

Получение и медико-биологические испытания меченного технецием-99m норфлоксацина гидрохлорида

Варламова Н.В.¹, Скуридин В.С.¹, Сазонова С.И.²

Reception and medical and biologic tests marked by ^{99m}Tc norfloxacin of the hydrochloride

Varlamova N.V., Scuridin V.S., Sazonova S.I.

¹ НИИ ядерной физики Томского политехнического университета, г. Томск

² НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Варламова Н.В., Скуридин В.С., Сазонова С.И.

Проведены исследования по созданию стандартного реагента для получения меченного ^{99m}Tc норфлоксацина гидрохлорида. Оценку влияния компонентов реакционной смеси на радиохимическую чистоту получаемого препарата проводили методом тонкослойной хроматографии. На экспериментальных животных (кроликах) с моделью воспаления различной локализации показана функциональная пригодность меченого антибиотика для диагностики воспалительных процессов.

Ключевые слова: норфлоксацин гидрохлорид, технеций-99m, хлорид олова, препарат «Норфлоксацин, ^{99m}Tc», бактериальное воспаление, скintiграфия.

Are carried out researches on creation of a standard reagent for reception marked by ^{99m}Tc Norfloxacin hydrochloride. An estimation of influence of components of a reactionary mix on radiochemical cleanliness of a received preparation spent a method for thin-layer chromatographies. On experimental animal (rabbits) with model of an inflammation of various localization functional suitability marked by an antibiotic for diagnostics of inflammatory processes is shown.

Key words: norfloxacin hydrochloride, technetium-99m, tin dichloride (SnCl₂), Norfloxacin, ^{99m}Tc, bacterial inflammation, scintiography.

УДК 615.281.012/.03:661.876.6

Введение

Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и требует разработки новых подходов, поскольку даже такие современные лучевые методы исследования, как компьютерная, магнитно-резонансная томография и ультразвуковая, не позволяют выявить воспалительный процесс до возникновения анатомических изменений в ткани, т.е. на ранней стадии развития процесса. С использованием этих методов не может быть решена и другая не менее важная проблема, связанная с трудностью в разграничении бактериальной и асептической форм воспаления. Это обусловлено тем, что патофизиологические различия в том и другом случаях незначительны (увеличивается проницаемость капилляров, высвобождаются медиаторы воспаления, происходит

миграция клеток воспаления (как гранулоцитов, так и лимфоцитов)). При этом единственным достоверным дифференциальным признаком был и остается факт наличия патогенных микроорганизмов в воспалительном очаге.

Решением этой проблемы может служить использование радионуклидных методов индикации, которые во многих случаях позволяют сделать оценку патофизиологических изменений в поврежденных органах и тканях методом гамма-сцинтиграфии.

Возможность использования для визуализации воспалительных очагов меченных технецием-99m фторхинолонов (ФХ) была впервые продемонстрирована на ципрофлоксацине гидрохлориде (ЦФГ) [9]. Известно, что ФХ связывают и ингибируют фермент ДНК-гиразу, присутствующую в делящихся бактериях. Вследствие этого нарушается репликация ДНК и синтез клеточных белков микроорганизмов [7]. Счи-

тается, что ФХ не связываются с мертвыми бактериями и не накапливаются в участках асептического воспаления [13], за счет этого обеспечивается высокая специфичность радиофармацевтического препарата (РФП) к воспалительным очагам. Первые испытания показали высокую точность сцинтиграфии с ЦФГ, меченным ^{99m}Tc (^{99m}Tc -ЦФГ), в диагностике септических процессов. Так, в исследовании A.V. Hall и соавт. чувствительность сцинтиграфии с данным РФП составила 70%, а специфичность — 93% [10]. Особенности физиологического распределения ^{99m}Tc -ЦФГ, в частности низкая аккумуляция его костным мозгом, определяют спектр его клинического применения: наиболее успешно РФП используется для диагностики воспалительных заболеваний костей [11, 12] и септических осложнений после ортопедического протезирования [13]. Существуют также отдельные публикации, свидетельствующие о возможности использования данного РФП для диагностики бактериального эндокардита [9], которая обусловлена низкой физиологической аккумуляцией ^{99m}Tc -ЦФГ в грудине и легких.

