

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-87-94>
УДК 621.039.8



Оригинальная статья / Research article

Концентрирование рения-188 для синтеза радиофармацевтических препаратов на его основе

А. О. Малышева✉, Г. Е. Кодина, Е. А. Лямцева

ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России», 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

✉ Контактное лицо: Малышева Анна Олеговна. E-mail: an-malysheva@yandex.ru

ORCID: А. О. Малышева – <http://orcid.org/0000-0002-9508-2840>; Г. Е. Кодина – <http://orcid.org/0000-0002-3415-4329>; Е. А. Лямцева – <http://orcid.org/0000-0002-8651-9393>.

Статья поступила: 27.10.2021

Статья принята в печать: 22.09.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Радионуклид рений-188 нашел широкое применение в ядерной медицине для терапии метастатических поражений костной системы и таких заболеваний суставов, как ревматоидные артриты и синовиты. Также разрабатываются лекарственные препараты с целью паллиативного лечения гепатоцеллюлярной карциномы и другие. Сразу после проведения первых клинических исследований препаратов рения-188, когда были получены сведения о клинически эффективных дозировках по активности радионуклида, исключительно актуальным стало использование для синтеза радиофармпрепаратов растворов натрия перрената, ^{188}Re с высокой объемной активностью и, следовательно, проведение дополнительного концентрирования раствора натрия перрената, ^{188}Re , получаемого из генератора.

Цель. Разработка методики концентрирования раствора натрия перрената, ^{188}Re , полученного из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ «ГРЕН-1» (ГНЦ РФ ФЭИ им. Лейпунского, г. Обнинск, Россия) в лабораторных условиях и сравнение показателей качества полученного продукта и раствора $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$, получаемого из генератора с автоматическим модулем концентрирования NEPTIS-TN (IRE, Бельгия).

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовались элюаты отечественных генераторов «ГРЕН-1», и материалы, применяющиеся в производстве и контроле качества этих генераторов, а также генератора производства Национального института радиоэлементов (IRE, Бельгия) с автоматическим модулем концентрирования NEPTIS-TN. Для контроля качества растворов натрия перрената, ^{188}Re применялись следующие методы: радиометрия, тонкослойная хроматография, потенциометрия, потенциометрическое титрование, атомно-абсорбционная спектроскопия.

Результаты и обсуждение. Проведено исследование эффективности концентрирования элюата из генератора «ГРЕН-1» с использованием картриджей, заполненных катионитом Dowex® 50WX8 (100–200 меш) (Sigma-Aldrich, США, кат. № 217506) и Al_2O_3 з.кисл. с pH 4 (100–200 меш), и генератора IRE с использованием автоматического модуля NEPTIS-TN. Выход по рению-188 после концентрирования составил 75–85%. В результате процесса концентрирования не происходит пропорционального увеличения содержания химических примесей, и удается получить более чистые растворы по содержанию таких металлов как Fe, Zn, Cu и других. Установлено, что при рутинном использовании генераторов значительной объемной активности раствора натрия перрената, ^{188}Re , полученного в результате концентрирования, не должно превышать 7,4–8,0 ГБк/мл.

Заключение. Проведенные исследования показали, что задача концентрирования растворов натрия перрената, ^{188}Re с высокой объемной активностью надлежащего качества для приготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов для радионуклидной терапии может быть решена с использованием вполне доступных материалов, а именно последовательности картриджей. Применение автоматического модуля более предпочтительно, чем использование ручной сборки последовательности картриджей, исходя из гарантированного обеспечения качества получаемого раствора натрия перрената, ^{188}Re и снижения дозовой нагрузки на персонал. Однако проведенные исследования показали, что испытанный модуль концентрирования несовместим с отечественным генератором, поэтому предложенная для исследования система не была зарегистрирована в России. Результаты, полученные в настоящей работе, будут использованы для организации промышленного выпуска отечественных модуля и кассет в комплекте с генератором «ГРЕН-1».

Ключевые слова: рений-188, радиофармацевтические лекарственные препараты, концентрирование, генератор, контроль качества, радиохимическая чистота

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. О. Малышева, Г. Е. Кодина внесли существенный вклад в концепцию работы, анализ и интерпретация результатов работы. А. О. Малышева, Е. А. Лямцева провели концентрирование и контроль качества растворов рения-188. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Малышева А. О., Кодина Г. Е., Лямцева Е. А. Концентрирование рения-188 для синтеза радиофармацевтических препаратов на его основе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):87–94. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-87-94>

Concentration of Rhenium-188 for the Radiopharmaceutical Synthesis

Anna O. Malysheva✉, Galina E. Kodina, Elena A. Lyamtseva

Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center Named after A. I. Burnazyan of the FMBA of Russia", 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

✉ Corresponding author: Anna O. Malysheva. E-mail: an-malysheva@yandex.ru

ORCID: Anna O. Malysheva – <http://orcid.org/0000-0002-9508-2840>; Galina E. Kodina – <http://orcid.org/0000-0002-3415-4329>; Elena A. Lyamtseva – <http://orcid.org/0000-0002-8651-9393>.

Received: 27.10.2021

Revised: 22.09.2022

Published: 25.11.2022

© Малышева А. О., Кодина Г. Е., Лямцева Е. А., 2022

© Malysheva A. O., Kodina G. E., Lyamtseva E. A., 2022

Abstract

Introduction. Rhenium-188 has found wide application in nuclear medicine for the treatment of metastatic lesions of the skeletal system and joint diseases such as rheumatoid arthritis and synovitis. Also, ^{188}Re -radiopharmaceuticals are being developed for the palliative treatment of hepatocellular carcinoma and others. Immediately after the first clinical trials of ^{188}Re -radiopharmaceuticals, when information on clinically effective administered doses for radionuclide activity was obtained, the use of sodium perrenate, ^{188}Re solutions with high volume activity for radiopharmaceutical synthesis and, consequently, additional concentration of obtained from the generator solutions became extremely relevant.

