так, в работе [23]

рассмотрено биораспределение НА, меченных  $^{18}\text{F}$ , с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

Нами ранее в работах [24–28] продемонстрирована способность НА сорбировать различные радионуклиды для диагностики и лечения, а также показана устойчивость полученных конъюгатов в модельных биологических средах. Было установлено, что НА с окисленной поверхностью (НА-ок), как правило, обладает большей сорбционной способностью и большей прочностью связывания радионуклидов по сравнению с НА. В настоящей работе подробно изучены условия сорбции  $^{90}\text{Y}$  на НА и НА-ок с целью получения устойчивых конъюгатов для возможного применения в составе РФП в  $\beta$ -терапии.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Выделение и детектирование  $^{90}\text{Y}$ .** Все использованные в работе химические реагенты имели чистоту не ниже х.ч.

$^{90}\text{Y}$  выделяли из раствора  $^{90}\text{Sr}$  методом экстракционной хроматографии с использованием коммерческого сорбента RE (основа – трибутилфосфат и октил(фенил)-*N,N*-диизобутилкарбамоилметилфосфиноксид, размер частиц 100–150 мкм, TrisKem Int., Франция), по методике, описанной в работе [29]. Для этого сорбент выдерживали в 6 М  $\text{HNO}_3$  в течение 24 ч, затем заполняли им колонку ( $h = 5.5$  см,  $d = 0.6$  см,  $V = 1.6$  см<sup>3</sup>). 4 мл раствора  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{90}\text{Y}$  в 6 М  $\text{HNO}_3$  помещали на колонку, при этом  $^{90}\text{Y}$  сорбировался на колонке, а  $^{90}\text{Sr}$  оставался в растворе.  $^{90}\text{Sr}$  затем элюировали 8 мл раствора 6 М  $\text{HNO}_3$ , после чего  $^{90}\text{Y}$  элюировали 6 мл раствора 0.05 М  $\text{HNO}_3$ . Элюат, содержащий  $^{90}\text{Y}$ , выпаривали досуха, сухой остаток растворяли в воде, а затем повторно выпаривали досуха для удаления остатков  $\text{HNO}_3$ . Для контроля степени очистки  $^{90}\text{Y}$  от  $^{90}\text{Sr}$  фракции  $^{90}\text{Y}$  выдерживали в течение месяца для полного распада  $^{90}\text{Y}$ , после чего по скорости счета препарата определяли активность стронция, которая составила не более 0.2% от общей активности. Для экспериментов по изучению сорбции и десорбции  $^{90}\text{Y}$  к сухому остатку, полученному после упаривания, добавляли бидистиллированную воду (рН 6.0), после чего использовали аликвоты полученного раствора.

Содержание  $^{90}\text{Y}$  в растворах определяли методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС, GreenStar, Россия) с использованием сцинтиллятора UltimaGold (Perkin Elmer).

**Использованные образцы НА и их физико-химические свойства.** В качестве сорбентов использовали образцы НА марки УДА-ТАН (СКТБ «Технолог», Россия), а также образцы с окисленной поверхностью, которые получали обработкой НА смесью концентрированных  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{HNO}_3$  (3 : 1 по объему) при 120°C в течение 24 ч.

Физико-химические свойства НА и НА-ок были определены нами ранее в работе [24]. Показано, что НА и НА-ок содержат на поверхности 330 и 990 мкмоль/г карбоксильных групп, 7.7 и 9.9 ат. % кислорода и в водной среде находятся в виде агрегатов с размером 100 и 95 нм соответственно.

