

# Proyecto AZPINDECs: Azul de Prusia insoluble como agente decorporante de $^{137}\text{Cs}$ y otras especies radiactivas y/o tóxicas

**Autores:** M. Isabel Fernández Bachiller, José Luis Novella Robisco, Centro de Química Aplicada y Biotecnología, Universidad de Alcalá; Norma Sofía Torres Pabón, Guillermo Torrado Durán, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá; Manuel Angel Fernández Rodríguez, Juan Carlos Flores Serrano, Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Alcalá; Antonio Juberías Sánchez, Centro Militar de Farmacia de la Defensa.

**Palabras clave:** azul de Prusia, agente decorporante, bomba sucia, cesio, radionucleido, talio, tóxico.

**Líneas I+D+i ETID relacionadas:** 10.2.6.

## Introducción

En los últimos años, se ha incrementado la preocupación pública por la falta de una política clara de protección frente a la exposición a materiales radiactivos y tóxicos, pues son dos amenazas principales para la seguridad [1],[2]. La primera de ellas está relacionada con la posibilidad de proliferación de armamento que basa sus efectos en los daños que produce la radiación ionizante emitida por este material. Sin embargo, es más probable la segunda amenaza, la posibilidad de empleo terrorista y la realización de actividades ilícitas contra las instalaciones donde se utiliza o almacena [1],[2].

Cualquiera que sea el caso, el impacto sobre la salud de la población y en el medio ambiente es severo tanto a corto como a largo plazo, debido a la exposición a tóxicos o por generación de materiales radiactivos, como radioyodo, actínidos e isótopos radiactivos [2],[3],[4]. Por ejemplo, la exposición interna a talio (Tl) radiactivo o no radiactivo y/o a cesio (Cs)

a través de inhalación permite a las sustancias dañinas su distribución en todo el cuerpo, fundamentalmente en los tejidos blandos. Específicamente, en el caso de los radionucleidos la liberación de radiación de las partículas beta y gamma incrementa el riesgo de cáncer.

El Tl tanto radiactivo como no, se considera uno de los elementos metálicos más tóxicos a nivel mundial, debido a las propiedades fisicoquímicas de sus sales que favorecen su rápida absorción y llegada a los tejidos en donde pueden perdurar al menos 4 meses después de su ingesta, generando severos problemas gastrointestinales, neurológicos y en algunos casos conduciendo a la muerte [5].

El desarrollo de antídotos eficaces para contrarrestar este tipo de amenazas tanto para la salud como para el medio ambiente [6],[7], debe tener en cuenta que el proceso de descontaminación y/o decorporación dependerá del tipo de radionucleido, de la vía de entrada al organismo (inhalación, ingestión o través de heridas), de las propiedades fisicoquímicas y en mayor medida, de la solubilidad. Aunque estas variables dificultan el establecimiento de un tiempo de actuación claro, es evidente que cualquier estrategia debe implementar rápidamente un tratamiento de descontaminación interna de choque, que en el caso de un incidente radiológico importante, como es el caso de bomba sucia “dirty bomb”, evite o mitigue los efectos sobre la salud a largo plazo [4], [8].

## Agentes decorporantes

Los agentes con la propiedad de contrarrestar el daño causado por radionucleidos y/o tóxicos como el Cs y el Tl sobre los seres vivos y el medio ambiente se denominan agentes decorporantes por su propiedad de atrapar las sustancias tóxicas dentro de su estructura molecular y disminuir el impacto negativo que estos provocan [9].

El azul de prusia (AP) pertenece al grupo de compuestos denominados organometálicos del subtipo MOFs “metal organic frameworks”, y en este caso constituido por un mismo elemento metálico, hierro (Fe), en dos estados de oxidación diferentes, Fe(II) y Fe(III), que forman parte de un entramado tridimensional al unirse a ligan-

dos cianuro (CN<sup>-</sup>). El AP forma una red cristalina tridimensional con porosidad permanente, característica de los MOFs, el cual se preparó por primera vez como pigmento inorgánico en 1704, fue muy utilizado para teñir los uniformes del ejército prusiano y, después, el alemán hasta la Primera Guerra Mundial.<sup>1</sup> A partir del año 1970 se recomendó como antídoto para el tratamiento por intoxicación con Tl y como agente decorporante de los radioisótopos de  $^{134}\text{Cs}$  y  $^{137}\text{Cs}$  [4].

Después del accidente nuclear de Chernobyl en el año 1986 y del incidente en Goiânia (Brasil) un año después, se intensificaron los estudios sobre la capacidad decorporante del AP a gran escala en animales y en humanos, en los que había una clara contaminación interna con radiocesio. Los resultados de estos estudios mostraron disminución del tiempo medio de residencia del  $^{137}\text{Cs}$  en el organismo en función de la dosis [11],[12].

Después del accidente nuclear de Fukushima, en el 2011, se produjo la liberación de una gran cantidad de radionucleidos al medio ambiente, fundamentalmente  $^{131}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{96}\text{Zr}$ , de entre los que los isótopos de Cs ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ) centraron mayor preocupación debido fundamentalmente a sus propiedades específicas, como su elevada solubilidad, que favorece su migración a través del cuerpo, comportándose con un perfil biológico semejante al potasio y el sodio. El  $^{137}\text{Cs}$  se caracteriza por emitir una gran cantidad de rayos gamma que es la radiación más energética y perjudicial para los humanos, además del hecho de que el  $^{137}\text{Cs}$  tiene una vida media ( $t_{1/2}$ ) relativamente larga, de 30 años, mientras que el  $^{134}\text{Cs}$  sólo de dos años [12].

