

Điều chế và kiểm tra chất lượng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I -rituximab dùng trong điều trị U Lympho ác tính không Hodgkin

Nguyễn Thị Thu^{1,*}, Mai Trọng Khoa², Trần Đình Hà², Võ Thị Cẩm Hoa¹,
Dương Văn Đông¹, Bùi Văn Cường¹, Nguyễn Thị Khánh Giang¹

¹Viện Nghiên cứu hạt nhân, Đà Lạt, Việt Nam

²Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 27 tháng 2 năm 2013

Chỉnh sửa ngày 06 tháng 5 năm 2013; chấp nhận đăng ngày 27 tháng 9 năm 2013

Tóm tắt: Kháng thể đơn dòng rituximab được đánh dấu với đồng vị phóng xạ ^{131}I dùng trong điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin theo phương pháp hướng đích. Phức hợp ^{131}I -rituximab được điều chế bằng phương pháp chloramin T và iodogen. Phức miễn dịch phóng xạ được kiểm tra chất lượng bằng các phương pháp hóa lý như sắc ký lỏng cao áp, sắc ký lớp mỏng, sắc ký giấy, đo phổ gamma. Các đánh giá sinh học của thuốc phóng xạ được thử nghiệm như độ vô khuẩn, nội độc tố vi khuẩn, ổn định invitro, phân bố trên chuột nhắt. Hiệu suất đánh dấu kháng thể với đồng vị phóng xạ ^{131}I đạt 95% bằng phương pháp chloramin T và đạt hơn 85% bằng phương pháp iodogen tại pH 7,5. Hoạt độ riêng của hợp chất đánh dấu thu được theo hai phương pháp là 0,246 GBq/mg và 0,037 GBq/mg. Phức miễn dịch phóng xạ được điều chế có độ tinh khiết hoá phóng xạ của đạt hơn 98% và độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ đạt hơn 99%. Thuốc phân bố cao trong hệ tưới máu, trong các mô và đào thải nhanh theo con đường bài tiết qua thận. Dược chất phóng xạ ^{131}I -rituximab đạt các tiêu chuẩn chất lượng thuốc phóng xạ có thể sử dụng điều trị lâm sàng.

Từ khóa: Điều trị miễn dịch phóng xạ, ^{131}I -rituximab, Kiểm tra chất lượng dược chất phóng xạ.

1. Giới thiệu

Trong những năm gần đây, kháng thể đơn dòng đánh dấu phóng xạ đã được nghiên cứu điều chế và ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị lâm sàng [1]. Trong số đó, chế phẩm ^{131}I -rituximab chứa kháng thể đơn dòng kháng CD20 đánh dấu đồng vị phóng xạ ^{131}I là một trong những dược chất phóng xạ được sử dụng

có hiệu quả trong điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin (Non Hodgkin's Lymphoma, NHL) [1, 2]. Kháng thể đơn dòng rituximab thực hiện chức năng nhắm đích lên kháng nguyên đặc hiệu CD20 trên tế bào ung thư lympho B. Bên cạnh chức năng tiêu diệt tế bào ung thư theo các cơ chế sinh học, kháng thể đơn dòng sau khi đánh dấu phóng xạ ^{131}I -rituximab tìm đến và diệt tế bào ung thư theo cơ chế bức xạ ion hóa [3, 4]. Với thời gian bán rã 8 ngày, phát tia gamma với năng lượng 364 keV và tia

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-0918223739.
E-mail: ngthithu2006@yahoo.com

beta với năng lượng trung bình là 192 keV, ^{131}I là đồng vị phóng xạ lý tưởng cho việc chụp hình và điều trị bệnh khi gắn với phân tử kháng thể [5]. Trong báo cáo này chúng tôi trình bày các phương pháp nghiên cứu kiểm tra chất lượng ^{131}I -rituximab bằng các phương pháp lý, hóa, sinh học như phương pháp sắc ký lỏng protein nhanh (FPLC), sắc ký lớp mỏng (TLC), đo hoạt độ phóng xạ, đo phổ, thử vô khuẩn, phân bố sinh học... [6, 7]. Cùng với các thiết bị chuyên dụng đo hoạt độ phóng xạ, thiết bị phân tích và các thiết bị kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ, được chất phóng xạ ^{131}I -rituximab được đánh giá toàn diện về chất lượng theo quy định của Dược điển về thuốc phóng xạ đạt các tiêu chuẩn chất lượng để dùng điều trị trong y học [8].

2. Phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu, hoá chất: Đồng vị phóng xạ ^{131}I dạng Na^{131}I sản xuất tại Viện Nghiên cứu hạt nhân, nồng độ phóng xạ 100-200 mCi/ml. Kháng thể đơn dòng kháng CD20 rituximab, hãng Roche. Cột sắc ký lọc gel sephadex G25 của hãng Amersham Biosciences. Giấy sắc ký TLC-SG, Đức. Dung môi MEK (Methyl Ethyl Ketol), Merck. Các hóa chất Sodium Dihydro Phosphate, Sodium Phosphate, Human Serum Albumin mua từ hãng Sigma Aldrich. Thiết bị sử dụng là máy điện di, máy sắc ký FPLC 6850A (Perkin Elmer), máy phóng xạ tự chụp radioautography B431201, máy quét Bioscan, máy đo phóng xạ Capintec, máy đo phóng xạ Caprat, phổ kế gamma ORTEC[®] DSPEC jr[™].

Phương pháp đánh dấu và tinh sạch ^{131}I -rituximab: Để điều chế phức miễn dịch phóng xạ, sử dụng 3 mg kháng thể đánh dấu với 740 MBq ^{131}I và 100 μg chloramin T hoặc cho 20 mg kháng thể với 740 MBq ^{131}I vào ống phủ

chứa 80 μg iodogen, phản ứng xảy ra trong vòng 10 phút tại pH 7,5 trong đệm phosphat. Phức hợp ^{131}I -rituximab được tách ra khỏi hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký lọc gel dùng cột sephadex G-25 [9]. Dung môi rửa giải là nước muối sinh lý 0,9% hoặc đệm phosphate 0,2 M vô trùng. Hiệu suất đánh dấu kháng thể được tính bằng cách lấy hoạt độ phóng xạ tại vị trí đỉnh ^{131}I -rituximab chia cho hoạt độ tổng số.

Phương pháp sắc ký lỏng protein nhanh FPLC: Đặt các mẫu rituximab, ^{131}I - rituximab và ^{131}I vào hệ sắc ký FPLC 6850A, Perkin Elmer, dùng cột sắc ký Agilentb Zorbax GF-250, dung môi đệm phosphate trong nước muối sinh lý (PBS) 0,1 mol/L, pH 7, thể tích mẫu 4 μl , vận tốc xối 0,6 ml/phút, detector UV đo tại 280 nm.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng: Kích thước bản mỏng TLC là 1 x 10 cm, hệ dung môi khai triển là methanol và NaCl 0,9% tỉ lệ 85:15. Chấm 5 μl mẫu lên băng TLC, đặt băng giấy vào bình chứa sẵn hỗn hợp dung môi [10], thời gian sắc ký là 15 phút. Khi dung môi di chuyển đến centimet thứ 10, lấy băng giấy ra. Hoạt độ phóng xạ trên băng sắc ký có thể đo trên các thiết bị đo phóng xạ hoặc quét trên máy Bioscan. Có thể đưa băng sắc ký vào buồng phóng xạ tự chụp Cyclone, chụp 10 giây hoặc cắt băng sắc ký thành từng băng nhỏ rộng 1 cm, đo đếm hoạt độ phóng xạ trên máy Caprat. Trên mỗi băng sắc ký, phân tử ^{131}I tự do di chuyển về tuyến trên dung môi ($R_f=1$). Phức ^{131}I -rituximab nằm tại điểm gốc ($R_f=0$). Tính tỉ lệ hoạt độ phóng xạ của các vùng tương ứng với các hợp chất của ^{131}I . Phần trăm độ tinh khiết hóa phóng xạ tính theo công thức sau:

$$\% = \frac{A_x}{A_{tot}} \times 100$$

A_x : Hoạt độ của mẫu được tách, A_{tot} : Tổng hoạt độ của băng sắc ký.

