

Динамика сорбции-десорбции терапевтического α -эмиттера ^{223}Ra на гранулированном гидроксиапатите

© А. В. Северин^{*а}, А. Н. Васильев^{а,б}, А. В. Гопин^а, И. Э. Власова^а, Е. В. Черных^а

^а Химический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3; * e-mail: severin@radio.chem.msu.ru

^б Институт ядерных исследований РАН, 108840, Москва, Троицк, ул. Физическая, д. 27

Получена 06.06.2018, после доработки 26.11.2018, принята к публикации 27.11.2018 УДК 539.163; 544.034.54

Методом α -трековой радиографии исследована динамика распределения ^{223}Ra в объеме сферических частиц гидроксиапатита (ГАП) в процессе его сорбции на частицы сорбента из водных растворов и десорбции. Подобрано оптимальное время контакта препарата с детектором (экспозиция) и предложена методика приготовления экспериментальных образцов. С учетом плотности материала пористого сорбента оценены пробеги испускаемых ^{223}Ra и его дочерними продуктами α -частиц и ядер отдачи. Усредненный эффективный пробег α -частицы в материале ГАП составил ~ 35 мкм. На основании полученных параметров разработана математическая модель диффузии Ra в глубь пористого сорбента с учетом его сорбции. Оценен эффективный коэффициент диффузии, равный $\sim 3 \cdot 10^{-5}$ см²/с. Показана связь между размерами частиц сорбента, временем сорбции на него радионуклида и создаваемой этой частицей поглощенной дозой в биологической ткани.

Ключевые слова: ядерная медицина, радий, гидроксиапатит, α -трековая радиография.

DOI: 10.1134/S0033831119030079

Развитие ядерной медицины связано как с созданием новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе перспективных диагностических и терапевтических радионуклидов, так и с совершенствованием методов доставки и функционирования РФЛП в живом организме. Для разработки РФЛП необходимы подходящие с точки зрения ядерно-физических и химических характеристик α - и β -эмиттеры, а также их носители. Все чаще в качестве носителей предлагаются неорганические нано- и микрочастицы [1]. Среди таких частиц гидроксиапатит (ГАП, неорганический матрикс костной ткани) представляется одним из наиболее многообещающих, поскольку является биосовместимым, биорезобируемым и часто биоактивным препаратом, давно и успешно применяемым в медицинской практике [2], в том числе он предлагается и как носитель радионуклидов для ядерной медицины [3–5]. ГАП часто используют в качестве модельной системы при исследовании РФЛП для диагностики или лечения заболеваний скелета, а также в радиосинонэктомии – методе лечения хронических воспалительных заболеваниях суставов, когда радиоактивные золи и суспензии вводятся непосредственно в сустав. В качестве терапевтического α -эмиттера перспективным является использование ^{223}Ra , препарат Xofigo[®] (Baycr) на основе которого уже используется для терапии онкологических заболеваний [6, 7]. Это первый и на данный момент единственный РФЛП на основе α -эмиттера, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, USFDA). Xofigo представляет собой раствор RaCl_2 , его действие основано на подобию биохимического поведения ионов

Ca и Ra, а область применения ограничивается костными метастазами различных типов рака.

Проводится направленный поиск альтернативного способа доставки и удерживания радионуклида в месте проведения терапии: инкорпорирование радия в липосомы [8, 9], нано- и микрочастицы наноцеолитов [10, 11], фосфата лантана [12], карбоната кальция [13].

Идея совмещения Ra и гидроксиапатита не является оригинальной [14–16]. Авторами работы [15] и в нашей работе [16] исследованы закономерности сорбции Ra на ГАП, в том числе сделаны попытки ввести ^{223}Ra во время синтеза самого ГАП. В работе [16] нами были определены оптимальные условия для проведения мечения с выходом 98%: соотношение жидкой и твердой фаз, время контакта, pH раствора. Установлено, что в результате отжига меченых частиц ГАП вымывание ^{223}Ra in vitro не превышает 5%. При создании РФЛП важно не только знать интегральные значения сорбции–десорбции радионуклида с носителя, но и детально изучить динамику распределения Ra в объеме пористого сорбента при сорбции и десорбции. Это необходимо для расчета получаемой организмом поглощенной дозы и соответственно необходимой активности радионуклида, вводимого для терапевтических целей. Одним из наиболее информативных методов, который может помочь решить данную задачу, является метод α -трековой радиографии.

α -Трековая радиография основана на способности диэлектриков регистрировать следы заряженных частиц, включая α -частицы, с пространственным разрешением [17]. α -Трековая радиография позволяет установить число α -частиц, испущенных исследуемым источником в плоскость трекового детектора, просле-

дить направление трека α -частицы и оценить ее энергию [18]. Для получения наиболее информативного изображения треков α -частиц используется поликарбонатный α -трековый детектор типа CR-39, обладающий лучшими характеристиками по пространственному разрешению и по разрешению по энергии [19, 20]. Принципиальная возможность использования данного метода для препаратов ГАП- ^{223}Ra была также продемонстрирована нами ранее [16].

