# Краткие сообщения

УДК 546.47+615.017+54-02+547.7+57.085.23

## Модифицированный гидроксиапатит как носитель для <sup>69m</sup>Zn

М. А. Орлова,<sup>а,б</sup>\* А. В. Северин,<sup>а</sup> Е. С. Шаламова,<sup>а</sup> И. А. Иванов,<sup>а</sup> С. С. Белышев,<sup>в</sup> Т. П. Трофимова<sup>а,г</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,

Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3. E-mail: orlova.radiochem@mail.ru

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,

Российская Федерация, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>в</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,

Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д. В. Скобельцина,

Российская Федерация, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2

<sup>г</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,

Российская Федерация, 142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1

Сорбция ионов цинка и радионуклида <sup>69m</sup>Zn на гидроксиапатите, модифицированном ионами цинка (ГАП-Zn), протекает значительно быстрее, чем на немодифицированном ГАП. Механизм сорбции описывается моделью псевдовторого порядка и является, вероятно, обменным, о чем свидетельствует выход ионов кальция в маточный раствор в ходе процесса. Сорбированный <sup>69m</sup>Zn вступает в медленный обратный изотопный обмен с раствором, содержащим нерадиоактивные ионы цинка.

Ключевые слова: гидроксиапатит, модификация ионами цинка, обратный изотопный обмен, радионуклид <sup>69m</sup>Zn.

Вопрос доставки радионуклидов в организм ключевой для медицинского применения радиофармпрепаратов. Гидроксиапатит (ГАП), который широко применяется в качестве имплантатов и является биосовместимым и биодеградируемым компонентом, привлекает внимание исследователей<sup>1</sup>. Известны<sup>2–6</sup> параметры сорбции ионов цинка на ГАП в разных условиях проведения эксперимента. Однако покольку радионуклиды используют, как правило, без носителя, представляет интерес процесс сорбции потенциального диагностического радионуклида <sup>69m</sup>Zn на ГАП, предварительно модифицированном ионами цинка (ГАП-Zn). Можно было предположить, что такой материал будет быстрее сорбировать целевой радионуклид и это явится важным преимуществом при работе с короткоживущими изотопами. Кроме того, если скорость дополнительного ионного обмена окажется сопоставимой или даже выше скорости сорбции, повысится и степень мечения. При сорбции на ГАП-<sup>69m</sup>Zn существенное значение могут иметь процессы десорбции, а также обратного изотопного обмена.

Цель настоящей работы — выявление параметров, характеризующих процессы сорбции—десорбции радионуклида <sup>69m</sup>Zn, и выяснение роли прямого и обратного изотопного обмена в его связывании и удержании.

#### Экспериментальная часть

Радионуклид <sup>69m</sup>Zn получали на микротроне по реакции <sup>71</sup>Ga( $\gamma$ ,np)<sup>69m</sup>Zn с энергией электронов 55 МэВ. Растворение мишени и выделение радионуклида проводили по методике, описанной нами ранее<sup>7</sup>, с использованием двукратной жидкостной экстракции метилизобутилкетоном. Разделение контролировали гамма-спектрометрически («Canberra GC 3020», США) по линии 438 кэВ. Полученная удельная активность конечного водного раствора (pH 6.8) составляла  $34.2\pm1.7$  кБк·мл<sup>-1</sup>, радионуклидная чистота — 96.9%, активность <sup>65</sup>Zn была несущественной.

Сорбция <sup>69m</sup>Zn на ГАП-Zn. Раствор <sup>69m</sup>ZnCl<sub>2</sub> (без носителя) объемом 0.3 мл в 5 мл дистиллированной воды добавляли к 10.7 мл раствора нитрата цинка (C = 0.83 г Zn· $n^{-1}$ ). Удельная активность раствора составляла  $933\pm9$  Бк·м $n^{-1}$  (на момент получения раствора). Затем 0.9 мл полученного раствора добавляли к 0.3 мл суспензии ГАП-Zn (сорбент синтезировали по методике, описанной ранее<sup>4</sup>), перемешивали на шейкере («Sky Line», «Shaker S-3L», 170 об.·мир<sup>-1</sup>) и через определенные промежутки времени разделяли фазы на центрифуте («Eppendorf», «Centrifuge 5418», 4 мин, 10000 g). Отбирали по 1.1 мл остаточного раствора и измеряли активность этого раствора и сорбента на  $\gamma$ -спектрометре. Во всех экспериментах проводили перерасчет активности радионуклида с учетом периода полураспада.

