

УДК 54.057+544.582.3

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ НАНОАЛМАЗОВ С ИЗОТОПАМИ СКАНДИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

© 2024 г. А. Г. Казаков^{а, *}, Т. Ю. Екатова^а, С. Е. Винокуров^а, Е. Ю. Хворостинин^а,
И. А. Ушаков^б, В. В. Зукау^б, Е. С. Стасюк^б, Е. А. Нестеров^б, В. Л. Садкин^б,
А. С. Рогов^б, Б. Ф. Мясоедов^{а, в}

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

^бНациональный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Томск, пр. Ленина, д. 30

^вМежведомственный центр аналитических исследований в области физики, химии и биологии РАН,
117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 64, стр. 6

*e-mail: adeptak92@mail.ru

Получена 09.12.2023, после доработки 01.02.2024, принята к публикации 07.02.2024

Изучена сорбция скандия, изотопы которого ^{44}Sc и ^{47}Sc исследуются для диагностики и терапии в ядерной медицине, агрегатами коммерческих (TAN, STP) и окисленных наноалмазов НА (ок-STP) из водных растворов. Определена сорбционная емкость изученных НА по скандию; показано, что 100 мкг НА достаточно для сорбции 1 ГБк ^{47}Sc , что эквивалентно активности изотопов, используемых в терапии. Показано, что предположительным механизмом связывания Sc(III) с агрегатами НА является хемосорбция, при этом химический состав поверхности НА влияет на эффективность сорбции в большей степени, чем формы нахождения скандия в растворе. Полученные данные о сорбции Sc(III) сопоставлены с размерами агрегатов НА, показано, что сорбция в условиях эксперимента не зависит от размеров агрегатов. Найдены оптимальные носители изотопа ^{47}Sc для дальнейших исследований радиофармпрепаратов на его основе — TAN и ок-STP.

Ключевые слова: изотопы скандия, наноалмазы, ^{47}Sc , сорбция, ядерная медицина, размеры агрегатов.

DOI: 10.31857/S0033831124020104

ВВЕДЕНИЕ

Используемые в ядерной медицине РФЛП в настоящее время имеют в своем составе хелатор, прочно связывающий короткоживущий изотоп, и биологический вектор, обеспечивающий адресную доставку к пораженным органам и тканям. В то же время для адресной доставки изотопов все в большей степени исследуются наноразмерные носители, применение которых не требует присутствия ни хелатора, ни вектора [1]. Эффективность терапии при использовании наночастиц обеспечивается EPR-эффектом (Enhanced Permeability and Retention): аномально развитая сосудистая сеть опухоли пропускает и затем удерживает наночастицы или их агрегаты определенных размеров [2]. В качестве носителей радионуклидов в составе РФЛП исследуются углеродные наноматериалы, в частности наноалмаз (НА) [3–7], в том числе и нами. Ранее нами было установлено, что НА количественно сорбируют из водных растворов и прочно удерживают в модельных биологических средах изотопы As(III), Tc(IV), Ga(III), Bi(III) и Y(III) медицинского назначения [8–11], при этом на связывание и устойчивость получаемых конъюгатов может влиять размер агрегатов НА в растворах [11]. Кроме того, при разработке прототипов РФЛП на основе

наночастиц необходимо учитывать, что размер их агрегатов влияет на дальнейшее биораспределение и эффективность терапии или диагностики [12].

Изотопы скандия ^{47}Sc ($T_{1/2} = 3.3$ сут) и ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3.9$ ч) в настоящее время активно изучаются для возможного использования для целей ядерной медицины. Изотоп ^{47}Sc — 100%-ный β^- -излучатель, перспективный для терапии и также для тераностики, так как испускает в том числе мягкие гамма-кванты с энергией 159 кэВ [13], а изотоп ^{44}Sc — перспективный аналог ^{68}Ga для применения в позитронно-эмиссионной томографии, обладающий более длительным $T_{1/2}$, и его применение обеспечивает более высокое пространственное разрешение [14]. Также исследуется возможность совместного использования указанных изотопов скандия для тераностики [15]. Химические свойства скандия в водных растворах во многом схожи со свойствами РЗЭ, среди которых многие элементы находят практическое применение для решения различных задач ядерной медицины: ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu и др. [14]. Применение данных изотопов в медицине достаточно исследовано, чтобы можно было спрогнозировать перспективные направления исследований с изотопами скандия.

