

**СОЕДИНЕНИЯ
ЖЕЛЕЗА
ПЛАТИНЫ
ГАДОЛИНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

**Лектор: доктор фармацевтических наук,
доцент Пантюхин Андрей Валерьевич**

Препараты железа

Двухвалентное железо входит в состав молекулы гемоглобина и его недостаток является одной из причин малокровия.

Ferri (II) sulfas.

**Железа (II) сульфат
(FeSO₄·7H₂O).**

Получение

Получают из минерала – мелантерит, а также растворением железа восстановленного в разбавленной серной кислоте при нагревании до 80°C. Раствор упаривают до кристаллизации и сушат при 30°C.



Описание

Бледные зеленовато-голубые кристаллы или бледно-зеленый кристаллический порошок.

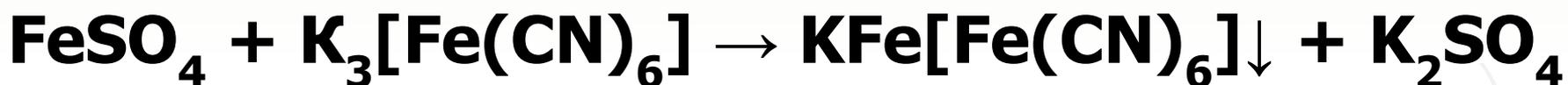
РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде, с образованием растворов слабокислой реакции, растворим в этаноле, глицерине.

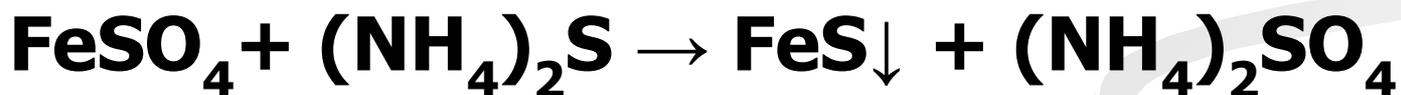
Подлинность

1. Препарат дает характерные реакции на ион железа (II):

С раствором гексацианоферрата (Ш) калия, образуется синий осадок «турнбулева синь»:



С раствором аммония сульфида, образуется чёрный осадок:



2. Препарат даёт характерную реакцию на сульфат-ион:

С раствором бария хлорида, образуется белый осадок:



3. С раствором аммиака образует осадок железа (II) гидроксида светло-зеленого цвета, который на воздухе постепенно превращается в осадок бурого цвета железа (III) гидроксида:

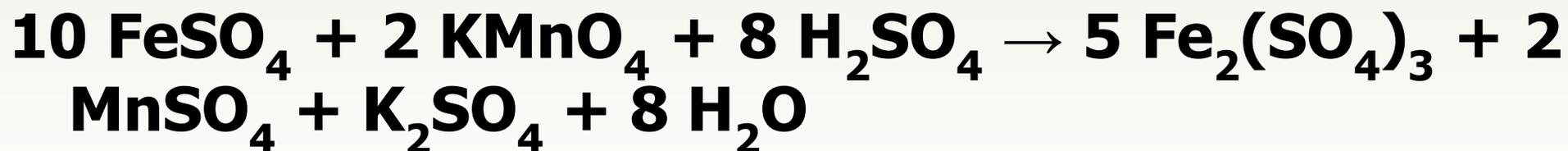
$$\text{FeSO}_4 + 2 \text{NH}_4\text{OH} \rightarrow \text{Fe}(\text{OH})_2\downarrow + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$$
$$4 \text{Fe}(\text{OH})_2\downarrow + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{Fe}(\text{OH})_3\downarrow$$

Чистота

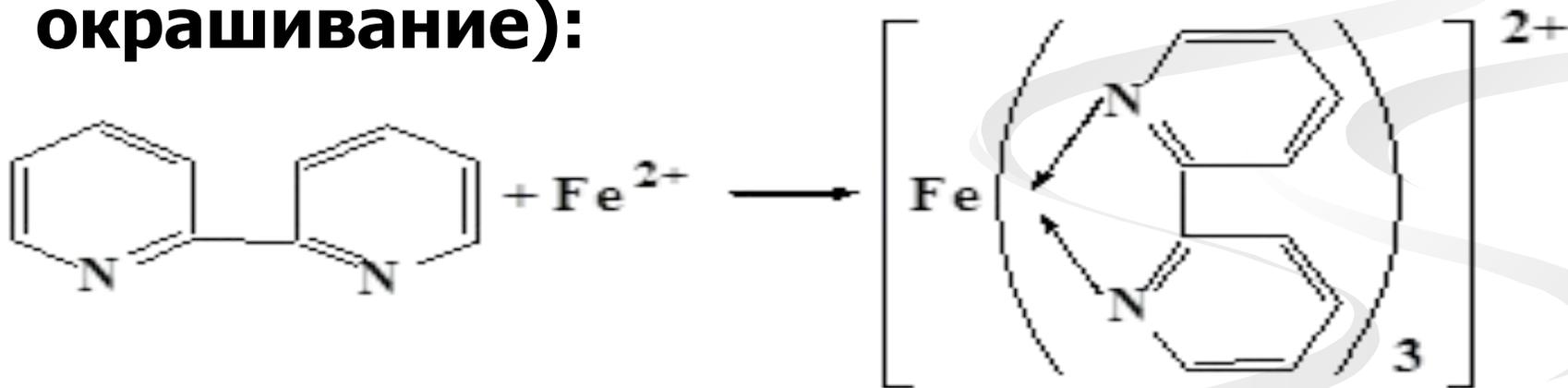
Проверяют наличие *нерастворимых в воде веществ* (не более 0,01%); *хлоридов* (не более 0,002%); *цинка* (не более 0,01%); *мышьяка* (не более 0,00005%).

Количественное определение

1. Прямая перманганатометрия в сернокислой среде. Содержание не менее 98%.