Para eliminar de forma eficiente las especies radiactivas de alta energía del cuerpo y del medio ambiente se han considerado diferentes métodos como precipitación, extracción, volatilización, adsorción e intercambio iónico [8],[13],[14].

De todos ellos, la adsorción y el intercambio iónico son procedimientos simples, efectivos y económicos, que

<sup>1</sup> <https://web.archive.org/web/20070927200759/http://miniatures.de/html/ger/preussisch-blau.html>

## En profundidad

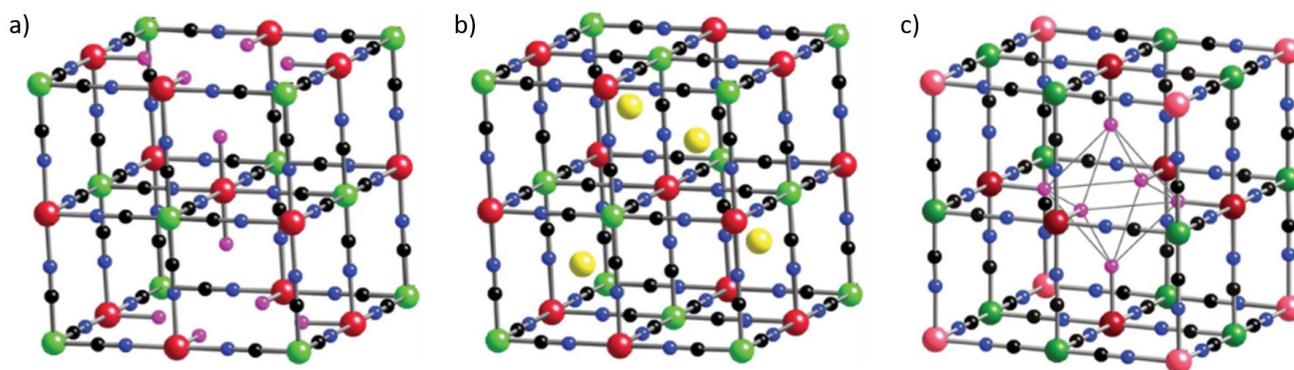


Fig. 1. a) Celdilla unidad del AP “insoluble” con dos medias vacantes centradas en caras opuestas de la celdilla; b) Celdilla unidad del AP “soluble” sin vacante y con K+ en huecos tetraédricos (b); c) Celdilla unidad y del AP “insoluble” con la vacante centrada en la celdilla y destacando la cavidad octaédrica formada por las 6 moléculas de H<sub>2</sub>O coordinadas a los cationes Fe(III) de la vacante (c). Por claridad se omite el agua de hidratación excepto los oxígenos del agua coordinada. Fe(II)-verde, Fe(III)-rojo, C-negro, N-azul, K+-amarillo, O-rosa. Los Fe(III) de la vacante saturados coordinativamente con moléculas de agua aparecen en (c) con un rojo más intenso (imágenes de la ref. [19]). (Fuente: propia).

combinados con diferentes adsorbentes incrementan la tasa de eliminación del Cs. El AP como adsorbente presenta un buen perfil, no sólo por su capacidad de adsorción del Cs, sino también debido a su selectividad frente a otros iones como el Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> [15],[16],[17].

El AP se presenta en su forma *soluble* o coloidal e *insoluble*<sup>2</sup> [18],[19], de las cuales sólo la *insoluble* tiene aprobación de la FDA como agente decorporante tanto para la eliminación de <sup>137</sup>Cs como de <sup>201</sup>Tl [5],[20]. La administración del medicamento con AP es vía oral, con un mecanismo de acción decorporante por intercambio iónico, adsorción y atrapamiento mecánico dentro de su red cristalina, reduciendo su carga corporal por interrupción de su circulación entero hepática y favorecimiento de su eliminación fecal o también conocido como diálisis intestinal.

### Objetivos

En este escenario, el proyecto **AZPIN-DECs** constituye un reto, debido fundamentalmente a que se trata de un principio activo difícil de adquirir y/o producir con calidad farmacéutica como opción terapéutica que consti-

tuya una de medidas de apoyo frente a las amenazas radiactivas y químicas [4],[10]. Por ello, para el desarrollo del presente proyecto se requiere desarrollar:

1. Un procedimiento sintético adecuado, que posteriormente sea escalable y que proporcione un principio activo que cumpla con especificaciones farmacéuticas impuestas por las diferentes agencias del medicamento, tanto a nivel nacional como internacional.
2. Nuevas formas farmacéuticas que permitan modificar las correspondientes propiedades farmacocinéticas del principio activo y favorezcan su empleo mediante uso en vía oral.