Наряду с этим следует также отметить, что в литературе отсутствуют какие-либо сведения о попытках получения норфлоксацина гидрохлорида (НФГ), меченного технецием (^{99m}Tc -НФГ), который по своим характеристикам близок к ^{99m}Tc -ЦФГ и тоже имеет все предпосылки для использования в диагностике воспалительных процессов.

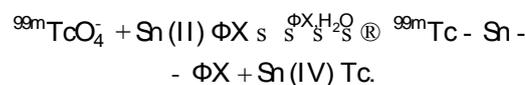
В этой связи цель работы состояла в проведении исследований, направленных на разработку радиофармпрепарата «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », проведение экспериментальных исследований его безопасности и эффективности использования для сцинтиграфической диагностики очагов бактериального воспаления.

Материалы и методы

Поскольку сам по себе ^{99m}Tc (VII), содержащийся в элюате, не склонен к комплексообразованию, в состав стандартных наборов, как правило, входит восстановитель для перевода радионуклида в более низкую степень окисления (+IV или +V), что способствует получению его различных агрегированных структур [4]. Чаще всего для восстановления пертехнетата в таких наборах употребляется двухвалентное олово SnCl_2 . При этом процесс получения ^{99m}Tc -ФХ в присутствии

ионов Sn^{2+} можно

схемой [5]:



Для проведения исследований в работе использовались НФГ, синтезированный в Институте органического синтеза УрО РАН, олово двуххлористое (производитель ICN Biomedicals'Inc); аммиак водный (ОСЧ, ГОСТ 24147-80); этилацетат (ЧДА, ГОСТ 22300-76); изопропиловый спирт (ТУ 6-09-07-1718-91); ацетон (ОСЧ, ТУ 2633-039-44493179-00). Раствор натрия пертехнетата, ^{99m}Tc с радиохимической чистотой более 99% получали из хроматографического генератора технеция ^{99m}Tc -ГТ-ТОМ производства НИИ ЯФ. Хроматографирование полученных смесей реагентов проводили на пластинах силикагеля для тонкослойной хроматографии Sorbfil, ПТСХ-А-АФ-УФ с подложкой из алюминиевой фольги, сорбент содержал флюоресцентный индикатор ($\lambda = 254 \text{ нм}$).

Исходные реагенты для получения препарата готовились в виде сухих смесей НФГ и восстановителя SnCl_2 . С этой целью в подготовленные флаконы первоначально вносили различные количества SnCl_2 в виде его солянокислого раствора. После упаривания растворов до сухого остатка во флаконы вносили измельченный порошок НФГ в количестве 5—6 мг. Флаконы укупоривали резиновой пробкой с алюминиевым колпачком и стерилизовали в автоклаве. В полученные таким образом реагенты вводили по 5 мл раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc с активностью 2—3 ГБк с последующей инкубацией смесей при комнатной температуре в течение 20 мин до полного растворения смесей.

Для оценки влияния компонентов набора на РХЧ получаемых препаратов использовался метод тонкослойной хроматографии в различных средах. Методика хроматографирования состояла в следующем. На полоску пластины силикагеля, предварительно очищенную концентрированным раствором аммиака, размером $20 \times 100 \text{ мм}$, отступив от одного из краев на 10 мм, наносили испытуемый раствор объемом 5 мкл. После подсушивания на воздухе в течение 1 мин полоски помещали в камеру, предварительно насыщенную парами соответствующего растворителя. Продолжительность хроматографирования составляла

10—40 мин в зависимости от используемой смеси. Полученные радиохроматограммы после просушивания на воздухе и обклеивания с обеих сторон полиэтиленовой лентой с липким слоем разрезали, начиная от линии старта, на полоски длиной 10 мм и измеряли их радиоактивность (скорость счета) на одноканальном анализаторе импульсов — радиометре 20 046.