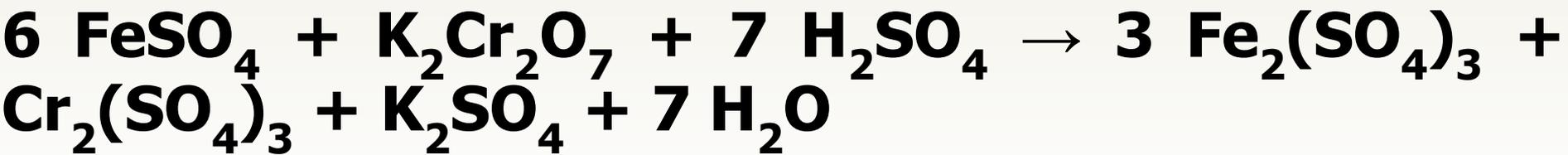


2. Цериметрия, индикатор – α, α' -дипиридил (соль железа (II) в присутствии разведенной серной кислоты приобретает красное окрашивание):



Окраска исчезает после добавления избытка раствора сульфата церия (IV).

3. Дихроматометрия, индикатор – дифениламин (от оранжевого до зелёного окрашивания):

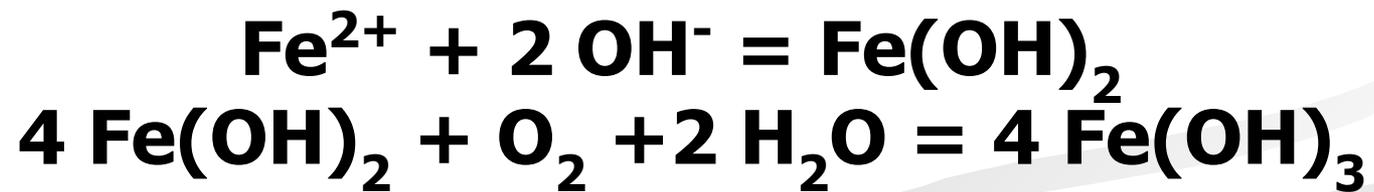


4. Фотометрическое определение. Основано на образовании ионами железа (II) с о-фенантролином окрашенного комплекса.

5. Атомно-адсорбционная спектрофотометрия.

Хранение

По общему списку в хорошо укупоренной таре в сухом месте. В присутствии влаги гидролизуется и окисляется до железа (III), образуется основной сульфат железа (III) (побурение в верхней части банки).



Применение

Комплексная терапия гипохромных (железодефицитных) анемий. Внутрь по 0,05-0,3 г.

Соединения платины

В медицине используют комплексные соединения платины (II) в качестве противоопухолевых препаратов. Эффективными являются только цис-изомеры.

Platin.

Платин ($\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Cl}_2$)

цисдихлородигидроксиламинплатина

Описание

Мелкокристаллический порошок светло-желтого иногда с зеленоватым оттенком цвета. При нагревании чернеет и разлагается при температуре около 270°C .

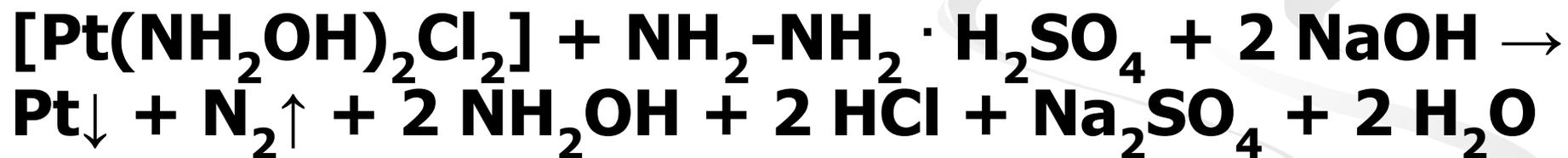
Растворимость

Умеренно растворим в воде и изотоническом растворе натрия хлорида. Практически нерастворим в этаноле.

Подлинность

1. ИК-спектроскопия

2. Образование металлической платины при нагревании в щелочной среде с гидразинсульфатом:



3. Реакция на хлориды в водном растворе.

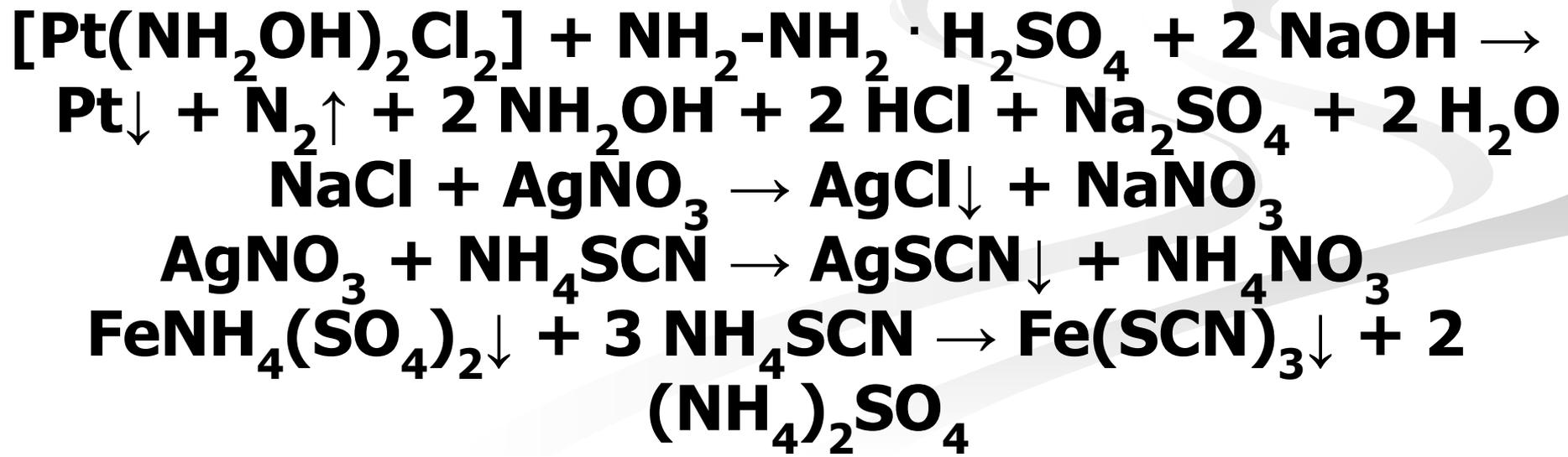
Количественное определение

1. Гравиметрическое определение.