**Изучение сорбции и десорбции  $^{90}\text{Y}$  использованными образцами НА.** Сорбцию  $^{90}\text{Y}$  образцами НА и НА-ок проводили из водных растворов с рН от 3 до 7, которые получали добавлением растворов  $\text{HCl}$  или  $\text{NH}_3$ , а также из раствора 0.9%  $\text{NaCl}$  (физиологического раствора) и из фосфатно-солевого буфера (ФБ) с рН 7.3; рН контролировали рН-метром «Эксперт» (Эконикс-Эксперт, Россия). В пробирки типа Eppendorf вносили по 100 мкл суспензии НА или НА-ок с содержанием 1 мг/мл, добавляли аликвоты раствора  $^{90}\text{Y}$ , после чего объем доводили до 1 мл раствором изучаемой среды для сорбции. Затем проводили перемешивание на термошейкере (TS-100, Biosan, Латвия) при скорости 1100 об/мин при 25°C (температуру контролировали термоприставкой шейкера) в течение выбранного в экспериментах времени. Фазы разделяли центрифугированием в течение 15 мин при 18000 g с использованием центрифуги CM-50 (Eppendorf, США), из раствора отбирали аликвоты объемом 500 мкл и определяли содержание  $^{90}\text{Y}$ .

При определении прочности сорбции  $^{90}\text{Y}$  на НА и НА-ок использовали эмбриональную телячью сыворотку (ЭТС). Для этого НА или НА-ок с  $^{90}\text{Y}$ , предварительно сорбированным из ФБ, встряхивали в течение заданного времени с ЭТС при 37°C, затем снова центрифугировали, отбирали 500 мкл супернатанта, измеряли содержание  $^{90}\text{Y}$  в растворе методом ЖСС. В предварительных экспериментах было показано, что в условиях центрифугирования белки ЭТС не осаждаются.

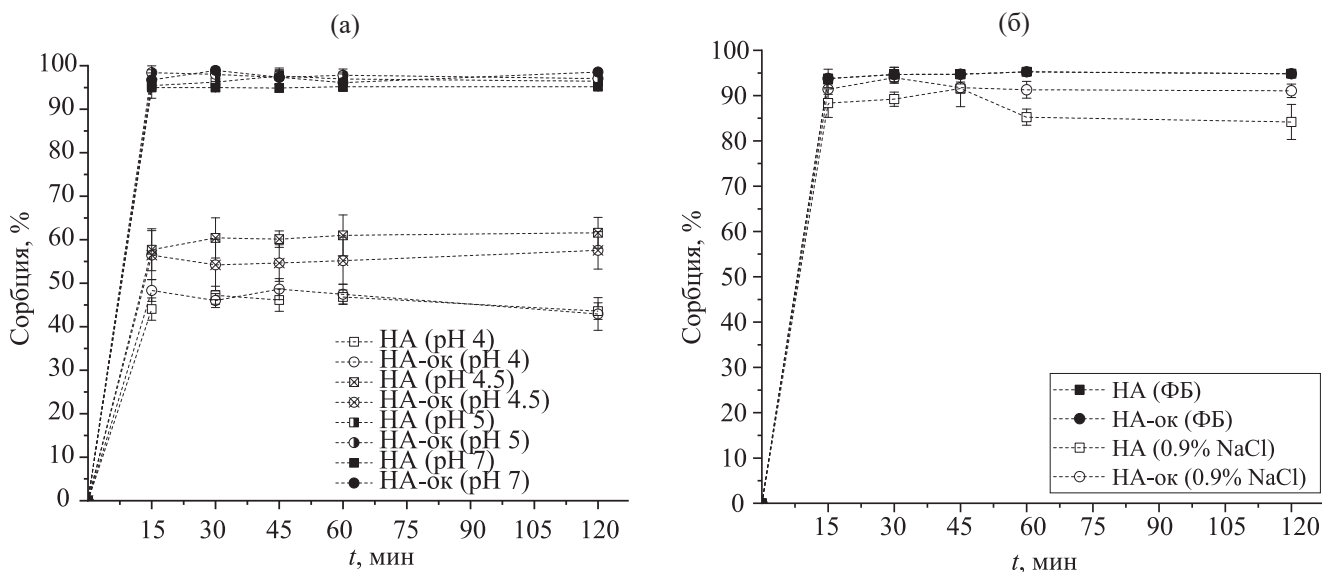


Рис. 1. Кинетика сорбции  $^{90}\text{Y}$  образцами НА и НА-ок из водных растворов при pH 4–7 (а), а также из 0.9%-ного раствора NaCl и ФБ (б). Условия: 25°C,  $m/V$  100 мкг/мл.

