

УДК 621.039.8

СИНТЕЗ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, МЕЧЕННОГО РЕНИЕМ-188 И СОДЕРЖАЩЕГО ЛИПИДОЛ

Г.Е. Кодина¹, А.О. Малышева^{1*}, Н.А. Таратоненкова¹, Е.А. Лямцева¹,
Н.А. Константинов¹

Резюме. Радиофармацевтический лекарственный препарат, меченный рением-188 и содержащий липидол, синтезируют в медицинских организациях из набора реагентов и элюата из генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$. Набор реагентов состоит из трех флаконов: лиофилизированного реагента № 1, содержащего олова дихлорид, лиофилизированного реагента № 2, содержащего натрия дитиобензоат, и раствора липиодол. Была разработана технология получения лиофилизированного реагента, содержащего олова дихлорид. Перед синтезом радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) проводили контроль качества раствора натрия перрената, ^{188}Re , получаемого из генератора (элюат). Результаты контроля качества РФЛП, полученного с использованием лиофилизированного реагента № 1 отечественного и импортного производства, показали их идентичность по показателю «радиохимическая чистота».

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты, рений-188, липидол, гепатоцеллюлярная карцинома, контроль качества, радиохимическая чистота.

SYNTHESIS OF RADIOPHARMACEUTICAL WITH RHENIUM-188 AND LIPIODOL

G.E. Kodina¹, A.O. Malysheva^{1*}, N.A. Taratonenkova¹, E.A. Lyamtseva¹, N.A. Konstantinov¹

Abstract. Radiopharmaceutical with rhenium-188 and lipiodol is synthesized in medical organizations from a kit of reagents and eluate from the $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator. The kit of reagents consists of three vials: lyophilized reagent N 1 containing tin dichloride, lyophilized reagent N 2 – sodium dithiobenzoate, and reagent N 3 – lipiodol. A domestic technology was developed for obtaining a lyophilized reagent containing tin dichloride. Quality control of the sodium perhenate, ^{188}Re solution obtained from the generator (eluate) should be carried out before each synthesis of the radiopharmaceutical. The results of quality control of radiopharmaceuticals synthesized from lyophilized reagent N 1 of domestic and imported production, showed their identity by index «radiochemical purity».

Keywords: radiopharmaceuticals, rhenium-188, lipiodol, hepatocellular carcinoma, quality control, radiochemical purity.

1 – ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

1 – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: an-malysheva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП), меченный рением-188 и содержащий липидол, предназначен для внутриартериальной радионуклидной терапии (ВАРТ) гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). ГЦК – наиболее распространенная опухоль печени, результат злокачественного перерождения гепатоцитов. Является пятой самой распространенной опухолью по всему миру и даже занимает второе место с точки зрения смертности (около 1 миллиона смертей ежегодно). Частота возникновения ГЦК значительно варьируется по регионам. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Юго-Восточной Азии и Африке, но частота возникновения этой опухоли в развитых странах, особенно в Европе, стремительно возрастает [1].

Механизм действия РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липидол, основан на эмболизации (блокировании кровотока) питающей опухоль артерии и воздействии на раковые клетки ионизирующим излучением. В настоящее время в мире выпускается только один РФЛП для радионуклидной терапии ГЦК – ^{131}I -липидол (Lipiodol[®], Франция).

В последнее десятилетие для лечения опухолей печени многие исследователи за рубежом предлагают использовать РФЛП, меченный рением-188 и содержащий липидол. Это связано с тем, что, с одной стороны, появились коммерческие генераторы $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, позволяющие получать в медицинских учреждениях рений-188. Радионуклид является бета-гамма-излучателем, $E_{\beta\text{max}}=2,1$ МэВ, $E_{\gamma}=155$ кэВ, $T_{1/2}=17$ ч. Максималь-

ный пробег бета-частиц в тканях – 11 мм при средней глубине проникновения 3,8 мм. Наличие лиофилизированных наборов реагентов, с другой стороны, позволило синтезировать радиофармацевтический препарат непосредственно в медицинском учреждении перед его использованием. Полученные первичные данные клинических исследований РФЛП, меченного ^{188}Re и содержащего липиодол, показали, что он хорошо переносится больными и достаточно эффективен [2–4]. По сравнению с ^{131}I -липидолом РФЛП, меченный ^{188}Re , оказывает меньший цитотоксический эффект на клетки периферической крови [5, 6].

