

РФП каналцевого механізму елімінації, враховуючи високий відсоток визначення МСР, можна рекомендувати як попередній скринінг-тест до проведення мікційної цистографії. НРЦГ у комбінації з ДРСГ дозволяє проводити моніторинг розвитку захворювання, незбільшуючи променевого навантаження.

Література

1. Зоркин С.Н. // *Вопр. соврем. педиатр.* – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 71–73.
2. Лопаткин Н.А. *Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей.* – М.: Медицина, 2004. – 136 с.
3. Hoberman A., Charron M., Hickey R.W. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 348 – P. 195.
4. Wennerstrom M., Hansson S., Jodal U., Stokland E. // *J. Pediatr.* – 2000. – № 136. – P. 30.
5. Столин А.Р., Макаревич В.Ф., Ермоленко Ю.А. // *Новости луч. диагност.* – 1998. – № 3. – С. 29–31.
6. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепашева Т.В. и др. // *Мед. визуализ.* – 2008. – № 4. – С. 108–113.
7. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепашева Т.В., Назаров А.А. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* – 2008. – № 4. – С. 56–62.
8. *Сцинтиграфічні дослідження в оцінці ступеня ураження нирок у хворих на інфекцію сечової системи: Метод. рекомендації / В.Ю. Кундін, Н.М. Степанова.* – К., 2006. – 21 с.
9. Кундін В.Ю. // *УРЖ.* – 2004. – Т. XII, вип. 1. – С. 79–87.

В. Тришин, В.А. Агеєв, В.М. Шевель,
Л.К. Бездробна

*Інститут ядерних досліджень НАН України,
Київ*

Розробка технологій та організація виробництва радіофармацевтичних препаратів в Інституті ядерних досліджень НАН України

Development of technologies and organization of radiopharmaceuticals production at Institute of Nuclear Research of National Academy of Science of Ukraine

Summary. Technologies of radiopharmaceuticals (RP) production based on reactor radionuclides of ^{99}Mo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) and ^{131}I : solution of sodium pertechnetate- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from centralized extraction generator of research reactor ВВР-М; portable helium Mo-Zr generators $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$; solution of sodium iodide (^{131}I) were worked out at Institute of Nuclear research of National Academy of Science of Ukraine. A technique of production of sodium iodide (^{131}I) in capsules was prepared, which can allow working out a technology for industrial production. For technetium generators, ^{99}Mo is obtained at irradiation of heat neutrons of the reactor of natural molybdenum oxide. To obtain ^{131}I , metallic tellurium is irradiated. One-stage technology of ^{131}I isolation from metallic tellurium using thermographic method was worked out. Physical-chemical parameters of the RP meet the requirements of European Pharmacopeia.

Key words: experimental reactor, radiopharmaceuticals, sodium pertechnetate, technetium generator, sodium iodide.

Резюме. В Інституті ядерних досліджень (ІЯІ) НАН України розроблені технології виробництва радіофармацевтичних препаратів (РФП) на основі реакторних радіонуклідів ^{99}Mo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) і ^{131}I : розв'язання натрію пертехнетата- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ із централізованого екстракційного генератора дослідницького ре-

актора ВВР-М; портативних гелевих Mo-Zr генераторів $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$; розв'язання натрію йодиду (^{131}I). Підготовлена методика отримання натрію йодиду (^{131}I) в капсулах, що дозволить в подальшому розробити технологію промислового виробництва. Для генераторів технеція ^{99}Mo отримують при облученні тепловими нейтронами реактора природного оксиду молибдена. Для отримання ^{131}I облучається металічний теллур. Розроблена одностадійна технологія виділення ^{131}I із металічного теллур-термографічним методом. Фізико-хімічні параметри РФП виробництва ІЯІ відповідають вимогам Європейської Фармакопеї.

Ключевые слова: опытный реактор, радиофармпрепараты, натрия пертехнетат, генератор технеция, натрия йодид.

Ключові слова: дослідний реактор, радіофармацевтичні препарати, натрію пертехнетат, генератор технецію, натрію йодид.

Хоча в Україні існують ядерно-фізичні установки (дослідний ядерний реактор ВВР-М, ізохронний циклотрон У-240, циклотрон У-120 в Інституті ядерних досліджень (ІЯД) НАН України; лінійні прискорювачі електронів НДК «Прискорювач» у ННЦ Харківського фізико-технічного інституту НАН України) і багаторічний позитивний досвід розробки радіохімічних технологій отримання медичних радіонуклідів і радіофармацевтичних препаратів (РФП) [1–4], на жаль, до цього часу промислове виробництво вітчизняної медичної радіонуклідної продукції відсутнє. Потреби ядерної медицини задовольняються за рахунок постачання препаратів з Польщі, Республіки Узбекистан, Росії, Чехії. Втім, через велику вартість імпортованої продукції і недостатність державного фінансування закупівель, такої продукції все ж дуже не вистачає. У зв'язку з цим ІЯД НАН України в останні роки активізовано роботи з організації серійного виробництва РФП, найбільш використовуваних у радіологічних відділеннях медичних закладів України. Це натрію пертехнетат- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — найважливіший препарат для діагностики пухлин різних локалізацій і непухлинної патології організму та натрію йодид (^{131}I) — препарат, який використовується при діагностиці і терапії раку щитоподібної залози і його метастазів. Обидві сполуки в подальшому можна буде використовувати для їх введення в різні інші препарати.