Phương pháp sắc ký giấy PC: Dùng giấy sắc ký whatman 01 có kích thước 2 x 20 cm [10]. Dung môi sử dụng là methanol và NaCl 0,9% tỉ lệ 85:15. Thời gian sắc ký là 60 phút. Có thể dùng giấy sắc ký TCC Biodex có kích thước 5 x 58 mm, chấm mẫu lên vạch 1, đặt giấy sau khi chấm mẫu vào dung dịch NaCl 0,9%, dung môi di chuyển về màu xanh vùng 2, sắc ký trong vòng 2 phút (Hình 1).

Phương pháp điện di trên giấy [9]: Dùng giấy sắc ký Whatman 01 có kích thước 20 x 380 mm, chất điện giải là đệm photphat 0,025 M, pH 7,5. Đặt băng giấy đã thấm chất điện phân vào máy, chấm 5 μ l mẫu cần phân tích lên giấy tại vị trí chứa chất mang KI 5 μ g, hiệu điện thế 300 V, thời gian 60 phút.

Kiểm tra tính ổn định sản phẩm: Kháng thể đánh dấu phóng xạ được bảo quản ở điều kiện 4⁰C và -20⁰C, chứa chất bảo quản [13]. Sau các khoảng thời gian 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17 ngày, lấy sản phẩm phân tích độ sạch hoá phóng xạ bằng phương pháp TLC. Để làm ổn định sản phẩm trong huyết thanh người, lấy 100 MBq/ml ¹³¹I-rituximab, thêm vào đó huyết thanh sao cho nồng độ 100.000 CPM/ml. Chia ra các ống nghiệm 1ml/ống. Ủ 37⁰C trong khoảng thời gian 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17 ngày. Sau các khoảng thời gian, lấy hợp chất phân tích độ sạch hoá phóng xạ bằng phương pháp TLC hoặc điện di.

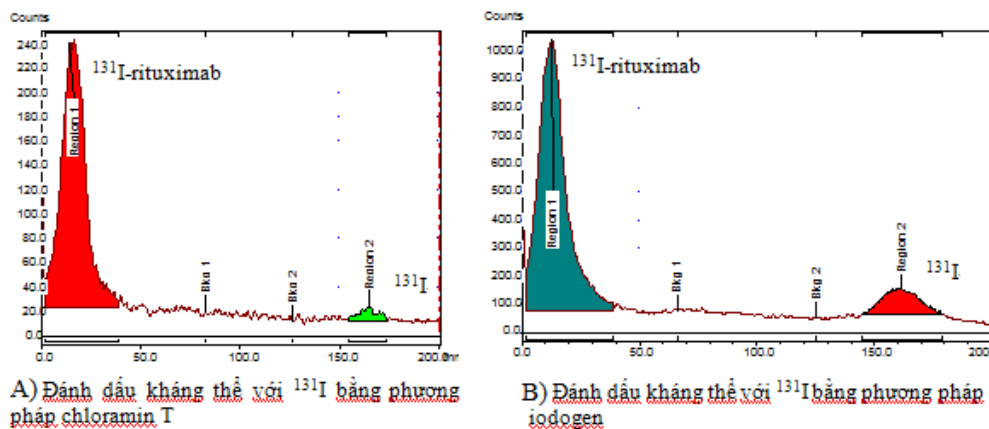
Kiểm tra độ vô khuẩn và nội độc tố vi khuẩn: Thử theo Dược điển Việt Nam IV, phụ lục 13.2 [8]. Thử độ vô khuẩn bằng phương

pháp cấy thuốc vào các môi trường thioglicolat ủ ở nhiệt độ 30 - 35⁰C, môi trường soya - bean casein digest ủ ở nhiệt độ 20 - 25⁰C, quan sát 14 ngày liên tục. Kiểm tra nội độc tố vi khuẩn theo USP. Hòa tan thuốc trong dung dịch nước muối sinh lý vô trùng, không có chỉ nhiệt tố. Thử nội độc tố vi khuẩn bằng phương pháp kết tụ gel dùng kit LAL (Limulus Amebocyte Lysate) [12] và dùng máy đo PTS 100 của hãng Charles River Laboratory, Mỹ.