Aim. Development of the technique for concentration of sodium perrenate, ^{188}Re solution, obtained from the $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator "GREN-1" (State Research Center of the Russian Federation IPPE named after Leipunsky, Obninsk, Russia) under laboratory conditions, and comparison of the quality indicators of the resulting product and $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ solution obtained from the generator with an automatic concentration module NEPTIS-TH (IRE, Belgium).

Materials and method. The objects of this study were eluates from the $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator "GREN-1" manufactured by the IPPE JSC (Obninsk, Russia) and the materials used in the production and quality control of these generators, as well as the generator produced by the National Institute of Radioelements (IRE, Belgium) with an automatic concentration module NEPTIS-TH. The following methods were used to control the quality of sodium perrenate, ^{188}Re solutions: radiometry, thin layer chromatography, potentiometry, potentiometric titration, atomic absorption spectroscopy.

Results and discussion. The efficiency of concentration of the eluate from the "GREN-1" generator using cartridges filled with cation exchanger Dowex® 50WX8 (100–200 mesh) (Sigma-Aldrich, USA, Cat. No. 217506) and Al_2O_3 with pH 4 (100–200 mesh), and the IRE generator using the automatic NEPTIS-TH module was studied. The yield of rhenium-188 after concentration was 75–85 %. As a result of the concentration process, there is no proportional increase in the content of chemical impurities, and it is possible to obtain cleaner solutions for the content of metals such as Fe, Zn, Cu and others. It was found that in the routine use of generators, the value of the volume radioactivity of the obtained concentrated sodium perrenate, ^{188}Re solution should not exceed 7.4–8.0 GBq/ml.

Conclusion. The conducted studies have shown that the task of concentration of sodium perrenate, ^{188}Re solutions with high volume activity of appropriate quality for the preparation of radiopharmaceuticals for radionuclide therapy can be solved using quite affordable materials, namely a sequence of cartridges. The use of an automatic module is more preferable than the use of manual assembly of a sequence of cartridges, based on the guaranteed quality assurance of the resulting sodium perrenate, ^{188}Re solution and reducing the dose burden on personnel. However, the conducted studies have shown that the tested concentration module is incompatible with the domestic generator, so the system proposed for the study was not registered in Russia. The results obtained in this work will be used to organize the industrial production of domestic modules and cassettes in complete set with "GREN-1" generator.

Keywords: rhenium-188, radiopharmaceuticals, concentration, generator, quality control, radiochemical purity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna O. Malysheva, Galina E. Kodina made a significant contribution to the concept of the work, analysis and interpretation of work results. Anna O. Malysheva, Elena A. Lyamtseva carried out concentration and quality control of rhenium-188 solutions. All authors took part in the discussion of the results and writing the text of the article.

For citation: Malysheva A. O., Kodina G. E., Lyamtseva E. A. Concentration of rhenium-188 for the radiopharmaceutical synthesis. *Drug development & registration*. 2022;11(4):87–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-87-94>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интенсивно развивается радионуклидная терапия (РНТ) – область ядерной медицины, где для лечения применяют открытые источники радионуклидов (РН). Терапевтический эффект достигается за счет воздействия электронного или альфа-излучения РН непосредственно на патологические очаги. Генераторная пара $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ исследуется в течение более 40 лет [1–6] и признана исключительно удобной с точки зрения возможности использования в РНТ: достаточно длительный период полураспада материнского ^{188}W (64,9 сут.), обеспечивает возможность работы генератора в течение нескольких месяцев; энергия β^- -излучения (максимальная энергия 2,12 МэВ) и период полураспада дочернего ^{188}Re (16 ч) вполне позволяют реализовать требуемую терапевтическую дозу, не вызывая лишних лучевых нагрузок; при этом за счет наличия γ -излу-

чения ^{188}Re (155 кэВ) имеется возможность визуализации распределения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в организме пациента. Поскольку Re является химическим аналогом Tc, быстро была установлена возможность отделения ^{188}Re от ^{188}W аналогично технологиям, которые применялись для выделения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из равновесной смеси его с ^{99}Mo , то есть с помощью оксида алюминия в хроматографических генераторах [1–5] или путем экстракции метилэтилкетон (МЭК) [7, 8].

Серьезной проблемой быстрого развития медицинского применения ^{188}Re стала необходимость получения материнского ^{188}W требуемой удельной активности только в высокопоточных реакторах. Этим, очевидно, и объясняется, что наиболее важные работы по созданию медицинского варианта генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ проводились первоначально практически только группой под руководством F. F. Кнарр в Оак-Риджской национальной лаборатории HFIR ORNL

(High Flux Isotope Reactor Oak Ridge National Laboratory, США), а также в нашей стране, поскольку имелась возможность получения ^{188}W на высокопоточном (до $10^{15} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$) реакторе ГНЦ – Научно-исследовательский институт атомных реакторов (г. Димитровград, Россия) [9, 10]. Уже в начале 1990-х по инициативе группы F. F. Knapp в сотрудничестве со специалистами Германии был разработан хроматографический генератор [2, 3] (сегодня эти генераторы выпускаются в США и Европе). Практически одновременно выпуск хроматографических генераторов был начат первоначально в Институте ядерной физики АН Узбекистана [11], а позже в ГНЦ – Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского (г. Обнинск, Россия) [12]. К настоящему времени генераторы производятся в 5 странах мира, и предложено большое количество различных РФЛП с ^{188}Re для терапии онкологических заболеваний [4, 6, 13, 14], а также технологии, используемые в кардиологии (профилактика рестенозов при коронарном шунтировании) [15], ревматологии (радиосиноэктомия) и других направлениях [16, 17].

