**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Технеция [99mTc] фитат, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Технеция [99mTc] фитат, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Technetii [99mTc] phytatis solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Магния кальция {[(1*R*,2*S*,3*r*,4*R*,5*S*,6*s*)-циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексаил]гексакис(гидрофосфато-κ6*O*)}[99mTc]технеций(IV)  |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат технеция [99mTc] фитат, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и нижеприведённым требованиям. Представляет собой стерильный изотонический раствор различных комплексов технеция-99m с фитином, полученный при растворении фитина для изготовления радиофармацевтических препаратов, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения в натрия пертехнетат [99mTc] растворе для внутривенного введения и приема внутрь из генератора или натрия пертехнетат [99mTc] растворе для внутривенного введения и приема внутрь экстракционного, или приготовленный любым другим способом.

Фитин для изготовления радиофармацевтических препаратов, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям, если применимо. Препарат должен содержать подходящие восстановители и хелатирующие агенты, а также может содержать стабилизаторы, наполнители, антиоксиданты, регуляторы рН и консерванты.

ЛИОФИЛИЗАТ

Содержит не менее 45,0 % и не более 155,0 % от заявленного количества фитина.

Содержит не менее 70,0 % и не более 130,0 % от заявленного количества олова(II) хлорида дигидрата SnCl2·2H2O.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Лиофилизаты».

Подлинность

*1. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 340 до 380 нм должен иметь максимум при 360 нм (раздел «Количественное определение. Фитин»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 340 до 370 нм должен иметь максимум при 353 нм (раздел «Количественное определение. Олова(II) хлорид»).

**Время растворения**. К содержимому флакона прибавляют 5,0 мл натрия хлорида раствора 0,9 % и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона (ОФС «Время растворения»).

Прозрачность раствора. Раствор лиофилизата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор лиофилизата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 2,5 до 4,0 (раствор лиофилизата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 131,5 ЕЭ в одном флаконе (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение

***1. Фитин.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор лиофилизата.* Готовят раствор лиофилизата в хлористоводородной кислоты растворе 1 М с концентрацией фитина около 4,4 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* Смешивают 2,0 мл резорцина раствора спиртового 0,1 %, 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 1,0 мл раствора лиофилизата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,625 г (точная навеска) фитина, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 М, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Калибровочные растворы.* В отдельные мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл, 2,0 мл, 6,0 мл, 10,0 мл и 16,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до метки. Смешивают 2,0 мл резорцина раствора спиртового 0,1 %, 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 1,0 мл каждого из полученных растворов (концентрация фитина: 0,1; 0,2; 0,6; 1,0 и 1,6 мг/мл соответственно).

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 1 М— хлористоводородная кислота концентрированная—резорцина раствор спиртовой 0,1 % 1:2:2.

Полученные растворы выдерживают в течение 15 мин и измеряют оптическую плотность испытуемого и калибровочных растворов при длине волны 360 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси ординат оптическую плотность, а по оси абсцисс – концентрацию калибровочных растворов в мг/мл; определяют концентрацию фитина в испытуемом растворе.

Содержание фитина в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙2,5∙5}{1∙L}=\frac{C∙12,5}{L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация фитина в испытуемом растворе, определенная по калибровочной кривой, мг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество фитина в одном флаконе, мг. |

***2. Олова(II) хлорид.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор калия перрената.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 16 мг калия перрената, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор калия тиоцианата.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 г калия тиоцианата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор лиофилизата.* Готовят раствор лиофилизата в натрия хлорида растворе 0,9 % с концентрацией олова(II) хлорида дигидрата около 0,055 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* К 4,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,1 мл раствора калия тиоцианата и 0,5 мл раствора лиофилизата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,4784 г олова(II) хлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в токе инертного газа и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Калибровочные растворы.* В отдельные мерные колбы вместимостью 50 мл в токе инертного газа помещают 0,2 мл, 0,5 мл, 0,7 мл, 1,0 мл, 1,5 мл и 2,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. К 4,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,1 мл раствора калия тиоцианата и 0,1 мл калибровочного раствора (концентрация олова(II): 0,8; 2,0; 2,8; 4,0; 6,0 и 8,0 мкг/мл соответственно).

*Раствор сравнения А.* К 4,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,1 мл раствора калия тиоцианата и 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 %.

*Раствор сравнения Б.* К 4,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,1 мл раствора калия тиоцианата и 0,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

В течение не более 10 мин после приготовления измеряют оптическую плотность испытуемого и калибровочных растворов при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя раствор сравнения А для испытуемого раствора и раствор сравнения Б для калибровочных растворов.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси ординат оптическую плотность, а по оси абсцисс – концентрацию калибровочных растворов в мкг/мл; определяют концентрацию олова(II) в испытуемом растворе.

Содержание олова(II) хлорида дигидрата SnCl2·2H2O в % от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙5∙5∙1,901}{0,5∙L∙1000}=\frac{C∙1,901}{L∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация олова(II) в испытуемом растворе, определенная по калибровочной кривой, мкг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество олова(II) хлорида дигидрата в одном флаконе, мг; |
|  | *1,901* | − | коэффициент пересчета олова(II) в олово(II) хлорид дигидрат. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленной активности технеция-99m, выраженной в МБк или МБк/мл и указанной на упаковке на определенную дату и время.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость без видимых механических включений.

**Подлинность**

*1. Гамма-спектрометрия.* Гамма-спектр должен иметь основной пик, соответствующий квантам с энергией 0,141 МэВ.

*2. Период полураспада*. Около 6,01 ч (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).

**pH**. От 2,5 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Радиохимическая чистота.** На хроматограмме испытуемого раствора активность технеция-99m фитата должна быть не менее 95 % от общей активности.

Удельную активность технеция-99m фитата в % (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=(100-A-B)∙T$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | удельная активность примеси 1 на радиохроматограмме испытуемого раствора, %; |
|  | *B* | − | удельная активность примеси 2 на радиохроматограмме испытуемого раствора, %; |
|  | *T* | − | отношение активности пика технеция-99m фитата к общей активности на радиохроматограмме испытуемого раствора. |

***1. Примесь 1.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля на стеклянной подложке.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор натрия хлорида 0,9 %.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

Примечание

Примесь 1: [99mTc]технеций в коллоидной форме.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора. Пластинку с нанесенными пробами, сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры и высушивают на воздухе.

*Детектирование.* Используют подходящий детектор для определения распределения активности.

*Фактор удерживания* (*Rf*). Примесь 1 − от 0 до 0,1; [99mTc]технеция фитат и примесь 2 − от 0,9 до 1,0.

***2. Примесь 2.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля на стеклянной подложке.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетон 20:80.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

Примечание

Примесь 2 ([99mTc]пертехнетат-ион): тетраоксо-[99mTc]технетат(1-), CAS 23288-61-1.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора. Пластинку с нанесенными пробами, сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры и высушивают на воздухе.

*Детектирование.* Используют подходящий детектор для определения распределения активности.

*Фактор удерживания* (*Rf*). [99mTc]Технеция фитат и примесь 1 − от 0 до 0,1; примесь 2 − около 0,97.

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 175 ЕЭ на *V* препарата, где *V −*объем, соответствующий максимально рекомендованной дозе в мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**\*Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Активность.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**Хранение**. В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

\*Допускается реализация препарата до получения результата испытания.