Для определения местоположения на хроматограммах немеченого НФГ использовали раствор Драгендорфа, представляющего собой водный раствор смеси азотно-кислого висмута, винной кислоты и йодистого калия. После обработки хроматограмм этим раствором определяли местоположение пятна аминокислоты.

В биологических испытаниях было использовано 10 кроликов-самцов породы Шиншилла серебристая массой тела 2,9—3,5 кг, 120 белых крыс линии Вистар массой тела 140—180 г обоего пола и 10 беспородных собак обоего пола массой тела 12,2—14,6 кг. Экспериментальные животные были получены из вивария НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Содержание и участие в эксперименте животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Вещества вводили животным в виде водных растворов.

Возможность специфичной визуализации очагов бактериального воспаления с помощью полученного РФП изучали на кроликах. Основная группа включала 5 кроликов, у которых в области правой лопатки моделировали стафилококковый абсцесс по методу Л.А. Мамедова и соавт. [6]. Процесс формирования подкожного инфильтрата оценивали методом клинического наблюдения. К 7-м сут эксперимента в месте инъекции флогогенного агента формируется характерный абсцесс. Группа сравнения была представлена 5 кроликами, у которых вызывали асептическое воспаление той же локализации путем подкожной инъекции 4 мл скипидара [8]. В соответствии с используемой методикой раствор РФП кроликам вводили в краевую вену уха в дозе 5,3 МБк/кг массы тела. Кинетику распределения препарата «Норфлоксацин, ^{99m}Tc» в организме животного фиксировали покадровой записью каждые 15 мин в течение 4 ч (16 кадров по 1 мин). Сцинтиграфию тела кроликов выполняли на

гамма-камере ГСК-301Т (ВНИИМП, Россия). Обработку сцинтиграфических данных проводили с помощью автоматизированной системы «Сцинти» (ООО «Гелмос», Россия).

Фармакокинетику РФП в организме экспериментальных животных изучали на 70 белых крысах обоего пола линии Вистар массой тела 140—180 г, которым в бедренную вену однократно вводили РФП в диагностической дозе (5,3 МБк/кг массы тела). Животных декапитировали группами по 5 особей через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 и 180 мин после инъекции РФП для последующей радиометрии (содержание РФП в процентах от введенного количества на 1 мл или 1 г органа или ткани). Радиометрию органов и тканей (кровь, сердце, печень, легкие, почки, желудок, кишечник) проводили на гамма-спектрометре Tracog Analytic.

Оценку токсичности РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc» исследовали согласно методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических средств.

Гематологические исследования включали в себя анализ периферической крови крыс (содержание гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) через 1, 3, 7, 15 и 30 сут после однократного внутривенного введения РФП завышенной в 10 раз диагностической дозе (53 МБк/кг) по сравнению с диагностической дозой.

Определение гемолитического действия РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc» в дозе приблизительно 53 МБк проводили, используя цитратную кровь трех доноров. Для этого кровь стабилизировали трехзамещенным цитратом натрия в соотношении 9 : 1 (концентрация цитрата 0,38%). Фотометрирование проводили с помощью фотоэлектроколориметра по оптической плотности раствора с использованием зеленого светофильтра в кювете с расстоянием между рабочими гранями 0,5 см. Степень гемолиза выражали в единицах оптической плотности раствора по сравнению с контролем [1, 2].

Реакцию организма на однократное внутривенное введение РФП изучали на 10 собаках, по 5 в группе. При этом учитывали параметры артериального давления (АД), определяли частоту дыхательных движений (ЧДД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). АД измеряли прямым способом при помощи электроманометра, соединенного с катетером, введенным в сон-

ную артерию, на отечественном полиграфе «Салют» до введения и через 1, 5, 20, 60 и 120 мин после инъекций РФП в дозе 53 МБк/кг массы тела.