### Azul de prusia como agente decorporante

#### Mecanismo de acción del azul de prusia

Tras un incidente radiactivo, los radionucleidos generados, se incorporan al organismo vía inhalatoria, oral o mediante absorción percutánea. De todos ellos, la inhalación es el modo más frecuente que conduce a una contaminación aguda por radiocesio. En los dos primeros días se elimina vía renal y en las heces en pequeña cantidad. Con terapia decorporante con AP el cesio presente en el organismo cambia su forma de eliminación, pasando a ser fundamentalmente a través de las heces, evitando que se reabsorba a nivel intestinal. Así, el

principio activo AP administrado oralmente atrapa los radionucleidos en el intestino dando lugar a la formación de un compuesto insoluble con el radioisótopo problema que se elimina por vía fecal. De esta forma, el tiempo de residencia del <sup>137</sup>Cs o <sup>201</sup>Tl en el intestino se reduce significativamente después del tratamiento con AP. Además, el AP *insoluble* por sí mismo no es reabsorbible a través de las paredes del intestino en cantidades significativas.

La capacidad decorporante de este principio activo está relacionada, en términos generales, con la forma de preparación, que define su composición, contenido agua y tamaño de partícula [21],[14],[18], así como del pH local que también afecta a la capacidad de adsorción de estas sustancias tóxicas en su red cristalina [22].

#### Estructura cristalina del azul de prusia [19],[23],[24],[25]

El conocimiento de los detalles estructurales de la red cristalina del AP resulta crítico para entender su mecanismo de acción. Se trata de un empaquetamiento ccc (cúbico centrado en las caras) de los cationes del hierro, en el que se van alternando Fe(II) y Fe(III) con los ligandos CN<sup>-</sup> entre ellos, dando una organización espacial con la secuencia [Fe(II)-C-N-Fe(III)] en cualquiera de los tres ejes cristalográficos de la celdilla unidad y en la que cada átomo dador del ligando se enlaza al catión metálico de

<sup>2</sup> Aunque las dos formas de AP, *soluble* o *insoluble*, son extremadamente insolubles (producto de solubilidad de en torno a  $1 \times 10^{-41}$  y solubilidades molares de 1,1  $\mu\text{mol/L}$  y 0,7  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente), históricamente se ha reservado el término AP *soluble* para el primero por su tendencia a dar suspensiones coloidales.

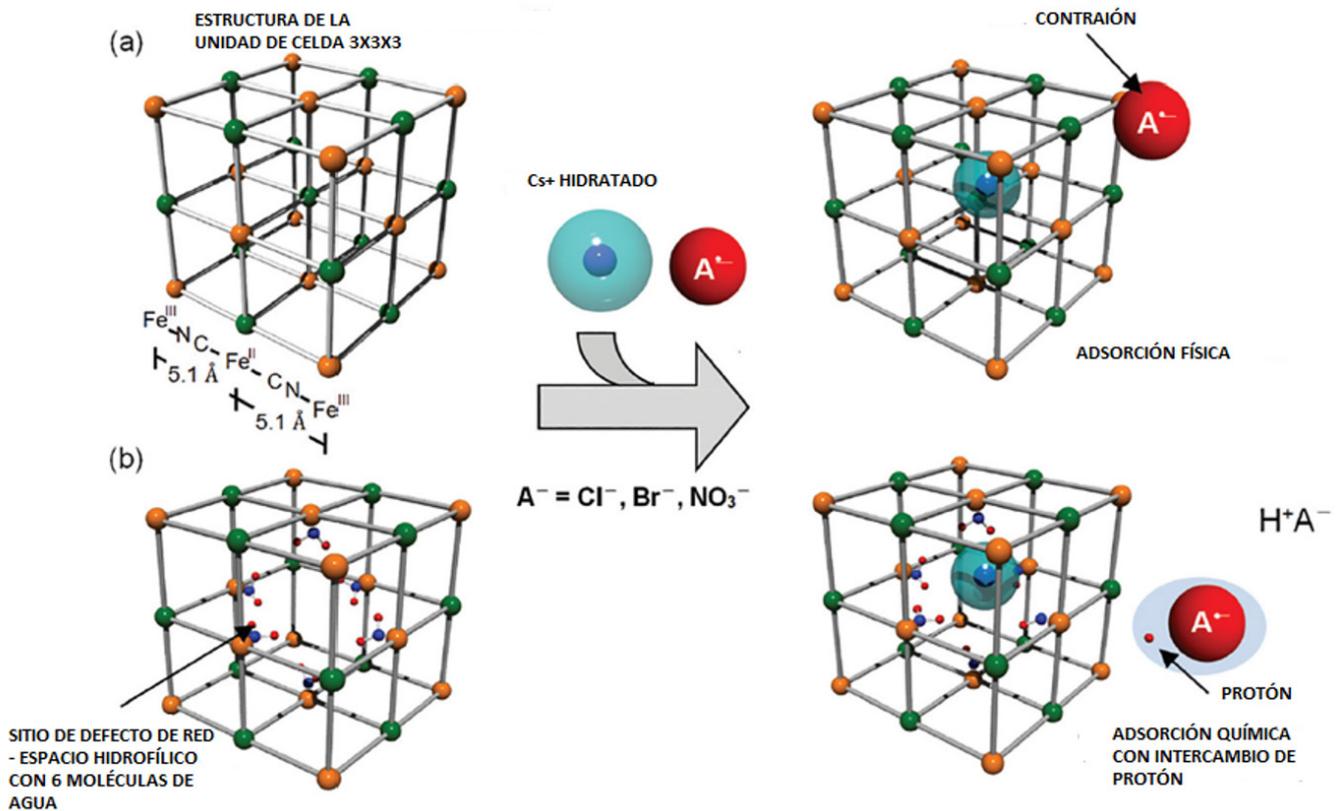


Fig. 2. Mecanismos de adsorción de iones cesio en el interior de AP[14]. (Fuente: propia).

acuerdo a su dureza (i.e., N a Fe(III) y C a Fe(II)).