В настоящей работе нами исследована сорбция скандия агрегатами НА различного размера из водных растворов для определения условий получения перспективных для применения в терапии конъюгатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

^{46}Sc получали при облучении нейтронами природного скандия (100% ^{45}Sc). Мишень из Sc_2O_3 (ООО «Ланхит», Москва, Россия, 99.99%) массой 4.3 мг облучали потоком тепловых нейтронов $3.7 \times 10^{13} \text{ н}/(\text{см}^2 \cdot \text{с})$ в открытой кварцевой ампуле в сухом экспериментальном канале реактора ИРТ-Т Томского политехнического института в течение 24 ч. После распада всех образующихся при облучении короткоживущих изотопов в течение 5 сут содержимое ампулы растворяли в 1 мл 6 М HCl . Кислоту выпаривали, оставшийся осадок растворяли в 0.04 М HCl и отфильтровывали, получив раствор объемом 0.3 мл, содержащий ^{46}Sc с абсолютной активностью 250 МБк.

В работе использовали хорошо изученные ранее, в том числе и нами, коммерческие образцы НА производства СКТБ «Технолог» (Санкт-Петербург, Россия) марок UDA-TAN и DND-STP (далее — TAN и STP соответственно), а также проводили

окисление STP в смеси концентрированных HNO_3 и H_2SO_4 (ок-STP) [16–20]. Все перечисленные образцы охарактеризованы в наших ранних работах [8–11], а также в работах других авторов [17–19]; основным отличием образцов является различное количество функциональных групп на поверхности, что определяет свойства их суспензий.

Сорбцию Sc(III) проводили при 25°C из бидистиллированной воды с pH 5.6 и растворов HCl с pH от 1.6 до 5.0. К навеске сухих НА добавляли бидистиллированную воду и перемешивали 0.5 мин ультразвуковым диспергатором МЭФ93.Т («Мэл-физ-ультразвук», Москва, Россия), сразу после чего полученную суспензию использовали для изучения сорбции Sc(III) . Аликвоту суспензии добавляли к раствору заданной среды, после чего вносили аликвоту раствора, содержащего ^{46}Sc с носителем. Объем раствора при сорбции составлял 1 мл, масса скандия в экспериментах — 20 нг ($4.4 \times 10^{-7} \text{ М}$), содержание НА — от 50 до 500 мкг/мл. После контакта при постоянном перемешивании фазы разделяли центрифугированием, отбирали аликвоту, регистрировали ее гамма-спектр.

Устойчивость Sc(III) , сорбированного на НА, исследовали путем определения степени десорбции в эмбриональной телячьей сыворотке (ЭТС), которая является модельной биологической средой,