Статистическую обработку результатов, полученных при экспериментальном изучении состава комплексов, образующихся при взаимодействии реагентов с раствором натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , а также распределение ^{99m}Tc и ^{117m}Sn по длине радиохроматограмм проводили с использованием t -критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 и доверительном интервале $\pm 1\%$ от среднего значения. Измерения проводили не менее 5 раз с последующим внесением поправки на время распада радионуклида. Статистическую обработку результатов биологических исследований, функциональной пригодности и специфичности РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » осуществляли с использованием пакетов программ статистической обработки «Атом», Statistica 6.0, а также методами вариационной статистики с использованием показателя Вилкоксона—Манна—Уитни (непараметрическими критериями Манна—Уитни и Вилкоксона) для оценки отличий количественных признаков между группами [3].

Результаты и обсуждение

В таблице представлены результаты хроматографирования исходного элюата ^{99m}Tc и продуктов его взаимодействия отдельно с НФГ и Sn (II) (0,7 мг) в объеме элюата 5 мл, а также тройной смеси [НФГ + Sn (II) + NaTcO₄], содержащей 5 мг НФГ и 0,7 мг Sn (II) в том же объеме. В качестве подвижной фазы использовалась смесь этилацетата, изопропилового спирта и концентрированного аммиака в объемном соотношении 12 : 6 : 4.

Из радиохроматограммы чистого элюата ^{99m}Tc следует, что пертехнетат-ионам ^{99m}Tc (VII) соответствует пик, расположенный на 9 см ($R_f = 0,9$). В том же месте пик наблюдается и на хроматограммах смеси

НФГ с элюатом, что свидетельствует об отсутствии его взаимодействия с ^{99m}Tc (VII). При смешивании элюата с Sn (II) пик на хроматограмме смещается в область 2 см ($R_f = 0,2$), что говорит об образовании восстановленного ^{99m}Tc (предположительно ^{99m}Tc (IV)) или его комплекса с оловом.

В отличие от них на хроматограмме тройной смеси [НФГ + Sn (II) + NaTcO₄] проявляются три пика. С учетом того, что в этой подвижной фазе пятно аминокетона Драгендорфа просматривается на 5 см, можно предполагать, что 2-й и 3-й пики относятся к НФГ, меченному ^{99m}Tc , возможно, к двум различным комплексам с ^{99m}Tc : [НФГ – Sn (IV) – ^{99m}Tc (IV)] и [НФГ – ^{99m}Tc (IV)]. При этом первый пик соответствует комплексу ^{99m}Tc (VI) с оловом.

Предварительные испытания РФП на экспериментальных животных показали, что основное накопление изотопной метки происходит в печени, что свойственно препаратам, имеющим коллоидную структуру. При этом с учетом достаточно хорошей растворимости ФХ в водных средах можно сделать вывод, что основной причиной образования коллоида является гидролиз комплекса олова с ^{99m}Tc .

С целью снижения количества коллоида в получаемом РФП были проведены исследования в двух направлениях. Первый путь состоял в смещении величины pH среды при смешивании реагентов с элюатом ^{99m}Tc в более кислую область, второй — в изменении общего количества Sn (II) в составе реагента для нахождения оптимальной концентрации восстановителя.

Количество коллоида в приготовленном РФП помимо хроматографирования определяли методом фильтрации через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм с последующим проведением расчетов его количества по разнице измеренных активностей ^{99m}Tc до и после фильтрации РФП, отнесенной к исходной его активности.