прокаливание навески препарата при 800°C после предварительного нагревания с кислотой серной концентрированной.

2. Титриметрическое определение.

После взаимодействия с гидразинсульфатом в присутствии гидроксида натрия по хлорид-иону обратная аргентометрия, индикатор – железоаммонийные квасцы.



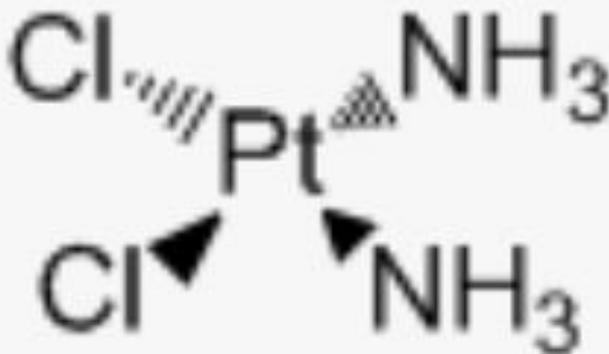
Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше +10.

Применение

Выпускают в лиофилизированном порошке в для инъекций в стерильных стеклянных ампулах, содержащих по 0,015 или 0,03 г препарата. Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение. Угнетает лейкопоз, тромбоцитопоз и эритропоз. Вызывает дистрофические изменения эпителиальных клеток извитых канальцев, приводит к образованию очагов кровоизлияний и ретенциозных кист. Поражения почек подобны изменениям, вызываемым др. солями тяжелых металлов.

Cisplatin

Цисплатин ($\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$)
цис-Диамминдихлорплатина



Получение

Синтетически по следующей реакции:



Описание

Кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета. При нагревании чернеет и разлагается при температуре около 270°C .

Растворимость

Медленно и очень мало растворим в воде и изотоническом растворе натрия хлорида. Практически нерастворим в этаноле.

Подлинность

- 1. УФ-спектрофотометрия**
- 2. Образование платины при нагревании с муравьиной кислотой:**



- 3. Реакция на хлорид ион.**



Количественное определение

1. Гравиметрическое определение.

прокаливание навески препарата при 800°C до красного каления.

2. Титриметрическое определение.

а) К растворенной в хлороводородной кислоте навеске (в колбе Къельдаля) прибавляют раствор платинохлористоводородной кислоты, цинковой пыли и раствор натрия гидроксида.

б) Образующийся аммиак отгоняют в приёмник.

в) Титруют отгон 0,1 М раствором соляной кислоты по смешанному индикатору.



Хранение

В защищенном от света месте при температуре не выше +10°C.

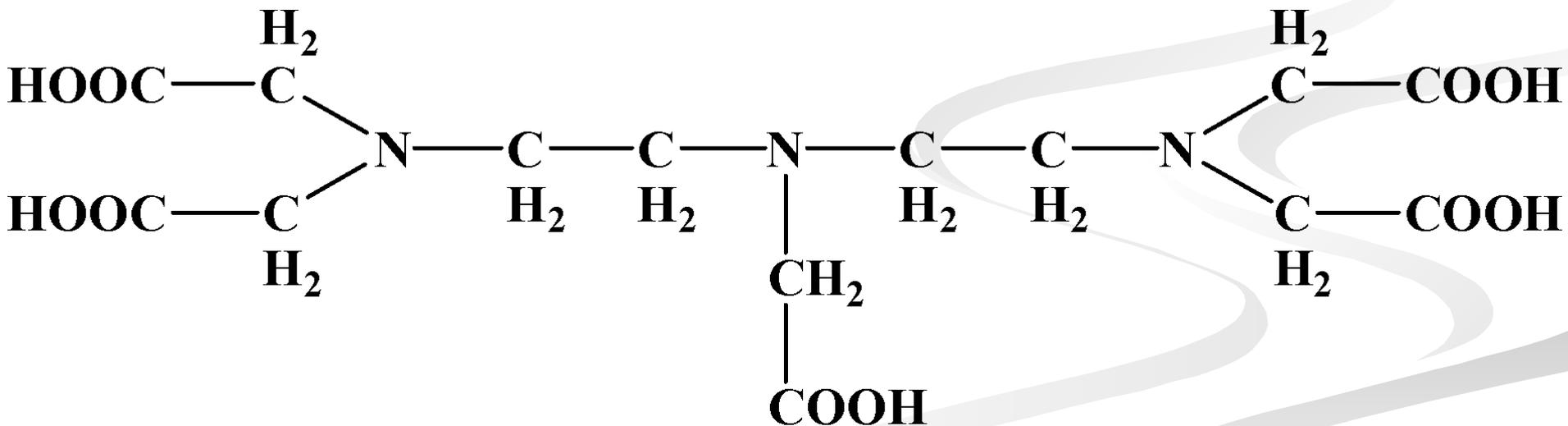
Применение

Противоопухолевое средство. Выпускают в лиофилизированном порошке в ампулах для инъекций.