El entorno de coordinación tanto del Fe(II) como del Fe(III) es octaédrico, con unas distancias promedio Fe(I)-C, Fe(III)-N y C-N de 1,83, 2,10 y 1,18 Å, respectivamente (Figura 1).

Generalmente, el procedimiento de síntesis involucra un hexacianoferrato de potasio y un cloruro de hierro que da lugar a un AP con una formulación entre dos estequiometrías y estructuras extremas. En una de ellas, la celdilla unidad tiene 1/4 de los sitios de la subunidad [Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> vacante y tiene una composición Fe<sub>4</sub><sup>III</sup>[Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>6</sub>]<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O. En la otra no hay vacante y la composición de la celdilla equivalente es K<sub>4</sub>Fe<sub>4</sub><sup>III</sup>[Fe<sup>I</sup>(C-N)<sub>6</sub>]<sub>4</sub>·nH<sub>2</sub>O, con el potasio ocupando 1/4 de los 2N huecos tetraédricos formados por el empaquetamiento ccc de los N cationes del hierro. Sin tener en cuenta las n moléculas de agua, la formulación general se pueda escribir como K<sub>4x</sub>Fe<sub>4</sub><sup>III</sup>[Fe<sup>I</sup>(CN)<sub>6</sub>]<sub>(3+x)</sub>[ ]<sub>(1-x)</sub>, donde [ ] representa la vacante de la celdilla.

Cuando x = 0 hay una vacante, mientras que con X = 1 la vacante

se encuentra ocupada por un anión [Fe<sup>II</sup>(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> y la electroneutralidad de la celdilla se alcanza con los cuatro cationes potasio (K<sup>+</sup>), u otro metal alcalino. Como sólidos ideales, el AP *insoluble* es en el que X = 0, mientras que el *soluble* alcanza el valor de X = 1.

Los cristales de AP son una mezcla no estequiométricos de esas dos composiciones y estructuras, acercándose más a uno u otro extremo (X = 0 o 1) dependiendo del procedimiento utilizado en su síntesis [15],[26],[27],[28].

En las vacantes presentes en el AP *insoluble* la esfera de coordinación de los Fe(III) se completan con moléculas de agua, generando una cavidad octaédrica con seis moléculas de agua unidas a seis cationes Fe(III) (Figura 1c). Adicionalmente, las dos formulaciones contienen otras moléculas de agua que ocupan los espacios intersticiales en la celdilla unidad cuya cantidad es variable según procedimiento de obtención (mínimo 8) [25], generando una red de enlaces de hidrógeno que son esenciales en el mecanismo de inserción de los iones <sup>137</sup>Cs<sup>+</sup> en la estructura.

Las moléculas de H<sub>2</sub>O incorporadas a la red cristalina tiene un comportamiento zeolítico que permite el intercambio iónico de H<sup>+</sup> por otros cationes [16],[17]. La presencia de medios ácidos, por tanto, dificulta esta sustitución por impedimento de la liberación del H<sup>+</sup> y agua intersticial [29]. Otros mecanismos de acción propuestos son el intercambio iónico con K<sup>+</sup> y agua intersticial de los huecos tetraédricos en el AP *soluble* o la captura electrostática o mecánica en la red y en las vacantes de [Fe<sup>2+</sup>(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> que presenta un tamaño equivalente al radio iónico del <sup>137</sup>Cs<sup>+</sup> hidratado y hay más moléculas de agua llenando el defecto de red [17],[22].

Las disposiciones cristalinas producen canales delgados, con un radio de 3,2 Å, próximo al radio del catión hidratado del Cesio (3,25 Å). Este tamaño es inferior a los encontrados en los iones con un radio hidratado mayor, explicando así la afinidad que presenta AP por el Cs [30]. Esta afinidad permite descartar interacciones con metales de radio iónico reducido, pero con radio hidratados más grandes, como son Na<sup>+</sup> (3,6 Å), Ca<sup>2+</sup> (4,1 Å), Mg<sup>2+</sup> (4,3 Å)[31],[32] presentes habitualmente en el entorno

## En profundidad

para difundir en sus canales. Este aspecto es relevante para un desarrollo galénico de formas farmacéuticas, porque permite el uso de excipientes que contengan estos iones [33].

El mecanismo de acción está relacionado con el tamaño de los iones, de tal forma que los que presentan mayor radio iónico son adsorbidos en los canales de entrada presentes en la celda de AP produciéndose un intercambio de moléculas de H<sub>2</sub>O. Sin embargo, los iones más pequeños, con radios hidratados mayores, no requieren de esos intercambios H<sub>2</sub>O-ión de moléculas de agua coordinadas en un mecanismo que tiene lugar en los canales y cavidades intersticiales.

En la Figura 2, se muestra cómo en el proceso de adsorción los iones cesio

hidratados son atraídos y colocados en los espacios de la red cristalina, concomitante con la eliminación de un protón de las moléculas de H<sub>2</sub>O o un catión potasio con el fin de que haya una compensación de carga.