Липиодол представляет собой смесь моно-, ди- и трийодированных этиловых эфиров линолевой, олеиновой и стеариновой кислот; обычно он содержит до 38% йода. В 1979 году К. Nakakuma и др. [7] обнаружили селективную задержку йодированного масла в очагах ГЦК после введения в печеночную артерию. Установлено, что липиодол задерживается в ГЦК на срок от нескольких недель до полугода и более, тогда как выведение его из нормальной паренхимы печени происходит в течение 7 суток [8].

Эффективный и надежный способ получения РФЛП, меченного ^{188}Re и содержащего липиодол, из лиофилизированных наборов реагентов «Lipo-SSS», которые выпускает для исследовательских целей IZOTOP (Institute of Isotopes Co., Будапешт, Венгрия), и элюата из генератора (раствор натрия перрената, ^{188}Re) был разработан совместно сотрудниками Всестороннего онкологического центра маркиза Эжена и Национальной высшей школы химии в г. Ренне (ENSCR, Франция) [9].

РФЛП, меченный рением-188, представляет собой комплекс ^{188}Re с дитиобензоатом, экстрагированный липиодолом. В этом соединении атом металла окружен шестью атомами серы и находится в 3-валентном состоянии, в котором он более устойчив, чем в пятивалентном состоянии [10, 11].

Набор лиофилизированных реагентов Lipo-SSS состоит из двух флаконов с реагентами: флакон № 1 содержит лиофилизированную композицию восстановителя, в качестве которого используется олова дихлорида дигидрат, флакон № 2 содержит комплексообразователь в лиофилизированном виде. В настоящее время в России данный набор не производится и не закупается и, следовательно, не проводится синтез РФЛП на основе рения-188. Липиодол «Lipiodol-Ultra-Fluide» (Guerbert LLC, Франция) зарегистрирован в России с 21.04.2011 (регистрационное удостоверение П № 008677). Регистрационное удостоверение действует бессрочно, и данный компонент набора доступен в России.

В связи с вышеизложенным целью работы является освоение технологии получения лиофилизированной композиции для восстановления рения-188 (реагент № 1), разработка методов анализа компонентов, входящих в лиофилизированную композицию, синтез РФЛП и сравнение качества лекарственных препаратов [по параметрам «рН» и «радиохимическая чистота (РХЧ)»], приготовленных на основе лиофилизатов флакона № 1 отечественного и импортного производства. Решение поставленных задач позволит создать новый радиофармацевтический лекарственный препарат терапевтического назначения для нужд отечественной ядерной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Леофилизированную композицию реагента № 1 получали следующим образом: в предварительно пробарботированной аргоном (ГОСТ 10157-79, высш. сорт) воде для инъекций (ООО «Гротекс», Россия) растворяли глюконат натрия (кат. № S2054, Sigma-Aldrich, США), оксалата калия моногидрат (кат. № 60425, Fluka, Швеция) и аскорбиновую кислоту (кат. № 95212, Fluka, Швеция). Раствор перемешивали током аргона в течение 20 мин. В получившийся раствор при непрерывном барботировании аргоном добавляли олова дихлорида дигидрат (кат. № 31669, Sigma-Aldrich, США), перемешивали током аргона до полного растворения в течение 10 мин. Затем полученный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр (Merck Millipore, Швеция, мембрана фильтра Durapore™) с размером пор 0,22 мкм, фасовали по 1,0 мл при помощи степпера механического Biohit (Sartorius, Финляндия) во флаконы для лекарственных средств (Datwyler Pharma Packaging, Бельгия, Германия, Италия) и помещали в лиофильную сушику Genesis SQ EL-85 (VerTis, Германия). По окончании процесса лиофилизации камеру сушики заполняли аргоном, флаконы с лиофилизатом вынимали, быстро закрывали резиновыми пробками, алюминиевыми колпачками и укупоривали закатыванием при помощи механического закрывающего ключа (Bochem, Германия).