Таким образом, целью данного исследования являлась визуализация динамики проникновения радионуклида ^{223}Ra вглубь пористых гранул ГАП и его перераспределения в процессах сорбции-десорбции, а также оценка эффективного коэффициента диффузии ^{223}Ra и продуктов его распада, пробега α -частиц, образующихся в цепочке распада ^{223}Ra в различных материалах, для дальнейшего расчета мощности поглощенной дозы, создаваемой вблизи микрочастицы ГАП.

Экспериментальная часть

Радионуклид ^{223}Ra получали путем облучения мишени из природного Th протонами средних энергий (120–90 МэВ) в Институте ядерных исследований РАН (г. Троицк), выделяли и очищали в виде солянокислого раствора по известной методике [21]. Непосредственно перед экспериментом по сорбции раствор нейтрализовали раствором 0.1 моль/л NaOH до pH ~ 5–7.

Активность проб раствора определяли на γ -спектрометре с полупроводниковым γ -детектором из сверхчистого германия GR3818 (Canberra, США). γ -Спектры обрабатывали с помощью программного обеспечения Genie 2000 (Canberra). Активность ^{223}Ra рассчитывали по пику с энергией 154 кэВ [22].

Наночастицы ГАП получали в соответствии с методикой, описанной ранее в нашей работе [23]. В типичном эксперименте раствор 3.1 моль/л H_3PO_4 вводили с контролируемой скоростью в термостатируемый реактор (298 К), заполненный перемешиваемой суспензией 16 мг/мл $\text{Ca}(\text{OH})_2$ до pH 6.5–7.0. Концентрации реагентов выбирали так, чтобы получить 5%-ную суспензию продукта. После окончания добавления кислоты реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч.

Гранулированный гидроксипатит получали в результате механостимулированного морфологического отбора при кипячении суспензии ГАП по нашей методике, подробно описанной в работе [24]. Морфологию полученных сферических частиц ГАП характеризовали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, прибор CamScan, Япония, разрешение 5 нм). Удельную свободную поверхность сухих препаратов определяли методом ртутной порометрии на приборе Porosimeter 2000 (Германия).

Оптимальные условия проведения сорбционных экспериментов (pH, соотношение массы сорбента и объема раствора) были предварительно определены в предыдущей работе [16]. Образцы сорбента получали путем предварительного отбора сферических гранул ГАП одинакового размера (диаметр сфер 900–1000 мкм). Навеску сорбента (~10 мг, или 19 сферических гранул) помещали в пластиковую пробирку Эппендорфа объемом 1.5 мл, после этого смачивали сорбент дистиллированной водой и перемешивали в течение 1 сут для удаления воздуха из внутреннего свободного объема пор. После этого вносили в пробирки по 1 мл активного раствора Ra (100 мкл раствора $^{223}\text{RaCl}_2$ и 900 мкл H_2O) с удельной радиоактивностью около 10 кБк/мл. Пробирки встряхивали в течение необходимого времени на вортексе REAXtop (Heidolf, Германия). Время сорбции составляло 1, 5, 15, 30, 60, 180 и 1440 мин. Затем фазы разделяли центрифугированием (центрифуга Allegra 64R, Beckman Coulter, США) и порцию раствора (0.75 мл) измеряли на γ -спектрометре. По разнице удельных активностей рассчитывали долю радионуклида, ушедшего в твердую фазу, и строили кинетическую кривую сорбции. Оставшиеся гранулы отделяли от раствора сорбата, промывали 2 раза этанолом и высушивали в пробирке Эппендорфа или на фильтровальной бумаге на воздухе. После этого разрезали гранулы (по 10 сферических частиц на 1 точку по времени) пополам с помощью специального микротомы и половинки помещали на плоскую подложку на двусторонний скотч сколом или округлой поверхностью гранулы вверх.

Трековую радиографию проводили на детекторе, представляющем собой специальную полимерную подложку из полиаллилдигликолькарбоната CR-39 (TASTRAK[®], Великобритания). Детектор помещали сверху на образцы и выдерживали в течение времени экспонирования, которое подбирали опытным путем. Затем детектор промывали дистиллированной водой и протравливали в растворе 6.25 моль/л NaOH в течение 4 ч при 80°C, снова промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе. Для получения изображения ямок травления треков α -частиц использовали оптический микроскоп Olympus BX-51 с цифровой камерой E-330. Полученные фотографии анализировали с помощью программы ImageScore M. При подсчете числа распадов на определенном расстоянии от центра гранулы учитывали только те треки, которые были направлены перпендикулярно плоскости пластины детектора (в проекции на плоскость детектора они образуют правильные окружности).