Kiểm tra phân bố và đào thải trên động vật: Tiêm vào tĩnh mạch đuôi mỗi con chuột 100 μ l ¹³¹I -rituximab (100 μ Ci) [9, 10], mỗi nhóm 5 chuột, giết và mổ theo các khoảng thời gian 1 giờ, 4 giờ, 16 giờ, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày. Lấy các cơ quan nội tạng như gan, lách, thận, tim, máu và tuyến giáp cân và đo đếm phóng xạ, tính phân bố theo ID%/g.

3. Kết quả và bàn luận

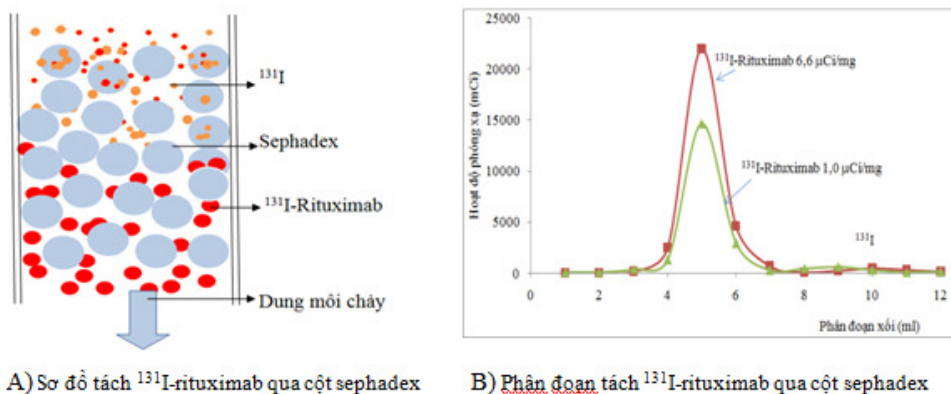
Kết quả đánh dấu phóng xạ và tinh sạch phức miễn dịch phóng xạ ¹³¹I-rituximab qua cột: Sau khi đánh dấu phóng xạ bằng phương pháp chloramin T và iodogen hai hoạt độ riêng thu được là 0,246 GBq/mg và 0,037 GBq/mg, dùng trong nghiên cứu liều động học và liều điều trị. Hiệu suất đánh dấu phóng xạ bằng phương pháp chloramin T đạt 95% (hình 1A) và phương pháp iodogen đạt 85-90% (hình 1B). Quá trình đánh dấu phóng xạ được biểu diễn trên các đồ thị sau:



Hình 1. Đánh dấu kháng thể với ^{131}I bằng phương pháp chloramin T và iodogen.

Hỗn hợp miễn dịch sau khi đánh dấu phóng xạ bao gồm phức miễn dịch phóng xạ ^{131}I -rituximab và ^{131}I tự do, các thành phần được tách ra khỏi nhau bằng phương pháp sắc ký lọc

gel. Phức hợp miễn dịch ^{131}I -rituximab được tách khỏi hỗn hợp phản ứng. Quá trình tinh sạch sản phẩm được biểu diễn trên các đồ thị sau:

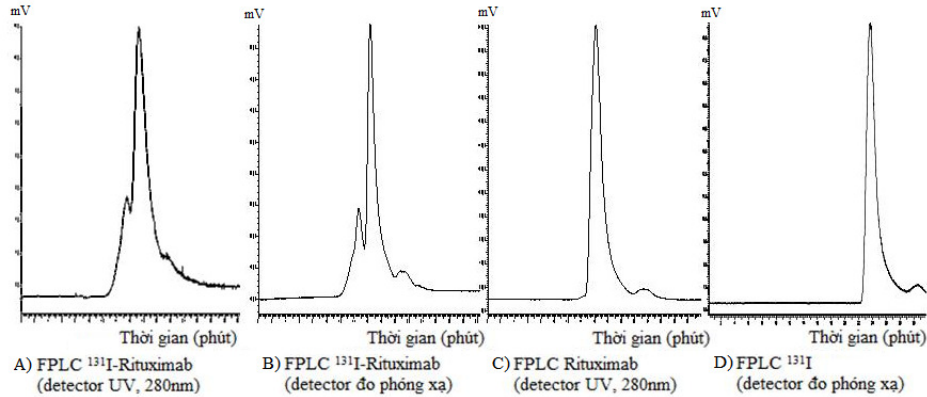


Hình 2. Tinh sạch phức hợp ^{131}I -rituximab sau khi đánh dấu phóng xạ.

Hình 2A cho thấy sơ đồ tách phức miễn dịch phóng xạ qua cột sephadex. Các phân tử kháng thể gắn phóng xạ do có trọng lượng phân tử lớn, khoảng 150 KDa nên di chuyển xuống trước, các phân tử nhỏ như ^{131}I tự do, các chất oxy hóa, khử còn thừa di chuyển chậm, do đó đỉnh thu được của ^{131}I -rituximab và ^{131}I cách xa nhau rõ ràng, đem tách là dung dịch NaCl 0,9%

hoặc phosphate PBS pH 7,2 đều thích hợp để tách phân đoạn ^{131}I -rituximab. Đồ thị 2B cho thấy phức ^{131}I -rituximab thu được trong miền 4-6 ml. Phân tử ^{131}I tự do tách khỏi hỗn hợp và thu được trong khoảng 10-11 ml.

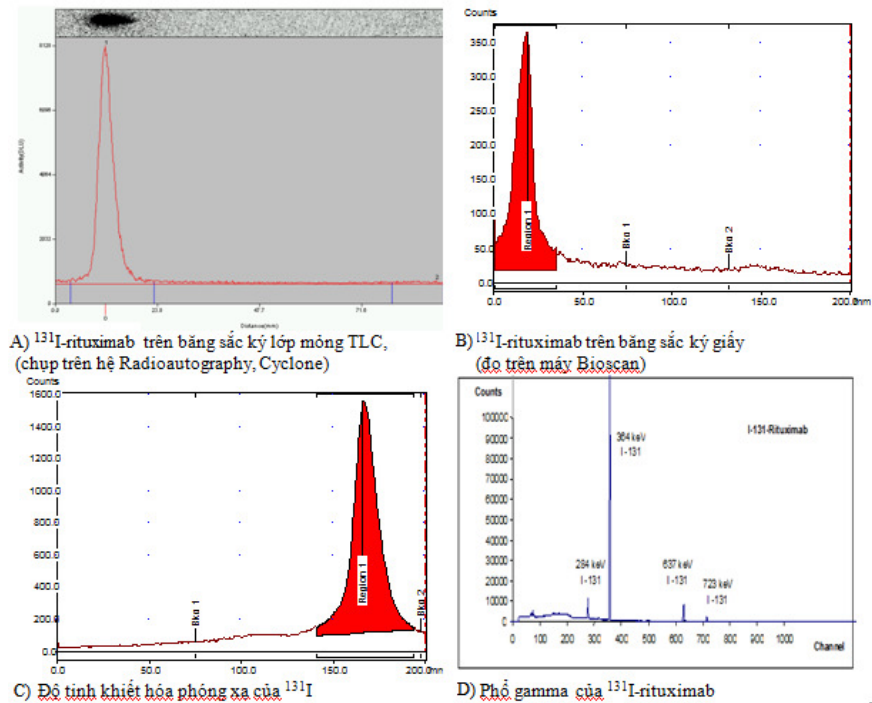
Độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{131}I -rituximab được phân tích trên hệ FPLC dùng detector UV và detector đo phóng xạ như hình 3.