Применение препаратов ^{188}Re в радионуклидной терапии связано с необходимостью использования исходных растворов радионуклида высокой объемной активности. Так, например, при приготовлении РФЛП для выполнения процедуры купирования болевых ощущений при костных метастазах используют раствор натрия перрената, ^{188}Re с объемной активностью 2–4 ГБк/мл. При внутрисуставном [17] или внутриаартериальном [18] введении РФЛП нужны еще более высокие объемные активности (до 7–8 ГБк/мл) исходных растворов. Обеспечить такую высокую объемную активность в течение длительного времени может только генератор экстракционного типа [8], который используется в качестве регионального централизованного источника ^{188}Re медицинского назначения. Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный, раствор для приготовления радиофармацевтических препаратов зарегистрирован в нашей стране в качестве фармацевтической субстанции (ФС 000452071212 в ГРЛС). Максимальная объемная активность такого раствора составляет 6 ГБк/мл на дату и время изготовления. К недостаткам экстракционного генератора нужно отнести то, что он не может быть установлен непосредственно в медицинских учреждениях, поскольку требует присутствия в штате высококвалифицированных специалистов-радиохимиков для обслуживания. Генераторы сорбционного (хроматографического) типа позволяют получать элюат с высокой объемной активностью лишь в течение нескольких недель с начала их эксплуатации в зависимости от номинальной активности ^{188}W . Например, даже для коммерчески выпускаемых в нашей стране генераторов «ГРЕН-1» (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ им. А. И. Лейпунского», г. Обнинск, Россия, зарегистрирован в качестве медицинского изделия: РУ № РЗН 2021/13914)

максимальной номинальной активности по ^{188}W (40 ГБк) объемная активность элюата по ^{188}Re на конец срока эксплуатации генераторов (200 сут.) составит 1 ГБк/мл при их элюировании 5 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида. То есть элюат нельзя использовать даже для одного пациента, хотя для приготовления некоторых препаратов было бы достаточно иметь 2–3 ГБк ^{188}Re в объеме 1–3 мл. Таким образом, сразу после проведения первых клинических исследований препаратов рения-188, когда были получены сведения о клинически эффективных дозировках РФЛП по активности радионуклида, исключительно актуальным стало проведение дополнительного концентрирования раствора натрия перрената, ^{188}Re , получаемого из генератора. Впервые наиболее простой в исполнении метод концентрирования был предложен F. F. Knapp [3], который основан на пропускании раствора элюата через картридж, заполненный сильнокислотным катионитом в Ag^+ -форме (для очистки элюата от макроскопических количеств хлорид-ионов), с последующим пропусканием полученного раствора через второй картридж, заполненный кислотным оксидом алюминия или оксидом кремния (для сорбции перренат-ионов). Десорбцию перренат-ионов проводили 1,0 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия. Таким образом, после элюирования генератора 10–20 мл 0,9 % NaCl удавалось сконцентрировать всю активность ^{188}Re в объеме 1 мл с выходом порядка 70 %. Большинство последующих публикаций описывают различные модификации этого метода с использованием различных катионитов и анионитов, а также различных элюэтов как для генератора, так и для элюирования перрената после колонки, содержащей Ag^+ -катионит [4, 6, 14, 18–22]. Разница заключается в том, что авторы применяют доступные им реагенты и материалы. В большинстве методик на второй стадии применяются промышленно выпускаемые картриджи QMA (анионообменник), после которого раствор ^{188}Re в 0,9 % NaCl через стерилизующий фильтр подается во флакон с продуктом. В 2018 г. группой индийских исследователей был опубликован «Протокол процедуры концентрирования элюата генератора рения-188» [22], описывающий сборку установки для концентрирования с использованием фактически подручных средств – шприцев, разъемов, двухходовых кранов и других устройств, позволяющих получить стерильный продукт, который используют при изготовлении РФЛП с рением-188.

Единственная попытка создания промышленно выпускаемой автоматизированной установки, состоящей из генератора рения-188, соединенного с концентрирующим модулем, который одновременно может обеспечить изготовление конкретного радиофармацевтического препарата, была реализована в Национальном институте радиоэлементов (IRE, Бельгия) [14, 23]. Элюирование и концентрирование $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ происходят автоматически: после заверше-

ния элюирования раствор $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ подается шприцевым насосом в кассету для концентрирования. Готовый продукт поступает в стерильный флакон для лекарственных средств. По окончании процесса проводится автоматическая очистка установки от жидких радиоактивных отходов. Авторам настоящей работы было предложено освоить приемы работы с такой установкой с целью определения необходимости регистрации ее в нашей стране и последующего импорта. Одновременно представлялась целесообразной разработка собственного метода концентрирования раствора натрия перрената, ^{188}Re , полученного из генератора «ГРЕН-1» (рисунок 1, А) с использованием прототипов картриджей для концентрирования, и сравнение показателей качества полученного продукта и раствора $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$, получаемого из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ (рисунок 1, Б) с автоматическим модулем концентрирования NEPTIS-TH (IRE, Бельгия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Картридж с сильнокислотным катионитом в Ag^+ -форме готовили следующим образом: в стеклянную колонку размером $10 \times 1,5$ см помещали 4 мл катионита Dowex® 50WX8 (сильнокислотный катионит в H^+ -форме с размером пор 100–200 меш) (Sigma-Aldrich, США, кат. № 217506). Предварительно на дно колонки помещали стекловолно, которое препятствует вымыванию сорбента, и промывали дистиллированной водой для удаления частиц сорбирующего вещества. Для перевода катионита в Ag^+ -форму через колонку пропускали 20 мл 0,05 М раствора AgNO_3 , а затем промывали катионит дистиллированной водой. Картридж для сорбции перренат-ионов готовили следующим образом: на дно стеклянной колонки размером $10 \times 1,5$ см помещали стекловолно, а затем