Десорбция Zn<sup>69m</sup> с ГАП-Zn в физиологический раствор. К 0.1 мл водного раствора 69mZn без носителя добавляли 2.4 мл раствора нитрата цинка (0.83 г Z<br/>п $\cdot\,\pi^{-1})$ и 5 мл дистиллированной воды. Концентрация полученного раствора  $^{69m}$ Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> составляла 0.277 г Zn · л<sup>-1</sup>, удельная активность на момент приготовления — 455±25 Бк · мл<sup>-1</sup>. Предварительно проводили сорбцию <sup>69m</sup>Zn на ГАП-Zn. Для этого к 0.3 мл суспензии ГАП-Zn добавляли 0.45 мл полученного ранее раствора <sup>69m</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и 0.45 мл воды и ставили на шейкер. Через 25 мин разделяли фазы центрифугированием (4 мин, 10000 g), отбирали по 1.1 мл остаточного раствора, а к сорбенту добавляли 1.1 мл физиологического раствора. Систему ресуспендировали, ставили на шейкер, и через определенные промежутки времени разделяли фазы аналогично описанному выше. Отбирали по 1.1 мл остаточного раствора и измеряли активность сорбента и остаточного раствора на у-спектрометре.

Обратный изотопный обмен <sup>69m</sup>Zn с ГАП-Zn в раствор нитрата цинка. Предварительно проводили сорбцию, как описано выше. После окончания разделения фаз (см. предыдущий раздел) отбирали по 1.1 мл остаточного раствора и к сорбенту добавляли 1.1 мл полученного ранее раствора нитрата цинка. Систему ресуспендировали, перемешивали на шейкере и через определенные промежутки времени разделяли фазы. Отбирали по 1.1 мл остаточного раствора и измеряли активность сорбента и остаточного раствора на γ-спектрометре, учитывая период полураспада.

Сорбция неактивных ионов цинка на ГАП-Zn. Для сравнения характеристик процессов сорбции активного и неактивного цинка на ГАП-Zn и выявления роли изотопного обмена был проведен эксперимент по сорбции неактивного цинка в виде раствора нитрата цинка на ГАП-Zn.

Кинетика сорбции ионов цинка на ГАП-Zn. В пробирках к 1 мл водного раствора нитрата цинка с C = 0.83 г Zn ·  $\pi^{-1}$  добавляли 0.5 мл суспензии ГАП-Zn и 2.5 мл дистиллиро-

ванной воды. Пробирки помещали на шейкер, после завершения перемешивания разделяли фазы с помощью центрифугирования. Остаточный раствор отделяли от осадка, конечную концентрацию ионов цинка определяли спектрофотометрически, используя калибровочный график.

Кинетика выхода ионов кальция при сорбции ионов цинка на ГАП-Zn. Для изучения механизма связывания цинка с ГАП-Zn находили количество кальция, вышедшего в остаточные растворы при сорбции ионов цинка на ГАП-Zn. Содержание кальция в водных растворах определяли с помощью аналитического набора «Кальций-КФК» («Агат», Россия) по инструкции, рекомендованной производителем. Фотометрирование растворов проводили на спектрофотометре «Shimadzu UV-1280» (Япония) при длине волны 575 нм.