Эксперименты по десорбции Ra проводили аналогичным образом, при этом в пробирки Эппендорфа добавляли по 19 сфер ГАП (10 мг), 150 мкл раствора $^{223}\text{RaCl}_2$ и 850 мкл H_2O , сорбцию проводили в

течение 24 ч. После этого удаляли раствор и выщелачивали Ra 1 мл 0,9%-ного раствора NaCl. Дальнейшая методика работы была аналогична методике проведения сорбционных экспериментов, описанных выше.

Все опыты проводили при $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Результаты и обсуждение

Используемые в работе гранулы ГАП представляют собой частицы сферической формы с достаточно плотной и однородной внутренней текстурой (рис. 1). В работе использовали частицы с диаметром 900–1000 мкм, который нам представляется оптимальным для проведения автордиографической визуализации сорбции радия. По данным ртутной порометрии частицы имеют свободную удельную поверхность $72 \text{ м}^2/\text{г}$ и пористость около 60%.

Кинетика сорбции ^{223}Ra представлена на рис. 2. Сорбционное равновесие в системе устанавливается за 60–80 мин.

Анализ результатов трековой радиографии образцов ГАП после сорбции ^{223}Ra проводили при различном времени экспонирования детектора – 1 и 24 ч. При времени экспонирования 24 ч плотность треков оказалась слишком велика, многие треки перекрывались. Это обстоятельство очень затрудняет их дальнейший подсчет. В результате было выбрано время экспонирования 1 ч, которое обеспечивает максимально возможное количество различных индивидуальных треков.

В процессе сорбции наблюдается существенное изменение положения и количества α -треков на сколе гранул. Происходит их перераспределение от периферии частицы к ее центру (рис. 3). Полученные данные по десорбции, которая составляла около 20% от введенной активности, показали, что данный процесс происходит равномерно по всей глубине гранулы ГАП.

Основными задачами исследования в данной работе, кроме тестирования автордиографической методики, являлись определение пробега α -частиц ^{223}Ra в материале сорбента, а также оценочный расчет эффективного коэффициента диффузии Ra и продуктов его распада в глубь пористой гранулы ГАП. Кроме того, было оценено влияние времени мечения ГАП на величину создаваемой полученным препаратом эффективной поглощенной дозы.

Для того чтобы определить влияние распределения ^{223}Ra в макросферах ГАП на создаваемую дозу, необходимо рассчитать пробег α -частиц в гидроксипатите. ГАП при стехиометрическом составе $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ имеет кристаллографическую плотность $3.14 \text{ г}/\text{см}^3$, сферы ГАП обладают 60%-ной пористостью. В результате отжига при 900°C пористость

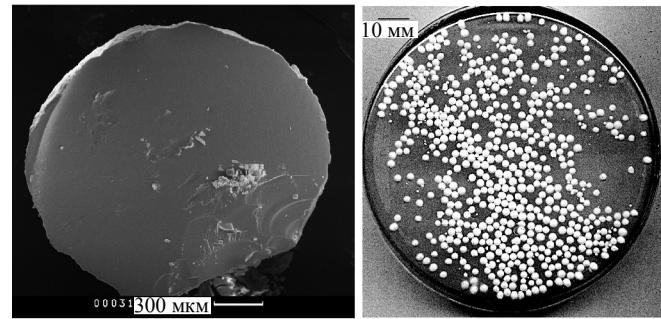


Рис. 1. Гранулы ГАП в СЭМ (а) и оптическом микроскопе (б).

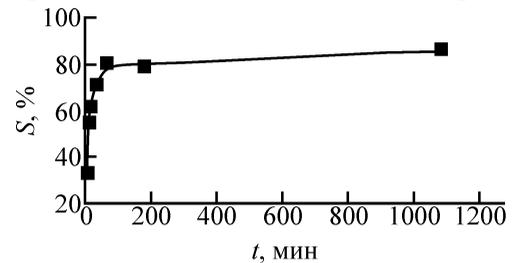


Рис. 2. Кинетика сорбции ^{223}Ra на сферическом ГАП. $m(\text{ГАП}) = 10 \text{ мг}$, $d = 0.5\text{--}2.0 \text{ мм}$, 1 мл раствора, pH 6–7.