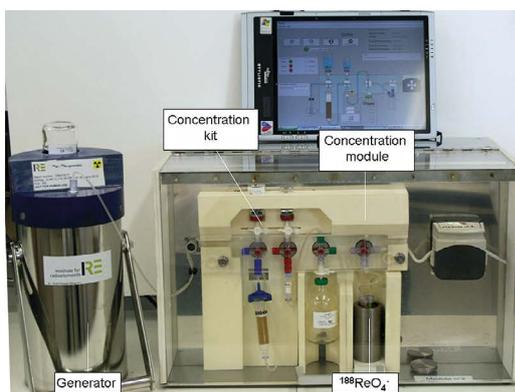
оксид алюминия фирмы Merck KGaA (Германия) (с размером пор 100–200 меш, $\text{pH} = 4$) и уплотняли его. Через подготовленные картриджи со скоростью не более 1 мл/мин пропускали раствор натрия перрената, ^{188}Re после его элюирования из генератора, при этом перренат-ионы полностью сорбируются на картридже с оксидом алюминия. Десорбцию перренат-ионов проводили 2,0 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия.

Раствор натрия перрената, ^{188}Re с высокой объемной активностью из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, производства Национального института радиоэлементов (IRE, Бельгия), с автоматическим модулем концентрирования NEPTIS-TH получали следующим образом. После установки кассеты концентрирования в модуль и запуска программы, процесс элюирования-концентрирования идет автоматически. 100 мл элюата под действием давления, нагнетаемого компрессором, поступают в кассету для концентрирования. Концентрированный раствор по завершении процесса, который длится 1 ч, автоматически поступает в стерильный флакон. Объем концентрированного раствора элюата задается до начала процесса. Кассета применяется однократно и после каждой процедуры концентрирования требуется ее заменить и утилизировать. Эксперименты по получению концентрированных растворов натрия перрената, ^{188}Re проводили регулярно при элюировании генераторов каждые 3–4 суток (время максимального накопления ^{188}Re в генераторе после предыдущего элюирования составляет ~90 ч) в течение нескольких месяцев.

Контроль качества растворов натрия перрената, ^{188}Re , полученных в объеме от 0,8 мл до 5 мл с использованием картриджей и автоматического модуля концентрирования, проводили в соответствии с Государственной фармакопеей РФ (ГФ XIV, ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты») по следующим показателям: объемная актив-



А
А



Б
В

Рисунок 1. Внешний вид генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$:

А – «ГРЕН-1», Россия; Б – IRE, Бельгия

Figure 1. Appearance of the $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generators:

А – "GREN-1", Russia; Б – IRE, Belgium

ность, радиохимическая чистота¹, pH², содержание NaCl³, содержание химических примесей⁴.

Измерение активности растворов натрия перрената, ¹⁸⁸Re проводили радиометрическим методом с помощью дозкалибратора РИС-А1 (ООО «НТЦ «Амплитуда», Россия).

Радиохимическую чистоту определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках с тонким слоем силикагеля на алюминиевой подложке (Merck KGaA, Германия, кат. № 5553) в ацетоне х.ч. (ООО ТД «ХИММЕД», Россия). Время разделения 10 мин. В указанных условиях перренат, ¹⁸⁸Re-ионы продвигаются с фронтом растворителя. Детектирование активности на хроматограмме проводили радиометрическим методом с использованием хроматограмм-сканера Гамма-Скан 01А (ООО «НТЦ «Амплитуда», Россия).

Показатель pH растворов натрия перрената, ¹⁸⁸Re определяли потенциометрическим методом с помощью pH-метра S20 SevenEasy (Mettler Toledo, Швейцария).

Содержание NaCl определяли потенциометрическим титрованием с помощью титратора Easy Cl (Mettler Toledo, Швейцария). 0,2 мл препарата вносили в ячейку для титрования вместимостью 50 мл, добавляли 9,8 мл воды, перемешивали и титровали потенциометрически 0,05 М раствором AgNO₃, применяя в качестве индикаторного серебряный электрод.

Содержание неактивных примесей в растворе натрия перрената, ¹⁸⁸Re определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией с помощью спектрометра атомно-абсорбционного модификации МГА-915М (ООО «Люмэкс», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов по концентрированию элюата из генератора «ГРЕН-1» на картриджах было установлено, что потери пер-

ренат-ионов на катионите в среднем составляли 10–18 %, на колонке с оксидом алюминия – 5–6 %. При этом перренат-ионы полностью переходят в раствор при промывке картриджа 1–2 мл 0,9%-го раствора NaCl. Выход по рению-188 после процесса концентрирования на приготовленных картриджах составлял в целом 75–85 %. Таким образом, использование системы концентрирования, состоящей из картриджа с катионитом Dowex 50WX8 и картриджа с Al₂O₃ с pH 4, позволяет получить 1–2 мл раствора натрия перрената, ¹⁸⁸Re с высокой объемной активностью из генератора «ГРЕН-1». В системе концентрирования NEPTIS-TN были получены растворы натрия перрената, ¹⁸⁸Re с выходом от 50 до 80 %.

