**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (Окси{бис[этиленнитрилобис(метилен)]})тетраксис(метилгидрофосфонат) [99mTc]технеций(IV) |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат технеция [99mTc] оксабифор, 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 оксабифором, полученный при растворении натрия оксабифора 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.

Натрия оксабифор 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 76,0 % и не более 124,0 % от заявленного количества натрия оксабифора C8H24N2Na2O13P4.

Содержит не менее 69,0 % и не более 132,0 % 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. Натрия оксабифор»).

*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 3,0 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. Натрия оксабифор.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Молибденованадиевый реактив.* Растворяют 0,3 г аммония ванадата в 220 мл горячей воды, при перемешивании прибавляют 280 мл азотной кислоты разведённой 25 % и 12,5 г аммония молибдата и перемешивают до полного растворения.

*Раствор лиофилизата.* Готовят раствор лиофилизата в хлористоводородной кислоты растворе 2 М с концентрацией натрия оксабифора около 2,625 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу из термостойкого стекла вместимостью 50 мл помещают 0,6 мл раствора лиофилизата, 2,0 мл серной кислоты концентрированной и 8-10 капель хлорной кислоты, нагревают до интенсивного выделения белых паров, после этого колбу нагревают еще в течение 30 мин, периодически помешивая, охлаждают до комнатной температуры, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, нейтрализуют аммиака раствором 10 % (индикатор - 0,1 мл метилового оранжевого раствора 0,1 %), прибавляют 10,0 мл молибденованадиевого реактива и доводят объем раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 0,716 г (точная навеска) калия дигидрофосфата, предварительно высушенного до постоянной массы, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Калибровочные растворы.* В отдельные мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0 и 7,0 мл стандартного раствора, прибавляют 10,0 мл молибденованадиевого реактива и доводят объем раствора водой до метки (концентрация фосфора(V): 0,652; 1,304; 2,608; 5,216; 7,824 и 9,128 мкг/мл соответственно).

*Раствор сравнения.* Смешивают 15,0 мл воды и 10,0 мл молибденованадиевого реактива.

Полученные растворы выдерживают в течение 10 мин и измеряют оптическую плотность испытуемого и калибровочных растворов при длине волны 410 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 мкг/мл; определяют концентрацию фосфора(V) в испытуемом растворе.

Содержание натрия оксабифора C8H24N2Na2O13P4 в % от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙2∙50∙25∙542,2}{0,6∙10∙4∙L∙30,97∙1000}=\frac{C∙542,2}{L∙0,0096∙30,97},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация фосфора(V) в испытуемом растворе, определенная по калибровочной кривой, мкг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество натрия оксабифора в одном флаконе, мг; |
|  | *542,2* | − | молекулярная масса натрия оксабифора; |
|  | *30,97* | − | атомные единицы массы фосфора; |
|  | *4* | − | количество атомов фосфора в молекуле натрия оксабифора. |

***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 хлористоводородной кислоты растворе 2 М с концентрацией олова(II) хлорида дигидрата около 0,08 мг/мл.

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

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:

$$X=\frac{C∙2∙5∙1,901}{0,3∙L∙1000}=\frac{C∙1,901}{L∙30},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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*. В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).

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

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

Удельную активность технеция-99m оксабифора 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 оксабифора 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).* Ацетон.

*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.