**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (*OC*-6-11)-гексакис[1-(изоциано-κ*С*)-2-метил-2-метоксипропан][99mTc]технеций(I) хлорид |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат технеция [99mTc] сестамиби, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты» и нижеприведённым требованиям. Представляет собой стерильный изотонический раствор комплекса технеция-99m с 1-изоциано-2-метил-2-метоксипропаном, полученный при растворении меди(II) тетрамиби тетрафторбората для 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.

Меди(II) тетрамиби тетрафторборат для изготовления радиофармацевтических лекарственных 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 80,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества меди(II) тетрамиби тетрафторборатаC24H44BCuF4N4O4.

Содержит не менее 80,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества олова(II) хлорида дигидрата SnCl2·2H2O.

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

Подлинность

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр лиофилизата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 должен иметь характерную для изоцианидной группы полосу поглощения в области 2200 см-1.

*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 3,0 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 5,2 до 5,6 (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. Меди(II) тетрамиби тетрафторборат.*** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор калия-натрия тартрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 г калия-натрия тартрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор натрия диэтилдитиокарбамата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г натрия диэтилдитиокарбамата,растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор лиофилизата.* Готовят раствор лиофилизата в натрия хлорида растворе 0,9 % с концентрацией меди(II) тетрамиби тетрафторбората около 0,267 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку помещают 10 мл воды, 0,4 мл раствора лиофилизата, 1,0 мл раствора калия-натрия тартрата, 1,0 мл натрия эдетата раствора 0,1 М, 5,0 мл раствора натрия диэтилдитиокарбамата и 5,0 мл хлороформа, встряхивают в течение 2 мин и оставляют до разделения слоев; используют хлороформный слой.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 38 мг (точная навеска) меди(II) нитрата, растворяют в азотной кислоты 1 М растворе, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

Примечание. Раствор допускается готовить с использованием стандартного раствора меди-ионов (1 г/дм3).

*Калибровочные растворы.* В отдельные мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл, 5,0 и 6,0 мл стандартного раствора и доводят объем раствора водой до метки. В отдельные делительные воронки помещают 10 мл воды, по 0,4 мл полученных растворов, 1,0 мл раствора калия-натрия тартрата, 1,0 мл натрия эдетата раствора 0,1 М, 5,0 мл раствора натрия диэтилдитиокарбамата и 5,0 мл хлороформа, встряхивают в течение 2 мин и оставляют до разделения слоев; используют хлороформный слой (концентрация меди(II): 0,64; 1,28; 1,92; 2,56; 3,2 и 3,84 мкг/мл соответственно).

*Раствор сравнения.* Хлороформ.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и калибровочных растворов при длине волны 435 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 меди(II) тетрамиби тетрафторбората в испытуемом растворе.

Содержание меди(II) тетрамиби тетрафторбората C24H44BCuF4N4O4 в % от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация меди(II) в испытуемом растворе, определенная по калибровочной кривой, мкг/мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество меди(II) тетрамиби тетрафторбората в одном флаконе, мг; |
|  | *9,4876* | − | коэффициент пересчета меди(II) в меди(II) тетрамиби тетрафторборат. |

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

*Раствор хлористоводородной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 21,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора смесью этанол—вода 1:3 до метки.

*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 0,0167 мг/мл.

*Испытуемый раствор.* К 3,5 мл раствора хлористоводородной кислоты прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,2 мл раствора калия тиоцианата и 1,0 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 25 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 3,5 мл раствора хлористоводородной кислоты прибавляют 0,3 мл раствора калия перрената, 0,2 мл раствора калия тиоцианата и 1,0 мл натрия хлорида раствора 0,9 %.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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».

*3. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на радиохроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика [99mTc]технеция сестамиби на радиохроматограмме стандартного раствора (раздел «Радиохимическая чистота. Примесь С»).

**pH**. От 5,2 до 5,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Радиохимическая чистота.** На радиохроматограмме испытуемого раствора, полученной в испытании 3, активность технеция-99m сестамиби должна быть не менее 94 % от общей активности.

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

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

Примечание

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

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

Примесь С: (*OC*-6-22)-пентакис[1-(изоциано-κ*С*)-2-метил-2-метоксипропан][1-(изоциано-κ*С*)-2-метилпроп-2-ен][99mTc]технеций(I).

***1. Примесь А и другие полярные примеси.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

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

*Раствор аммония ацетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 38,5 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—раствор аммония ацетата—метанол—ацетонитрил 10:20:30:40.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора. Пластинку с нанесенными пробами, сушат на воздухе, незамедлительно помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет более 6 см 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 В и другие неполярные примеси − от 0 до 0,1; примесь С и [99mTc]технеция сестамиби − от 0,3 до 0,6; примесь А и другие полярные примеси − от 0,9 до 1,0.

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

*Пластинка.* Бумага для хроматографии.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—уксусная кислота разведённая 30 %—натрия хлорида раствор 20 % 33:33:33.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

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 более 10 см 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 В − от 0 до 0,1; примесь А, примесь С и [99mTc]технеция сестамиби − от 0,8 до 1,0.

*Допустимая активность.* На радиохроматограммах испытуемого раствора, полученных в испытании 1 и 2, суммарная активность примеси А и других полярных примесей, примеси В не должна быть не более 5 % от общей активности.

***3. Примесь С.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор аммония сульфата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6,6 г аммония сульфата и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор аммония сульфата—метанол 200:350:450.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Стандартный раствор.* Во флакон с лиофилизатом помещают объем изотонического натрия пертехнетата (Na99mTcO4) раствора (из генератора или экстракционный), соответствующий активности 700-900 МБк, нагревают на водяной бане в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | детектор радиоактивности; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* [99mTc]Технеция сестамиби – 1; примесь С – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора относительное время удерживания примеси С относительно [99mTc]технеция сестамиби должно быть не менее 1,2.

*Допустимая активность.* На хроматограмме испытуемого раствора активность примеси С должна быть не более 3 % от общей активности.

**\*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.