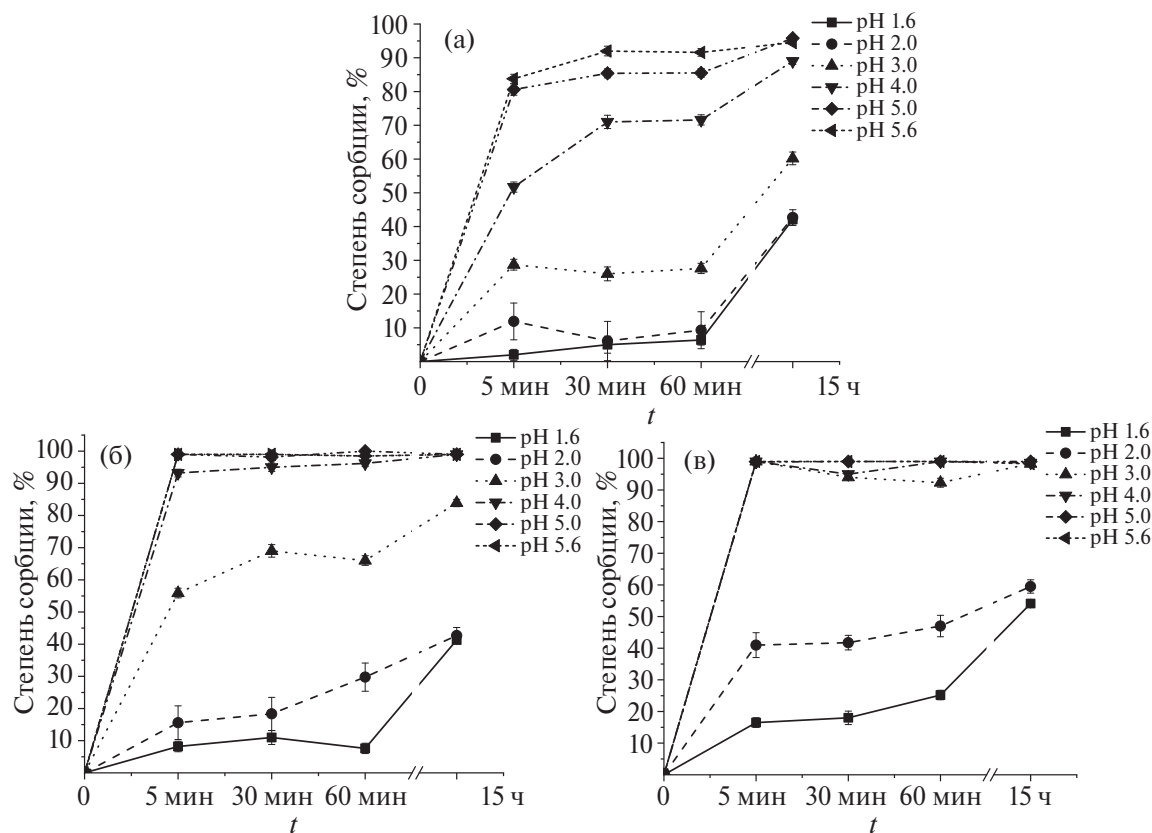


Рис. 1. Кинетика сорбции Sc(III) агрегатами TAN (а), STP (б) и ок-STP (в) (20 нг/мл Sc , 100 мкг/мл НА).

отражающей белковый и солевой фон крови. Для этого содержимое пробирки после центрифугирования и отбора аликвоты взмучивали, добавляли ЭТС, перемешивали, центрифугировали и снова регистрировали гамма-спектр аликвоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сорбция Sc(III) агрегатами НА и устойчивость полученных конъюгатов

Изучали сорбцию Sc(III) образцами TAN, STP, ок-STP в растворах с pH от 1.6 до 5.6 (с учетом условий получения и использования изотопов скандия и РЗЭ в медицине) в течение первого часа контакта и через 15 ч; результаты представлены на рис. 1. Из приведенных данных видно, что для изученных образцов степень сорбции Sc(III) за 5 мин примерно равна значениям за 60 мин, при этом при дальнейшем увеличении времени контакта до 15 ч степень сорбции возрастает (если не была количественной за 60 мин). Установлено, что в изученном диапазоне pH степень сорбции Sc(III) возрастает при увеличении pH для каждого из изученных НА, что наблюдалось нами ранее при изучении сорбции Lu(III) и Y(III) теми же образцами [20].

Полученные нами данные о зависимости сорбции Sc(III) агрегатами НА от pH в совокупности с данными о формах нахождения Sc(III) в растворе в условиях экспериментов позволяют в том числе предположить возможный механизм сорбции Sc(III). Для этого на рис. 2 представлены формы Sc(III) в растворах HCl, рассчитанные с использованием программы CHEAQS [21] для содержания Sc(III) 20 нг/мл, что соответствует условиям проведенных нами опытов. Из данных рисунка видно, что при pH от 1.6 до 5.6 Sc(III) находится в виде катионных форм Sc^{3+} , ScCl_2^+ , $\text{Sc}(\text{OH})^{2+}$ и $\text{Sc}(\text{OH})_2^+$. В то же время нами ранее показано, что в этом диапазоне pH ζ -потенциал