Основные показатели качества раствора радионуклида, которые могут измениться при концентрировании – это содержание радионуклидных и химических примесей. Изменение содержания радионуклидных примесей может быть причиной дополнительных лучевых нагрузок в органах, где накопление целевого радионуклида не наблюдается. Применение в составе картриджа концентрирования колонки с оксидом алюминия (сорбент, который применяется для разделения пары ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re в генераторе рения-188) обеспечивает дополнительную очистку от ¹⁸⁸W с коэффициентом разделения >10³ [1]. Поэтому значение радионуклидной чистоты ≥99,9 % было получено при анализе всех концентратов по этому показателю. Допустимое содержание неактивных химических примесей в растворах РФЛП строго нормировано, так как примеси могут конкурентно связываться с химическими веществами, входящими в состав РФЛП, что приведет к изменению его радиохимической чистоты и, соответственно, фармакокинетики. Результаты определения качества растворов натрия перрената, ¹⁸⁸Re после их концентрирования приведены в таблице 1. Уровень содержания примесей металлов в пробах после концентрирования обоими методами является вполне допустимым для использования данных элюатов для приготовления РФЛП. Отмечено, что ни при каких условиях не было зафиксировано превышение значений количественного содержания примесей, указанных в нормативной документации производителя генератора. То есть, в целом в результате процесса концентрирования не происходит пропорционального увеличения содержания химических примесей, и удается получить более чистые растворы по содержанию таких металлов как Fe, Zn, Cu и других.

На рисунке 2 представлена типичная радиохроматограмма раствора натрия перрената, ¹⁸⁸Re. Большинство полученных обоими методами концентратов имели РХЧ более 99 %, однако, при концентрировании раствора натрия перрената, ¹⁸⁸Re до относительно высоких значений объемной активности происходит снижение РХЧ элюата, связанное, очевидно, с частичным образованием продуктов радиолитического распада.

¹ Общая фармакопейная статья ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М. 2018. Доступно по: <http://pharmacopeia.ru/9d321c9227cf0d38c06435161f5d41b5-1409.html>. Ссылка активна на 30.05.2022.

² Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М. 2018. Доступно по: <http://pharmacopeia.ru/c1d4da043aaef5915a91c35d831536-532.html>. Ссылка активна на 30.05.2022.

³ Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.19.0002.15 «Потенциометрическое титрование». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М. 2018. Доступно по: <http://pharmacopeia.ru/c1d4da043aaef5915a91c35d831536-623.html>. Ссылка активна на 30.05.2022.

⁴ Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.1.0005.18 «Атомно-абсорбционная спектрометрия». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М. 2018. Доступно по: <http://pharmacopeia.ru/c1d4da043aaef5915a91c35d831536-768.html>. Ссылка активна на 30.05.2022.

Таблица 1. Результаты исследования качества растворов натрия перрената, ^{188}Re после их концентрирования

Table 1. Results of the quality study of the sodium perrenate, ^{188}Re solutions after concentration

| Объем, мл Volume, mL | Активность, Гбк Activity, GBk | Объемная активность, Гбк/мл Volume activity, GBk/mL | РХЧ, % RCP, % | рН | Выход, % Yield, % | Концентрация NaCl, мг/мл Concentration of NaCl, mg/mL | Концентрация примесей металлов, мкг/мл Concentration of metal impurities, µg/mL | | | | | |
|--|----------------------------------|--|------------------|---------|----------------------|--|--|--------|--------|-------|--------|--------|
| | | | | | | | Al | Pb | Ni | Fe | Cu | Zn |
| <i>Технические требования изготовителя генератора «ГРЕН-1» (ТУ 9452-031-08624390-2006)</i> <i>Technical requirements of the manufacturer of the generator "GREN-1" (TU 9452-031-08624390-2006)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 37,0 | 3,7–7,4* | ≥99 | 4,0–8,0 | – | 9,0 ± 1,0 | 5,0 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | 0,05 | 2,5 |
| Предел чувствительности аналитического метода, мкг/мл Limit of sensitivity of the analytical method, µg/mL | | | | | | | 0,02 | 0,002 | 0,005 | 0,05 | 0,0005 | 0,005 |
| <i>Раствор натрия перрената, ^{188}Re после элюирования из генератора «ГРЕН-1» с последующим концентрированием на картриджах</i> <i>Sodium perrenate solution, ^{188}Re after elution from the generator "GREN-1" with subsequent concentration on cartridges</i> | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0,5 | 0,5 | 99,6 | 5,9 | 75,3 | 8,95 | <0,02 | 0,022 | <0,001 | <0,05 | 0,0005 | <0,001 |
| <i>Раствор натрия перрената, ^{188}Re из генератора с автоматическим модулем концентрирования NEPTIS TH (IRE, Бельгия)</i> <i>Sodium perrenate solution, ^{188}Re from generator with automatic concentration module NEPTIS TH (IRE, Belgium)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 12,2 | 2,44 | 99,1 | 6,2 | 82,2 | 8,66 | <0,02 | <0,002 | 0,001 | <0,05 | 0,002 | 0,041 |
| 3 | 2,97 | 0,99 | 99,4 | 6,2 | 76,7 | 8,31 | | 0,022 | 0,004 | | 0,001 | 0,083 |
| 2 | 10,4 | 5,2 | 99,3 | 6,0 | 78,1 | 7,95 | | 0,091 | 0,001 | | 0,004 | 0,062 |
| 1 | 8,22 | 8,22 | 96,9 | 6,3 | 68,2 | 6,79 | | 0,021 | 0,003 | | 0,002 | 0,043 |
| 0,8 | 8,9 | 11,1 | 92,1 | 6,4 | 76,9 | 6,60 | | 0,007 | 0,002 | | 0,001 | 0,056 |
| | | | | | | | | | | | | |

Примечание. * При элюировании 5–10 мл.