Результаты хроматографирования смеси [НФГ + Sn(II) + NaTcO₄] и отдельных ее компонентов. Подвижная фаза: этилацетат : изопропиловый спирт : аммиак (12 : 6 : 4)

Исследуемая смесь	Расстояние от линии старта L, см									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Активность, имп/с									
Раствор NaTcO ₄	59	85	49	121	75	77	78	11 416	187 959	82
НФГ + NaTcO ₄	318	352	315	321	414•	600	901	11 546	181 213	115
Sn (II) + NaTcO ₄	10 512	184 846	262	497	418	397	556	807	1 00	89
НФГ + Sn(II) + NaTcO ₄	6 486	92 884	1 568	1 536	8 688•	1 500	1 545	3 916	3016	375

- Местоположение пятна аминокруппы.

Из данных, представленных на рис. 1, следует, что по мере изменения рН от 4 до 1,9 количество коллоида в РФП снижается с 93 до 0,7% соответственно, т.е. для получения РФП с предельно низким содержанием коллоида величина его рН не должна превышать 2, что ограничивает возможность его использования для внутривенного введения.

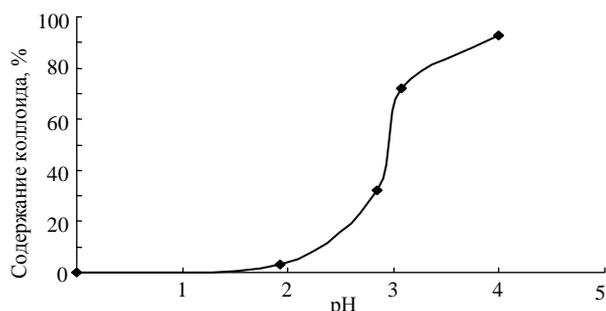


Рис. 1. Изменение содержания радиоактивного коллоида в РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » в зависимости от pH среды. Количество Sn (II) 0,7 мг

В этом плане предпочтительным оказался путь снижения коллоида за счет уменьшения в составе исходного реагента количества Sn (II). Такая зависимость показана на рис. 2.

Из данных, представленных на рис. 2, следует, что минимальное количество коллоида в РФП образуется при содержании в исходном реагенте Sn (II) в пределах 0,105—0,175 мг. Для РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » количество радиоактивного коллоида в

этом случае составляет около 5%, что, в принципе, позволяет его использовать без дополнительной фильтрации. Об этом же говорят сравнительные сцинтиграммы, представленные на рис. 3 и 4.

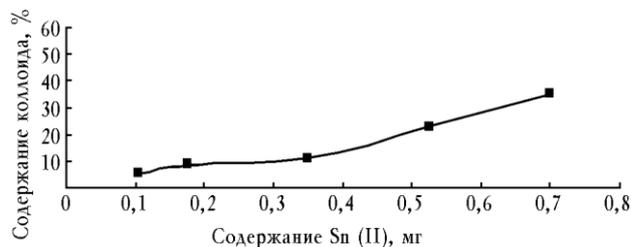


Рис. 2. Изменение содержания коллоида в РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » в зависимости от количества Sn (II)

Кроме приведенных исследований по коллоидообразованию были проведены эксперименты по оптимизации условий, обеспечивающих в РФП минимальную величину радиохимической примеси невосстановленных ионов ^{99m}Tc (VII). По существующим нормам она не должна превышать 1% от общей активности введенного ^{99m}Tc . Также была проведена оптимизация исходного состава реагента по содержанию НФГ. Таким образом, в результате проведенных исследований был определен оптимальный состав исходного реагента для получения НФГ, меченного технецием-99m. После введения во флаконы с такими реагентами раствора натрия пертехнетата, ^{99m}Tc из генератора и инкубации при комнатной температуре в течение 20 мин получается РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc ».