агрегатов всех изученных НА положителен [20]. Таким образом, количественная сорбция положительно заряженных катионных форм Sc(III) наблюдалась на НА с положительным ζ -потенциалом, и можно предположить, что основным механизмом связывания является хемосорбция. К такому же выводу пришли и авторы работы [22] при изучении сорбции Am(III) агрегатами TAN и их окисленными и восстановленными производными. Среди поверхностных групп изучаемых НА только $-\text{CONH}_2$ - и $-\text{COOH}$ -группы диссоциируют в водных растворах, и они же, вероятно, взаимодействуют с катионными формами Sc(III). При этом при различных значениях pH первые могут находиться в формах $-\text{CONH}_2^+$, $-\text{CONH}$, $-\text{CO}^-$, а последние — в формах $-\text{COOH}$ и $-\text{COO}^-$. Такие группы составляют, как правило, до 20% от количества всех поверхностных групп НА [23, 24]. Отметим также, что явной зависимости степени сорбции Sc(III) (рис. 1) изучаемыми НА от количества конкретных катионных форм Sc(III) в растворе (рис. 2) не наблюдается, и, таким образом, можно предположить, что эффективность сорбции агрегатами изученных НА Sc(III) из водных растворов в большей степени определяется химическим составом функциональных групп поверхности НА, чем формами скандия.

Для образцов STP и ок-STP изучена зависимость сорбции Sc(III) от отношения массы НА к объему раствора (m/V) при pH 5.6 в течение 30 мин. Установлено, что уже при 50 мкг/мл степень сорбции Sc(III) агрегатами обоих НА составляет 90–95%, при 100 мкг/мл — 95–100% и при 250 мкг/мл и выше становится близка к 100%. На основе полученных данных рассчитана емкость агрегатов STP и ок-STP по изотопу ^{46}Sc с носителем, использованному в работе, и составляет 18 нг Sc(III) на 50 мкг НА, а для изотопа ^{47}Sc без носителя, предлагаемого для использования в ядерной медицине в бета-терапии, она составляет 11 МБк ^{47}Sc на 1 мкг НА. При этом в терапии для одной процедуры применяют активности изотопов до единиц ГБк [25]. На основании приведенного расчета очевидно, что для применения НА как носителей ^{47}Sc для терапии достаточно около 100 мкг НА, при этом введение их в организм является безопасным с точки зрения токсичности самих НА.

При изучении устойчивости конъюгатов Sc(III) с STP и ок-STP во времени в ЭТС установлено, что десорбция для обоих НА не превышает 5% в первые 5 мин, увеличивается до 10% за 60 мин и возрастает до 20% за 15 ч. Предположение о хемосорбции как механизме связывания Sc(III) с НА, о чем мы писали выше, подтверждается также относительно низким значением десорбции Sc(III) с изучаемых НА в ЭТС.

Влияние размеров агрегатов изученных НА на сорбцию ими Sc(III)

Полученные нами данные о сорбции Sc(III) агрегатами TAN, STP и ок-STP за 30 мин при различных значениях pH приведены на рис. 3 и сопоставлены

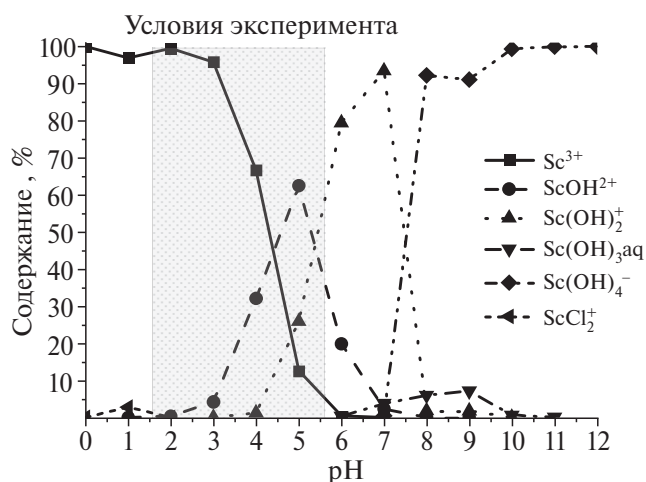


Рис. 2. Формы Sc(III) в водных растворах HCl и NaOH при 20 нг/мл Sc(III), согласно расчетам [21].

