

НАНЕСЕНИЕ ИОДА-125 НА СЕРЕБРЯНЫЕ ПОДЛОЖКИ МИКРОИСТОЧНИКОВ ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2022 г. В. В. Шаповалов*, С. А. Артамонов, Н. В. Елдашев, А. Ю. Кутин, Н. А. Нерозин, Д. А. Подсобляев, М. Д. Самсонов, Н. Р. Тогаева, С. В. Ткачев

Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского,
249033, Обнинск Калужской обл., пл. Бондаренко, д. 1
* e-mail: vshapovalov@ippe.ru

Поступила в редакцию 08.12.2021, после доработки 28.01.2022, принята к публикации 02.02.2022

Описан способ нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек микроисточников для брахитерапии рака предстательной железы, который включает подготовку поверхности подложек путем их обработки последовательно растворами азотной кислоты и тиомочевины, последующее хлорирование поверхности подложек с помощью хлорирующего агента с образованием на поверхности подложек хлорида серебра и замещение атомов хлора атомами ^{125}I путем помещения подложек с хлоридом серебра на поверхности в раствор, содержащий ионы ^{125}I , с образованием на поверхности подложек слоя ^{125}I . Описанный способ позволяет наносить на подложки ^{125}I с низким разбросом активности, нанесенной на каждую подложку.

Ключевые слова: ядерная медицина, брахитерапия, иод-125, микроисточники.

DOI: 10.31857/S0033831122050082, **EDN:** JCOIBK

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных видов онкологических заболеваний у мужчин. В 2019 г. в Российской Федерации было выявлено 44706 новых случаев заболевания РПЖ [1].

Одним из методов радикального лечения локализованного РПЖ является внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) [2, 3]. Методика основана на имплантации в ткань железы и ее ближайшее окружение нескольких десятков закрытых микроисточников, содержащих радионуклид ^{125}I или ^{103}Pd , остающихся в ткани железы на протяжении всего периода жизни [4, 5].

^{125}I и ^{103}Pd распадаются по механизму К-захвата. Распад сопровождается низкоэнергетическим излучением (28 и 21 кэВ соответственно [6]), что позволяет доставлять необходимую энергию в локализованные области и уменьшить повреждение здоровых тканей [7].

В Физико-энергетическом институте (ФЭИ) создан участок по производству микроисточников на

основе ^{125}I для терапии РПЖ. Конструкция микроисточников представляет собой серебряные подложки цилиндрической формы с нанесенным на них ^{125}I , которые помещаются в герметичную титановую оболочку (рис. 1). Впервые эта конструкция была предложена компанией Minnesota Mining and Manufacturing Company (США) [8]. Простота и технологичность конструкции привлекает и специалистов других стран [9–11].

Из микроисточников изготавливают гирлянды (стренды) с помощью биорастворимого материала (ESM_1pdf). Стренды в транспортных контейнерах помещают в пакеты для стерилизации (ESM_2pdf) и после стерилизации направляют потребителю.

Одной из операций при изготовлении микроисточников является нанесение ^{125}I на поверхность серебряных подложек. Поскольку процесс прямого нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек не идет, предлагается обрабатывать эту поверхность с образованием анионов, таких как Br^- [12], N_3^- , CO_3^{2-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, AsO_4^{3-} , PO_4^{3-} [11, 13, 14], Cl^- [8, 15,

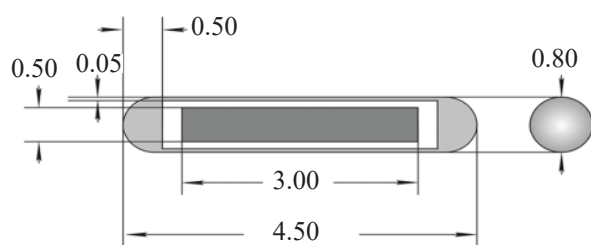


Рис. 1. Конструкция микроисточника для брахитерапии РПЖ на основе ^{125}I производства ФЭИ.

16] с последующим замещением анионов на ^{125}I . Предлагается и электрохимический вариант нанесения ^{125}I на серебряные подложки [8, 17].

В ФЭИ также был разработан способ электрохимического нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек микроисточников [18, 19], однако опыт нескольких лет эксплуатации показал его ненадежность и трудность управления процессом.

Исходя из анализа литературы и собственного опыта было принято решение разработать способ нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек микроисточников, включающий хлорирование поверхности подложек с помощью хлорирующего агента с образованием на поверхности подложек хлорида серебра и последующее замещение ионов хлора на ^{125}I путем контакта с щелочным раствором Na^{125}I [20].