Note. * When elution 5–10 mL.

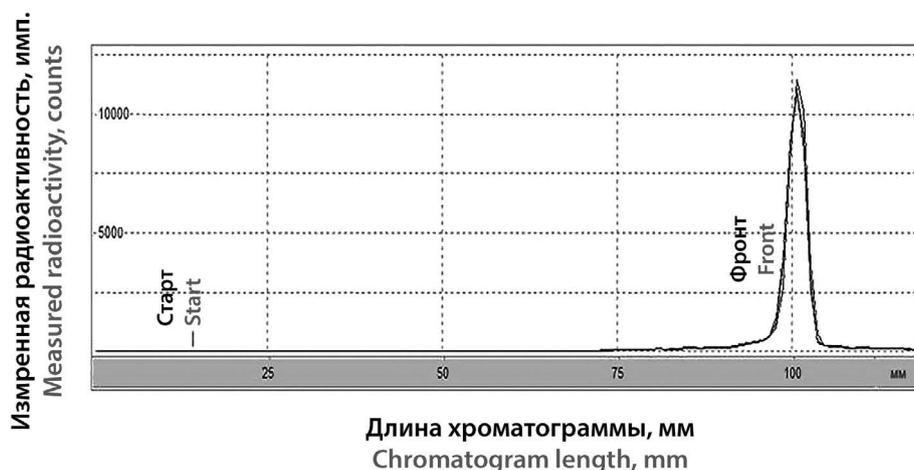


Рисунок 2. Хроматограмма раствора натрия перрената, ^{188}Re в системе ацетон – силикагель

Figure 2. Chromatogram of the sodium perrenate, ^{188}Re solution in acetone – silica gel

пример, при получении концентрата с объемной активностью 8,22 и 11,1 были получены значения РХЧ 96,9 % и 92,1 % соответственно. При этом одновременно наблюдали снижение содержания хлорида натрия в элюатах до значений, не соответствующих требованиям нормативной документации (8–10 мг/мл), что может быть связано с процессами радиолитического распада в этих растворах. Поэтому при рутинном использова-

нии генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ мы рекомендуем при концентрировании раствора натрия перрената, ^{188}Re не превышать в полученных концентратах значений объемной активности 7,4–8,0 Гбк/мл (многократно подтвержденный верхний уровень активности элюатов, получаемых в течение многолетних испытаний и эксплуатации генератора «ГРЕН-1»), либо вводить в состав получаемых растворов стабилизаторы.

По показателям «стерильность» и «содержание бактериальных эндотоксинов» все полученные растворы соответствовали требованиям нормативной документации¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что применение различных систем концентрирования (последовательности картриджей или автоматического модуля) для получения растворов натрия перрената, ¹⁸⁸Re после элюирования генератора позволяет получать раствор концентрированного элюата объемом 1–3 мл с высокой объемной активностью надлежащего качества для приготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов. Применение автоматического модуля более предпочтительно, чем использование ручной сборки последовательности картриджей, исходя из гарантированного обеспечения качества получаемого элюата и снижения дозовой нагрузки на персонал. Модуль концентрирования NEPTIS-TH предполагалось производить и эксплуатировать в полном соответствии с требованиями надлежащих практик (GMP). Однако оказалось, что стоимость такого модуля с учетом необходимости постоянного применения одноразовых кассет намного превышает стоимость генератора и получаемых препаратов. При этом модуль несовместим с отечественным генератором, поэтому предложенная для исследования система не была зарегистрирована в России. В настоящее время сведений о промышленном выпуске системы генератора рения-188 с модулем концентрирования и кассет для выполнения процесса концентрирования не имеется. Результаты, полученные в настоящей работе, предполагается использовать для организации промышленного выпуска отечественных модуля и кассет в комплекте с генератором «ГРЕН-1».