с данными о размерах агрегатов в соответствующих средах, опубликованными нами ранее [20]. Из данных рис. 3 видно, что размеры агрегатов изученных НА существенно зависят от pH. Кроме того, размеры агрегатов коммерческих НА (TAN и STP) отличаются в одних и тех же условиях, а размеры агрегатов модифицированного ок-СТР отличаются от размеров агрегатов STP. При сопоставлении размеров агрегатов НА и степени сорбции ими Sc(III) видно, что в случае TAN наблюдается обратная корреляция степени сорбции Sc(III) с размером агрегатов при pH от 1.6 до 5.0 (рис. 3, а), которая также видна для STP при pH от 1.6 до 4.0 (рис. 3, б). В то же время для ок-СТР корреляция отсутствует (рис. 3, в). Для обоснования обратной корреляции в случае TAN и STP необходимо детальное исследование сорбции Sc(III) в нейтральных и щелочных растворах. Увеличение степени сорбции с одновременным уменьшением размеров агрегатов НА при pH от 1.6 до 5.6 можно объяснить процессами диссоциации $-\text{CONH}_2$ - и $-\text{COOH}$ -групп: чем выше pH в данной области, тем меньше диссоциация таких групп подавляется сильной кислотой (HCl). Как следствие, за счет диссоциации увеличивается гидрофильность поверхности; при этом происходит взаимодействие катионных форм Sc(III) с анионами перечисленных функциональных групп.

Из данных рис. 3 также видно, что в водных растворах частицы образцов изученных НА при различных значениях pH образуют агрегаты с большим интервалом размеров — от 250 до 2000 нм. С другой стороны известно, что для реализации EPR-эффекта необходимы агрегаты размером от 100 до 600 нм [1], и из данных рис. 3, а видно, что перспективным носителем ^{47}Sc для дальнейших исследований является TAN, так как при pH 5.6, приемлемом для введения в кровь, он сорбирует 90–95% Sc(III) агрегатами размером около 270 нм. Важно отметить, что размер агрегатов после введения может измениться ввиду присутствия в крови солевого и белкового фона, что, как правило, способствует агрегированию НА. Отсутствие ярко выраженной корреляции между размером агрегатов НА и степенью сорбции Sc(III) для изученных НА позволяет предположить, что даже в случае изменения размеров агрегатов после введения в кровь изотопы Sc(III) останутся сорбированными на НА, но при увеличении размеров до 600 нм и более EPR-эффект не будет проявляться. В то же время агрегаты ок-СТР представляются перспективными для прямого введения терапевтического изотопа ^{47}Sc , сорбированного на них, в пораженный орган, так как ок-СТР количественно сорбирует Sc(III) при pH от 4.0 до 5.6, образуя агрегаты размером от 1500 нм.