Поскольку при нанесении ^{125}I на поверхность серебряных подложек важен минимальный разброс активности, нанесенной на каждую подложку, который, в свою очередь, зависит от чистоты поверхности подложек, были предусмотрены стадии подготовки поверхности подложек путем ее обработки азотной кислотой для удаления оксида серебра и обработки тиомочевинной для удаления сульфидных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Блок-схема процесса представлена на рис. 2. При отработке способа нанесения использовали партию подложек в количестве 100 штук, которые представляли собой отрезки серебряной проволоки (марка Sr 99,99 T 0,5 , ГОСТ 7222-2014 [21]) диаметром 0.5 и длиной 3 мм. Активность ^{125}I , нанесенного на каждую подложку, составляла порядка 0.4–0.6 мКи, что соответствует активности одного микроисточника. В работе использовали ^{125}I про-

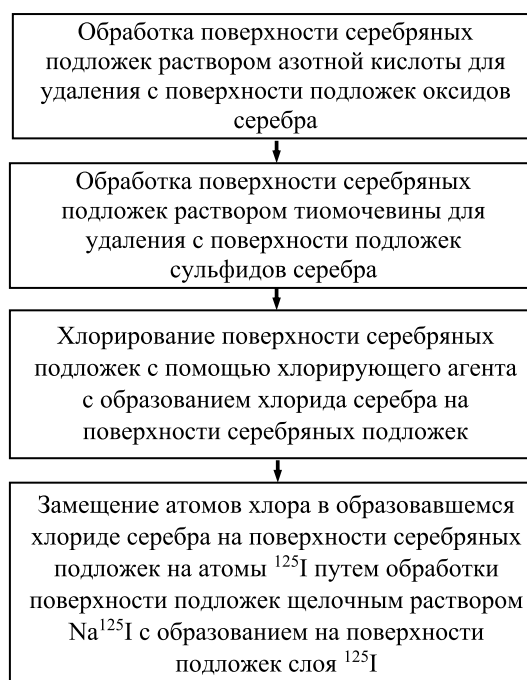


Рис. 2. Блок-схема процесса нанесения ^{125}I на серебряные подложки микроисточников для терапии РПЖ.

изводства НИИАР со следующими характеристиками: химическая форма – NaI в 0.015 М NaOH , объемная активность 1.2 Ки/мл, удельная активность >17000 Ки/г (без носителя), содержание $^{126}\text{I} <1.3 \times 10^{-7}$ по активности, радиохимическая чистота 99.7%, а также химические реактивы марки ч.д.а. или х.ч. Разбавленные растворы получали с использованием перегнанной в кварцевой посуде дистиллированной воды.

Партию подложек помещали в пенициллиновый флакон, в который заливали 1 М HNO_3 так, чтобы партия подложек была полностью погружена в раствор, и выдерживали в нем подложки в течение 5 мин. После завершения операции раствор HNO_3 удаляли из пенициллинового флакона.

Затем, в пенициллиновый флакон с подложками заливали 1 М раствор тиомочевинной так, чтобы партия подложек была полностью погружена в раствор, и выдерживали в нем подложки в течение 15 мин. После завершения операции раствор тиомочевинной удаляли из пенициллинового флакона, а подложки отмывали от тиомочевинной последовательно ацетонном и водой.

При хлорировании поверхности подложек в пенициллиновый флакон с подложками заливали воду

так, чтобы партия подложек была полностью погружена в нее. Затем в воду добавляли хлорирующий агент (1.5 мл 12 М HCl и 10 мкл перекиси водорода). Содержимое флакона встряхивали на шейкере в течение 15 мин, затем подложки последовательно промывали водой и ацетоном.

Для того, чтобы удалить частицы хлорида серебра, которые слабо связаны с поверхностью подложек, подложки в течение 25 ч встряхивали на шейкере во флаконе под слоем серной кислоты с pH 4, после чего раствор удаляли из флакона и подложки промывали водой и ацетоном.

При замещении атомов хлора на поверхности подложек на атомы ^{125}I в тот же пенициллиновый флакон с находящимися в нем подложками заливали воду так, чтобы подложки были полностью погружены в нее, после чего флакон герметизировали резиновой пробкой. В типичном эксперименте через пробку во флакон с подложками вводили 50 мкл щелочного (0.05 М) раствора Na^{125}I , содержащего 56 мКи ^{125}I , и 50 мкл 0.1 М H_2SO_4 для нейтрализации щелочи и доведения среды до слабокислой. Пенициллиновый флакон с подложками устанавливали на шейкере и встряхивали в течение 60 ч. Без вскрытия флакона из него удаляли рабочий раствор и промывали водой подложки с нанесенным на них ^{125}I . В открытом флаконе подложки также промывали водой и спиртом, после чего подложки сушили.

Активность серебряных подложек с нанесенным ^{125}I измеряли на дозкалибраторе Curie Mentor 3. Технические характеристики дозкалибратора: диапазон измеряемой активности ^{125}I 0.2 МБк–44 ГБк (5.4×10^{-3} мКи–1.2 Ки), погрешность измерений $\pm 5\%$, воспроизводимость результатов измерения активности не более $\pm 2\%$. В процессе измерения каждую подложку помещали в отдельную ампулу из полипропилена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 3 приведены результаты нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек.