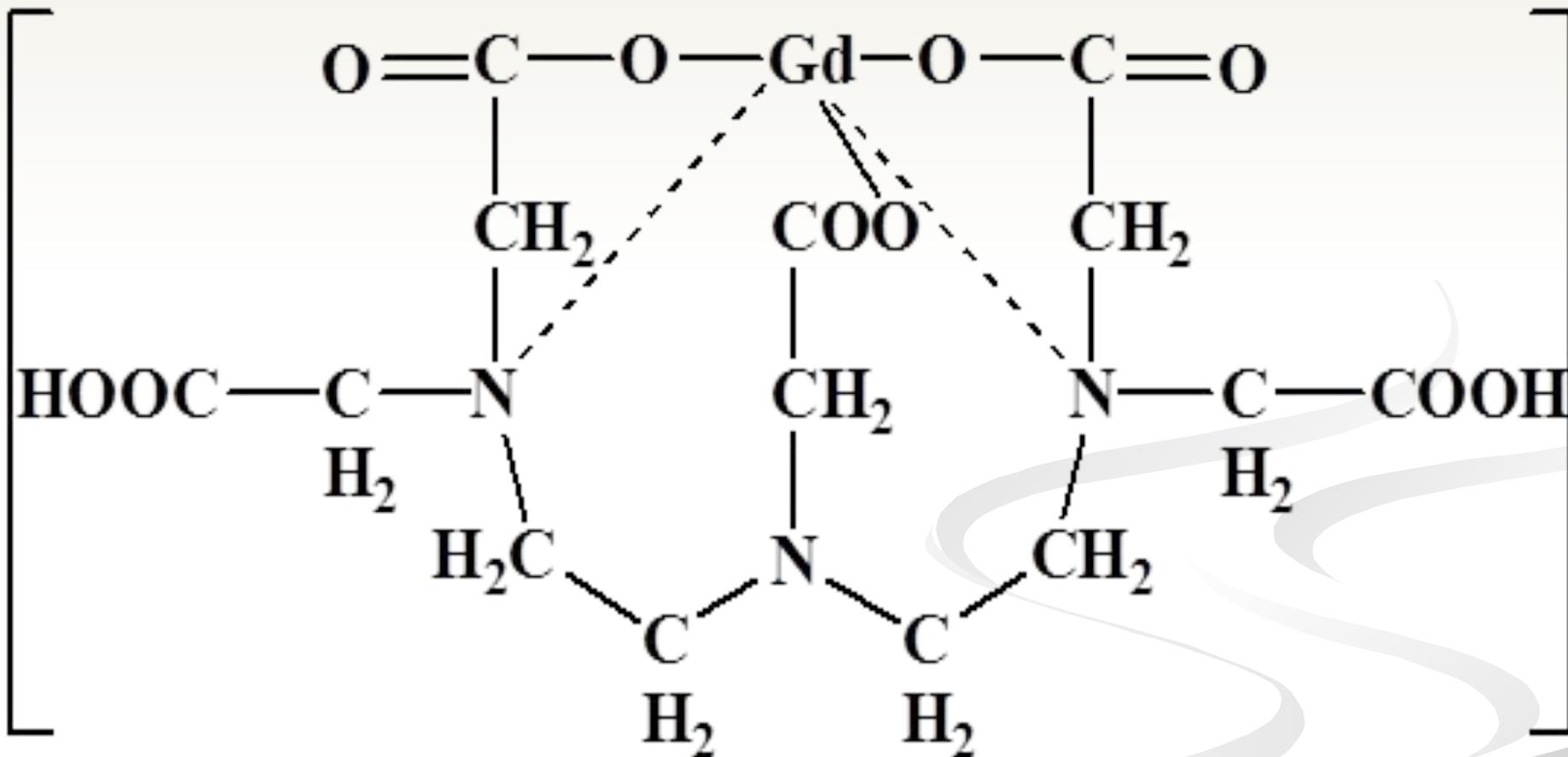
Работу с цисплатином следует проводить под тягой в резиновых перчатках и респираторе.

Комплексные соединения гадолиния.

Гадолиний (*Gadolinium*), Gd — химический элемент III группы периодической системы Менделеева, атомный номер — 64, атомная масса — 157,25. Относится к лантаноидам.
Комплексные соединения с диэтилентриаминопентауксусной кислотой:

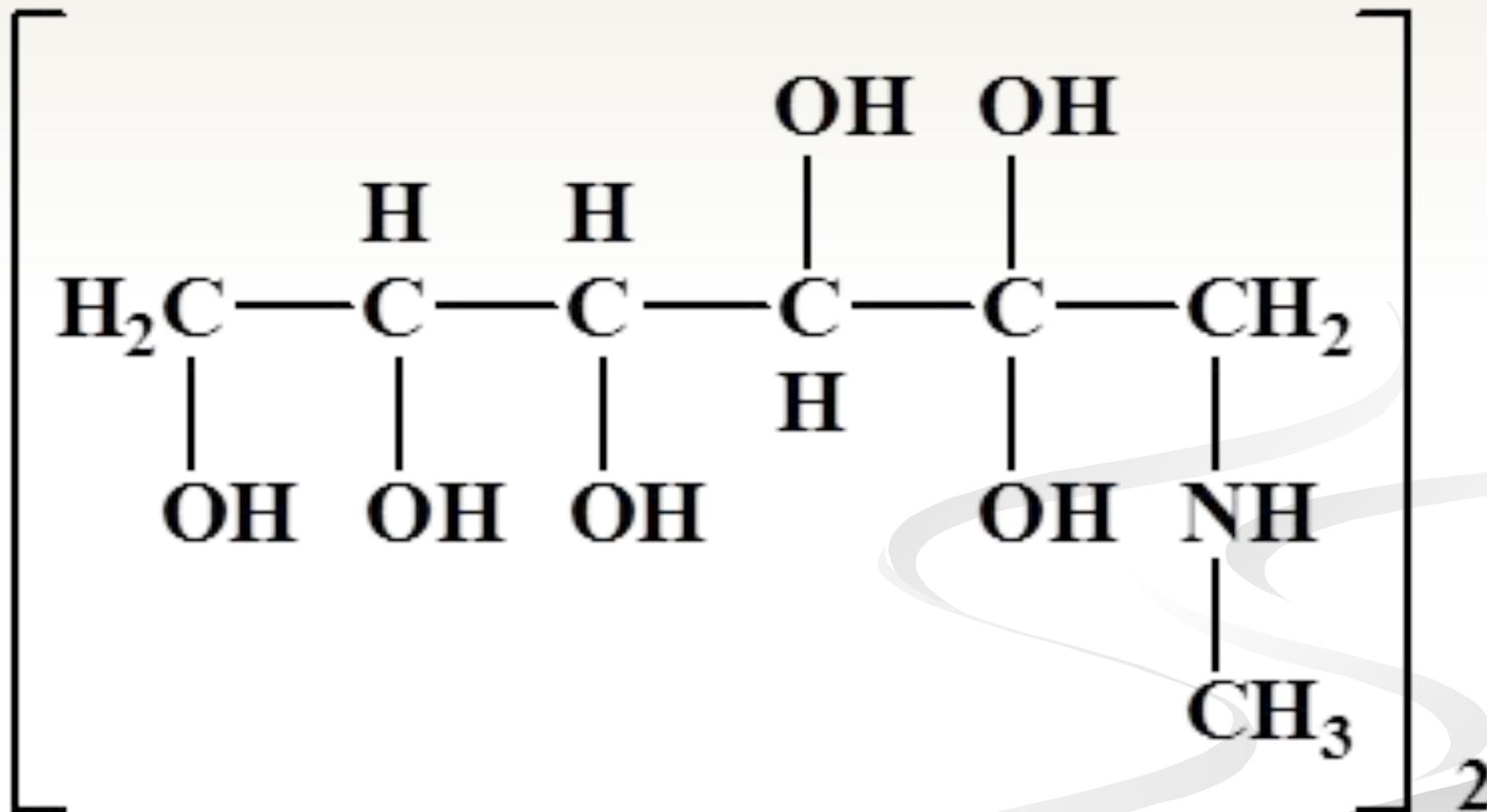


МАГНЕВИСТ (MAGNEVIST) гадопентетат димеглюмина



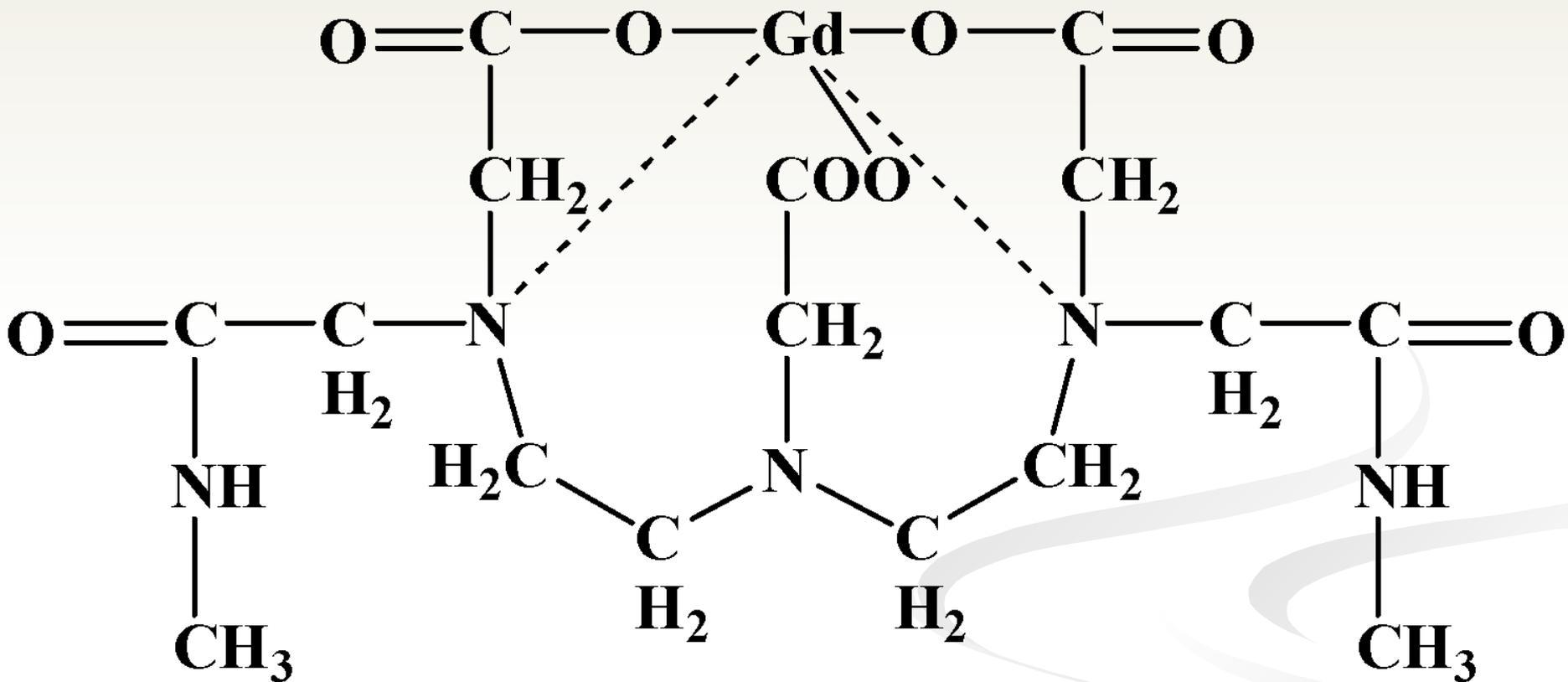
гадопентат

МАГНЕВИСТ (MAGNEVIST)



МЕГЛЮМИН

ГАДОДИАМИД/ОМНИСКАН (GADODIAMIDE)



ОПИСАНИЕ

Магневист: раствор для инъекций, содержащий в 1 мл 469 мг диметилглюминовой соли гадопентеновой кислоты. Прозрачный свободный от частиц раствор, рН 6,9 – 7,9.

