

Инструкция по применению медицинского изделия

**«Генератор радионуклидов для получения раствора
пертехнетата натрия ^{99m}Tc с активностью 2-120 ГБк "ПОЛГЕНТЕК"
с наборами реагентов для приготовления растворов
радиофармпрепаратов»**

Производства компании:

Национальный центр ядерных исследований, ул. Анджея Солтана, 7, 05-400
Отвоцк, Польша (National Centre for Nuclear Research, Andrzej Soltan 7, 05-400
Otwock, Poland)

Я подтверждаю достоверность, правильность и подлинность этого текстового документа

Фамилия, имя и должность лица,
уполномоченного подписывать такие
документы

**Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Ośrodek Radioizotopów POLATOM**

DYREKTOR

mgr inż. Tomasz Dziel

Подпись

Дата

13.03.2023



The POLISH CHAMBER OF FOREIGN TRADE hereby

certifies that Mr. **TOMASZ DZIEL** and Mr. **BARBARA JADKOWSKA**
are authorised to sign on behalf of **Narodowe Centrum Badań Jądrowych**
and that their signatures are authentic
Warszawa **GŁÓWNY SPECJALISTA**

Инструкция по применению медицинского изделия

«Генератор радионуклидов для получения раствора пертехнетата натрия ^{99m}Tc с активностью 2-120 ГБк "ПОЛГЕНТЕК" с наборами реагентов для приготовления растворов радиофармпрепаратов»

1. Наименование

Генератор радионуклидов для получения раствора пертехнетата натрия ^{99m}Tc с активностью 2-120 ГБк "ПОЛГЕНТЕК" с наборами реагентов для приготовления растворов радиофармпрепаратов (далее - Генератор)

2. Назначение и принцип действия

2.1 Назначение

Генератор предназначен для:

- многократного получения стерильного раствора пертехнетата натрия с технецием-99m, применяемого в качестве самостоятельного препарата;
- приготовления радиофармацевтического препарата с технецием-99m « ^{99m}Tc -Тектротид»;
- приготовления радиофармацевтического препарата с технецием-99m « ^{99m}Tc -Нанотоп»;
- приготовления радиофармацевтического препарата с технецием-99m « ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC»,

а также для мечения с использованием раствора пертехнетата натрия с технецием-99m растворов радиофармацевтических препаратов в целях визуализации.

2.1.1 Раствор пертехнетата натрия- ^{99m}Tc , применяемый в качестве самостоятельного радиофармацевтического препарата, вводится внутривенно и применяется в следующих радионуклидных исследованиях:

Сцинтиграфия щитовидной железы – непосредственное получение изображения и определение накопления пертехнетата в железе – даст информацию о величине, положении, структуре и функции щитовидной железы в условиях патологических изменений железы;

Сцинтиграфия слюнных желез – оценка функции этих желез;

Сцинтиграфия брюшной полости – диагностика заболеваний, характеризующихся наличием атипично расположенных обкладочных клеток, например, Меккелев дивертикул;

Сцинтиграфия мозга – диагностика мозговых инсультов, геморрагий, отеков и новообразований – предварительная диагностика патологических изменений центральной нервной системы, ведущих к повреждению гематоэнцефалического барьера, например, инсульта, новообразований мозга, воспалительных процессов, посттравматических состояний;

Сцинтиграфия слезно-носового канала – оценка проходимости слезных путей (после введения стерильного коллоидного раствора, меченного (^{99m}Tc), глаз.

Элюат пертехнетата натрия- ^{99m}Tc , как источник технеция-99m для мечения красных кровяных клеток, применяется в следующих радионуклидных исследованиях:

Сцинтиграфия сердечно-сосудистой системы: оценка перфузии и функции сердечной мышцы, ангиосцинтиграфические и флебосцинтиграфические исследования;

Локальная диагностика скрытых желудочно-кишечных кровотечений.