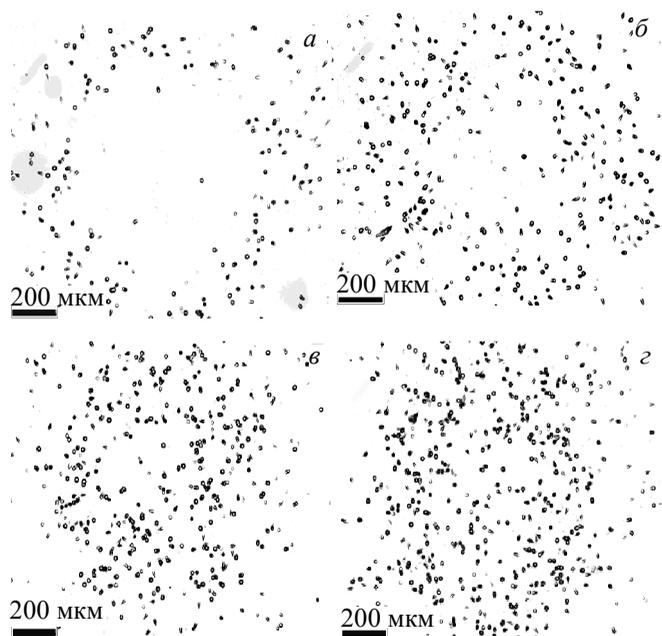


Рис. 3. Диффузия ^{223}Ra в глубь гранул ГАП при различном времени сорбции (время экспонирования 1 ч): а – 5 мин, б – 30 мин, в – 3 ч, г – 24 ч.

уменьшается до 15% и вещество теряет кристаллизационную воду. Предполагаем, что поры распределены равномерно по объему гранулы и заполнены водой. Тогда для определения пробега α -частиц воспользуемся формулами [25]

$$1/R_{\text{HAP+aq}} = 1/R_{\text{HAP}} + 1/R_{\text{aq}}, \quad (1)$$

$$1/R_{\text{HAP}} = \omega_{\text{Ca}}/R_{\text{Ca}} + \omega_{\text{O}}/R_{\text{O}} + \omega_{\text{P}}/R_{\text{P}} + \omega_{\text{H}}/R_{\text{H}}, \quad (2)$$

$$1/R_{\text{aq}} = \omega_{\text{O}}/R_{\text{O}} + \omega_{\text{H}}/R_{\text{H}}, \quad (3)$$

$$R_z = R_{\text{air}}[(0.90 + 0.0275Z) + (0.06 - 0.086Z)\ln(E/4)], \quad (4)$$

$$R_{\text{air}} = 0.381E^{3/2}[-b \pm (b^2 - 4ac)^{1/2}]/(2a), \quad (5)$$

где R_z – пробег α -частиц в среде (отдельных элементах или в сложном веществе: НАР – гидроксиапатит, аq – вода, НАР+аq – ГАП с порами, заполненными водой, air – воздух, мкм); ω_z – относительная доля элемента z в смеси или соединении; E – энергия α -частиц (МэВ); Z – атомный номер элемента z , входящего в состав вещества. Для водорода сумма $0.90 + 0.0275Z$ в выражении (4) заменяется на 0.3. Результаты расчетов пробегов α -частиц для ^{223}Ra и продуктов его распада представлены в табл. 1 (для расчетов использовали данные по энергии всех α -частиц материнского и дочерних радионуклидов и их выходы на распад, представленные в работе [22]).

В случае определения пробега в однородной среде (биологической ткани) применили формулу

$$R_{\text{bio}} = AE^{3/2}/(\rho Z^{2/3}), \quad (6)$$

где A – средняя атомная масса среды (15.7), ρ – плотность среды (1 г/см^3), R_{bio} – пробег (мкм). Максимальный пробег α -частиц составил $R = 83$ мкм (для α -частиц ^{211}Po , $E_\alpha = 7.44$ МэВ) (табл. 1). Для гидроксиапатита средний пробег составил 35 мкм, а после отжига снизился до 26 мкм.

В результате последовательной цепочки α -распада ^{223}Ra испускает 4 α -частицы со средней энергией 6.6 МэВ (табл. 1). При каждом акте распада дочерние ядра приобретают кинетическую энергию отдачи $\sim 100\text{--}145$ кэВ. В случае образования ^{211}Bi и ^{211}Pb вырванные из кристаллической структуры горячие атомы после исчерпания сообщенной им энергии имеют высокую вероятность быть сорбированными носителем [26, 27]. Другой дочерний радионуклид ^{219}Rn сочетает химическую инертность с коротким периодом полураспада (около 4 с), достаточным для того, чтобы значительная часть ^{219}Rn мигрировала от места назначения терапии. С помощью программного обеспечения SRIM-2013 [28] проведен расчет пробега ядер отдачи ^{219}Rn ($E = 103.1$ кэВ) в различных материалах (табл. 2).

Помимо сферических частиц диаметром 900–1000 мкм, которые были выбраны для исследования, также представляется необходимым рассмотреть вариант мечения наночастиц ГАП, когда РФЛП представляет собой радиоактивную суспензию. Принимая во внимание характеристики наночастиц ГАП (длина до 500, ширина до 100, толщина до 0.8–2.4 нм [29]), можно заключить, что в случае их использования в качестве носителя ^{223}Ra до 100% ядер отдачи ^{219}Rn будет выброшено за пределы нанопластинок ГАП. Таким образом, оптимальным с точки зрения ядерно-физических характеристик ^{223}Ra и продуктов его распада носителем являются сфероиды ГАП, способные удержать внутри частиц образующиеся в результате распада горячие атомы.