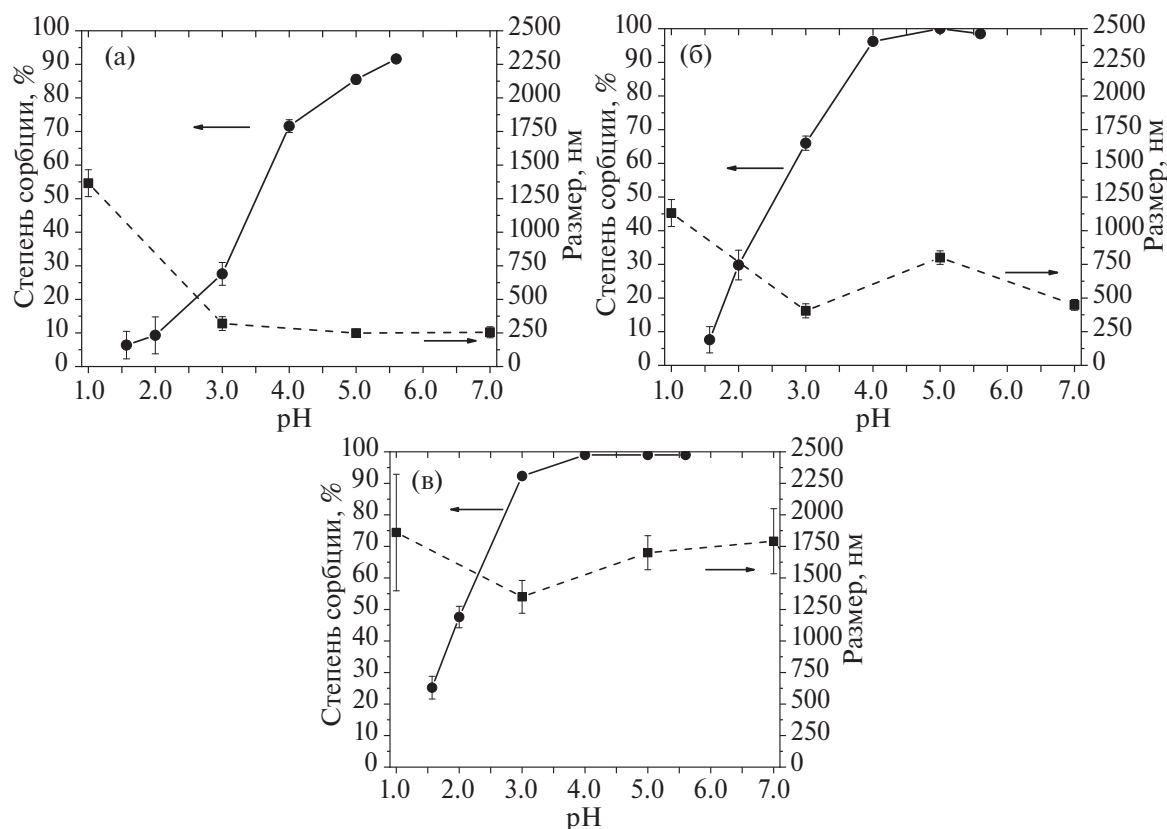


Рис. 3. Сопоставление степени сорбции Sc(III), полученной в настоящей работе, с размерами агрегатов TAN (а), STP (б) и ок-СТР (в) [20].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-13-00449, <https://rscf.ru/project/21-13-00449/>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Phua V.J.X., Yang C.-T., Xia B., Yan S.X., Liu J., Aw S.E. *et al.* // *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12. N 4. Article 582.
2. Islam W., Niidome T., Sawa T. // *JPM*. 2022. Vol. 12. N 12. Article 1964.
3. Peltek O.O., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S. // *J Nanobiotechnol*. 2019. Vol. 17. N. 1. P. 90.
4. Xu J., Chow E.K.-H. // *SLAS Technol*. 2023. Vol. 28. N. 4. P. 214–222.
5. Turcheniuk K., Mochalin V.N. // *Nanotechnology*. 2017. Vol. 28. N 25. Article 252001.
6. Ali M.S., Metwally A.A., Fahmy R.H., Osman R. // *Carbohydr. Polym*. 2020. Vol. 245. Article 116528.
7. Cui J., Zhao W., Wu J., Zhang D., Liu L., Qiao H. *et al.* // *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. 2023. Vol. 88. Article 104984.
8. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Яковлев Р.Ю., Винокуров С.Е., Калмыков С.Н., Мясоедов Б.Ф. // *Радиохимия*. 2020. Т. 62. № 5. С. 394–399.
9. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Бабеня Ю.С., Иванова М.К., Винокуров С.Е., Мясоедов Б.Ф. // *Вопр. радиац. безопасности*. 2020. Т. 3. С. 73–83.
10. Казаков А.Г., Гаращенко Б.Л., Яковлев Р.Ю., Винокуров С.Е., Мясоедов Б.Ф. // *Радиохимия*. 2020. Т. 62. № 6. С. 519–525.
11. Babenya J.S., Kazakov A.G., Ekatoва T.Y., Yakovlev R.Y. // *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2021. Vol. 329. N 2. P. 1027–1031.
12. Winter G., Eberhardt N., Löffler J., Raabe M., Alam M.N.A., Hao L. *et al.* // *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12. N 24. Article 4471.
13. Müller C., Domnanich K.A., Umbricht C.A., van der Meulen N.P. // *Br. J. Radiol*. 2018. Vol. 91. Article 20180074.
14. Blower P.J. // *Dalton Trans*. 2015. Vol. 44. P. 4819–4844.
15. Müller C., Bunka M., Haller S., Köster U., Groehn V., Bernhardt P. *et al.* // *J. Nucl. Med*. 2014. Vol. 55. P. 1658–1664.
16. Kazakov A.G., Babenya J.S., Ekatoва T.Y., Vinokurov S. E., Myasoedov B.F. // *Advances in Geochemistry, Analytical Chemistry and Planetary Sciences*. 2023. P. 595–601.
17. Yakovlev R.Y., Dogadkin N.N., Kulakova I.I., Lisichkin G.V., Leonidov N.B., Kolotov V.P. // *Diam. Relat. Mater*. 2015. Vol. 55. P. 77–86.
18. Karpukhin A.V., Avkhacheva N.V., Yakovlev R.Y., Kulakova I.I., Yashin V.A., Lisichkin G.V., Safronova V.G. // *Cell. Biol. Int*. 2011. Vol. 35. N 7. P. 727–733.
19. Dolmatov V.Y., Rudenko D.V., Burkat G.K., Aleksandrova A.S., Vul' A.Yu., Aleksenskii A.E. *et al.* // *J. Superhard Mater*. 2019. Vol. 41. N 3. P. 169–177.
20. Казаков А.Г., Бабеня Ю.С., Екатова Т.Ю., Винокуров С.Е., Хворостинин Е.Ю., Ушаков И.А., Зукав В.В., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Садкин В.Л., Рогов А.С., Мясоедов Б.Ф. // *Радиохимия*. 2024. Т. 66. № 2. С. ??? (рег. номер 10138.)
21. Verweij W. // *CHEAQS Next Ver. 0.2.1.10*. <https://www.cheaqs.eu/>
22. Buchatskaya Y., Romanchuk A., Yakovlev R., Shiryaev A., Kulakova I., Kalmykov S. // *Radiochim. Acta*. 2015. Vol. 103. N 3. P. 205–211.
23. Zhukov A.N., Shvidchenko A.V., Yudina E.B. // *Colloid J*. 2020. Vol. 82. N 4. P. 369–375.
24. Shvidchenko A.V., Zhukov A.N., Dideikin A.T., Baidakova M.V., Shestakov M.S., Shnitov V.V., Vul' A.Y. // *Colloid J*. 2016. Vol. 78. N 2. P. 235–241.
25. Inagaki M., Sekimoto S., Tanaka W., Tadokoro T., Ueno Y., Kani Y., Tsutomu O. // *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2019. Vol. 322. P. 1703–1709.