Синтез РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липиодол, проводили следующим образом: во флакон с лиофилизированной композицией реагента № 1 вводили 1,0 мл раствора натрия перрената, ^{188}Re , с необходимой объемной активностью. Затем флакон № 1 инкубировали 15 мин при комнатной температуре, периодически встряхивая. Во флакон № 2, содержащий комплексообразователь в лиофилизированном



Степпер
механический
BIOHIT, Sartorius

виде, вводили 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонического для инъекций (рег. № ЛС-002680) и перемешивали до полного растворения компонента. Из флакона № 2 отбирали все содержимое и вносили его во флакон № 1. Получившийся раствор инкубировали на сухой бане Sahara 310 (Rocker, Тайвань) при 100 °С в течение 15 мин. После нагревания раствор выдерживали при комнатной температуре около 5 мин, после чего вводили во флакон 3 мл липиодола «Lipiodol-Ultra-Fluide». Смесь перемешивали при помощи шейкера MS3 basic (IKA, Германия) 5 мин. Затем смесь центрифугировали 10 мин при 2200 g на центрифуге ОПН-16 («Labtex», Россия) и проводили разделение фаз. Комплекс рения-188 с дитиобензоатом натрия экстрагируется липиодолом и находится в нижнем слое. Отбирали жидкость из нижнего слоя и пропускали ее через стерилизующий фильтр 0,22 мкм в стерильный чистый флакон вместимостью 10 мл.

Определение радиохимической чистоты (РХЧ) синтезированных РФЛП проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Для этого применяли пластинки с тонким слоем силикагеля на алюминиевой подложке размером 10×100 мм (кат. № 5553, Merck, Германия), а в качестве подвижной фазы использовали смесь петролейного эфира (кат. № 101316-46-5, Sigma-Aldrich, США) и дихлорметана (кат. № CL03352500, Scharlab, Испания) в соотношении 6:4. Хроматографирование проводили восходящим методом [12]. Распределение компонентов препарата по длине хроматограммы определяли путем ее сканирования со скоростью 1 мм/с, используя сканер хроматограмм Mini-scan (Bioscan, США) с детектором γ -излучения, который регистрирует количество импульсов от равномерно движущейся хроматограммы.

Определение РХЧ раствора натрия перрената, ^{188}Re , проводили методом ТСХ. Для этого использовали пластинки с тонким слоем силикагеля на алюминиевой подложке 10×100 мм (кат. № 5553, Merck, Германия), а в качестве растворителя – ацетон (х.ч., ТУ 6-09-1707-77, Россия). Хроматографирование проводили восходящим методом [12]. Сканирование хроматограмм проводили на приборе «ГаммаСкан-01А» (ООО «НТЦ «Амплитуда», Россия) с детектором γ -излучения, который регистрирует количество импульсов от равномерно движущейся со скоростью 1 мм/с хроматограммы. В данной системе натрия перренат, ^{188}Re , движется с фронтом растворителя. Типичные радиохроматограммы, полученные в результате определения РХЧ раствора натрия перрената, ^{188}Re , полученного из генераторов, представлены на рисунке 1.

Определение содержания олова дихлорида ди-гидрата в растворе лиофилизированного реагента № 1 проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Helios Omega (Thermo Scientific,

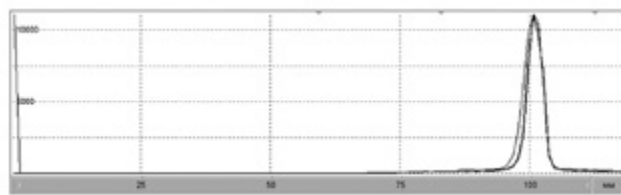


Рисунок 1. Радиохроматограммы раствора натрия перрената, ^{188}Re

США) с использованием 0,16% раствора калия рениевокислого (кат. № 243590, Aldrich, США) и 20% раствора калия роданистого (кат. № 207779, Sigma-Aldrich, США) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Образующийся комплекс имеет максимум поглощения при 353 нм [13]. Для определения лиофилизированный реагент растворяли в 10,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонического для инъекций.