Таблица 1. Средняя энергия и пробег в воде, биологической ткани и гидроксиапатите α -частиц ^{223}Ra и продуктов его распада [$R_{\text{НАР}(900)}$ – пробег α -частиц в сфероидах гидроксиапатита, отожженных 3 ч при 900°C в муфельной печи; E_α^{cp} – средневзвешенная энергия α -частиц]

Нуклид	$T_{1/2}$	E_α^{cp} , кэВ	R_{aq}	R_{bio}	$R_{\text{НАР}}$	$R_{\text{НАР}(900)}$
			мкм			
^{223}Ra	11.43 сут	5644.6	41	55	28	21
^{219}Rn	3.96 с	6748.7	54	72	37	27
^{215}Po	1.78 мс	7385.4	61	82	42	31
^{211}Bi	2.14 мин	6549.2	51	69	35	26
^{211}Po	0.52 с	7442.4	62	83	42	31
Среднее		6583	52	69	35	26
σ		719	8	11	6	4

Таблица 2. Пробег ядер отдачи ^{219}Rn ($E = 103.1$ кэВ) в различных материалах

Материал	Плотность, г/см^3	Пробег, нм
Вода	1.00	84
ГАП (без пор)	3.14	33
ГАП (60% пор, заполненных водой)	1.86	52
ГАП (900) (15% пор, заполненных водой)	2.82	37
Кортикальная кость	1.92	49

Эффективность сфероидов ГАП в качестве носителей α -эмиттеров будет зависеть от распределения радионуклидов внутри частицы, поскольку часть α -частиц будет задерживаться внутри носителя. Для возможности моделирования такого распределения необходимо помимо количественных характеристик сорбции-десорбции оценить эффективную диффузию Ra и продуктов его распада внутри частицы.

Распределение ^{223}Ra анализировали следующим образом: поперечное сечение сферической гранулы ($r = 450\text{--}550$ мкм) разбивали на кольцевые сектора шириной 100 мкм и подсчитывали количество перпендикулярных треков в каждом из секторов (рис. 4). Предполагая, что таким образом визуализированы треки α -частиц Ra и продуктов его распада, которые вышли на поверхность частицы ГАП с глубины не более 35 мкм, можно перейти к количеству треков в

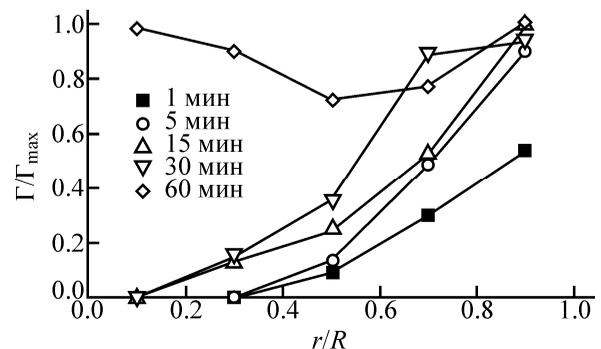


Рис. 4. Экспериментальные профили сорбции активного компонента.

выделяемом объеме сферической частицы и таким образом – к общему количеству треков в данной грануле в каждый момент сорбции. Зная кинетику сорбции, мы можем соотнести число треков в частице с реальной абсолютной и удельной активностью ^{223}Ra . Самая грубая оценка коэффициента диффузии по времени заполнения центра гранулы (30 мин, рис. 3, б) дает величину порядка $10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$. Для более строгого расчета был применен подход, описанный ниже.

Так как аналитическая оценка параметров диффузии активного компонента в радиальной симметрии представляется достаточно сложной, в работе предпринята попытка создания модели его распределения внутри гранулы сорбента. Модель учитывает поступление активного компонента из внешнего раствора в гранулу сорбента, а также его диффузию и сорбцию внутри гранулы.

Для сферической гранулы в случае радиальной симметрии уравнение переноса активного компонента можно записать следующим образом:

$$\partial C/\partial t = D(\partial^2 C/\partial r^2 + 2r^{-1}\partial C/\partial r) - q. \quad (7)$$

Здесь $C(r,t)$ – профиль его концентрации, q – функция, учитывающая расход компонента при сорбции. В данном случае было сделано предположение, что эта функция не зависит от r и t и линейно зависит от C , причем при достижении предельной сорбции расход прекращается. Таким образом, выражение для q будет выглядеть следующим образом:

$$q(C,r,t) = \begin{cases} kC(r,t) & \text{при } \Gamma(r,t) < \Gamma_{\max} \\ 0 & \text{при } \Gamma(r,t) = \Gamma_{\max}. \end{cases} \quad (8)$$

Здесь $\Gamma(r,t)$ – профиль сорбции активного компонента, Γ_{\max} – его предельно достижимая сорбция.