ЛИТЕРАТУРА

- Kodina G., Tulskaia T., Gureev E., Brodskaya G., Gapurova O., Drosdovsky B. Production and Investigation of Rhenium-188 generator. In: Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U., editors. *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3*. New York: Cortina International-Verona-Raven Press; 1990. P. 635–641.
- Knapp F. F. Jr., Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1994;21(10):1151–1165. DOI: 10.1007/BF00181073.
- Knapp F. F. Jr. Rhenium-188 – a generator-derived radioisotope for cancer therapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 1998;13(5):337–349. DOI: 10.1089/cbr.1998.13.337.
- Pillai M. R., Dash A., Knapp F. F. Jr. Rhenium-188: availability from the (188)W/(188)Re generator and status of current applications. *Current Radiopharmaceuticals*. 2012;5(3):228–243. DOI: 10.2174/1874471011205030228.
- Кодина Г. Е., Красикова Р. Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: Изд. дом МЭИ; 2014. 282 с.
- Lepareur N., Lacœuille F., Bouvry C., Hindré F., Garcion E., Chérel M., Noiret N., Garin E., Knapp F. F. Jr. Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:132. DOI: 10.3389/fmed.2019.00132.
- Mushtaq A., Bukhari T. H., Khan I. U. Extraction of Medically Interesting ¹⁸⁸Re-Perrhenate in Methyl Ethyl Ketone for Concentration Purposes. *Radiochim Acta*. 2007;95(9):535–537. DOI: 10.1524/ract.2007.95.9.535.
- Цивадзе А. Ю., Филянин А. Т., Романовский В. Н., Зыков М. П., Кодина Г. Е., Малышева А. О., Филянин О. А., Непомнящий О. Н. Экстракционный центробежный генератор ¹⁸⁸Re и радиофармпрепараты на его основе для радионуклидной терапии. *Радиохимия*. 2016;58(5):443–449.
- Ponsard B., Hiltunen J., Vera-Ruiz H., Beets A. L., Mirzadeh S., Knapp F. F. Jr. The Tungsten-188/Rhenium-188 Generator: Effective Coordination of Tungsten-188 Production Between the HFIR and BR2 Reactors. *J Radioanal Nucl Chem*. 2003;257:169–174.
- Karelin E. A., Efimov V. N., Filimonov V. T., Kusnetsov R. A., Revyakin Y. L., Andreev O. I., Zhemkov I. Y., Bukh V. G., Lebedev V. M., Spiridonov Y. N. Radionuclide Production using a Fast Flux Reactor. *Appl. Radiat. Isot.* 2000;53(4–5):825–827. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00236-0.
- Brodskaya G. A., Gapurova O. U. Development of a High Activity Tungsten-188/Rhenium-188 Generator. *Radiochemistry*. 1993;35(3):325–329.
- Basmonov V., Kolesnik O., Ignatova A. Rhenium-188 Chromatographic Generator and Therapeutic Radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1043.
- Knapp F. F. Continued Availability of the Tungsten-188/Rhenium-188 Generator to Enhance Therapeutic Utility of ¹⁸⁸Re. *International Journal of Nuclear Medicine Research*. 2017;3–15. DOI: 10.15379/2408-9788.2017.02.
- Lepareur N., Garin E., Noiret N., Herry J. Y. A kit formulation for the labelling of lipiodol with generator-produced ¹⁸⁸Re. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2004;47(12):857–867. DOI: 10.1002/jlcr.863.
- Oh S. J., Moon D. H., Ha H. J., Park S. W., Hong M. K., Park S. J., Choi T. H., Lim S. M., Choi C. W., Knapp F. F. Jr., Lee H. K. Automation of the synthesis of highly concentrated ¹⁸⁸Re-MAG3 for intracoronary radiation therapy. *Applied Radiation and Isotopes*. 2001;54(3):419–427. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00279-7.
- Кодина Г. Е., Малышева А. О., Клементьева О. Е., Лямцева Е. А., Таратоненкова Н. А., Вороницкая Н. Н., Семоненко Н. П., Графскова Т. А. Радиофармацевтическая композиция для радиосиноэктомии и способ ее получения. Патент РФ на изобретение № RU 2624237 C1. 03.07.2017. Доступно по: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2624237&TypeFile=html. Ссылка активна на 31.05.2022.
- Kampen W. U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., Gabriel M., Klett R., Konijnenberg M., Kresnik E., Lellouche H., Paycha F., Terslev L., Turkmen C., van der Zant F., Antunovic L., Panagiotidis E., Gnanasegaran G., Kuwert T., van den Wyngaert T., The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022;49(2):681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
- Lepareur N., Ardisson V., Noiret N., Garin E. ¹⁸⁸Re-SSS/Lipiodol: development of a potential treatment for HCC from bench to bedside. *International Journal of Molecular Imaging*. 2012;278306. DOI: 10.1155/2012/278306.
- Guhlke S., Beets A. L., Oetjen K., Mirzadeh S., Biersack H. J., Knapp F. F. Jr. Simple New Method for Effective Concentration of ¹⁸⁸Re Solutions from Alumina-Based ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re Generator. *J Nucl Med*. 2000;41(7):1271–1278.
- Mansur M. S., Mushtaq A., Jehangir M. Concentration of ^{99m}Tc-pertechnetate and ¹⁸⁸Re-perrhenate. *Radiochimica Acta*. 2006;94(2):107–111. DOI: 10.1524/ract.2006.94.2.107.

¹ Общая фармакопейная статья ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М. 2018. Доступно по: <http://pharmacoepia.ru/9d321c9227cf0d38c06435161f5d41b5-1409.html>. Ссылка активна на 30.05.2022.

21. Argyrou M., Valassi A., Andreou M., Lyra M. Rhenium-188 Production in Hospitals, by W-188/Re-188 Generator, for Easy Use in Radionuclide Therapy. *International Journal of Molecular Imaging*. 2013;290750. DOI: 10.1155/2013/290750.
22. Chhabra A., Rathore Y., Bhusari P., Vatsa R., Mittal B.R., Shukla J. Concentration protocol of rhenium-188 perrhenate eluted from tungsten-188/rhenium-188 generator for the preparation of high-yield rhenium-188-labelled radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine Communications*. 2018;39(10):957–959. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000893.
23. Uccelli L., Pasquali M., Boschi A., Giganti M., Duatti A. Automated preparation of Re-188 lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nuclear Medicine and Biology*. 2011;38(2):207–213. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2010.08.011.