PREPARATION OF NANODIAMOND CONJUGATES WITH SCANDIUM ISOTOPES FOR USE IN NUCLEAR MEDICINE

A. G. Kazakov^{a, *}, T. Y. Ekatova^a, S. E. Vinokurov^a, E. Y. Khvorostinin^a, I. A. Ushakov^b, V. V. Zukau^b, E. S. Stasyuk^b, E. A. Nesterov^b, V. L. Sadkin^b, A. S. Rogov^b, B.F. Myasoedov^{a, c}

^a*Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

^b*National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, 634050 Russia*

^c*Interdepartmental Center for Analytical Research in Physics, Chemistry and Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia*

*e-mail: adeptak92@mail.ru

Received December 9, 2023; revised February 1, 2024; accepted February 7, 2024

In this work, we studied the sorption of scandium, whose isotopes ^{44}Sc and ^{47}Sc are studied for diagnostics and therapy in nuclear medicine, by aggregates of commercial (TAN, STP) and oxidized ND nanodiamonds (ox-STP) from aqueous solutions. The sorption capacity of the studied NDs for scandium was determined; it was shown that 100 μg of NDs is sufficient for the sorption of 1 GBq of ^{47}Sc , which is equivalent to the activity of isotopes used in therapy. It has been shown that the supposed mechanism for the binding of Sc(III) to ND aggregates is chemisorption, and the chemical composition of the ND surface affects the sorption efficiency to a greater extent than the forms of scandium in solution. The obtained data on Sc(III) sorption are compared with the sizes of ND aggregates; it is shown that sorption under experimental conditions does not depend on the size of the aggregates. Optimal carriers of the ^{47}Sc isotope have been found for further studies of radiopharmaceuticals based on it – TAN and ox-STP.

Keywords: scandium isotopes, nanodiamonds, ^{47}Sc , sorption, nuclear medicine, aggregate sizes.