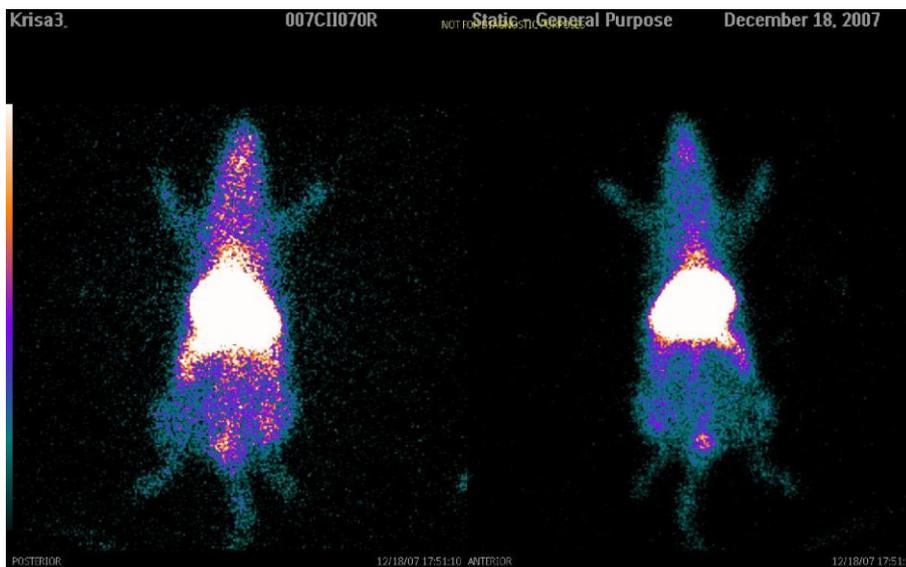


Рис. 3. Сцинтиграмма крысы через 1,5 ч после введения РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », приготовленного на основе реагента, содержащего 0,7 мг Sn (II). Основное накопление препарата происходит в печени

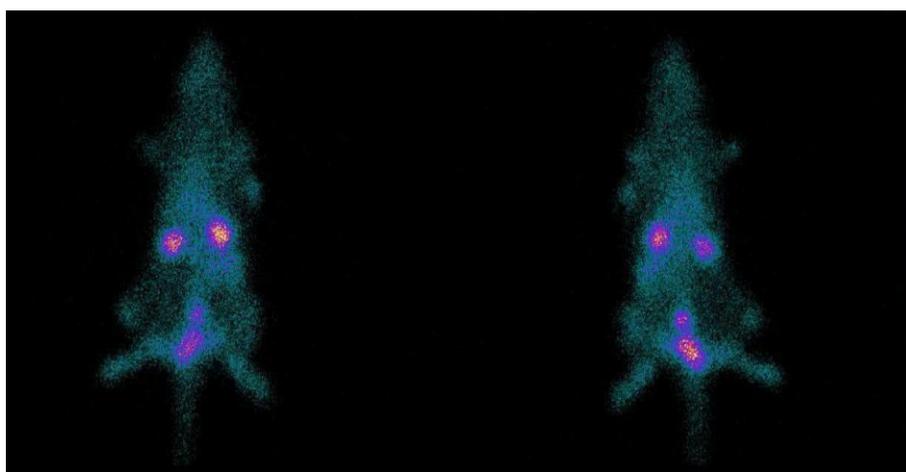


Рис. 4. Сцинтиграмма крысы через 1,5 ч после введения РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », приготовленного на основе реагента, содержащего 0,175 мг Sn (II). Основное накопление препарата происходит в почках

Изучение биологических свойств РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » проводилось по следующей программе: изучение диагностической пригодности для специфической визуализации очагов бактериального воспаления, фармакокинетика РФП в организме экспериментальных животных, оценка степени их безвредности (влияние на состояние периферической крови и функциональное состояние внутренних органов), определение срока годности и срока хранения.

Для изучения диагностической пригодности РФП у экспериментальных животных был смоделирован абсцесс путем введения в область лопатки культуры

St. aureus. Для сравнения использовали группу животных, у которых вызывали асептическое воспаление той же локализации путем подкожной инъекции 4 мл скипидара. После инфузии РФП в первом случае абсцесс наилучшим образом визуализировался через 1,5—2 ч (рис. 5), во втором случае патологической гиперфиксации зарегистрировано не было (рис. 6).