Определение содержания аскорбиновой кислоты в растворе лиофилизированного реагента № 1 проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Helios Omega (Thermo Scientific, США) с использованием 10% раствора натрия цитрата (кат. № 121656, Panreac, Испания), раствора квасцов железоаммонийных (ч.д.а., ТУ 6-09-5359-88, Россия), 0,1% раствора о-фенантролина (кат. № 21110, Dudley Chemical, США) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Образующийся комплекс имеет максимум поглощения при 510 нм [14]. Для определения лиофилизированный реагент растворяли в 5,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонического для инъекций.

Определение pH растворов РФЛП и лиофилизированного реагента № 1 проводили методом потенциометрии на pH-метре Seven Easy S20 (Mettler Toledo, Швейцария) [15]. Измерение активности РФЛП и раствора натрия перрената, ^{188}Re , проводили с помощью дозкалибратора Isomed 2010 (Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рений-188 получают из сорбционного генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ при распаде материнского радионуклида вольфрама-188, который образуется при облучении в ядерном реакторе мишеней, обогащенных по изотопу ^{186}W по реакции $^{186}\text{W}(2n, 2\gamma)^{188}\text{W}$. При элюировании генератора рений в форме натрия перрената (NaReO_4) переходит в раствор. Объемная активность РФЛП на основе липиодола, меченного рением-188, составляет 120–1850 МБк/мл [10].

При синтезе РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липиодол, раствор натрия перрената, ^{188}Re (элюат) получали из генератора ГРЕН-1 (Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского,

г. Обнинск, Россия) и генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ с дистанционной системой элюирования и концентрирования элюата NEPTIS-TH (IRE, Бельгия).

Перед синтезом РФЛП необходимо контролировать качество элюата, а именно его радиохимическую чистоту, используя хроматографическую систему, описанную выше. РХЧ растворов натрия перрената, ^{188}Re , составила более 99%, что соответствует требованиям, предъявляемым к качеству раствора натрия перрената, ^{188}Re , используемого для синтеза различных РФЛП.

Синтез РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липидол, состоит из двух стадий. На первой стадии при введении раствора натрия перрената, ^{188}Re , во флакон с лиофилизированным реагентом № 1 происходит восстановление рения-188 двухвалентным оловом. Олова дихлорида дигидрат ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) – соединение, которое наиболее часто используется в качестве восстановителя технеция-99м и рения-188 при получении радиофармацевтических препаратов, содержащих эти радионуклиды. При производстве лиофилизированных реагентов на любой стадии технологического процесса возможна потеря двухвалентного олова за счет его окисления до четырехвалентного состояния. Содержание в лиофилизированном реагенте более 30% Sn(IV) может привести к снижению качества конечного продукта – готового радиофармацевтического препарата. Поэтому для предотвращения окисления двухвалентного олова в состав реагента вводят различные антиоксиданты и стабилизаторы, а сам процесс приготовления раствора реагента проводят при постоянном барботировании током инертного газа, в качестве которого обычно используется аргон или азот.

Важное значение при получении лиофилизированных реагентов имеет разработка программы лиофильного высушивания. В результате поиска оптимальной программы лиофильного высушивания была выбрана следующая технология процесса:

- в ручном режиме проводили предварительное охлаждение полок рабочей камеры до температуры -35°C . Время охлаждения полок до этой температуры составило примерно 30 мин. Затем в охлажденную камеру помещали флаконы с расфасованным жидким реагентом № 1;
- задавали температуру охлаждения конденсора до -70°C и значение вакуума при высушивании – 100 мТор;
- задавали шаги цикла высушивания, которые представлены в таблице 1, и запускали программу. Время высушивания составляло примерно 22 ч;

- после окончания цикла высушивания рабочую камеру заполняли аргонном, который поступал в рабочую камеру через колонку с осушителем. Время сброса вакуума устанавливали 25 мин.