Hình 3. Kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{131}I -rituximab bằng phương pháp FPLC.

Đồ thị trên hình 3 cho thấy, thời gian lưu của các phân tử kết tụ của kháng thể là 12,5 phút, phân tử rituximab và ^{131}I -rituximab là 14,0 phút và ^{131}I là 22,2 phút, đo trên hai detector phóng xạ và detector UV. Phân tử kháng thể đánh dấu phóng xạ ^{131}I -rituximab và

rituximab có thời gian lưu giống nhau. Phức ^{131}I -rituximab được phân tích bằng phương pháp TLC và chụp trên thiết bị phóng xạ tự chụp cyclone (hình 4A). Các mẫu ^{131}I -rituximab phân tích bằng sắc ký điện di được quét trên máy bioscan như hình 4B, 4C.

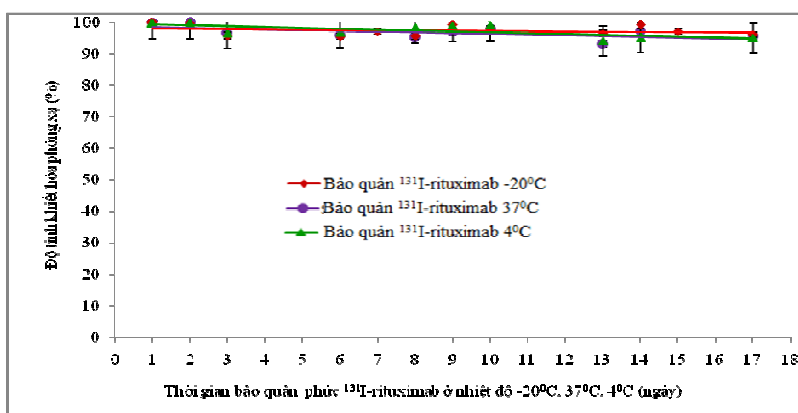


Hình 4. Độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{131}I -rituximab.

Trên đồ thị 4A và 4B kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{131}I trong cùng hệ dung môi, phức ^{131}I -rituximab nằm tại điểm gốc trên băng sắc ký, trong khi đó ^{131}I tự do (hình 4C) di chuyển đến vùng $R_f=1,0$ của băng sắc ký. Độ sạch hạt nhân được phân tích trên phổ kế gamma ORTEC[®] DSPEC jrTM, độ phân giải 1,80 KeV, các mức năng lượng của ^{131}I trong

dung dịch ^{131}I -rituximab là 284, 364, 503, 673 và 723 keV, hình 4D.

Kết quả nghiên cứu tính ổn định của phức hợp ^{131}I -rituximab trong huyết thanh ở nhiệt độ 37°C và kết quả nghiên cứu tính ổn định của phức hợp ^{131}I -rituximab bảo quản ở nhiệt độ -20°C và nhiệt độ 4°C được tóm tắt ở hình 5.



Hình 5. Đồ thị ổn định của ^{131}I -rituximab theo thời gian.

Đồ thị cho thấy phức hợp ^{131}I -rituximab bền trong nghiên cứu invitro ở nhiệt độ -20°C , 4°C , 37°C . Ở nhiệt độ 37°C trong môi trường chứa

huyết thanh người, phức bền cho đến hai chu kỳ bán rã của ^{131}I trong điều kiện invitro.

Nghiên cứu phân bố sinh học trên chuột nhắt thu được kết quả như sau (bảng 1).