Нанесенная активность составила 53.4 мКи (95.3%) ^{125}I , среднее значение нанесенной на поверхность одной подложки активности 534 мКи, коэффициент вариации 4.1%. В случае, если коэф-

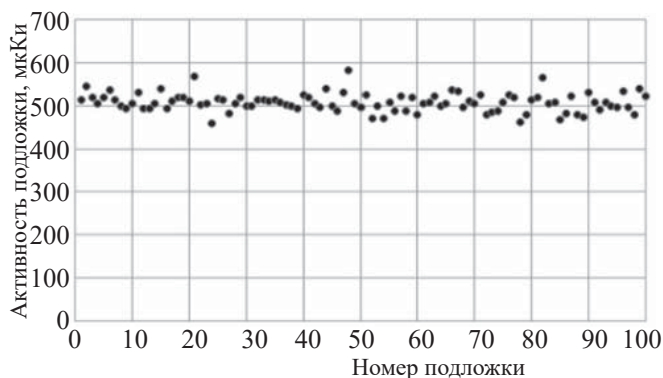


Рис. 3. Распределение активности серебряных подложек с нанесенным ^{125}I .

фициент вариации не превышает 10%, степень рассеивания данных считается незначительной [22].

Таким образом, разработанный способ нанесения ^{125}I на поверхность серебряных подложек микроисточников для брахитерапии РПЖ позволяет наносить ^{125}I с незначительным отклонением от среднего значения активности, нанесенной на поверхность каждой подложки в количестве, необходимом для изготовления микроисточников для брахитерапии рака предстательной железы (порядка 0.4–0.6 мКи на одну подложку).

Вопрос влияния неравномерности нанесения ^{125}I по поверхности подложек на распределение поглощенной дозы, создаваемой решеткой микроисточников, рассмотрен в работе [23]. Показано, что даже при очень неравномерном распределении нанесенной активности ^{125}I по поверхности подложек распределение мощности дозы, создаваемое в окрестности опухоли решеткой микроисточников, мало отличается от распределения мощности дозы, полученного для микроисточников с равномерно распределенной нанесенной активностью ^{125}I по поверхности подложек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0033831122050082 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
2. Брахитерапия / Под ред. А.Д. Каприна и Ю.С. Мардынского. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 245 с.
3. *Stish B., Davis B., Mynderse L. Deufel C., Choo R.* // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2017. Vol. 26, N 3. С. 491–513.
4. *Koutrovelis P.* // J. Urol. 1998. Vol. 159, N 1. P. 142–145.
5. *Koutrovelis P., Zailas N., Goldson A., Bondy H., Hendricks F., Katz S., Gillenwater J.* // J. Brachyther. Int. 1999. Vol. 15. N 1. P. 65–72.
6. *Селинов И.П.* Изотопы. М.: Наука, 1970. Т. I. 623 с.
7. *Бабахейдари А.Э., Шамсае М., Ахмади П.* // Радиохимия. 2014. Т. 56, № 3. С. 252–256.
8. *Kubiatowicz D.* US Patent 4323055. 1982.
9. *Rostelato M.E.C.M., Rela P.R., Zeituni C.A., Feher A., Manzoli J.E., Moura J.A., Moura E.S., Silva C.P.G.* // Nukleonika. 2008. Vol. 53. Suppl. 2. P. S99–S103.
10. *Saxena S. K., Mukherjee A., Kumar Y., Ram R., Tapase A.S., Anand V. J., Dash A.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 302, N 3. P. 1237–1243.
11. *Lee J.H., Park U.J., Son K. J., Choi K.H., Yu K.H.* // Bull. Korean Chem. Soc. 2014. Vol. 35, N 7. P. 2172–2174.
12. *Kumar Y., Saxena S.K., Venkatesh M., Dash A.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2011. Vol. 290. N 1. P. 109–114.
13. *Lee J.H., Choi K.H., Yu K.H.* // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 85, N 2. P. 96–100.
14. *Choi S.J., Son K. J., Lee J.H. Nam S.S., Choi S.J.* US Patent 9421282. 2016.
15. *Ercun Y.* CN Patent 1246042. 2006.
16. *Xiaohai J., Yuqing W., Jinrong Z.* CN Patent 1106860. 2003.
17. *Cieszukowska I., Piasecki A., Mielcarski M.* // Nukleonika. 2005. Vol. 50, N 1. P. 17–22.
18. *Ермолов Н.А., Нерозин Н.А., Подсобляев Д.А., Распов А.А., Сметанин Э.Я., Хамьянов С.В., Шаповалов В.В.* Патент РФ 2364665. 2009 // Б.И. 2009. № 23.
19. *Подсобляев Д.А., Нерозин Н.А., Шаповалов В.В., Яковец Ю.А., Болонкин А.С., Дунин А.В., Говердовский А.А.* // Biomed. Photonics. 2015. Vol. 4, № 4. P. 17–20.
20. *Подсобляев Д.А., Шаповалов В.В., Самсонов М.Д., Тогаева Н.Р.* Патент РФ 2759441. 2021 // Б.И. 2021. № 32.
21. ГОСТ 7222-2014. Проволока из золота, серебра и сплавов на их основе. Технические условия.
22. <https://studfile.net/preview/5316293/page:3/>
23. *Нерозин Н.А., Пышко А.П., Шаповалов В.В., Говердовский А.А.* // Biomed. Photonics. 2015. Т. 4, № 3. С. 10–23.