Все эксперименты по сорбции или десорбции  $^{90}\text{Y}$  проводили не менее двух раз до получения сходящихся результатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Зависимость степени сорбции  $^{90}\text{Y}$  от pH и солевого фона раствора.** Изучена сорбция  $^{90}\text{Y}$  НА и НА-ок из водных растворов при pH 3–7, из 0.9%-ного раствора NaCl и из ФБ. Также исследована кинетика сорбции. Установлено, что при pH 3 за 1 ч

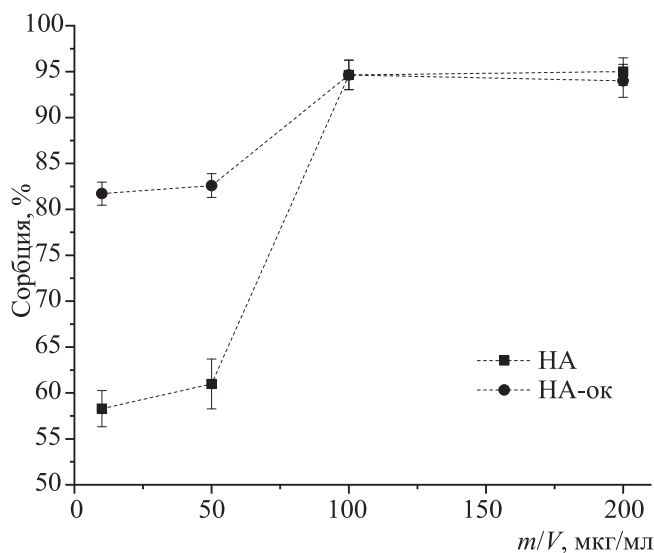


Рис. 2. Зависимость степени сорбции  $^{90}\text{Y}$  образцами НА и НА-ок в ФБ при 25°C от соотношения  $m/V$ .

$^{90}\text{Y}$  не сорбируется обоими образцами НА. Данные по сорбции при pH 4–7 приведены на рис. 1, а. Из этих данных видно, что при pH 4 НА и НА-ок сорбируют около 45%  $^{90}\text{Y}$ , при pH 4.5 сорбция возрастает до ~60%, а при увеличении pH до 5–7 сорбция становится практически количественной (>95%). При этом для всех изученных значений pH сорбционное равновесие устанавливается уже за 15 мин. Уменьшение степени сорбции при повышении кислотности растворов можно объяснить доминирующей ролью карбоксильных групп на поверхности НА и НА-ок в сорбции  $^{90}\text{Y}$ , как было нами ранее продемонстрировано при изучении сорбции других радионуклидов аналогичными образцами НА [24–28]. Важно отметить, что сорбция  $^{90}\text{Y}$  в отличие от сорбции  $^{68}\text{Ga}$  [26] или  $^{207}\text{Bi}$  [24] на аналогичных образцах НА и НА-ок не зависит от количества карбоксильных групп на поверхности наночастиц.

При этом также установлено, что присутствие солевого фона не оказывает существенного влияния на сорбцию  $^{90}\text{Y}$ . Из данных по сорбции  $^{90}\text{Y}$  из 0.9%-ного раствора NaCl и ФБ (рис. 1, б) видно, что максимальное извлечение  $^{90}\text{Y}$  в водном растворе с pH 7 и в ФБ на обоих образцах НА составляет 90–95%, а в 0.9%-ном NaCl незначительно снижается и для НА составляет 84, а для НА-ок – 91%, при этом равновесие устанавливается за 15 мин.

**Зависимость степени сорбции  $^{90}\text{Y}$  от соотношения массы сорбента к объему раствора ( $m/V$ ).** Исследована зависимость степени сорбции  $^{90}\text{Y}$  образцами НА и НА-ок от отношения  $m/V$  в растворах