Se ha calculado que la ausencia o presencia del agua de hidratación del cesio y del AP hace que la reacción de intercambio iónico de K<sup>+</sup> por Cs<sup>+</sup> pase de ser endotérmica a exotérmica, por lo que ocurre a temperatura ambiente [14].

La superficie externa de AP es el único sitio de entrada de Cs<sup>+</sup> y Tl<sup>+</sup> y los cationes tienen un coeficiente de difusión intracristalino pequeño, inferior a  $3,3 \times 10^{-2} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$  [15]. Esto hace que el Cs<sup>+</sup> al cabo de 2 semanas penetre sólo 1 o 2 unidades de la red cristalina a temperatura ambiente, afectando

significativamente a la velocidad y capacidad de adsorción. Teniendo en cuenta esta consideración, los procesos sintéticos de obtención de AP deben proporcionar tamaños de partícula pequeños, para incrementar el área superficial o de contacto y, así, aumentar la efectividad en la capacidad decorporante.

En términos generales, la celda unidad de la red cristalina de AP presenta un tamaño de entre 1,015 a 1,021 nm, valor que cambia en función del método y condiciones de síntesis (Figura 3). Esta unidad se extiende en las tres dimensiones originando lo que se denomina partícula primaria o cristalita, que contiene entre 10 y 14 unidades de red en su diámetro, siendo su tamaño entre 10 y 14 nm. Además,

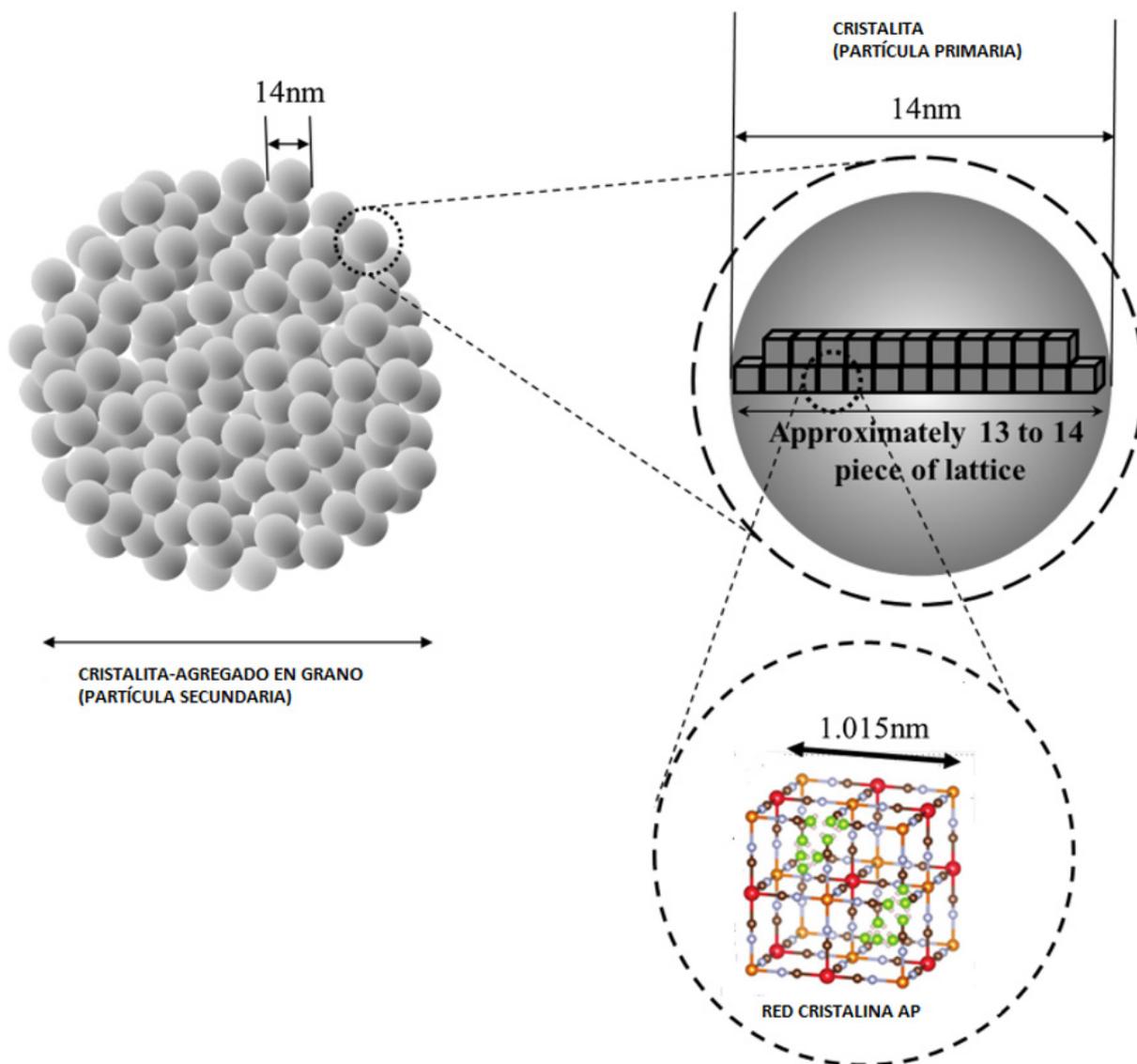


Fig. 3. Estructura y morfología de las partícula de AP insoluble[15]. (Fuente: propia).

esta partícula primaria tiende a formar agregados más grandes o estructuras secundarias que llegan a medir cientos de nanómetros e incluso milímetros [15],[34].