Виробництво зазначених РФП базується на використанні дослідного ядерного реактора ВВР-М і роботі лабораторії радіонуклідів і РФП. Технологічне обладнання розташоване у «гарячих» камерах. Лабораторії оснащені науково-дослідним обладнанням для контролю якості РФП. В Інституті створено лабораторію для випробування РФП на лабораторних тваринах і біологічних системах.

Отримують $^{99\text{m}}\text{Tc}$ як дочірній продукт розпаду ^{99}Mo , що утворюється в результаті ядерної реакції радіаційного захвату $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ при опромінуванні збагаченого маб природного молибдену нейтронами реактора ВВР-М. Максимальна щільність потоку нейтронів — $6 \cdot 10^{13} \text{с}^{-1} \text{см}^{-2}$. При використанні розробленої технології практично не утворюються радіоактивні відходи.

Розроблено технологію отримання натрію пертехнетату- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — зі стаціонарного централізованого екстракційного генератора, змонтованого в «гарячих» камерах дослідного реактора. Централізований генератор складається з вузлів екстракції (розчинення $^{99}\text{MoO}_3$ і екстракційної колонки); відокремлення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ і пристрою для фасування; тестування якості препарату; упаковки готової продукції в транспортні контейнери. У медичні заклади буде доставлятися готовий до використання елюат натрію пертехнетату- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ у герметично закритих флаконах (рис. 1). Один флакон міститиме розчин препарату з активністю 4–12 ГБк відповідно до вимог замовника на конкретний час. Технологія розрахована на забезпечення клінік Києва і Київської області.

Фізико-хімічні характеристики РФП натрію пертехнетату-^{99m}Tc

Виробник	ІЯД НАНУ		POLATOM	Вимоги Європейської Фармакопеї
	Екстракційний	Гелевий Zr-Mo	Хроматографічний	
Тип генератора	Екстракційний	Гелевий Zr-Mo	Хроматографічний	
Зовнішній вигляд	Безбарвний прозорий розчин			
Радіонуклідна чистота, %	99,99	99,999	> 9,985	> 99,9
Радіохімічна чистота, %	99,5	99,4	> 98	> 95
Хімічні домішки (ppm)	Mo – $1,5 \cdot 10^{-5}$	Al – 0,7 Mo – 0,01	Al < 5	Al < 5
Кислотність, pH	6,6–7,0	5,10	5,5–7,5	4–8

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики РФП натрію йодиду (¹³¹I) для перорального застосування

Виробник	ІЯД НАНУ		POLATOM	Вимоги Європейської Фармакопеї
	Безбарвний прозорий розчин			
Зовнішній вигляд	Безбарвний прозорий розчин			
Радіонуклідна чистота, %	99,999		> 99,9	> 99,9
Радіохімічна чистота, %	98,2		> 97	> 95
Радіоактивна концентрація, МБк/см ³	370		600	74–925
Кислотність, pH	8,63		8,4	7–10

Рис. 1. Пакувально-транспортний комплект розчину натрію пертехнетату-^{99m}TcРис. 3. Гелевий генератор ^{99m}Tc

Рис. 2. Установка для синтезу Мо-Zr-гелю і модуль для збирання хроматографічних колонок

У лабораторії радіонуклідів і РФП для отримання натрію пертехнетату-^{99m}Tc розроблено портативний генератор ⁹⁹Mo/^{99m}Tc для використання безпосередньо в медичних закладах всієї України. Робочим матеріалом генератора слугує Мо-Zr-гель, що синтезується з використанням ⁹⁹Mo, який утворюється при опроміненні природного оксиду молибдену нейтронами реактора. Установка з синтезу гелю дозволяє переробити за один цикл до 20 г оксиду молибдену. Ця установка і модуль для збирання хроматографічної колонки генератора розміщені в «гарячій» камері (рис. 2). Управління виконавчими механізмами здійснюється оператором пульта дистанційного керування. Порошок Мо-Zr-гелю засипається в хроматографічні колонки, які герметично закриваються за допомогою модуля збирання колонок і передаються у сусідню камеру для встановлення в корпус генератора. Встановлення стерилізувального фільтра власної конструкції на виході дає додаткову гарантію стерильності препарату і відрізняє ге-