#### Обсуждение полученных результатов

Кинетические кривые сорбции цинка на ГАП-Zn в присутствии и в отсутствие радиоактивной метки приведены на рисунке 1. С учетом погрешности измерения можно предположить, что все экспериментальные данные ложатся на одну кривую. Видно, что сорбция  $^{69m}$ Zn из раствора нитрата цинка на ГАП-Zn протекает очень быстро и менее чем за 20 мин выходит на плато. Для удобства последующего сравнения как в случае сорбции радионуклида с носителем, так и в случае сорбции нерадиоактивного цинка использовали величину «степени сорбции» ( $\alpha$  (%)), которую рассчитывали по следующим формулам: — для нерадиоактивного цинка:

-

 $\alpha = (C_{Zn}^{\text{in}} - C_{Zn}^{\text{r}})/C_{Zn}^{\text{in}} \cdot 100\%;$ 

— для радионуклида с носителем

$$\alpha = (A^{\rm in} - A^{\rm r})/A^{\rm in} \cdot 100\%,$$

где индексы «in» и «г» означают «введенный» и «остаточный» соответственно.

Эксперименты по десорбции <sup>69m</sup>Zn с ГАП-Zn в физиологический раствор показали, что за 1 сутки десорбируется не более 5—6%. При периоде полураспада <sup>69m</sup>Zn 13.8 ч такое значение десорбции не приведет к дополнительной дозовой нагрузке на организм.



**Рис. 1.** Кинетика сорбции цинка на ГАП-Zn в присутствии (белые квадраты) и в отсутствие (черные ромбы) радиоактивной метки (<sup>69m</sup>Zn); α — степень сорбции.



**Рис. 2.** Обратный изотопный обмен <sup>69m</sup>Zn с ГАП-Zn в раствор нитрата цинка с C = 0.83 г Zn ·  $\pi^{-1}$ ; Y — выход изотопа (% от введенного).

При исследовании выхода  $^{69m}$ Zn с сорбента ГАП-Zn в раствор нитрата цинка установлено, что возможно протекание процесса обратного изотопного обмена (рис. 2). За 1 сутки происходит выход 18—20%  $^{69m}$ Zn с сорбента в маточный раствор. Оценена величина степени обратного изотопного обмена (*F*), которая за 1 сутки достигла величины 20—25%.

Для сравнения охарактеризована сорбция неактивного цинка на ГАП-Zn (см. рис. 1), которая также протекает быстро и выходит на плато (32.2 мг Zn  $\cdot$  (г ГАП-Zn)<sup>-1</sup>) менее чем за 20 мин.

Параметры, полученные при обработке этой кинетической кривой с помощью моделей псевдопервого и псевдовторого порядка, представлены в таблице 1. При этом уравнение псевдопервого порядка применимо для описания адсорбции только в тех случаях, когда скорость всего процесса лимитируется скоростью диффузии адсорбата из раствора к границе раздела фаз. Очевидно, что кинетика сорбции ионов цинка на ГАП-Zn лучше описывается моделью псевдовторого порядка. Эта модель предполагает наличие «второго компонента», т.е. она включает взаимодействие с активным центром сорбента, например, ионный обмен. Соответствие полученных данных модели псевдовторого порядка подтверждает обменный механизм сорбции цинка на ГАП-Zn, который включает замещение кальция на цинк в структуре или на поверхности сорбента.

Кинетическая кривая выхода кальция из сорбента в маточные растворы при сорбции цинка на ГАП-Zn представлена на рисунке 3. Наблюдается очень быстрое увеличение концентрации кальция в маточном растворе в начале сорбции с последующим падением, что может объясняться обратной сорбцией ионов кальция на ГАП-Zn по другому механизму.



**Рис. 3.** Кинетика выхода кальция в маточные растворы при сорбции цинка на ГАП-Zn; M(Ca) — количество кальция, вышедшего в раствор.

Сравнение кривых, описывающих кинетику сорбции ионов цинка на ГАП-Zn в присутствии <sup>69m</sup>Zn и без него, показало, что они практически совпадают (см. рис. 1) и дополнительного вклада в мечение препарата за счет изотопного обмена не наблюдается (или он несущественный). Вероятно, это связано с быстротой сорбции на ГАП-Zn (~20 мин) по сравнению с процессом сорбции на ГАП (~90 мин)<sup>2,5</sup> и медленным протеканием изотопного обмена.

