

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ ^{90}Y НАНОАЛМАЗАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ В СОСТАВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

© 2022 г. А. Г. Казаков^{a,*}, Ю. С. Бабеня^a, М. К. Иванова^a,
С. Е. Винокуров^a, Б. Ф. Мясоедов^{a, б}

^a Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН,
119991, Москва, ул. Косыгина, д. 19

^б 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}Y наноалмазом (НА) и НА с окисленной поверхностью (НА-ок) для их последующего применения в составе радиофармпрепаратов для β -терапии в ядерной медицине. Исследована кинетика сорбции в зависимости от pH и солевого фона водных растворов. Установлено, что оптимальными средами сорбции ^{90}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}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}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}Y является одним из наиболее широко применяемых β -излучателей для терапии в ядерной медицине [1, 2]. Ядерно-физические характеристики ^{90}Y ($E_{\max}, \beta = 2280$ 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}Y обусловлено прежде всего доступ-

ностью изотопа: ^{90}Y может быть легко выделен из растворов материнского ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28.8$ года), образующегося при делении урана в ходе эксплуатации ядерных реакторов [11–15]. Для получения ^{90}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}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}Y на НА и НА-ок с целью получения устойчивых конъюгатов для возможного применения в составе РФП в β -терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

^{90}Y выделяли из раствора ^{90}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 HNO_3 в течение 24 ч, затем заполняли им колонку ($h = 5.5$ см, $d = 0.6$ см, $V = 1.6$ см 3). 4 мл раствора ^{90}Sr и ^{90}Y в 6 М HNO_3 помещали на колонку, при этом ^{90}Y сорбировался на колонке, а ^{90}Sr оставался в растворе. ^{90}Sr затем элюировали 8 мл раствора 6 М HNO_3 , после чего ^{90}Y элюировали 6 мл раствора 0.05 М HNO_3 . Элюат, содержащий ^{90}Y , выпаривали досуха, сухой остаток растворяли в воде, а затем повторно выпаривали досуха для удаления остатков HNO_3 . Для контроля степени очистки ^{90}Y от ^{90}Sr фракции ^{90}Y выдерживали в течение месяца для полного распада ^{90}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}Y к сухому остатку, полученному после упаривания, добавляли бидистиллированную воду (рН 6.0), после чего использовали аликовты полученного раствора.

Содержание ^{90}Y в растворах определяли методом жидкостной сцинтиляционной 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 H_2SO_4 и 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}Y использованными образцами НА. Сорбцию ^{90}Y образцами НА и НА-ок проводили из водных растворов с рН от 3 до 7, которые получали добавлением растворов HCl или NH_3 , а также из раствора 0.9% 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 супензии НА или НА-ок с содержанием 1 мг/мл, добавляли аликовты раствора ^{90}Y , после чего объем доводили до 1 мл раствором изучаемой среды для сорбции. Затем проводили перемешивание на термощайкере (TS-100, Biosan, Латвия) при скорости 1100 об/мин при 25°C (температуру контролировали термоприставкой шайкера) в течение выбранного в экспериментах времени. Фазы разделяли центрифугированием в течение 15 мин при 18000 g с использованием центрифуги СМ-50 (Eppendorf, США), из раствора отбирали аликовты объемом 500 мкл и определяли содержание ^{90}Y .

