

Л. Шерматова<sup>1</sup>, Х. У. Алиев<sup>1</sup>, Э. А. Назаров<sup>1</sup>, С. Хужаев<sup>2</sup>,  
Д. А. Ганиев<sup>2</sup>, А. Султанов<sup>2</sup>, Е. А. Маркелова<sup>2</sup>, Г. С. Ақобирходжаева<sup>2</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА СО-101 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНОГО МЕТОДА

<sup>1</sup> Научный центр стандартизации лекарственных средств, Ташкент;

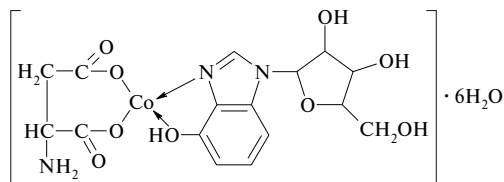
<sup>2</sup> Институт ядерной физики АН РУз, Ташкент, dvsim@bcc.com.uz

В статье приведены результаты радионуклидного метода изучения нового лекарственного препарата Со-101. Для мечения препарата использован радиоактивный раствор кобальта <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub>. Радиоактивный изотоп получен на циклотроне облучением никелевых мишеней, обогащенных изотопом Ni-58. Радиоактивный кобальт-57 введен в состав препарата на стадии его синтеза. Фармакологическая кинетика препарата исследована на подопытных крысах. Препарат распределяется главным образом в печени и крови. Было выявлено, что всасывание препарата из ЖКТ происходит медленно. Выделение препарата из организма происходит, в основном, с фекалиями и частично мочой и к 24 ч в организме обнаруживается всего ~7 % от введенной дозы.

В последнее время в качестве лекарственных препаратов все больше применяются координационные соединения как мало токсичные и имеющие высокую биологическую активность [1, 2].

Препарат Со-101 является координационным комплексом кобальта Со(II) с аспарагиновой кислотой и инозином, полученным в ЦНИЛ Ташкентского фармацевтического института.

В настоящей работе приведены результаты исследований по изучению фармакокинетики препарата Со-101 радионуклидным методом [3].



Строение комплекса Со-101 (CoAsp · Inoz · 6H<sub>2</sub>O)

### Экспериментальная часть

Использованная аппаратура для регистрации излучения и активности радиоактивных материалов состоит из радиометрических и измерительных систем. В ходе выполнения работы использованы ядерно-физические установки ИЯФ АН РУз. Нарботка радиоактивного <sup>57</sup>Со осуществлялась на ускорителе заряженных частиц циклотроне путем облучения соответствующих мишеней с рассчитанными навесками облучаемых соединений. В работе для облучения был использован обогащенный изотоп <sup>58</sup>Ni электрохимически нанесенный на плоскую медную подложку. Переработка облученной мишени и получение чистого радионуклида <sup>57</sup>Со в виде раствора <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub> осуществлялась по методике, разработанной в лаборатории ядерной химии ИЯФ АН РУЗ [4].

При синтезе меченого препарата Со-101 используются следующие реактивы:

Аспарагиновая кислота с молек. массой 133,10;  
Инозин (гипоксантозин) с молек. массой 268,24;  
Гидрокарбонат натрия марки х.ч.;

Гексагидрат хлорида Со(II) — СоCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O марки х.ч.;  
Радиоактивный раствор <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub>.

Использованная в работе технология позволяет получить препарат <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub> со следующими показателями (табл. 1).

Получение меченого соединения препарата может быть выполнено двумя способами:

1. Путем изотопного обмена — контактированием раствора холодного препарата Со-101 с радиоактивным раствором <sup>57</sup>Со.

2. Введение радионуклидов <sup>57</sup>Со на стадии синтеза аспарагината <sup>57</sup>Со.

На практике первый способ оказался малоэффективным из-за замедленной кинетики процесса изотопного обмена, выход меченого соединения составил 10–15 %. Наиболее эффективным оказался второй способ, и введение радиоактивного <sup>57</sup>Со проводили на стадии синтеза аспарагината <sup>57</sup>Со из его радиоактивного раствора <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub>.

Меченую кобальтовую соль аспарагиновой кислоты получили следующим путем. Аспарагиновую кислоту и натрия гидрокарбонат в соотношениях 0,1 моль: 0,2 моль смешивают в дистиллированной воде при нагревании (60–70 °С). Смесь перемешивают до прекращения выделения углекислого газа СО<sub>2</sub>. Полученный раствор двунатриевой соли аспарагиновой кислоты фильтруют.

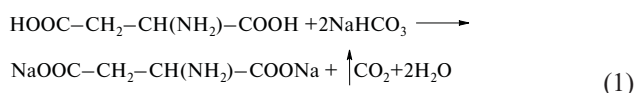


Таблица 1  
Качественные характеристики радионуклида <sup>57</sup>СоCl<sub>2</sub>

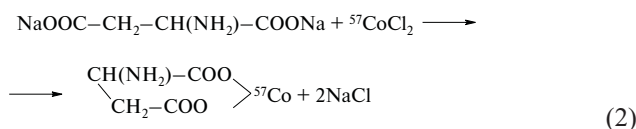
Характеристика	Показатели
Кислотность	0,1 моль/л по НСl
Внешний вид	Прозрачная, бесцветная жидкость
Выход технологии, %	85–90
Содержание радионуклидной примеси, %	0,10–0,13
Содержание органических примесей	не обнаружено