В начальный момент времени в грануле не содержалось ни растворенного, ни сорбированного компонента:

$$C(r,0) = 0, \quad 0 < r < R, \quad (9)$$

$$\Gamma(r,0) = 0, \quad 0 < r < R, \quad (10)$$

где R – радиус гранулы.

Граничное условие при $r \rightarrow 0$ можно записать следующим образом:

$$\partial C/\partial r = 3\partial^2 C/\partial r^2. \quad (11)$$

Концентрация на границе гранулы определяется концентрацией активного компонента во внешнем растворе C_M

$$C(R,t) = C_M(t). \quad (12)$$

Она уменьшается по мере сорбции внутри гранулы

$$C(M,t) = [v_0 - v_C(t) - v_\Gamma(t)]/V_M. \quad (13)$$

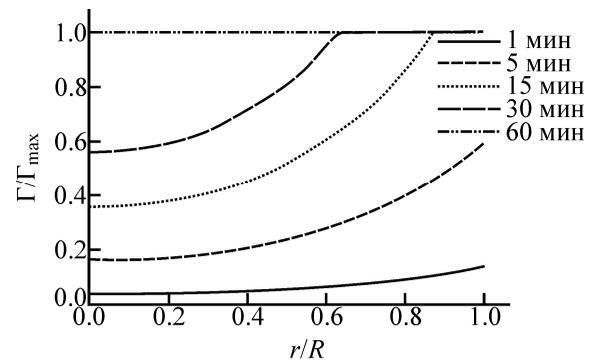


Рис. 5. Профили сорбции активного компонента при $k = 0.2 \text{ Бк}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$ и $D = 5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$.

Здесь v_0 – исходное количество активного компонента во внешнем растворе, v_C и v_Γ – его количество в растворе и в сорбированном виде внутри гранулы, V_M – объем внешнего раствора.

Задача (7) с начальными и граничными условиями (9)–(12) и зависимостями (8), (13) представляет собой нелинейную нестационарную задачу. Ее решение находили численными методами в простейшем одномерном случае. Для этого производные заменяли конечными разностями по схеме Кранка–Николсон и решали получившуюся систему линейных уравнений методом прогонки. В работе была проведена серия вычислительных экспериментов с различными наборами параметров, определяющих скорости диффузии и сорбции.

Из экспериментальных данных видно, что за 60 мин происходит полное заполнение центральной части гранулы (рис. 4). С другой стороны, за меньшее время активный компонент практически не проникает туда. Исходя из этого можно предположить, что в данном случае лимитирующим фактором является диффузия. Это предположение подтверждается данными вычислительного эксперимента. На рис. 5 представлены профили сорбции активного компонента при $k = 0.2 \text{ Бк}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$ и $D = 5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$. В данном случае лимитирующим фактором является сорбция. Это приводит к тому, что активный компонент быстро проникает в весь объем гранулы, а затем происходит лишь увеличение его сорбции.

На рис. 6 представлены профили сорбции активного компонента при $k = 5 \text{ Бк}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$ и $D = 2.5 \cdot 10^{-5}$, $3 \cdot 10^{-5}$ и $3.5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$. Именно сорбированная часть в основном определяет радиоактивность гранулы, что устанавливается из соотношений объема внешнего раствора и гранулы и их радиоактивностей после сорбции. Видно, что при изменении коэффициента диффузии от $2.5 \cdot 10^{-5}$ до $3.5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ происходит изменение заполнения центральной части гранулы ($r/R < 0.2$). Так, при $D = 2.5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ центральная часть практически не содержит активного компонента (рис. 6, а), при $D = 3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ проис-