Bảng 1. Phân bố sinh học ^{131}I -rituximab trên chuột (ID%/g, n=5)

Cơ quan	1 giờ	4 giờ	16 giờ	2 ngày	3 ngày	5 ngày	7 ngày
Máu	26,87 ± 4,82	24,36 ± 7,44	20,74 ± 5,46	15,50 ± 4,37	11,53 ± 7,45	7,34 ± 9,24	2,43 ± 9,76
Tim	4,32 ± 0,09	3,40 ± 0,41	3,33 ± 0,27	2,57 ± 0,04	1,89 ± 0,33	1,18 ± 2,46	0,35 ± 1,48
Gan	9,6 ± 10,82	8,75 ± 10,79	7,77 ± 3,54	5,52 ± 0,78	4,09 ± 10,21	2,67 ± 12,29	0,79 ± 10,79
Lách	0,63 ± 0,52	0,57 ± 1,04	0,46 ± 0,10	0,36 ± 0,08	0,26 ± 0,40	0,17 ± 0,85	0,05 ± 0,67
Thận	9,43 ± 1,78	8,96 ± 1,52	7,33 ± 2,81	5,43 ± 0,80	3,98 ± 6,35	2,51 ± 2,46	0,73 ± 2,69
Tuyến giáp	0,14 ± 0,1	0,26 ± 0,06	0,12 ± 0,06	0,08 ± 0,05	0,05 ± 0,06	0,04 ± 0,19	0,016 ± 0,19

Kết quả phân bố sinh học trên chuột cho thấy phức hợp phóng xạ ^{131}I -rituximab phân bố cao trong máu ngay sau khi tiêm. Khoảng 26% liều tiêm/gam tập trung trong gan, thận khoảng gần 10%, ít tập trung trong tuyến giáp. Thuốc đào thải ra khỏi máu sau khoảng 1 tuần và bài tiết qua thận nhanh.

Tóm tắt kết quả kiểm tra chất lượng của ^{131}I -rituximab: ^{131}I -rituximab được điều chế và kiểm tra chất lượng với hiệu suất đánh dấu đạt hơn 95%, độ tinh khiết hoá phóng xạ lớn hơn 99%. Các chỉ tiêu chất lượng tóm tắt được trình bày trong bảng 2 như sau:

Bảng 2. Tóm tắt chỉ tiêu chất lượng của ^{131}I -rituximab

Sản phẩm, chỉ tiêu	Chất lượng	Phương pháp
Dung dịch ^{131}I -rituximab, trong nước muối sinh lý	50 mCi/10ml Dung dịch trong suốt, không màu	Chloramin T, Iodogen [9]
Hoạt độ riêng	6,6 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ và 1,00 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$	Tính bằng hoạt độ phóng xạ và hàm lượng rituximab
pH	6 - 7	Theo ĐVN IV, Phụ lục 6.2 [8]
Hiệu suất đánh dấu	> 95,0%	Sắc ký lọc gel, TLC, TCC, điện di FPLC, sắc ký lớp mỏng TLC, sắc ký giấy, TCC điện di [11]
Độ tinh khiết hóa phóng xạ	> 98,0%	Đo phổ gamma bằng phổ kế gamma ORTEC [®] DSPEC jr [™] [6]
Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ	> 99,9%	Sắc ký lớp mỏng TLC
Độ ổn định trong huyết thanh	> 95,0%	Sắc ký lớp mỏng TLC [9]
Bảo quản -20 ⁰ C và 4 ⁰ C sau 17 ngày	> 95,0%	Lọc vô trùng qua phin lọc milipore 0,20 μm
Độ vô khuẩn	Đạt	DĐVN IV. Phụ lục 13.2
Nội độc tố vi khuẩn	< 3 EU/ml	Pha loãng mẫu 1:40 lần (máy PTS 100) [8], [12]

4. Kết luận và đề nghị

Phức hợp miễn dịch ^{131}I -rituximab đã được kiểm tra chất lượng bằng các phương pháp hóa học, vật lý và sinh học trên các thiết bị chuyên dụng. Dược chất đạt các tiêu chuẩn về chất lượng thuốc phóng xạ, độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt 98% [11], độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ luôn lớn hơn 99,9%, ổn định theo thời gian, đạt các chỉ tiêu về độ vô khuẩn, nội độc tố vi khuẩn. Phân bố sinh học trên động vật cho thấy đặc trưng phân bố của ^{131}I -rituximab, tập trung trong hệ tưới máu, gan cao và đào thải theo đường bài tiết qua thận, bàng quang. Dược

chất phóng xạ ^{131}I -rituximab đạt tiêu chuẩn chất lượng thuốc phóng xạ dùng chẩn đoán và điều trị trong y học.