La capacidad decorporante que presenta AP respecto a los iones Cs y Tl se caracteriza por presentar un perfil dependiente del pH [5]. Estudios *in vitro* indican que la menor capacidad de decorporación de  $^{137}\text{Cs}$  por parte del AP ocurre a pH 1,0, seguido por un incremento gradual a medida que aumenta el valor de pH, siendo máxima a pH 7,5 [22]. Dicho valor se reduce al incrementar el valor de pH de 7,5 a 9.

Este comportamiento a valores de pH bajo se puede explicar debido a la gran habilidad de los iones hidronio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) por competir con los iones  $\text{Cs}^+$  en unirse a los grupos cianuro presentes en la red de AP. Sin embargo, la unión de Cs a pH 9 es aproximadamente un 15% más baja que la máxima unión encontrada a pH 7,5.

Los valores máximos de Cs completado por parte del AP en condiciones fisiológicas a pH 7,5 es de 273,5 mg a 283,5 mg Cs/g (Figura 4). Dichos valores se encuentran reducidos aproximadamente en un 65% a valores de pH gástricos de 1. Adicionalmente, el comportamiento descrito también depende del tiempo de incubación y de la concentración de Cs presente en el organismo. Si se tiene en cuenta que el vaciado gástrico dura entre 6-24 h, a una concentración de Cs de 1500 ppm la capacidad máxima de decorporación encontrada para el AP está en 339,2 mg Cs/g.

## Conclusiones

Actualmente, el único tratamiento que existe para la exposición frente agente radiactivos como  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$  y  $^{201}\text{Tl}$  está limitado al empleo de Radiogardase® de la farmacéutica HEYL Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. La falta de antídotos nacionales para situaciones de alerta sanitaria como éstas, así como la dependencia sólo de multinacionales extranjeras para el suministro de los antídotos existentes, hacen que surja la necesidad de desarrollar el proyecto **AZPINDECs**.

En **AZPINDECs** se llevará a cabo la generación de un AP (hexacianoferrato férrico) de forma fiable que se puede emplear como opción terapéutica para la eliminación de especies radiactivas de  $^{137}\text{Cs}$  y  $^{201}\text{Tl}$  u otras especies tóxicas mediante su incorporación a una forma farmacéutica que facilite su administración por vía oral.

Los alcances del proyecto son:

- Desarrollar una posible ruta sintética que proporcione el principio activo Azul de Prusia con calidad farmacéutica para su uso como agente decorporante de  $^{137}\text{Cs}$  y otros metales y especies radiactivas y tóxicas.
- Diseño y desarrollo del escalado de proceso para producción industrial de Azul de Prusia *insoluble* con definición de proceso, materiales y equipos necesarios, incluida la definición de lote.
- Síntesis y entrega de una cantidad de Azul de Prusia, de especificaciones establecidas, que permita

el diseño y obtención de lotes piloto de forma farmacéutica aplicada a su administración. La cantidad de Azul de Prusia a entregar se estima en unos 10-15 kg acompañada del correspondiente certificado de análisis y evaluación estructural que satisfaga las especificaciones técnicas establecidas.

- Diseño de forma(s) farmacéutica(s) fácilmente aceptable(s) por la población. Se considera los comprimidos dispersables como opción inicial óptima.
- Entrega y obtención de lotes piloto de la forma farmacéutica elegida elaborados con el producto sintetizado con el correspondiente certificado de análisis que determine la satisfacción de las especificaciones de la forma farmacéutica y medicamento.
- Diseño y desarrollo del escalado para producción industrial de formas farmacéuticas con definición de proceso, materiales y equipos necesarios, incluida la definición de lote.
- Estudio de materiales de acondicionado que preserven la calidad del principio activo y del medicamento fabricado.
- Aproximación al establecimiento de condiciones óptimas de almacenamiento y transporte de AP que eviten el envejecimiento del producto y de las condiciones ambientales que permitieran recuperar su actividad en estructuras de AP envejecidas.