Распределение препарата Со-101 в органах крыс в % от введенной дозы

Орган	Время, ч					
	1	2	5	12	18	24
Сердце	0,01	0,02	0,01	0,17	0,31	0,28
Легкие	0,02	0,02	0,02	0,08	0,34	0,27
Печень	0,86	1,12	1,88	2,08	1,87	0,90
Селезенка	0,25	0,27	0,31	0,32	0,31	0,28
Почки	0,06	0,06	0,07	0,24	0,49	0,31
ЖКТ*	90,0	79,25	68,25	44,83	32,77	4,05
Кровь	1,57	1,16	1,20	0,71	0,38	0,29
Тушка	–	1,27	1,34	1,78	2,66	0,60
Итого	92,88	83,37	72,76	50,21	39,13	6,98

\* желудочно-кишечный тракт

Далее к ~0,1 моль неактивного раствора  $^{57}\text{CoCl}_2$  добавляют радиоактивный раствор  $^{57}\text{Co}$ . Этот раствор прибавляют к полученному раствору динатриевой соли аспарагиновой кислоты (1). Смесь перемешивают и нагревают, затем выпаривают до остаточного объема 50 – 70 мл и помещают в бытовой холодильник. На холоде из раствора на дно стакана выпадает мелко кристаллический осадок фиолетово-сиреневого цвета. Затем осадок отделяют от жидкой фазы отсасыванием последней, промывают ацетоном и сушат на воздухе. Выход конечного продукта аспарагината  $^{57}\text{Co}$  составляет 8 – 15 г.



Следующей стадией синтеза препарата является реакция аспарагината  $^{57}\text{Co}$  с инозином.

К водному раствору инозина при небольшом нагревании и перемешивании прибавляют порциями водный раствор полученного аспарагината  $^{57}\text{Co}$  в мольных соотношениях 1:1. Перемешивание продолжают около 1 ч и затем раствор выпаривают до остаточного объема 20 мл. Раствор обрабатывают ацетоном, при этом выпадает осадок розового цвета. Полученное соединение является меченым препаратом Со-101.

Исследование проводилось на 24 подопытных крысах обоего пола с массой 185 – 201 г. Субстанцию препарата вводили внутрь в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе вводили меченый препарат  $^{57}\text{CoCl}_2$  в дозе, соответствующей количеству  $^{57}\text{Co}$  в исследуемом препарате Со-101. Измерения проводили через 1, 2, 5, 18 и 24 ч после введения препарата.

Как видно из табл. 2, после введения препарата наиболее высокий уровень метки наблюдается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или точнее в желудке. По мере выведения препарата из организма уровень метки в ЖКТ постепенно снижается, достигая минимума через 24 ч. Уровень метки в крови достигает максимума в первые 2 ч, а затем значительно снижается после 5 ч, к 24 ч в крови обнаруживается минимальное значение препарата.

Накопление препарата в печени происходит постепенно, в течение 12 ч, а затем наблюдается его медленное снижение. В сердце препарат обнаруживается к 18 ч. Выведение с мочой в первые 10 ч не наблюдается, а затем (к 18 ч) незначительное количество препарата обнаруживается в почках.

Таким образом, проведенные исследования показали, что препарат Со-101 при приеме внутрь всасывается из ЖКТ медленно, он распределяется главным образом в ЖКТ, печени и крови.

Работа выполнялась в рамках Государственного гранта ЦНТ РУ П-15.33.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Х. Х. Хакимов, О. Ф. Ходжаев, Т. А. Азизов, *Комплексы переходных металлов с циклическими амидами*, ФАН, Ташкент (1984), с. 136.
2. И. Д. Алимджанов, Н. Г. Смаглюк, Б. И. Мухамедова, *Тез. докл. науч. конф., посвящ. 90-летию М. А. Азизова*, Ташкент (2003), сс. 3 – 4.
3. S. Khujaev, Kh. U. Aliev, E. A. Nazarov., et al., *3rd Eurasian Conf. Nuclear Sci. and its Application*, Tashkent (2004), Book of Abstracts, pp. 211 – 212.
4. Э. А. Назаров, А. Ф. Дусматов, А. Н. Юнусходжаев и др., *Химия природ. соединений. Спец. вып.*, Ташкент (2000), сс. 156 – 159.

Поступила 27.06.05

## PHARMACOKINETICS OF A NEW Co-101 PREPARATION STUDIED BY RADIONUCLIDE METHOD

L. Shermatova<sup>1</sup>, H. U. Aliev<sup>1</sup>, E. A. Nazarov<sup>1</sup>, S. Khuzhaev<sup>2</sup>, D. A. Ganiev<sup>2</sup>, A. Sultanov<sup>2</sup>, E. A. Markelova<sup>2</sup>, and G. S. Akobirkhodzhaeva<sup>2</sup><sup>1</sup> Center for Drug Standardization, Tashkent, Uzbekistan<sup>2</sup> Institute of Nuclear Physics, Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan  
e-mail: dvsim@bcc.com.uz

The pharmacokinetics of a new medicinal preparation Co-101 in rats was studied by radionuclide techniques using a radioactive solution of  $^{57}\text{CoCl}_2$  for drug labeling. The radioactive isotope was obtained by means of cyclotron irradiation of a nickel target enriched with Ni-58 isotope. Radioactive cobalt-57 was introduced into the preparation at the stage of synthesis. Co-101 is slowly absorbed from gastrointestinal tract and distributed predominantly in the liver and blood. The labeled drug is excreted from the organism mainly with feces and partly with urine, and in 24 h only ~ 7% of the initial dose is found in the organism.