Это свидетельствует о том, что РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » способен избирательно накапливаться в очаге бактериального воспаления и, следовательно, является пригодным для диагностики данной патологии.

В результате изучения фармакокинетики РФП на крысах было выявлено, что аккумуляция РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » в почках начинается сразу же после введения, достигает максимума на 30 мин и составляет $(32,7 \pm 1,3)\%$ от введенной активности. На 180-й мин в почках регистрировалось $(25,5 \pm 1,2)\%$ от введенной дозы. Выведение ^{99m}Tc -ФХ из сосудистого русла было достаточно быстрым — к 5-й мин исследования в 1 мл



Рис. 5. Сцинтифото тела кролика с абсцессом, полученное через 1,5 ч после внутривенной инъекции «Норфлоксацин, ^{99m}Tc ». Накопление РФП в области абсцесса



Рис. 6. Сцинтифото тела кролика с очагом асептического воспаления в области лопатки, полученное через 1,5 ч после внутривенной инъекции «Норфлоксацин, ^{99m}Tc ». Отсутствие накопления РФП в зоне скипидарного воспаления

крови оставалось не более 4% от активности введенного радионуклида. В ткани печени к 60-й мин сохранялось $(7,1 \pm 1,2)\%$ от введенной дозы РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », что составило около 50% максимального содержания, зафиксированного на 10-й мин после инъекции. В других внутренних органах на всех сроках опыта

отмечен низкий процент аккумуляции РФП: от $(1,2 \pm 0,3)\%$ в легких до $(3,5 \pm 1,3)\%$ в тонком кишечнике.

Таким образом, для физиологического распределения исследуемого РФП характерна преимущественная аккумуляция в почках и печени при малом накоплении в органах средостения и костном мозге.

При изучении влияния РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » на состояние периферической крови было установлено отсутствие токсического воздействия на клетки крови. В течение всего периода наблюдения (30 сут) однократное внутривенное введение раствора РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » в дозе, в 10 раз превышающей диагностическую ($5,3 \text{ МБк/кг}$ массы тела), не вызывало существенных изменений со стороны показателей белой крови крыс. Так, общее количество лейкоцитов оставалось в пределах исходных значений на протяжении всего эксперимента, а содержание их отдельных форм не отличалось от контрольного. Абсолютное количество эритроцитов на всех сроках исследования также существенно не изменялось и варьировало в пределах исходных значений.

Об отсутствии токсического влияния РФП на клетки крови свидетельствует также тот факт, что при его инфузии в периферической крови не наблюдалось появления деструктивно измененных форм лейкоцитов и патологических включений в эритроциты.

Опыты, проведенные по изучению влияния РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » на осмотическую резистентность эритроцитов здоровых доноров, показали, что РФП не обладает гемолитическим действием.

На протяжении 30 мин после введения животным завышенной в 10 раз дозы РФП (53 МБк/мл) не наблюдалось изменения основных физиологических констант дыхания и кровообращения. Так, АД у животных существенно не изменялось. При этом максимальная величина этого показателя была зафиксирована на 1-й мин после введения РФП, а минимальные на 20-й и 120-й мин после инъекции. ЧДД и ЧСС также существенно не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Максимальные показатели ЧДД были зарегистрированы на 5-й мин, а минимальные на 60-й мин эксперимента.

Исследование стабильности реагентов в процессе хранения в течение 3 мес показало их высокую стабильность, что создает перспективы для последующего приготовления реагентов в виде лиофилизатов. Установлен срок годности РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », который составил 3 ч от времени его приготовления.

На основе проведенных исследований разработана схема аналитического контроля качества РФП в соответствии с ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. № 91500.05.001-00» и спецификация. Представлены результаты анализов пяти серий РФП по основным показателям: описание, подлинность, объемная активность, радиохимическая примесь, химические примеси, стерильность, бактериальные эндотоксины в течение срока годности.