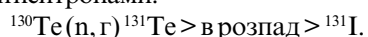
Рис. 4. Установка для синтезу натрію йодиду- ^{131}I

нератор розробки ІЯД від відомих моделей інших виробників. Після встановлення колонки і захисної пробки з повітряним фільтром і комунікаціями генератор видаляють з «гарячої» камери для кінцевого збирання. Елюювання генератора ізотонічним розчином натрію хлориду здійснюється вакуумованими флаконами, розміщеними в захисному контейнері. Генератор забезпечує елювання до 70% $^{99\text{m}}\text{Tc}$ у 10 мл елюату. Гелевий генератор технецію представлено на рис. 3.

Основні фізико-хімічні властивості натрію пертехнетату- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ власного виробництва вивчали у порівнянні з препаратом виробництва фірми POLATOM за стандартними методиками [5, 6] (табл. 1).

Привнутрішньому введенні лабораторним кролям розчинів натрію пертехнетату- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ показано, що випробувані препарати відповідають вимогам щодо відсутності пірогенів [5].

Для напрацювання ^{131}I для РФП натрію йодиду (^{131}I) використовували опромінення металевого телуру тепловими нейтронами:



Розроблено одностадійну технологію виділення ^{131}I з металевого телуру термографічним методом. Вихід ^{131}I з матеріалу мішені перевищує 70%. На рис. 4 представлено загальний вигляд установки. У процесі відокремлення ^{131}I від телуру у приймальній посудині утворюється готовий препарат (натрію йодид), фізико-хімічні параметри якого відповідають вимогам Європейської Фармакопеї [6] (табл. 2).

У дослідженнях на лабораторних щурах показано однаковість фармакокінетики РФП, напрацьованих в ІЯД, і відповідних референтних препаратів виробництва фірми POLATOM, що підтверджує їх біоеквівалентність.

Підготовлено також методику отримання РФП натрію йодиду (^{131}I) в капсулах. Препарат є розчином натрію йодиду (^{131}I) без носія, диспергованим на поверхні твердого інертного носія, що міститься всередині желатинових капсул. Перевага використання останнього — запобігання випаровуванню ^{131}I з желатинових капсул та їх деформуванню після внесення водного розчину натрію йодиду. Як інертний носій застосовували безводний динатрію гідрофосфат Na_2HPO_4 . Для приготування препарату в капсулах використовується розчин натрію йодиду (^{131}I) з високою питомою активністю — не менше 12 ГБк/мл. Розроблена методика забезпечує радіоактивний вміст натрію йодиду (^{131}I) 0,37–3,7 МБк на капсулу для діагностичного та 37 МБк–3,7 ГБк — на капсулу для терапевтичного застосування. Для наповнення використовували желатинові капсули фірми «Капсужель» (Бельгія). Розроблено та виготовлено дистанційно Мо-керовану установку дозування розчину натрію йодиду (^{131}I) в капсули та пакування їх у флакони. Підготовлена методика дозволить у подальшому розробити промислову технологію випуску препарату.

Розроблено проекти технічного і технологічного регламентів виробництва РФП — розчинів натрію йодиду (^{131}I) і натрію пертехнетату- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ зі стаціонарного централізованого генератора та виробництва портативних генераторів $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$; проекти фармакопейних статей; стандартні операційні процедури для контролю якості продукції та мікробіологічного контролю виробничих приміщень; нормативно-технічну документацію на виготовлення конструкцій портативного генератора технецію і захисного контейнера для РФП натрію йодиду (^{131}I) й транспортних упаковок до них. Завершується реконструкція радіохімічної лабораторії, що відповідає вимогам Належної виробничої практики до приміщень для виробництва лікарських засобів.

Робота виконується за підтримки гранту CNCP.

Література

1. *Способ получения индия-111 без носителя*. А. с. № 1465415. Агеев В.А., Зайцева Н.Г., Ключников А.А. и др. Зарегистрировано в Государственном реестре СССР 15.11.1988 г.
2. *Способ получения теллура-201 без носителя*. А. с. № 1635803. Агеев В.А., Ключников А.А., Саженюк А.Д., и др. Зарегистрировано в Государственном реестре СССР 15.11.1990 г.
3. *Способ получения йода-123*. А. с. № 1646424. Агеев В.А., Выричек С.Л., Демехин В.Л. и др. Зарегистрировано в Государственном реестре СССР 3.01.1991 г.
4. *Задворний А.С., Вікман Я.Е., Довбня А.І. та ін. // УРЖ. – 1996. – Т. IX, вип. 4. – С. 184–185.*
5. *Державна Фармакопея України. – Вид. 1-ше. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.*
6. *European Pharmacopoeia. – 1997. – Р. 1496.*