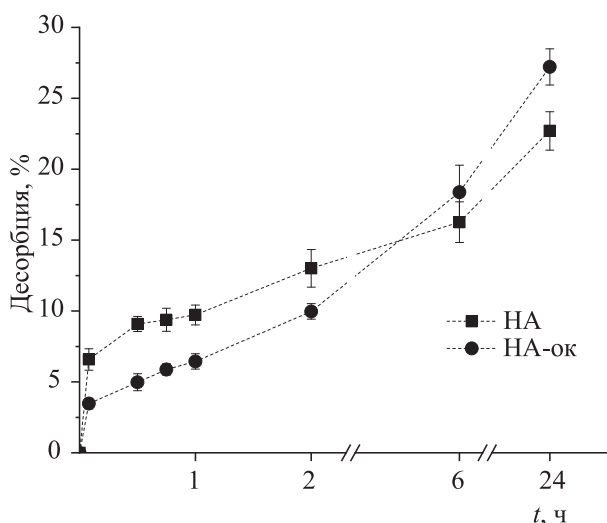


Рис. 3. Кинетика десорбции  $^{90}\text{Y}$  с НА и НА-ок в ЭТС при  $37^\circ\text{C}$ .

ФБ; полученные данные представлены на рис. 2. Из этих данных видно, что при  $m/V$  10 мкг/мл степень сорбции  $^{90}\text{Y}$  на НА и НА-ок составила 58 и 82% соответственно, при увеличении отношения до 50 мкг/мл она изменяется незначительно, а при увеличении содержания наночастиц до 100 мкг/мл сорбция  $^{90}\text{Y}$  на обоих образцах возрастает до 95% и не изменяется при дальнейшем увеличении указанного соотношения до 200 мкг/мл. Таким образом, оптимальное соотношение  $m/V$  для извлечения  $^{90}\text{Y}$  составляет 100 мкг/мл, так как при этом значении достигается максимальное значение степени сорбции  $^{90}\text{Y}$  изучаемыми образцами при минимальном содержании НА и НА-ок в растворе.

**Десорбция  $^{90}\text{Y}$  с изученных образцов наноалмазов.** Для изучения устойчивости конъюгатов НА и НА-ок с  $^{90}\text{Y}$  в модельной среде крови нами исследована десорбция в ЭТС при  $37^\circ\text{C}$ ; результаты приведены на рис. 3. Из этих данных видно, что десорбция  $^{90}\text{Y}$  составляет в первый час 10% для НА и 7% для НА-ок, а затем медленно возрастает до 27 и 23% за 24 ч соответственно. Таким образом, при использовании в РФП изученных конъюгатов НА или НА-ок с  $^{90}\text{Y}$  необходимо их применение для терапии опухолей в случае быстрого (не более 2–3 ч) распределения РФП к пораженным органам или тканям для минимизации выхода десорбированного  $^{90}\text{Y}$  в кровь пациента.

Таким образом, установлено, что оптимальными растворами для сорбции  $^{90}\text{Y}$  являются водные растворы с pH от 5 до 7 или раствор, содержащий 0.9% NaCl или ФБ, при этом количественная сорбция  $^{90}\text{Y}$  наблюдалась как на НА, так и на НА-ок. При этом равновесное распределение  $^{90}\text{Y}$  на обоих образцах

достигается за 15 мин, а десорбция составляет около 10% за 1 ч. Таким образом, изученные в работе конъюгаты НА и НА-ок с сорбированным  $^{90}\text{Y}$  можно использовать для приготовления РФП в случае возможности их доставки к пораженным органам за время не более 2–3 ч, и при этом десорбция составит не более 15%.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-13-00413).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asadian S., Mirzaei H., Kalantari B.A., Davarpanah M.R., Mohamadi M., Shpichka A., Nasehi L., Es H.A., Timashev P., Najimi M., Gheibi N., Hassan M., Vosough M. // *Pharmacol. Res.* 2020. Vol. 160. Paper 105070.
2. Datta P., Ray S. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2020. Vol. 63. P. 333–355.
3. Chu S.Y.F., Ekström L.P., Firestone R.B. // *Table of Radioactive Isotopes, Database Version 1999-02-28.* [Electronic resource]. 11.11.2020. <http://nucleardata.nuclear.lu.se>
4. Carr B.I., Kondragunta V., Buch S.C., Branch R.A. // *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 1305–1314.
5. d'Abadie P., Hesse M., Louppe A., Lhommel R., Walrand S., Jamar F. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. Paper 3966. <https://doi.org/10.3390/molecules26133966>
6. Sarwar A., Kudla A., Weinstein J.L., Ali A., Malik R., Bullock A., Khwaja K.O., Curry M., Faintuch S., Ahmed M. // *Eur. Radiol.* 2021 V. 31(3), P. 1316-1324. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07231-8>.
7. Wiseman G.A., Witzig T.E. // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2005. Vol. 20. P. 185–188.
8. Borghaei H., Schilder R.J. // *Semin. Nucl. Med.* 2004. Vol. 34. P. 4–9.
9. Miszczyk M., Jochymek B., Miszczyk L., Matysiakiewicz J., Spindel J., Jabłońska I., Mrożek T., Chrobok A., Tomasik P., Zakrzewski T., Tukiendorf A. // *Ann. Nucl. Med.* 2020. Vol. 34. P. 94–101.
10. Magalhães A.F., de Oliveira L.C.O., Pitella F.A., Wichert-Ana L., Engel E.E., Barbieri C.H. // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2021, V. 43 (1), P. 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.11.001>