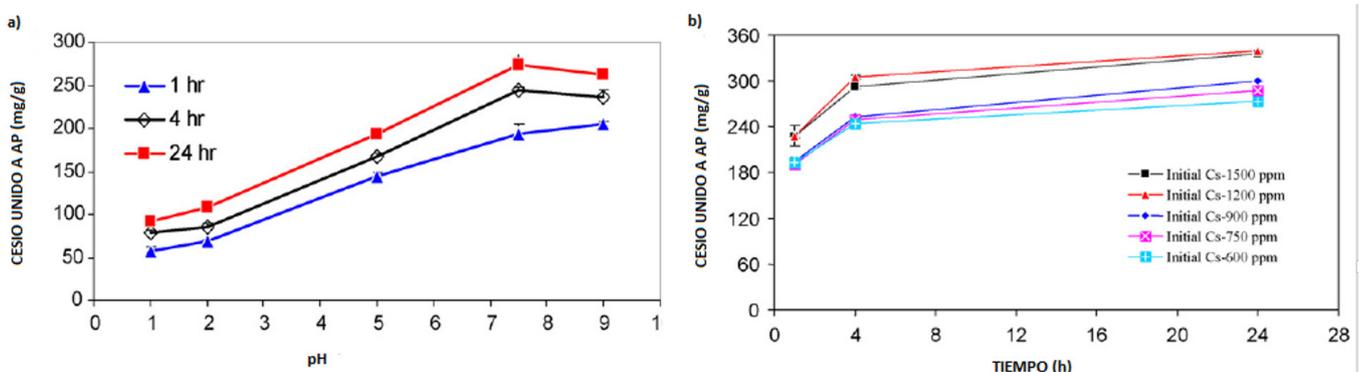


Fig. 4. Perfil de adsorción de  $^{137}\text{Cs}$  en AP empleando una  $[\text{Cs}^+] = 600$  ppm en un intervalo de pH comprendido entre 1 y 9 a  $37^\circ\text{C}$  durante 1, 4 y 24 horas. b) Perfil de adsorción de  $^{137}\text{Cs}$  a AP en función del tiempo (1-24 horas) a  $37^\circ\text{C}$  y pH 7,5 a diferente  $[\text{Cs}^+]$  inicial (600-1500 ppm)[22]. (Fuente: propia).

## Referencias

[1] W. J. Li, C. Han, G. Cheng, S. L. Chou, H. K. Liu, and S. X. Dou, "Chemical Properties, Structural Properties, and Energy Storage Applications of Prussian Blue Analogues," *Small*, vol. 15, no. 32, pp. 1–21, 2019, doi: 10.1002/smll.201900470.

[2] J. Li, Y. Zan, Z. Zhang, M. Dou, and F. Wang, "Prussian blue nanocubes decorated on nitrogen-doped hierarchically porous carbon network for efficient sorption of radioactive cesium," *J. Hazard. Mater.*, vol. 385, no. July, p. 121568, 2020, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121568.

[3] M. Zaumanis, R. B. Mallick, and R. Frank, "Evaluation of different recycling agents for restoring aged asphalt binder and performance of 100 % recycled asphalt," *Mater. Struct. Constr.*, vol. 48, no. 8, pp. 2475–2488, Aug. 2015, doi: 10.1617/s11527-014-0332-5.

[4] A. Rump, D. Stricklin, A. Lamkowski, S. Eder, M. Abend, and M. Port, "Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides," *Health Phys.*, vol. 111, no. 2, pp. 204–211, 2016, doi: 10.1097/HP.0000000000000473.

[5] P. J. Faustino et al., "Quantitative evaluation of the thallium binding of soluble and insoluble Prussian blue hexacyanoferrate analogs: A scientific comparison based on their critical quality attributes," *Int. J. Pharm.*, vol. 569, no. April, p. 118600, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118600.

[6] M. Altagracia-Martinez, Kravzov-Jinich, Martínez-Núñez, Ríos-Castañeda, and López-Naranjo, "Prussian blue as an antidote for radioactive thallium and cesium poisoning," *Orphan Drugs Res. Rev.*, p. 13, 2012, doi: 10.2147/odrr.s31881.

[7] S. Eun et al., "Prussian blue-embedded carboxymethyl cellulose nanofibril membranes for removing radioactive cesium from aqueous solution," *Carbohydr. Polym.*, vol. 235, no. January, p. 115984, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115984.

[8] T. T. Yan, G. A. Lin, M. J. Wang, A. Lamkowski, M. Port, and A. Rump, "Pharmacological treatment of inhalation injury after nuclear or radiological incidents: The Chinese and

German approach," *Mil. Med. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1186/s40779-019-0200-2.

[9] M. Kastl et al., "Developing a physiologically based approach for modeling plutonium decorporation therapy with DTPA," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 90, no. 11, pp. 1062–1067, 2014, doi: 10.3109/09553002.2014.925604.

[10] A. Rump, D. Stricklin, A. Lamkowski, S. Eder, M. Abend, and M. Port, "The Impact of Time on Decorporation Efficacy after a 'dirty Bomb' Attack Studied by Simulation," *Drug Res. (Stuttg.)*, vol. 66, no. 11, pp. 607–613, 2016, doi: 10.1055/s-0042-112809.

[11] P. Rauwel and E. Rauwel, "Towards the extraction of radioactive cesium-137 from water via graphene/CNT and nanostructured prussian blue hybrid nanocomposites: A review," *Nanomaterials*, vol. 9, no. 5, 2019, doi: 10.3390/nano9050682.

[12] S. C. Jang et al., "Removal of radioactive cesium using prussian blue magnetic nanoparticles," *Nanomaterials*, vol. 4, no. 4, pp. 894–901, 2014, doi: 10.3390/nano4040894.

[13] S. Eun et al., "Prussian blue-embedded carboxymethyl cellulose nanofibril membranes for removing radioactive cesium from aqueous solution," *Carbohydr. Polym.*, vol. 235, no. November 2019, p. 115984, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115984.

[14] J. Wang, S. Zhuang, and Y. Liu, "Metal hexacyanoferrates-based adsorbents for cesium removal," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 374, pp. 430–438, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2018.07.014.

[15] H. Fujita, H. Sasano, R. Miyajima, and A. Sakoda, "Adsorption equilibrium and kinetics of cesium onto insoluble Prussian blue synthesized by an immediate precipitation reaction between Fe<sup>3+</sup> and [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup>," *Adsorption*, vol. 20, no. 7, pp. 905–915, 2014, doi: 10.1007/s10450-014-9635-7.