Заключение

В результате проведенных исследований по созданию нового РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » были получены следующие основные результаты:

1. Главным фактором, отрицательно влияющим на качество РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc », является коллоид олова, образующийся в результате гидролиза Sn (II) и Sn (IV) хлоридов и поглощающий до 70% активности ^{99m}Tc . Снижение коллоидообразования путем изменения pH среды и за счет уменьшения концентрации Sn (II) в исходном реагенте повышает биодоступность РФП.

2. Сцинтиграфические исследования на животных, инфицированных *St. aureus*, показали диагностическую пригодность РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » для обнаружения воспалительных процессов. После внутривенной инъекции РФП селективно накапливается в очаге бактериального воспаления с интенсивностью, достаточной для получения качественных сцинтиграфических изображений.

3. Для физиологического распределения исследуемого РФП характерна преимущественная аккумуляция в почках и печени с последующим элиминированием мочевыводящей системой. РФП в малом количестве накапливается в органах средостения и костном мозге. Эта особенность открывает перспективы его использования в ортопедической, пульмонологической и кардиологической практике.

4. Показано, что на фоне введения завышенных в 10 раз диагностических доз РФП «Норфлоксацин, ^{99m}Tc » не выявляется структурных изменений со стороны периферической крови и функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что свидетельствует об отсутствии у данного РФП токсического действия.

Литература

1. Алексеева Г.А., Петкевич А.И. К методике определения аллергических свойств химических веществ // Санитария и гигиена. 1972. № 3. С. 64—67.
2. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Либман С.С. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Ведомости фармакол. комитета. 1998. № 1. С. 27—32.
3. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: Высш. шк., 2000. 479 с.
4. Зайцева Л.Л., Величко А.В., Виноградов И.В. // Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ. 1984. Т. 9. С. 180.
5. Кодина Г.Е. Изотопы: свойства, получение, применение: в 2 т. / под ред. В.Ю. Баранова М.: Физматлит, 2005. Т. 2. С. 311—483.

Варламова Н.В., Скуридин В.С., Сазонова С.И. Получение и медико-биологические испытания... норфлоксацина гидрохлорида

6. Мамедов Л.А., Николаев А.В., Юнусходжаев Э. и др. Способ создания модели абсцесса в эксперименте // Арх. патологии. 1988. № 8. С. 82—83.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 1996. С. 791—792.
8. Чернух А.М. Воспаление. М.: Медицина, 1979. С. 290—376.
9. Britton K., Vinjamuri S., Hall A.V. et al. Clinical evaluation of ^{99m}Tc infecton for the localization of bacterial infection // Eur. J. Nucl. Med. 1997. V. 24. P. 553—556.
10. Hall A.V., Solanki K.K., Vinjamuri S. et al. Evaluation of the efficacy of ^{99m}Tc-Infecton, a novel agent detecting sites of infection // J. Clin. Pathol. 1998. V. 51. P. 215—219.
11. Prandini N., Feggi L., Panareo S. et al. The study of bone infections with ^{99m}Tc-ciprofloxacin // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28. P. 1217.
12. Soroa V.E., Cabrejas R.C., Alonso C. et al. Five year experience with ciprofloxacin-^{99m}Tc (Infecton) in the bone infected patients // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28. P. 1216.
13. Vinjamuri S., Hall A.V., Solanki K.K. et al. Comparison of ^{99m}Tc-Infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection // Lancet. 1996. V. 347. P. 233—235.

Поступила в редакцию 04.06.2010 г.

Утверждена к печати 28.09.2010 г.

Сведения об авторах

Н.В. Варламова — науч. сотрудник НИИ ядерной физики ТПУ (г. Томск).

В.С. Скуридин — д-р техн. наук, профессор НИИ ядерной физики ТПУ (г. Томск).

С.И. Сазонова — канд. мед. наук, науч. сотрудник НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Варламова Наталья Валерьевна, тел.: 8-913-814-12-00, 8 (3822) 72-37-71; e-mail: sv51946@rambler.ru