Гадодиамид: раствор для инъекций, содержащий в 1 мл 287 мг гадодиамида. Прозрачный, от бесцветного до желтоватого цвета раствор, свободный от видимых механических включений, рН 6,0 – 7,0.

ПОДЛИННОСТЬ

Магневист:

- 1. УФ-спектроскопия – на гадолиний.**
- 2. Метод ТСХ – на гадопентеновую кислоту и меглюмин.**

ИСПЫТАНИЯ НА ПОДЛИННОСТЬ, ЧИСТОТУ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ЛП ГАДОДИАМИД ПРОВОДЯТ МЕТОДОМ ВЭЖХ.

ЧИСТОТА

Магневист: определяют примесь свободного гадолиния (ТСХ) и производные пентауксусной кислоты (ВЭЖХ).

В обоих ЛВ устанавливают осмоляльность, рН, прозрачность, цветность, примеси тяжелых металлов (не более 0,002%), стерильность, пирогенность, отсутствие механических включений.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Магневист:

- 1. Атомно-адсорбционная спектрофотометрия (содержание гадолиния).**
- 2. Поляриметрия (содержание меглюмина).**
- 3. Фотометрическое титрование (избыток диэтилентриаминопентауксусной кислоты).**
- 4. ВЭЖХ (содержание гадопентеновой кислоты).**



ХРАНЕНИЕ

Магневист: при комнатной температуре в защищенном от света и вторичного рентгеновского излучения месте.

Гадодиамид: при температуре до 30°C в защищенном от света и вторичного рентгеновского излучения месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

ЯМР томография головного мозга и спинного мозга.

Выпускаются в виде инъекционных растворов в ампулах по 10, 18, и 20 мл. Вводят внутривенно струйно, однократно до 0,2 мг/кг массы тела.

Радиофармацевтические препараты

ОФС 42-0073-07

Радиофармацевтические препараты применяются для радионуклидной диагностики и лечения различных заболеваний с использованием методов ядерной медицины.

Радиофармацевтические препараты (РФП) предоставляются для использования учреждениям, располагающим необходимыми условиями для правильной и безопасной работы с ними. РФП диагностического назначения содержат гамма - или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами.

В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав РФП, не обладают собственной фармакологической активностью и/или используются в количествах, не вызывающих фармакологического действия.

Объём производства РФП крайне мал по сравнению с другими лекарственными средствами. Достаточно часто количество упаковок в серии составляет 3 - 5 единиц. Сроки годности препаратов, в зависимости от периода полураспада соответствующих радионуклидов, составляют от нескольких минут до нескольких суток. Поэтому в контроле качества РФП должны преимущественно использоваться экспресс-методы, а также методы, обеспечивающие возможность надёжного определения показателей качества при минимальных объёмах проб.

В РФП терапевтического назначения радионуклид (бета-, альфа-излучатель, радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов) является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей.

АКТИВНОСТЬ РАДИОАКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА (*Activity of radioactive material*) - число ядерных превращений (N), происходящих в данном количестве вещества в короткий промежуток времени (t), отнесённое к этому промежутку времени. Часто это называют абсолютной активностью.

Синоним: скорость распада. Обозначается:

$$A = - dN/dt$$

АКТИВНОСТЬ МОЛЯРНАЯ (*Activity, molar*) - для определённого изотопа: активность соединения (A), отнесённая к его количеству в молях (n). Обозначается: $A_m = A/n$.

АКТИВНОСТЬ

ОБЪЕМНАЯ - (*Activity, concentration, Volume activity*) - отношение активности (A)

радионуклида в препарате (образце) к объёму (V) препарата (образца).

Обозначается: $AV = A/V$.

АКТИВНОСТЬ УДЕЛЬНАЯ (*Activity, specific*) -

для определённого изотопа или смеси

изотопов: активность вещества (A),

отнесённая к его массе (m). Обозначается:

$a = A/m$.

**ГЕНЕРАТОР
РАДИОНУКЛИДНЫЙ (Radionuclide generator) -
система,
содержащая фиксированный первичный
радионуклид (материнский), как правило,
с более длительным периодом полураспада по
отношению к дочернему, в
результате распада которого возникают
вторичные (дочерние) радионуклиды,
извлекаемые посредством элюирования или
другим способом и вводимые в состав
радиофармацевтического препарата.**

ИЗОТОПЫ (Isotopes) - нуклиды, имеющие одинаковый порядковый номер, но различную атомную массу.

ИЗОТОПНЫЙ

ИНДИКАТОР (Isotope tracer) – индикатор, который отличается

только изотопным составом от интересующего вещества.



**НАБОР ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА (Kit
for radiopharmaceutical preparation) – реагенты
(в том числе лиофилизаты), которые должны
быть соединены или смешаны с радионуклидом
для получения готового
радиофармацевтического препарата, как
правило, перед его применением.**



НОСИТЕЛЬ (Carrier) – вещество, присутствующее в заметных количествах, которое, совместно с изотопным индикатором определенного вещества, извлекает его в химических и физических процессах или предотвращает участие изотопного индикатора в неспецифичных процессах из-за его низкой концентрации.

НОСИТЕЛЬ, ИЗОТОПНЫЙ (Carrier, isotope) – носитель, который отличается только изотопным составом от тех веществ, в следовых количествах, которые он должен извлекать с собой.