Таблица 1.

Шаги цикла лиофилизации жидкого реагента № 1

№ шага	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Температура, $^\circ\text{C}$	-35	-25	-20	-15	-10	+0	+15	+25	+25
Длительность шага, мин	20	120	120	120	120	120	180	60	420

Как видно из приведенной программы, время выдерживания реагента при температуре -35°C составило 20 мин. Если время замораживания будет меньше, то при включении вакуумного насоса замерзший реагент будет вытягиваться из флакона, что может привести к выбросу части продукта на поддон. При повышении температуры полок на пять градусов продукт выдерживается на каждом шаге программы по 2 ч. Ускорение этого процесса приводило к получению некачественного продукта (внешний вид лиофилизата, ухудшение растворимости лиофилизата, выброс продукта из флаконов). На стадии досушивания лиофилизата он выдерживается при температуре $+25^\circ\text{C}$ в течение 7 ч. Уменьшение этого времени приводило к получению лиофилизата, содержащего большое количество влаги (более 3%), что сказывалось на сроке его хранения. Принимая во внимания все отмеченные моменты, нам удалось добиться получения лиофилизата хорошего качества. При хранении лиофилизата в течение 12 мес. ухудшения его качества не наблюдалось. Согласно программе исследования стабильности готовых лекарственных средств образцы лиофилизатов, отобранные для изучения стабильности, хранились в товарной упаковке (флаконы с лиофилизатом, закупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной в пачке картонной) в холодильнике при температуре от 2°C до 10°C . Контроль качества лиофилизатов проводили каждые три месяца в течение 15 месяцев по следующим параметрам: растворимость лиофилизата в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонического для инъекций (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0005.15), прозрачность и цветность раствора лиофилизата (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0007.15 и ОФС.1.2.1.0006.15), содержание $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, содержание аскорбиновой кислоты, pH раствора лиофилизата (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0004.15). Результаты исследования стабильности трех серий лиофилизатов отечественного производства представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты контроля качества лиофилизатов
отечественного производства в заявленном виде
товарной упаковки в течение срока годности

Параметр	Норма, мг/флакон	Срок хранения, мес.	Серия 1	Серия 2	Серия 3
Содержание олова дихлорида дигидрата, мг/флакон	от 3,6 до 4,4	0	4,0±0,09	4,4±0,09	3,9±0,13
		3	4,0±0,08	4,0±0,09	4,1±0,08
		6	4,1±0,10	3,9±0,12	4,2±0,10
		9	4,2±0,07	4,1±0,09	4,4±0,08
		12	4,1±0,11	4,0±0,11	4,1±0,12
		15	4,3±0,10	4,2±0,10	4,4±0,09
Содержание аскорбиновой кислоты, мг/флакон	от 27,0 до 34,0	0	31,9±0,7	31,5±0,1	29,3±0,8
		3	30,8±0,5	33,2±0,5	30,3±0,7
		6	31,4±0,3	32,7±0,6	28,0±0,2
		9	28,3±0,5	29,0±0,8	28,7±0,2
		12	29,2±0,7	29,5±0,2	30,7±0,5
		15	30,1±0,2	31,1±0,3	30,1±0,8
рН раствора	от 3,3 до 4,3	0	4,3	3,8	3,9
		3	4,2	3,5	3,8
		6	3,9	3,7	4,0
		9	4,1	3,5	4,0
		12	4,0	3,6	4,1
		15	4,1	3,7	4,1

В ходе лиофилизации содержание компонентов во флаконе может измениться, поэтому после окончания процесса необходимо проводить их количест-

венное определение, используя достоверные и надежные методы анализа компонентов, особенно для определения двухвалентного олова в смеси используемых реактивов. Из множества методов, которые применяются для определения двухвалентного олова в различных соединениях, лишь некоторые могут быть использованы для количественного определения Sn(II) в лиофилизированных реагентах, так как в состав этих реагентов входят различные лиганды, стабилизаторы, антиоксиданты и другие аналогичные соединения, мешающие определению или замедляющие развитие окраски. Так, йодометрическое титрование, которое успешно применяется для определения содержания двухвалентного олова в исходном реактиве, совершенно неприемлемо для определения Sn(II) в лиофилизированных реагентах. Пока только методы спектрофотометрического определения и полярографические методы могут успешно использоваться для определения двухвалентного олова в наборах реагентов, однако последние более капризны и трудоемки.