[16] N. Ruankaew, N. Yoshida, Y. Watanabe, A. Nakayama, H. Nakano, and S. Phongphanphanee, "Distinct

ionic adsorption sites in defective Prussian blue: A 3D-RISM study," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 21, no. 40, pp. 22569–22576, 2019, doi: 10.1039/c9cp04355a.

[17] N. Ruankaew, N. Yoshida, Y. Watanabe, H. Nakano, and S. Phongphanphanee, "Size-dependent adsorption sites in a Prussian blue nanoparticle: A 3D-RISM study," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 684, pp. 117–125, 2017, doi: 10.1016/j.cplett.2017.06.053.

[18] L. Samain, F. Grandjean, G. J. Long, P. Martinetto, P. Bordet, and D. Strivay, "Relationship between the synthesis of Prussian blue pigments, their color, physical properties, and their behavior in paint layers," *J. Phys. Chem. C*, vol. 117, no. 19, pp. 9693–9712, 2013, doi: 10.1021/jp3111327.

[19] F. Grandjean, L. Samain, and G. J. Long, "Characterization and utilization of Prussian blue and its pigments," *Dalt. Trans.*, vol. 45, no. 45, pp. 18018–18044, 2016, doi: 10.1039/c6dt03351b.

[20] F. S. Freitas, A. S. Gonçalves, A. De Moraes, J. E. Benedetti, and A. F. Nogueira, "Graphene-like MoS<sub>2</sub> as a low-cost counter electrode material for dye-sensitized solar cells," *This J. is © NanoGe J. Energy Sustain.*, no. 1, pp. 11002–11003, 2012, doi: 10.1039/c0xx00000x.

[21] S. Mitra, V. K. Sharma, N. Thakur, S. M. Yusuf, F. Juranyi, and R. Mukhopadhyay, "Evolution of water dynamics in the Prussian blue," *EPJ Web Conf.*, vol. 83, pp. 2012–2015, 2015, doi: 10.1051/epj-conf/20158302012.

[22] P. J. Faustino et al., "Quantitative determination of cesium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 47, no. 1, pp. 114–125, 2008, doi: 10.1016/j.jpba.2007.11.049.

[23] V. Trannoy et al., "Towards the synthesis of mixed oxides with controlled stoichiometry from Prussian blue analogues," *CrystEngComm*, vol. 21, no. 23, pp. 3634–3643, 2019, doi: 10.1039/c9ce00427k.

[24] H. J. Buser, A. Ludi, D. Schwarzenbach, and W. Petter, "The

*Crystal Structure of Prussian Blue: Fe<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O,* *Inorg. Chem.*, vol. 16, no. 11, pp. 2704–2710, 1977, doi: 10.1021/ic50177a008.

[25] B. Wang et al., “Prussian Blue Analogs for Rechargeable Batteries,” *iScience*, vol. 3, pp. 110–133, 2018, doi: 10.1016/j.isci.2018.04.008.

[26] Y. Xu et al., “Large-scale synthesis of monodisperse prussian blue nanoparticles for cancer theranostics via an ‘in situ modification’ strategy,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 14, pp. 271–288, 2019, doi: 10.2147/IJN.S183858.

[27] J. Wang, S. Zhuang, and Y. Liu, “Metal hexacyanoferrates-based adsorbents for cesium removal,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 374, pp. 430–438, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2018.07.014.

[28] H. Chen, Y. Ma, X. Wang, X. Wu, and Z. Zha, “Facile synthesis of Prussian blue nanoparticles

as pH-responsive drug carriers for combined photothermal-chemo treatment of cancer,” *RSC Adv.*, vol. 7, no. 1, pp. 248–255, 2017, doi: 10.1039/c6ra24979e.

[29] J. Estelrich and M. A. Busquets, “Prussian blue: A safe pigment with zeolitic-like activity,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 2, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3390/ijms22020780.

[30] X. Liu et al., “Adsorption removal of cesium from drinking waters: A mini review on use of biosorbents and other adsorbents,” *Bioresour. Technol.*, vol. 160, pp. 142–149, 2014, doi: 10.1016/j.biortech.2014.01.012.

[31] L. Catala and T. Mallah, “Nanoparticles of Prussian blue analogs and related coordination polymers: From information storage to biomedical applications,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 346, pp. 32–61, 2017, doi: 10.1016/j.ccr.2017.04.005.

[32] N. Ruankaew, N. Yoshida, Y. Watanabe, H. Nakano, and S. Phongphanphane, “Size-dependent adsorption sites in a Prussian blue nanoparticle: A 3D-RISM study,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 684, pp. 117–125, 2017, doi: 10.1016/j.cplett.2017.06.053.

[33] S. Manabe, V. Adavan Kiliyankil, T. Kumashiro, S. Takiguchi, B. Fugetsu, and I. Sakata, “Stabilization of Prussian blue using copper sulfate for eliminating radioactive cesium from a high pH solution and seawater,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 386, no. December 2019, 2020, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121979.

[34] N. L. Torad, M. Hu, M. Imura, M. Naito, and Y. Yamauchi, “Large Cs adsorption capability of nanostructured Prussian Blue particles with high accessible surface areas,” *J. Mater. Chem.*, vol. 22, no. 35, pp. 18261–18267, 2012, doi: 10.1039/c2jm32805d.