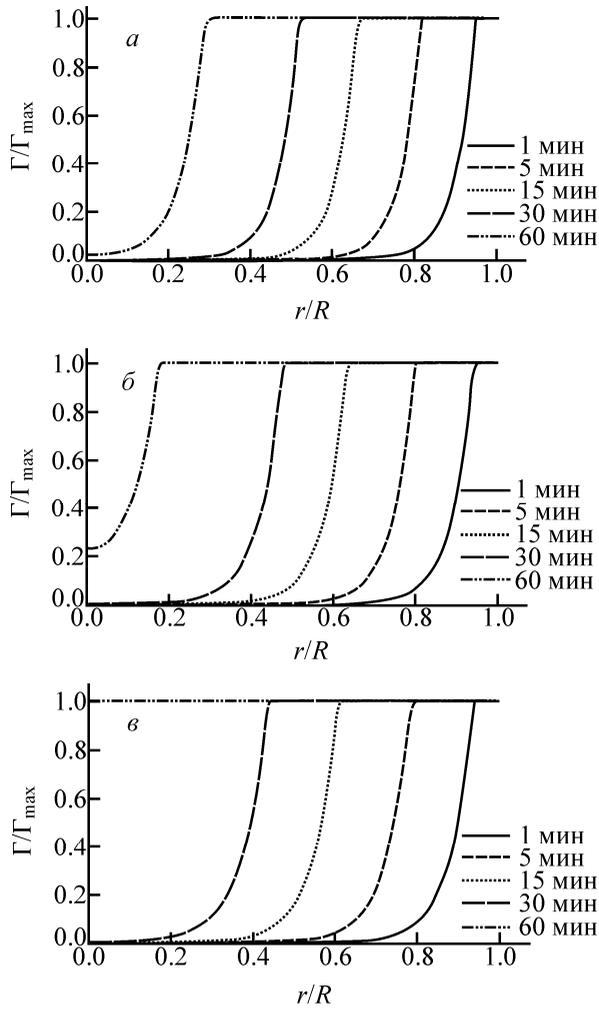


Рис. 6. Профили сорбции активного компонента при $k = 5 \text{ Бк}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$ и $D = 2.5 \cdot 10^{-5}$ (а), $3 \cdot 10^{-5}$ (б) и $3.5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ (в).

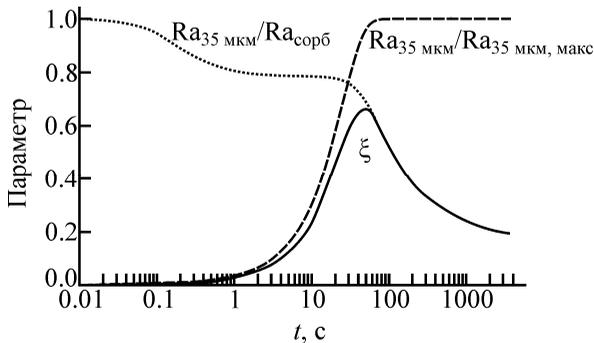


Рис. 7. Зависимость параметров диффузионного и сорбционного компонентов поглощенной дозы, создаваемой в ткани, окружающей гранулу, от времени сорбции и их произведение (ξ).

ходит частичное заполнение (рис. 6, б), а при $D = 3.5 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ – полное заполнение сорбированным активным компонентом (рис. 6, в). Последний вариант и реализуется в эксперименте. Однако следует отметить, что экспериментальные профили сорбции достаточно сильно отличаются от полученных по описанной выше модели. Это может

быть связано со сложной внутренней текстурой гранулы и отклонением ее формы от сферической, что приводит к существенному отклонению решения от полученного в данной работе.

Исходя из вышеизложенного можно предположить, что заполнение гранулы активным компонентом происходит в диффузионном режиме. При этом коэффициент диффузии принимает значение $\sim 3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$.

При известных численном выражении сорбции, размере частиц ГАП, пробеге α -частиц в нем и их распределении внутри сферических частиц можно предположить, какая поглощенная доза будет создаваться данным радионуклидом в живом организме (опухолевых клетках). Для достижения максимальной поглощенной дозы необходимо варьировать размер частиц и время сорбции.

В первом приближении поглощенная доза, создаваемая в ткани, окружающей гранулу, пропорциональна доли радионуклида во внешнем слое гранулы ($\text{Ra}_{35 \text{ мкм}}$), толщина которого не превышает длину пробега α -частиц, от активности во всей грануле ($\text{Ra}_{\text{сорбед}}$) (кривая $\text{Ra}_{35 \text{ мкм}}/\text{Ra}_{\text{сорбед}}$, рис. 7). Очевидно, что с началом сорбции эта доля равна 1, затем по мере диффузии радия в гранулу она стремится к равновесному значению (диффузионный компонент). С другой стороны, поглощенная доза пропорциональна соотношению активности во внешнем слое к максимально достижимой активности во внешнем слое в данных условиях сорбции (кривая $\text{Ra}_{35 \text{ мкм}}/\text{Ra}_{35 \text{ мкм, макс}}$, рис. 7). Это соотношение при условии постоянной удельной активности Ra в растворе стремится к 1 (сорбционный компонент). Произведение диффузионного и сорбционного компонента позволяет определить параметры мечения, соответствующие получению наиболее эффективного с точки зрения передачи излучения ткани препарата (кривая ξ на рис. 7).

Полученную зависимость ξ можно объяснить следующим образом: сначала большинство ионов Ra находится на поверхности ГАП, но сорбция очень мала (менее 10%). Далее происходит параллельное увеличение сорбции радионуклида и создаваемой им в окружающей ткани поглощенной дозы, однако ко времени $t_s = 1 \text{ мин}$ доза, сообщаемая окружающей ткани, падает, так как часть Ra оказывается внутри частицы сорбента и его α -частицы поглощаются материалом гранулы (или теряют большую часть своей энергии) и не способны поражать клетки опухоли.