REFERENCES

1. Kodina G., Tulsakaya T., Gureev E., Brodskaya G., Gapurova O., Drosdovsky B. Production and Investigation of Rhenium-188 generator. In: Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U., editors. *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3*. New York: Cortina International-Verona-Raven Press; 1990. P. 635–641.
2. Knapp F.F.Jr., Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1994;21(10):1151–1165. DOI: 10.1007/BF00181073.
3. Knapp F.F.Jr. Rhenium-188 – a generator-derived radioisotope for cancer therapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 1998;13(5):337–349. DOI: 10.1089/cbr.1998.13.337.
4. Pillai M.R., Dash A., Knapp F.F.Jr. Rhenium-188: availability from the (188)W/(188)Re generator and status of current applications. *Current Radiopharmaceuticals*. 2012;5(3):228–243. DOI: 10.2174/1874471011205030228.
5. Kodina G.E., Krasikova R.N. Methods for obtaining of radiopharmaceuticals and radionuclide generators for nuclear medicine. Moscow: Izd. dom MEI; 2014. 282 p. (In Russ.)
6. Lepareur N., Laccueille F., Bouvry C., Hindré F., Garcion E., Chérel M., Noiret N., Garin E., Knapp F.F.Jr. Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:132. DOI: 10.3389/fmed.2019.00132.
7. Mushtaq A., Bukhari T.H., Khan I.U. Extraction of Medically Interesting ¹⁸⁸Re-Perrhenate in Methyl Ethyl Ketone for Concentration Purposes. *Radiochim Acta*. 2007;95(9):535–537. DOI: 10.1524/ract.2007.95.9.535.
8. Tshivadze A. Yu., Filyanin A. T., Romanovskii V. N., Zykov M. P., Kodina G. E., Malysheva A. O., Filyanin O. A., Nepomnyashchii O. N. Extraction Centrifugal Generator of ¹⁸⁸Re and Radiopharmaceuticals Based on It for Radionuclide Therapy. *Radiochemistry*. 2016;58(5):443–449. (In Russ.)
9. Ponsard B., Hiltunen J., Vera-Ruiz H., Beets A.L., Mirzadeh S., Knapp F.F.Jr. The Tungsten-188/Rhenium-188 Generator: Effective Coordination of Tungsten-188 Production Between the HFIR and BR2 Reactors. *J Radioanal Nucl Chem*. 2003;257:169–174.
10. Karelin E. A., Efimov V. N., Filimonov V. T., Kusnetsov R. A., Revyakin Y. L., Andreev O. I., Zhemkov I. Y., Bukh V. G., Lebedev V. M., Spiridonov Y. N. Radionuclide Production using a Fast Flux Reactor. *Appl. Radiat. Isot.* 2000;53(4–5):825–827. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00236-0.
11. Brodskaya G. A., Gapurova O. U. Development of a High Activity Tungsten-188/Rhenium-188 Generator. *Radiochemistry*. 1993;35(3):325–329.
12. Basmonov V., Kolesnik O., Ignatova A. Rhenium-188 Chromatographic Generator and Therapeutic Radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1043.
13. Knapp F.F. Continued Availability of the Tungsten-188/Rhenium-188 Generator to Enhance Therapeutic Utility of ¹⁸⁸Re. *International Journal of Nuclear Medicine Research*. 2017;3–15. DOI: 10.15379/2408-9788.2017.02.
14. Lepareur N., Garin E., Noiret N., Herry J. Y. A kit formulation for the labelling of lipiodol with generator-produced ¹⁸⁸Re. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2004;47(12):857–867. DOI: 10.1002/jlcr.863.
15. Oh S. J., Moon D. H., Ha H. J., Park S. W., Hong M. K., Park S. J., Choi T. H., Lim S. M., Choi C. W., Knapp F. F. Jr, Lee H. K. Automation of the synthesis of highly concentrated ¹⁸⁸Re-MAG3 for intracoronary radiation therapy. *Applied Radiation and Isotopes*. 2001;54(3):419–427. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00279-7.
16. Kodina G. E., Malysheva A. O., Klementieva O. E., Lyamtseva E. A., Taratonenkova N. A., Voronitskaya N. N., Seminenko N. P., Grafskova T. A. Radiopharmaceutical composition for radiosynovectomy and method for its preparation. Patent RUS № 2624237 C1. 03.07.2017. Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2624237&TypeFile=html. Accessed: 31.05.2022. (In Russ.)
17. Kampen W. U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., Gabriel M., Klett R., Konijnenberg M., Kresnik E., Lellouche H., Paycha F., Terslev L., Turkmen C., van der Zant F., Antunovic L., Panagiotidis E., Gnanasegaran G., Kuwert T., van den Wyngaert T., The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022;49(2):681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
18. Lepareur N., Ardisson V., Noiret N., Garin E. ¹⁸⁸Re-SSS/Lipiodol: development of a potential treatment for HCC from bench to bedside. *International Journal of Molecular Imaging*. 2012;278306. DOI: 10.1155/2012/278306.
19. Guhlke S., Beets A. L., Oetjen K., Mirzadeh S., Biersack H. J., Knapp F. F. Jr. Simple New Method for Effective Concentration of ¹⁸⁸Re Solutions from Alumina-Based ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re Generator. *J Nucl Med*. 2000;41(7):1271–1278.
20. Mansur M. S., Mushtaq A., Jehangir M. Concentration of ^{99m}Tc-pertechnetate and ¹⁸⁸Re-perrhenate. *Radiochimica Acta*. 2006;94(2):107–111. DOI: 10.1524/ract.2006.94.2.107.
21. Argyrou M., Valassi A., Andreou M., Lyra M. Rhenium-188 Production in Hospitals, by W-188/Re-188 Generator, for Easy Use in Radionuclide Therapy. *International Journal of Molecular Imaging*. 2013;290750. DOI: 10.1155/2013/290750.
22. Chhabra A., Rathore Y., Bhusari P., Vatsa R., Mittal B.R., Shukla J. Concentration protocol of rhenium-188 perrhenate eluted from tungsten-188/rhenium-188 generator for the preparation of high-yield rhenium-188-labelled radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine Communications*. 2018;39(10):957–959. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000893.
23. Uccelli L., Pasquali M., Boschi A., Giganti M., Duatti A. Automated preparation of Re-188 lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nuclear Medicine and Biology*. 2011;38(2):207–213. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2010.08.011.