Определение содержания олова дихлорида дигидрата в лиофилизированном реагенте № 1 проводили спектрофотометрическим методом по калибровочному графику, представленному на рисунке 2.

Определение содержания аскорбиновой кислоты в лиофилизированном реагенте № 1 проводили спектрофотометрическим методом по калибровочному графику, представленному на рисунке 3.

Результаты определения содержания олова дихлорида дигидрата и аскорбиновой кислоты в лиофилизированных реагентах № 1 отечественного производства представлены в таблице 2. Значения рН раствора лиофилизированного реагента № 1 после его

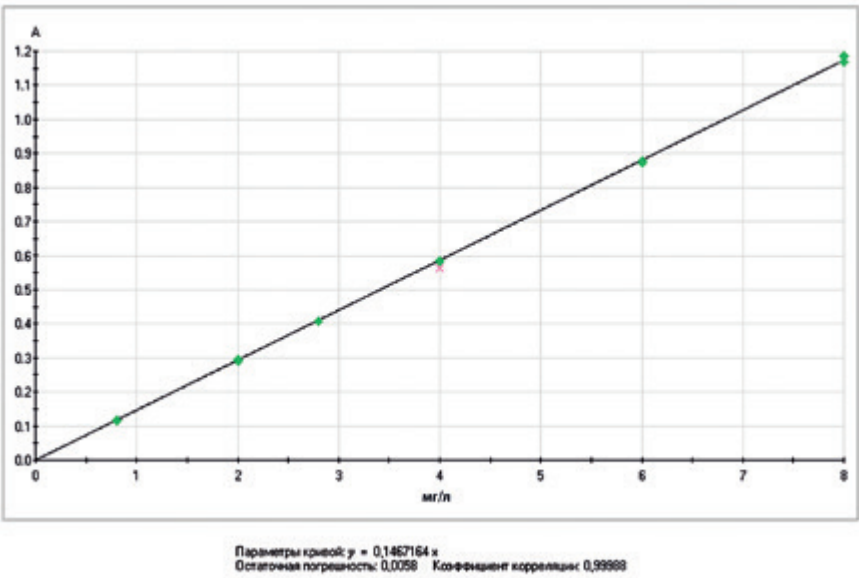


Рисунок 2. Калибровочный график для определения содержания Sn(II) в лиофилизированном реагенте № 1

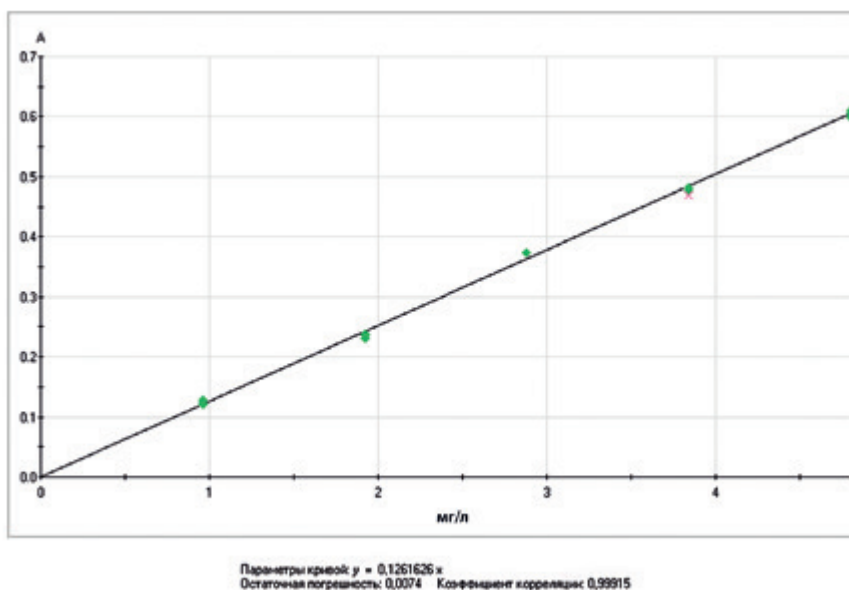


Рисунок 3. Калибровочный график для определения содержания аскорбиновой кислоты в лиофилизированном реагенте № 1