Таким образом, с помощью метода трековой автордиографии визуализировано распределение ^{223}Ra в сфероидах гидроксипатита в зависимости от времени сорбции. Проведен анализ полученных зависимостей и рассчитан эффективный коэффици-

ент диффузии – $\sim 3 \cdot 10^{-5}$ см²/с. Рассчитаны пробеги α -частиц и ядер отдачи ²¹⁹Rn в материале носителя и на основе полученных значений определено оптимальное время сорбции (1 мин), при котором для получаемого РФЛП наибольшая доля α -частиц передается клеткам опухоли.

Исследование выполнено за счет грантов РФФИ (проекты 16-33-00200 и 18-03-00432) с использованием оборудования Центра коллективного пользования ИЯИ РАН (соглашение с Минобрнауки N 14.621.21.0014, уникальный идентификатор работ RFMEF162117X0014).

Список литературы

- [1] *Hamoudeh M., Kamleh M. A., Diab R., Fessi H.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. Vol. 60, N 12. P. 1329–1346.
- [2] *Bohner M.* // Injury. 2000. Vol. 31. P. 37–47.
- [3] *Chakraborty S., Das T., Sarma H. D. et al.* // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35. P. 589–597.
- [4] *Albernaz M. D. S., Ospina C. A., Rossi A. M., Santos-Oliveira R.* // Art. Cells Nanomed. Biotechnol. 2014. Vol. 42, N 2. P. 88–91.
- [5] *Kothari K., Suresh S., Sarma H. D. et al.* // Appl. Radiat. Isot. 2003. Vol. 58, N 4. P. 463–468.
- [6] *Trewartha D., Carter K.* // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12. P. 823–824.
- [7] *Den R. B., Doyle L. A., Knudsen K. E.* // Can. J. Urol. 2014. Vol. 21. Suppl. 1. P. 70–76.
- [8] *Henriksen G., Schoultz B. W., Michaelsen T. E. et al.* // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. P. 441–449.
- [9] *Jonasdottir T. J., Fisher D. R., Borrebaek J. et al.* // Anticancer Res. 2006. Vol. 26. P. 2841–2848.
- [10] *Piotrowska A., Leszczuk E., Bruchertseifer F. et al.* // J. Nano part. Res. 2013. Vol. 15. P. 2082.
- [11] *Piotrowska A., Meczynska-Wielgosz S., Majkowska-Pilip A. et al.* // Nucl. Med. Biol. 2017. Vol. 47. P. 10–18.
- [12] *Rojas J. V., Woodward J. D., Chen N. et al.* // Nucl. Med. Biol. 2015. Vol. 42. P. 614–620.
- [13] *Westrom S., Malenge M., Jorstad I. S. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2018. Vol. 61. P. 472–486.
- [14] *Larsen R. H., Salberg G.* Patent US 8142758. 2012.
- [15] *Kozempel J., Vlk M., Malkova E. et al.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015. Vol. 304. P. 443–447.
- [16] *Vasiliev A. N., Severin A., Lapshina E. et al.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 311, N 2. P. 1503–1509.
- [17] *Флейшер П. Л., Прайс П. Б., Уокер П. М.* Треки заряженных частиц в твердых телах. М.: Атомиздат, 1981. В 3-х т.
- [18] *Ilic R., Durrani S. A.* // Handbook of Radioactivity Analysis / Ed. M. L'Annunziata. Academic, 2003. 2nd ed. P. 179–237.
- [19] *Dorschel B., Hermsdorf D., Reichelt U. et al.* // Radiat. Meas. 2003. Vol. 37. P. 563–571.
- [20] *Fromm M., Membrey F., El Rahmany A., Chambaude A.* // Nucl. Tracks Radiat. Meas. 1993. Vol. 21. P. 357–365.
- [21] *Vasiliev A. N., Ostapenko V. S., Lapshina E. V. et al.* // Radiochim. Acta. 2016. Vol. 104, N 8. P. 539–547.
- [22] *National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory. USA.* <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2>.
- [23] *Melikhov I. V., Komarov V. F., Severin A. V. et al.* // Dokl. Phys. Chem. 2000. Vol. 373. P. 125–128.
- [24] *Северин А. В., Комаров В. Ф., Божевольнов В. Е., Мелихов И. В.* // ЖНХ. 2005. Т. 50, N 1. С. 76–81.
- [25] *Немец О. Ф., Гофман Ю. Ф.* Справочник по ядерной физике. Киев: Наук. думка, 1975.
- [26] *Akkaya R.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2012. Vol. 292, N 2. P. 771–775.
- [27] *Morsy R.* // Arab. J. Sci. Eng. 2016. Vol. 41, N 6. P. 2185–2191.
- [28] *Ziegler J. F.* SRIM-2013 code. <http://www.srim.org>.
- [29] *Suvorova E. I., Klechkovskaya V. V., Komarov V. F. et al.* // Crystallogr. Rep. 2006. Vol. 51, N 5. P. 881–887.