НУКЛИД (Nuclide) — разновидность атома, характеризующаяся количеством протонов и нейтронов в его ядре (и, следовательно, его атомным номером Z и атомной массой A), а также его энергетическим состоянием.

**ПЕРИОД ПОЛУРАСПАДА (РАДИОНУКЛИДА)
[Half-life (radionuclide)] — для отдельно взятого процесса радиоактивного распада: время, за которое исходное число ядер радионуклида уменьшается вдвое. Обозначается: $T_{1/2}$.**

**ПОСТОЯННАЯ РАДИОАКТИВНОГО
РАСПАДА (*Decay constant*)** — для радионуклида:
вероятность распада его ядра в единицу
времени, определяется выражением:

$$\lambda = -(\frac{dN_t}{dt}) / N_t,$$

где N_t — общее число ядер данного
радионуклида в момент времени t . λ связана с
периодом полураспада соотношением:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \approx \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

**Активность радионуклида убывает со временем
по экспоненциальному закону:**

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda t} = A_0 \times e^{-\frac{0.693}{T_{1/2}} t}$$

где A_t и A_0 — активности в момент времени t и 0
соответственно.

ПРЕПАРАТ РАДИОНУКЛИДА БЕЗ ДОБАВЛЕНИЯ НОСИТЕЛЯ (Preparation of radionuclide, no carrier added) — препарат, свободный от стабильных изотопов элемента, к которому принадлежит данный радионуклид. Однако препараты, называемые препаратами радионуклида без носителя (carrier free), иногда содержат незначительные количества стабильных изотопов того же элемента или его химического аналога. Источником их могут быть побочные ядерные реакции, примеси химических элементов, содержащиеся в реактивах, применяемых при химических операциях и т. д.

Радиоактивный препарат, в котором имеются как радиоактивные, так и стабильные изотопы данного элемента или химического аналога, называется препаратом с носителем.

РАДИОАКТИВНОСТЬ (Radioactivity) — свойство некоторых нуклидов подвергаться радиоактивному распаду.

РАДИОИЗОТОП (Radioisotope) — радиоактивный изотоп определённого элемента.

Decorative wavy lines in shades of gray and white, flowing from the bottom right towards the center of the page.

РАДИОНУКЛИД (Radionuclide) — нуклид, который радиоактивен. Нуклиды, обладающие нестабильной комбинацией протонов и нейтронов, самопроизвольно с постоянной вероятностью превращаются в стабильные нуклиды или в нуклиды с другой нестабильной комбинацией протонов и нейтронов. О таких нуклидах говорят, что они радиоактивные, и они называются радионуклидами. Исходный радионуклид называют материнским, а образующийся — дочерним.



РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА (Radionuclidic purity) препарата — отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата, выраженное в процентах, не является постоянной характеристикой данного препарата, а изменяется с течением времени. Радионуклидные примеси (Radionuclidic impurities) — примеси других радиоактивных нуклидов (как того же, так и других элементов). Количество радионуклидных примесей выражают процентным отношением активности примесей к активности основного нуклида на определённую дату и, при необходимости, время.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК (Radiopharmaceutical precursor) – радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество (радиофармацевтический препарат) перед его применением.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ (Radiopharmaceutical) - лекарственный препарат, который в готовой для использования форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих ядерно-физические характеристики, пригодные для диагностического и/или терапевтического применения.

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА (Radiochemical purity) – отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в заявленной химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах.

РАДИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕСИ (Radiochemical impurities) — примеси химических соединений, отличных от основного вещества, составляющего препарат, но содержащих тот же радионуклид. Величину радиохимических примесей, т. е. активность содержащегося в них радионуклида, выражают в процентах к общей активности радионуклида в препарате.

СРОК ГОДНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА (Storage time of Radiopharmaceutical) - время, в течение которого радиофармацевтический препарат удовлетворяет требованиям фармакопейной статьи или, в случае ее отсутствия, требованиям нормативной документации.

УЛЬТРАКОРОТКОЖИВУЩИЙ РАДИОНУКЛИД - радионуклид с периодом полураспада до 2 часов.



ХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕСИ (Chemical impurities) — примеси посторонних химических соединений и элементов, источниками которых являются исходные вещества и реактивы, а также побочные продукты неполно или параллельно протекающих реакций.

ЯДЕРНЫЕ ИЗОМЕРЫ (Nuclear isomers) — нуклиды, имеющие одинаковый массовый номер и атомный номер, но отличающиеся энергетическим состоянием их ядер.

Защита от излучений

При работе с радиоактивными препаратами необходима соответствующая защита от излучения этих препаратов. Защита имеет своей целью предохранение людей от вредного воздействия радиации, а также снижения фоновых показаний измерительных приборов, регистрирующих ионизирующее излучение. Меры защиты отличаются в зависимости от характера излучения (α -, β -, γ -) и обуславливают характер материала для изготовления экранов и расстояния, на котором должен находиться работающий с ними человек.

Определение радионуклидной чистоты и радионуклидных примесей

Определение радионуклидной чистоты радиоактивных препаратов проводят методом ядерной спектроскопии и радиометрии с применением при необходимости различных методов количественного химического выделения примесей. Радионуклидная чистота, как правило, должна быть не ниже 99,5%, т.е., допустимая суммарная величина радионуклидных примесей не должна превышать 0,5% в течение срока годности препарата. Радионуклидные примеси, активность которых составляет не более 0,01% от активности основного радионуклида в течение всего срока годности, в частных фармакопейных статьях не приводятся.