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

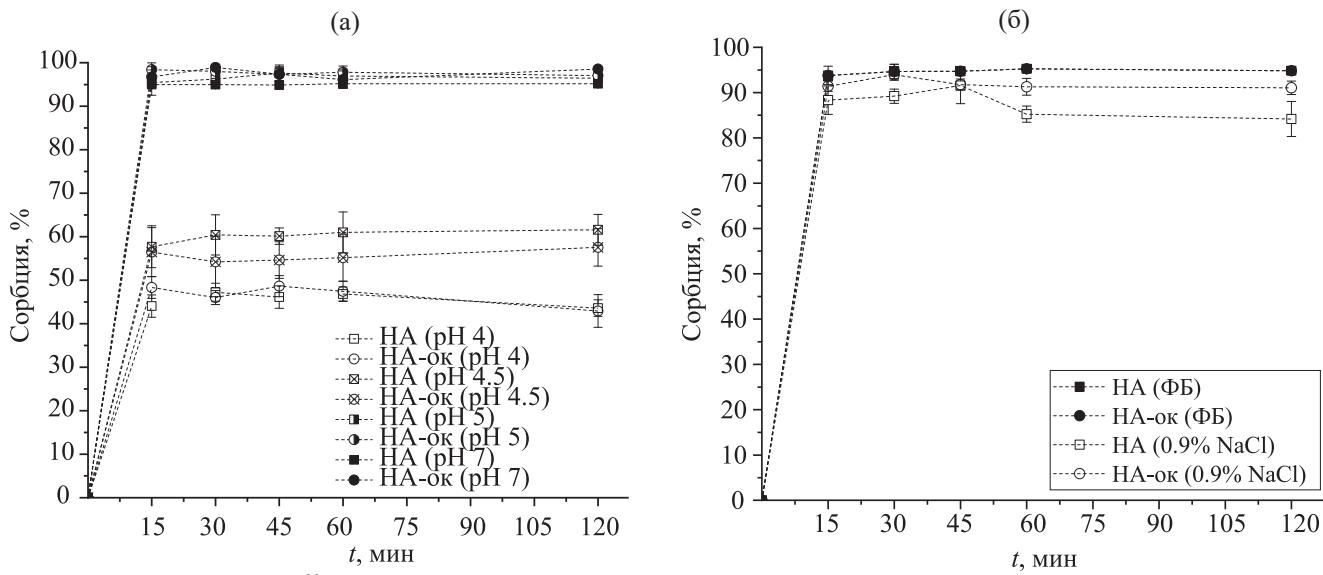


Рис. 1. Кинетика сорбции ^{90}Y образцами НА и НА-ок из водных растворов при pH 4–7 (а), а также из 0.9%-ного раствора NaCl и ФБ (б). Условия: 25°C, m/V 100 мкг/мл.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость степени сорбции ^{90}Y от pH и солевого фона раствора. Изучена сорбция ^{90}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

^{90}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}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}Y , как было нами ранее продемонстрировано при изучении сорбции других радионуклидов аналогичными образцами НА [24–28]. Важно отметить, что сорбция ^{90}Y в отличие от сорбции ^{68}Ga [26] или ^{207}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}Y . Из данных по сорбции ^{90}Y из 0.9%-ного раствора NaCl и ФБ (рис. 1, б) видно, что максимальное извлечение ^{90}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}Y от соотношения массы сорбента к объему раствора (m/V). Исследована зависимость степени сорбции ^{90}Y образцами НА и НА-ок от отношения m/V в растворах

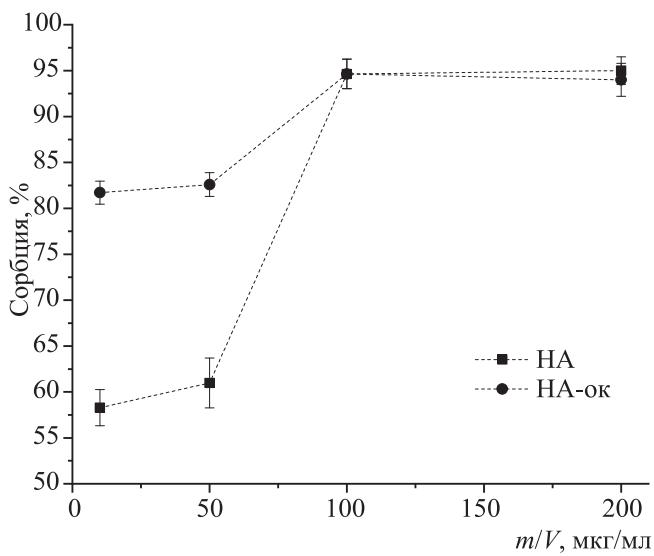


Рис. 2. Зависимость степени сорбции ^{90}Y образцами НА и НА-ок в ФБ при 25°C от соотношения m/V .

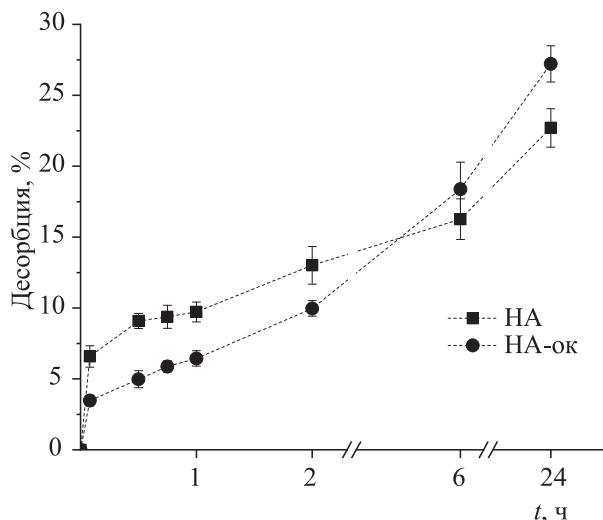


Рис. 3. Кинетика десорбции ^{90}Y с НА и НА-ок в ЭТС при 37°C .

ФБ; полученные данные представлены на рис. 2. Из этих данных видно, что при m/V 10 мкг/мл степень сорбции ^{90}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}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}Y составляет 100 мкг/мл, так как при этом значении достигается максимальное значение степени сорбции ^{90}Y изучаемыми образцами при минимальном содержании НА и НА-ок в растворе.

Десорбция ^{90}Y с изученных образцов наноалмазов. Для изучения устойчивости коньюгатов НА и НА-ок с ^{90}Y в модельной среде крови нами исследована десорбция в ЭТС при 37°C ; результаты приведены на рис. 3. Из этих данных видно, что десорбция ^{90}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 коньюгатов НА или НА-ок с ^{90}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}Y в кровь пациента.

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

достигается за 15 мин, а десорбция составляет около 10% за 1 ч. Таким образом, изученные в работе коньюгаты НА и НА-ок с сорбированным ^{90}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., Lhomel 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., Tomasiak 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.hctc.2019.11.001>

11. Шаповалов В.В., Мельниченко Н.А., Нерозин Н.А., Ткачев С.В., Тогаева Н.Р., Хамъянов 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.