Таким образом, установлено, что модифицированный ГАП-Zn, как и обычный ГАП, практически необратимо сорбирует ионы цинка из раствора. Однако скорость этого процесса в нашем случае существенно выше, что очень важно для связывания короткоживущего <sup>69m</sup>Zn. При этом скорость изотопного обмена гораздо ниже скорости сорбции, в результате чего введение дополнительной метки в данном случае не происходит. Механизм сорбции в основном ионообменный — обмен с кальцием, а кинетика хорошо описывается моделью псевдовторого порядка. При использовании такого сорбента, как носитель радионуклида <sup>69m</sup>Zn, потерь за счет десорбции последнего практически не происходит. Однако возможен вывод радионуклида в среду, содержащую ионы нерадиоактивного цинка, за счет обратного изотопного обмена, хотя его скорость невелика. Можно сделать вывод, что ГАП-Zn представляет собой перспективный носитель короткоживущего радионуклида <sup>69m</sup>Zn, поскольку он способен связывать радионуклид с сорбентом быстрее, чем обычный ГАП, а потери изотопа при десорбции или изотопном обмене минимальны, что важно для любого радиофармпрепарата.

Таблица 1. Кинетические характеристики сорбции цинка (в виде раствора нитрата цинка) на ГАП-Zn, полученные при описании сорбции моделями псевдопервого и псевдовторого порядка

Порядок	k	$\Gamma_{\rm e}/$ мг Zn · (г ГАП-Zn) <sup>-1</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup>
1	1.17 · 10 <sup>-2</sup> мин <sup>-1</sup>	32.2	0.8023
2	0.42 г ГАП-Zn · (мг Zn) <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	32.3	1.0000

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-08-00055).

Настоящая статья не содержит описания исследований с использованием в качестве объектов животных или людей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

### Список литературы

- 1. T. Kokubo, H.-M. Kim, M. Kawashita, *Biomaterials*, 2003, 24, 2161.
- D. Predoi, S. L. Iconaru, A. Deniaud, M. Chevallet, I. Michaud-Soret, N. Buton, A. M. Prodan, *Materials*, 2017, 10, 229.
- 3. A. A. Gutsalova, D. A. Federishin, D. M. Lytkina, I. A. Kursina, *Mendeleev Commun.*, 2021, **31**, 382.
- 4. А. В. Северин, М. А. Орлова, Е. С. Шаламова, Т. П. Трофимова, И. А. Иванов, Изв. АН. Сер. хим., 2017, 9 [A. V. Severin, M. A. Orlova, E. S. Shalamova, T. P.

Trofimova, I. A. Ivanov, *Russ. Chem. Bull.* (*Int. Ed.*), 2017, **66**, 9]; DOI: 10.1007/s11172-017-1692-0.

- Т. П. Трофимова, М. А. Орлова, А. В. Северин, Е. С. Шаламова, А. Н. Прошин, А. П. Орлов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2018, 774 [Т. Р. Trofimova, М. А. Orlova, А. V. Severin, E. S. Shalamova, A. N. Proshin, A. P. Orlov, *Russ. Chem. Bull.* (*Int. Ed.*), 2018, 67, 768]; DOI: 10.1007/s11172-018-2135-2.
- 6. Е. С. Шаламова, А. В. Северин, Т. П. Трофимова, С. С. Белышев, М. А. Орлова, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2021, № 10 [Е. S. Shalamova, A. V. Severin, T. P. Trofimova, S. S. Belyshev, M. A. Orlova, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2021, **70**, No. 10].
- M. A. Orlova, T. P. Trofimova, R. A. Aliev, A. P. Orlov, S. V. Nikulin, A. N. Proshin, S. N. Kalmykov, *J. Radioanal. Nuclear Chem.*, 2017, **311**, 1177.

Поступило в редакцию 9 июня 2021; после доработки — 2 июля 2021; принято к публикации 15 июля 2021