Срок годности

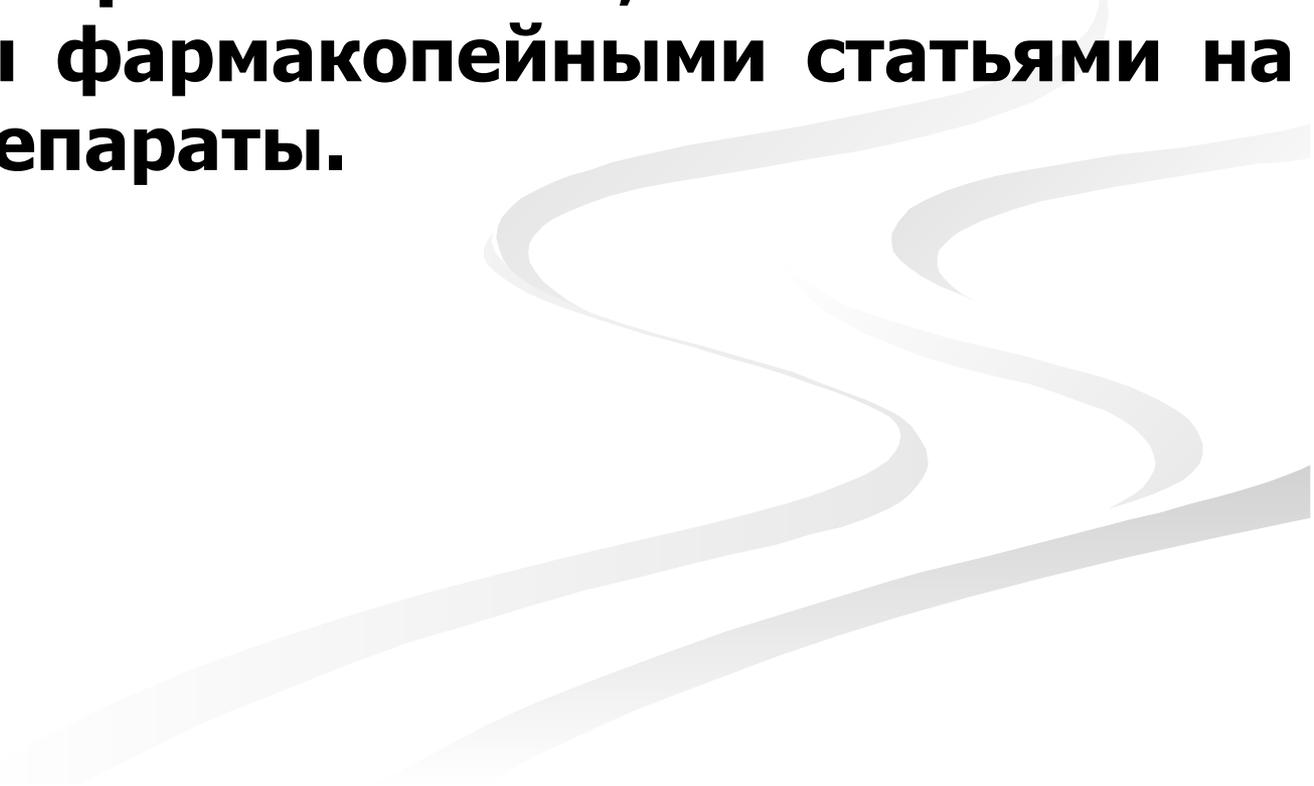
Обусловлен:

- Стабильностью химического и радиохимического состава препарата;
- Уменьшением активности препарата в течение времени по закону радиоактивного распада;
- Возрастанием относительного содержания долгоживущих радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада большие, чем основной радионуклид.

Срок годности каждого препарата приводится в соответствующей частной ФС и на упаковке препаратов.

Хранение

Хранят в соответствии с действующими «Основными санитарными правилами работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений», утверждёнными Министерством здравоохранения, а также специальными требованиями, если таковые предусмотрены фармакопейными статьями на конкретные препараты.



Условия хранения должны обеспечивать снижение мощности дозы излучения до допустимого уровня. В ГФ были включены статьи на следующие радиофармацевтические препараты:

■ Раствор натрия хромата, меченного хромом-51, для инъекций (Solutio Natrii Chromatis Chtomo-51notatipro injectionibus).

■ Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32, для инъекций (Solutio Natrii phosphater Phosphoro-32 notan pro injectionibus).

■ Раствор натрия о-йодгиппурата, меченного йодом-131, для инъекций (Solutio Natrii o-iodhyppuratis iodo-131 notati pro

Раствор Na_2CrO_4 в изотоническом растворе NaCl . Выпускается во флаконах, закрытых резиновыми пробками с металлическими колпачками и упакованных в защитные контейнеры. На этикетке приводится название препарата и изотопа. К каждому контейнеру прилагается паспорт с указанием активности, химических, радиохимических и радиоизотопных примесей.

Фасовка: 1, 2, 8, 10, 25 мкКюри. Удельная активность 0,2 - 5,0 мкКюри/мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Подлинность:

Спектроскопически по электронному спектру в области 200-400 нм. Спектр должен быть идентичен спектру раствора стандартного образца, содержащего 0,015 мг хромата натрия в 1 мл 0,05 М раствора гидроксида натрия.

Спектр гамма-излучения препарата, измеренный при помощи гамма-спектрометра, должен быть идентичен спектру раствора стандартного образца.

Определение радиохимического состава.

Проводят хроматографированием на бумаге и последующим радиометрическим анализом пятна иона CrO_4^{2-} .

Измерение удельной активности производят по гамма-излучению.

Количественное определение общего хрома - спектрофотометрически при длине волны 370 нм.

Хранят в специальных шкафах для радиоактивных веществ.

Срок годности не более 3 месяцев.

За последовавшие после выхода ГФ-Х годы число применяемых в медицине радионуклидов постоянно увеличивалось, что потребовало включения в ГФ-Х1 новой общей статьи «Радиоактивность» объёмом в 32 страницы. В данной статье приводится таблица «Основные физические характеристики некоторых радионуклидов», содержащая сведения о 80 радионуклидах, что свидетельствует о значительном пополнении этой специфической группы лекарственных средств.