Дозировка:

Рекомендуемая активность для взрослых:	40-600 МБк
Активность для отдельных исследований:	
Сцинтиграфия щитовидной железы:	37-111 МБк (1-3 мкКи)/70 кг
Сцинтиграфия слюнных желез:	37-74 МБк (1-2 мкКи)/70 кг
Диагностика Меккелева дивертикула:	400 МБк (10,8 мкКи)/70 кг
Сцинтиграфия центральной нервной системы:	370 - 800 МБк (10-21,6 мкКи)/70 кг
Сцинтиграфия сердечно-сосудистой системы:	740 - 925 МБк (20 - 25 мкКи)/70 кг
Диагностика источников скрытых желудочно-кишечных кровотечений:	740 - 925 МБк (20 - 25 мкКи)/70 кг
Сцинтиграфия слезно-носового канала:	2-4 МБк (54-108 мкКи)/глаз

Рекомендуемые активности в педиатрии

Объём раствора для детей должен быть рассчитан в соответствии с массой тела ребёнка. Радиоактивную дозу для детей нужно рассчитывать на основании массы или поверхности тела ребёнка и дозы радиоактивности для взрослых.

Согласно рекомендациям Pediatric Task Group, EANM, количество препарата для детей составляет часть дозы для взрослых, оно рассчитывается на основании массы тела ребёнка по таблице, расположенной ниже:

Масса тела ребенка	Доза (часть дозы взрослого пациента)	Масса тела ребенка	Доза (часть дозы взрослого пациента)
3 кг	0,1	32 кг	0,65
4 кг	0,14	34 кг	0,68
6 кг	0,19	36 кг	0,71
8 кг	0,23	38 кг	0,73
10 кг	0,27	40 кг	0,76
12 кг	0,32	42 кг	0,78
14 кг	0,36	44 кг	0,80
16 кг	0,40	46 кг	0,82
18 кг	0,44	48 кг	0,85
20 кг	0,46	50 кг	0,88
22 кг	0,50	52-54 кг	0,90
24 кг	0,53	56-58 кг	0,92
26 кг	0,56	60-62 кг	0,96
28 кг	0,58	64-66 кг	0,98
30 кг	0,62	68 кг	0,99

Для детей в возрасте до 1 года жизни минимальная рекомендуемая активность препарата, необходимая для получения изображения приемлемого качества, составляет 20 МБк при непосредственном введении (10 МБк при сцинтиграфии щитовидной железы) или 80 МБк при визуализации красных кровяных клеток.

2.1.2 Раствор «^{99m}Tc-Тектротид», применяемый в качестве радиофармпрепарата, предназначен для использования у взрослых в качестве вспомогательного средства при диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей (NET) с вовлечением рецепторов соматостатина, помогая выявлению их локализации.

«^{99m}Tc-Тектротид» вводится внутривенно и используется для диагностики нейроэндокринных опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина: желудка, кишечника и поджелудочной железы (GEP-NET), в качестве средства для определения локализации патологических очагов.

«^{99m}Tc-Тектротид» потенциально может использоваться для выявления других опухолей, в различной степени экспрессирующих рецепторы соматостатина, по назначению врача, в дозах, зависящих от потребностей конкретного диагностического исследования.

Доза, вводимая путем инъекции, зависит от используемого оборудования и подлежит коррекции врачом, выполняющим исследование.

Дозировка:

Рекомендуемая дозировка радиоактивности для однократного обследования взрослого пациента составляет приблизительно от 370 до 740 МБк.

Эффективная доза в результате введения максимальной рекомендуемой радиоактивности 740 МБк для взрослого человека весом 70 кг составляет около 3,8 мЗв.

Для введенной активности 740 МБк типичная доза облучения критического органа, т.е. почек, составляет 15,4 мЗв.

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Рекомендуемые активности в педиатрии

Препарат не рекомендуется использовать у пациентов в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по безопасности для указанной возрастной группы.

2.1.3 Раствор «^{99m}Tc-Нанотоп», применяемый в качестве радиофармпрепарата, предназначен для подкожного или внутривенного введения в целях:

- - Сцинтиграфия лимфатической системы для подтверждения ее целостности и дифференциальной диагностики венозной и лимфатической обструкции
- Предоперационной визуализации и интраоперационного выявления сигнальных лимфатических узлов при:
 - Меланоме;
 - Раке молочной железы;
 - Раке полового члена, раке предстательной железы;
 - Плоскоклеточном раке полости рта;
 - Раке вульвы, шейки матки и эндометрия.

Дозировка:

Рекомендуемая дозировка при радиоактивности в 110 МБк и подкожном введении пациенту массой 70 кг эффективная доза составляет 0,44 мЗв.

Лимфосцинтиграфия с использованием однократной или многократных подкожных (интерстициальных) инъекций: 18,5 - 110 МБк/место инъекции.