растворения в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида изотонического для инъекций также представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, величина pH и содержание основных компонентов в лиофилизированном реагенте № 1 отечественного производства соответствуют установленной норме. Разработанная методика количественного определения содержания олова дихлорида дигидрата позволяет проводить определение с относительной погрешностью 6,5% в диапазоне измерений 3,6–4,4 мг/флакон, при этом предел повторяемости составляет 3,6%, а предел воспроизводимости – 4,3% при доверительной вероятности $P=0,95$. Разработанная методика количественного определения содержания аскорбиновой кислоты позволяет проводить определение с относительной погрешностью 1,3% в диапазоне измерений 27,0–34,0 мг/флакон, при этом предел повторяемости составляет 5,4%, а предел воспроизводимости – 6,5% при доверительной вероятности $P=0,95$.

Основные примеси, которые могут образовываться при приготовлении РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липиодол, – это невосстановленный перренат натрия, коллоидная форма восстановленного рения-188 и другие примеси – продукты неполного взаимодействия рения-188 с комплексообразователем. В хроматографической системе, которая была использована нами для определения РХЧ, комплекс ^{188}Re с дитиобензоатом имеет $R_f=0,7$, а перренат натрия, ^{188}Re , и гидролизированный восстановленный рений-188 остаются на старте ($R_f=0$). На рисунке 4 представлена типичная хроматограмма РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липиодол.

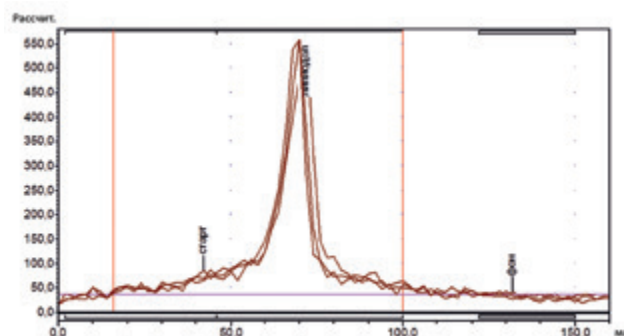


Рисунок 4. Радиохроматограммы определения РХЧ РФЛП, меченного рением-188 и содержащего липиодол

Результаты определения РХЧ и измерения pH лекарственных препаратов с рением-188, приготовленных с использованием лиофилизированных реагентов № 1 отечественного и импортного производства, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, очевидной разницы по параметрам «РХЧ» и «pH» не наблюдается. Относительная погрешность методики определения РХЧ составила 5,6%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы была освоена технология получения радиофармацевтического лекарственного препарата, меченного рением-188 и содержащего липиодол, и отработан способ получения лиофилизированного реагента № 1 отечественного производства. Разработанные методики количественного определения содержания олова дихлорида дигидрата и аскорбиновой кислоты позволяют надежно и достоверно

Таблица 3.

Результаты определения РХЧ и измерения pH лекарственных препаратов, меченных рением-188 и содержащих липиодол, приготовленных с использованием лиофилизированных реагентов № 1 отечественного и импортного производства

		Лиофилизированный реагент № 2	Объемная активность препарата, МБк/мл	РХЧ, %		pH
				Сразу после приготовления	Через 24 ч после приготовления	
Лиофилизированный реагент № 1 отечественного производства	Серия 1	Имп.	162,7	92,4±0,5	90,2±0,8	4,9
	Серия 2		163,3	97,2±0,5	95,7±0,8	4,0
Лиофилизированный реагент № 1 из набора реагентов Lipo-SSS, (IZOTOP, Institute of Isotopes Co., Будапешт, Венгрия)	Серия 1		162,7	95,4±1,3	92,2±1,1	4,0
	Серия 2		163,3	96,6±0,5	95,0±1,1	4,1

проводить анализ лиофилизированного реагента. Результаты определения РХЧ радиофармацевтического лекарственного препарата, меченного рением-188 и содержащего липиодол, показали, что для синтеза РФЛП можно использовать лиофилизированный реагент № 1 как импортного, так и отечественного производства.

