**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **L-МЕТИОНИН ([11C]МЕТИЛ), РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** |
| *L-Methionini ([11C]methyl) solutio pro injectionibus* |
| L-Methionine ([11C]methyl)injection |
|  |
| 11C1C4H11NO2S | *M*r 148,2 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор (2*S*)-2-амино-4-([11C]метилсульфанил)бутановой кислоты.

*Содержание:*

- углерод-11 от 90 % до 110 % от заявленной активности углерода-11 на дату и время, указанные на этикетке;

- метионин не более 2 мг в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объёме) в миллилитрах.

ПРОИЗВОДСТВО

Углерод-11 получают из газообразной мишени облучением азота протонами. В зависимости от добавления следовых количеств кислорода или небольших количеств водорода его получают в виде [11C]диоксида углерода или [11C]метана, соответственно.

СВОЙСТВА

**Описание.** Прозрачная, бесцветная жидкость.

**Период полураспада и характеристики углерода-11** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А*.* **Гамма-спектрометрия** *(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»)*. На гамма-спектре испытуемого образца основные пики гамма-излучения должны соответствовать значению энергии 0,511 МэВ, допускается наличие суммарного пика в зависимости от геометрических условий измерения с энергией 1,022 МэВ.

Б. **Приблизительный период полураспада** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)* От 18,3 мин до 22,4 мин.

В. **Жидкостная хроматография** (*ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»*). Используют хроматограммы, полученные в испытании на радиохимическую чистоту *(*см. раздел *Испытания).* На радиохроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

ИСПЫТАНИЯ

**pH** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*. От 4,5 до 8,5.

**Нерадиоактивные вещества и родственные примеси**

**Примесь А, примесь B и метионин.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* 0,6 мг *L*-*гомоцистеина тиолактона гидрохлорида* и 2 мг *DL*-*гомоцистеина* (рацемическая форма примеси B) и 2 мг *DL*-*метионина* растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителемдо объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

*Раствор сравнения (б).* 2,0 мг *L-метионина* растворяют в том же растворителе что и испытуемый раствор и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Примечание

Примесь A (L-гомоцистеина тиолактон): (3*S*)-3-аминотиолан-2-он.

Примесь B (L-гомоцистеин): (2*S*)-2-амино-4-сульфанилбутановая кислота.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм, удельной площадью поверхности 220 м2/г, размером пор 8 нм и содержанием углерода 6,2 %;

- *температура колонки*: 25 °C;

- *подвижная фаза:* раствор 1,4 г/л *калия дигидрофосфата*;

- *скорость подвижной фазы:* 1 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 225 нм, соединённый с детектором для определения радиоактивности;

- *инжектор:* петлевой;

- *объём ввода пробы*: 20 мкл;

- *время хроматографирования*: 10 мин;

*Время удерживания* метионина составляет около 2,6 мин.

*Относительное удерживание пиков:* примесь В около 0,8, примесь А около 2,7.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (а)):

- *разрешение:* не менее 2,5 между пиками примеси В и метионина;

*Пределы содержания примесей* (хроматограмма полученная с помощью спектрофотометрического детектора):

- *примесь А:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,6 мг/*V*);

- *примесь В:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (2 мг/*V*);

- *метионин:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (2 мг/*V*).

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Стерильность** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).* Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

**Бактериальные эндотоксины** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).* Менее 175/*V* МЕ/мл, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

*РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА*

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания*.*

**Углерод-11.** Не менее 99 % от общей активности.Метод
гамма-спектрометрия *(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»)*. *Требование:* на гамма-спектре испытуемого раствора пики гамма-излучения с энергией, отличной от 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, должны быть не более 1 % от общей активности.

*РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА*

**L-Метионин ([11C]метил) и примесь Е.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)* в условиях, описанных в разделе *Испытания* «Примесь А, примесь B и метионин», со следующими изменениями.

*Вводимая проба:* испытуемый раствор и раствор сравнения (б).

*Пределы содержания примесей* (хроматограмма, полученная с помощью детектора радиоактивности):

- *сумма L-Метионин ([11C]метил) и примесь Е:* не менее 95 % от общей активности обусловленной углеродом-11;

- на хроматограмме могут присутствовать другие пики, соответствующие примесям С, D и F.

Примечание

Примесь C (DL-[*метил*-11C]метионин *S,S*-диоксид): (2*RS*)-2-амино-4-([11C]метансульфонил) бутановая кислота.

Примесь D (DL-[*метил*-11C]метионин *S*-диоксид): смесь (2*RS*)-2-амино-4-[(*R*)-[11C]метансульфинил]бутановой кислоты и (2*RS*)-2-амино-4-[(*S*)-[11C]метансульфинил]бутановой кислоты.

Примесь Е (D-[*метил*-11C]метионин): (2*R*)-2-амино-4-([11C]метилсульфанил)бутановая кислота.

Примесь F: [11C]метанол.

*ЭНАНТИОМЕРНАЯ ЧИСТОТА*

**Примесь Е.** Метод ТСХ *(ОФС «Тонкослойная хроматография»).*

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* 2 мг *L-метионина* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Раствор сравнения (б).* 4 мг *DL*-*метионина*  растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ-пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного для разделения энантиомеров Р;*

- *подвижная фаза:* *метанол Р – вода Р* (50:50 об/об);

- *объём нанесения пробы*: 2–10 мкл;

- *пробег фронта подвижной фазы*: не менее 8 см от линии старта;

*- высушивание:* на воздухе в течение 5 мин;

- *обработка зон абсорбции*: опрыскивают раствором 2 г/л *нингидрина Р в этаноле Р* при нагревании до 60 °C в течение 10 мин;

- *детектирование:* детектор, подходящий для установления распределения активности.

*Требование:*

На полученной радиохроматограмме *факторы удерживания (Rf):* примесь Е около 0,51; L-Метионин ([11C]метил) около 0,58.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения (б) должны обнаруживаться два чётко разделённых пятна.

*Пределы содержания примесей*:

- *сумма L-Метионина ([11C]метил) и примеси Е:* не менее 95,0 % от общей активности обусловленной углеродом-11;

- *примесь Е*: не более 10,0 % от общей активности обусловленной углеродом-11.

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

АКТИВНОСТЬ

Определение проводят в соответствии с *ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»* с помощью калиброванного прибора.

ХРАНЕНИЕ

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

МАРКИРОВКА

На этикетке помимо данных в соответствии с *ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»* указывают максимальную рекомендуемую дозу в миллилитрах.