Tài liệu tham khảo

- [1] Richard, L. Wahl, MD. Tositumomab and ^{131}I Therapy in Non Hodgkin's Lymphoma. The Journal of Nuclear Medicine (2005) Vol 46. No.1.
- [2] Pescovitz, M. D. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am J Transplant (2006) 6:859-866.

- [3] Maloney, DG. Mechanism of action of rituximab. *Anti-cancer drugs*. 12 (Suppl 2): S1-S4 2001.
- [4] Mather, S. Radiolabelling of monoclonal antibodies. In "Monoclonal Antibodies, a Practical Approach" (P. Shepherd and C. Dean, eds.), pp. 207-236. Oxford Univ. Press, Oxford 2000.
- [5] Bhargawa, K.K. and Acharya, S.A. Labelling of monoclonal antibodies with radionuclides. *Semin. Nuclear Medicine* 19, (1989) 187-201.
- [6] Quy trình sản xuất đồng vị phóng xạ [¹³¹I] dạng dung dịch Natri Iodua [¹³¹I], mã số 63I-02-01, tài liệu ban hành nội bộ, 2000.
- [7] The International Pharmacopoeia Fourth Edition 2011.
- [8] Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam. Lần xuất bản thứ tư. Hà Nội 2009.
- [9] Gopal B. Saha. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Third Edition. Springer 1993.
- [10] IAEA. Radioisotope production and Quality control, Vienna 1971.
- [11] British Pharmacopoeia 2005, Volt III, Ph Euro monograph 0281, Sodium Iodide [¹³¹I] Solution. United State Pharmacopoeia (USP) Vol. XXIII 2005.
- [12] Richard, L. Wahl. Inhibition of autoradiolysis of radiolabeled monoclonal antibodies by cryopreservation. *The Journal of Nuclear Medicine* (1990) vol 31, No.1.

Preparation and Quality Validation of Labelled Monoclonal Antibody ¹³¹I-rituximab for Non Hodgkin Lymphoma Therapy

Nguyễn Thị Thu¹, Mai Trọng Khoa², Trần Đình Hà², Võ Thị Cẩm Hoa¹,
Dương Văn Đông¹, Bùi Văn Cường¹, Nguyễn Thị Khánh Giang¹

¹*Nuclear Research Institute, Dalat, Vietnam*

²*Bachmai Hospital, Hanoi, Vietnam*

Abstract: Monoclonal antibody rituximab labeled with ¹³¹I was used in the treatment of B cell non Hodgkin's Lymphoma in targeted therapy. The radioiodinated rituximab was prepared using chloramin T and iodogen methods. The radioimmunoconjugated quality validation was performed using chemical tests such as fast protein liquid chromatography, radioautography, thin layer chromatography, paper chromatography and photon gamma ray spectrum. Biological evaluations of this radiopharmaceutical have tested for asepsis, bacterial endotoxin, invitro stabilities and biodistribution in normal mice. Labelling yields were 95% using chloramin T and more than 85% using iodogen methods. Specific activity of labelled compound from two methods are 0.246 GBq/mg and 0.037 GBq/mg. Radiochemical purity of labeled antibody was 98% and radionuclide purity was more than 99.9%. The entry rate of radioimmunoconjugation in tissue blood perfusion has a high distribution rate and has a rapid clearance by the renal route. The ¹³¹I-rituximab has passed the testing requirements for radiopharmaceutical therapy and for clinical use.

Keywords: Radioimmunotherapy, ¹³¹I-rituximab, Quality Control of Radiopharmaceuticals.