Данная работа была выполнена в рамках государственного контракта № 13411.1008799.13.191 «Трансфер зарубежных разработок радиофармацевтического лекарственного препарата на основе липиодола, меченного рением-188, для внутриартериальной радионуклидной терапии гепатоцеллюлярной карциномы и проведение его доклинических и клинических исследований» в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

ЛИТЕРАТУРА

- E. Garin, P. Bourguet. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd Ed. / Ed. by P.J. Ell and S.S. Gambhir. – Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2004. P. 473–483.
- K. Bacher, B. Lambert, F. De Vos et al. Patients dosimetry after ¹⁸⁸Re-Lipiodol therapy // Eur. J. Nucl. Med. 2003. V. 30. Suppl. 2. P. 219.
- B. Lambert, K. Bacher, F. Gemmel et al. ¹⁸⁸Re-Lipiodol for locoregional treatment of hepatocellular carcinoma: a phase I study // Eur. J. Nucl. Med. 2003. V. 30. Suppl. 2. P. 219.
- P. Bernal, M. Osorio, C. Gutierrez et al. Treatment of liver cancer with Rhenium-188 Lipiodol: Colombian Experience // Eur. J. Nucl. Med. 2002. V. 29. Suppl. 1. P. 180.
- S.L. Chen. Treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma with transarterial ¹⁸⁸Re-lipiodol // Eur. J. Nucl. Med. 2007. V. 34. Suppl. 2. P. 188–189.
- K. De Ruyck, A. Vral, B. Lambert et al. Comparison of the cytotoxic effect of ¹³¹I-lipiodol therapy and ¹⁸⁸Re-lipiodol therapy in hepatocellular cancer patients // Eur. J. Nucl. Med. 2003. V. 30. Suppl. 2. P. 343.
- K. Nakakuma et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated hepatic artery for hepatic cancer // Nichidoku Iho. 1979. V. 24. P. 675–682.
- H. Ohishi et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents // Radiology. 1985. V. 154. P. 25–29.
- Патент № 2543342 C2, МПК A61K 103/10. Композиция для лечения рака печени у людей на основе рения-188 и способ получения такой композиции / Н. Нуарэ, Э. Гарин, Н. Лепарьер, В. Ардиссон; патентообладатель Эколь Националь Суперьер Де Хими Де Реннс, Сентр Ожен Маркуа, Университет де Реннс 1 (Франция). – № 2012134282/15, заявл. 18.02.2011; конвенционный приоритет № 1000681, FR от 18.02.2010; опубл. 27.02.2015 Бюл. № 6.
- N. Lepareur, V. Ardisson, N. Noiret, E. Garin. ¹⁸⁸Re-SSS/Lipiodol: Development of a Potential Treatment for HCC from Bench to Bedside // Int. J. Mol. Imaging. 2012. Article ID 278306, 9 p., doi:10.1155/2012/278306.
- Патент WO 2011/101436 A1, МПК A61K 51/04 Composition for treating liver cancer in human based on rhenium-188 and method for imaging such composition / N. Noiret, E. Garin, N. Lepareur. – Опубл. 25.08.2011.
- Technical report series N 470: Therapeutic radionuclide generators: ⁹⁰Sr/⁹⁰Y and ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re generators. – Vienna: IAEA, 2009. 249 p.
- В.Б. Спиваковский. Аналитическая химия олова. – М.: Наука, 1975. 252 с.
- Ф. Умланд, А. Янсен, Д. Тириг, Г. Вюнш. Комплексные соединения в аналитической химии. Теория и практика применения. – М.: Мир, 1975. 536 с.
- European Pharmacopoeia. 7th ed. 2010.