11. Шаповалов В.В., Мельниченко Н.А., Нерозин Н.А., Ткачев С.В., Тогаева Н.Р., Хамьянов С.В. // Радиохимия. 2012. Т. 54, № 4. С. 357–359.
12. Muchtaridi M., Kamal E., Subarnas A., Mutalib A. // Indones. J. Chem. 2017. Vol. 17. P. 15–21.
13. Qaim S.M., Scholten B., Neumaier B. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. Vol. 318. P. 1493–1509.
14. Dietz M.L., Horwitz E.P. // Int. J. Radiat. Appl. Instrum. 1992. Vol. 43. P. 1093–1101.
15. Chakravarty R., Pandey U., Manolkar R.B., Dash A., Venkatesh M., Pillai M.R.A. // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35. P. 245–253.
16. Majkowska-Pilip A., Gawęda W., Żelechowska-Matysiak K., Wawrowicz K., Bilewicz A. // Nanomaterials. 2020. Vol. 10. Paper 1366.
17. Xing Y., Dai L. // Nanomedicine. 2009. Vol. 4. P. 207–218.
18. Schrand A.M., Hens S.A.C., Shenderova O.A. // Solid State Mater. Sci. 2009. Vol. 34. P. 18–74.
19. Lam R., Ho D. // Expert Opin. Drug Deliv. 2009. Vol. 6. P. 883–895.
20. Uthappa U.T., Arvind O.R., Sriram G., Losic D., Ho-Young-Jung, Kigga M., Kurkuri M.D. // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2020. Vol. 60. Paper 101993.
21. Mochalin V.N., Shenderova O., Ho D., Gogotsi Y. // Nat. Nanotechnol. 2012. Vol. 7. P. 11–23.
22. Tinwala H., Wairkar S. // Mater. Sci. Eng. C. 2019. Vol. 97. P. 913–931.
23. Rojas S., Gispert J.D., Martín R., Abad S., Menchón C., Pareto D., Victor V.M., Álvaro M., García H., Herance J.R. // ACS Nano. 2011. Vol. 5. P. 5552–5559.
24. Kazakov A.G., Garashchenko B.L., Yakovlev R.Y., Vinokurov S.E., Kalmykov S.N., Myasoedov B.F. // Diam. Relat. Mater. 2020. Vol. 104. Paper 107752.
25. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Яковлев Р.Ю., Винокуров С.Е., Калмыков С.Н., Мясоедов Б.Ф. // Радиохимия. 2020. Т. 62, № 5. С. 396–401.
26. Kazakov A.G., Garashchenko B.L., Ivanova M.K., Vinokurov S.E., Myasoedov B.F. // Nanomaterials. 2020. Vol. 10. Paper 1090.
27. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Яковлев Р.Ю., Винокуров С.Е., Мясоедов Б.Ф. // Радиохимия. 2020. Т. 62, № 6. С. 519–525.
28. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Бабеня Ю.С., Иванова М.К., Винокуров С.Е., Мясоедов Б.Ф. // Вопр. радиац. безопасности. 2020. № 3. С. 72–82.
29. Pichestapong P., Sriwiang W., Injarean U. // Energy Procedia. 2016. Vol. 89. P. 366–372.