Используемая радиоактивность зависит от исследуемой анатомической области и промежутка времени между инъекцией и визуализацией.

Вводимый объем не должен превышать 0,2-0,3 мл/место инъекции.

Максимальный объем, составляющий более 0,5 мл/место инъекции, не должен использоваться.

Обнаружение сигнальных лимфатических узлов:

- Меланома: рекомендованная доза составляет от 10 до 120 МБк; инъекции радиоколлоида выполняют внутрикожно, создавая волдыри в 2-4 местах вокруг опухоли/рубца. Суммарную радиоактивность необходимо скорректировать по времени, требующемуся для биопсии сигнального узла.
- Рак молочной железы: Нанотоп можно вводить внутрикожно, подкожно или периареоларно при поверхностной опухоли (пальпируемые образования); при глубоких опухолях (непальпируемые образования) — внутрь опухоли или в интерстиций вокруг опухоли.

Общая радиоактивность варьирует от 5 до 200 МБк в зависимости от времени, прошедшего между сцинтиграфией и операцией.

Рекомендуется одна инъекция в небольшом объеме (0,2 мл).

- Рак полового члена, рак предстательной железы: 40–130 МБк посредством нескольких внутрикожных инъекций по 20 МБк вокруг опухоли.
- Плоскоклеточный рак полости рта: 15–120 МБк посредством одной или нескольких перитуморальных инъекций
- Рак вульвы, шейки матки и эндометрия: 60–120 МБк посредством перитуморальной инъекции.
- В особых обстоятельствах/условиях могут выполняться многократные инъекции или использоваться более высокая радиоактивность с учетом чувствительности детекторных зондов.

Рекомендуемые активности в педиатрии

Необходимость проведения лимфосцинтиграфии у детей и подростков следует тщательно обдумать, исходя из клинических потребностей и оценки соотношения риск/польза в этой группе пациентов.

Радиоактивность для детей должна рассчитываться по рекомендованному диапазону радиоактивности для взрослых с коррекцией в зависимости от массы тела и площади поверхности тела. Согласно рекомендациям целевой группы Европейской ассоциации медицинской радиологии (EANM) вводимую радиоактивность следует рассчитывать по массе тела как часть радиоактивности, используемой у взрослого, в соответствии с таблицей, приведенной ниже:

Масса тела (кг)	Часть дозы, используемой у взрослого	Масса тела (кг)	Часть дозы, используемой у взрослого
3	0,1	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 – 54	0,90
24	0,53	56 – 58	0,92
26	0,56	60 – 62	0,96
28	0,58	64 – 66	0,98
30	0,62	68	0,99

При использовании у детей препарат можно разводить 0,9 раствором натрия хлорида для инъекций в соотношении 1:50.

2.1.4 Раствор «^{99m}Tc-PSMA- HYNIC», применяемый в качестве радиофармпрепарата, предназначен для применения у взрослых пациентов в качестве вспомогательного средства при диагностике и лечении патологии эпителиальных клеток предстательной железы и рака предстательной железы.

Доза, вводимая путем инъекции, зависит от используемого оборудования и подлежит коррекции врачом, выполняющим исследование.

Дозировка:

Рекомендуемая дозировка радиоактивности для однократного обследования взрослого пациента составляет приблизительно от 370 до 1000 МБк.

Эффективная доза в результате введения максимальной рекомендуемой радиоактивности 740 МБк для взрослого человека с массой тела 74 кг составляет примерно 7,5 мЗв.

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Рекомендуемые активности в педиатрии

Данные по безопасности и эффективности применения ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC у детей младше 18 лет отсутствуют. Если недоступны альтернативные методики без использования ионизирующей радиации, то следует тщательно взвесить целесообразность использования препарата у детей и подростков с учетом клинической потребности и соотношения пользы/риска в данной группе пациентов. С учетом потенциального негативного воздействия ионизирующей радиации, ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC не следует использовать у детей младше 18 лет, если только, предположительно, значимость ожидаемой клинической информации не будет перевешивать потенциальный риск воздействия радиации.

2.1.5 Элюат пертехнетата натрия- ^{99m}Tc , полученный из генератора, может также применяться и для мечения при приготовлении других радиофармацевтических препаратов в специализированных медицинских учреждениях, используемых в радионуклидной диагностике, в соответствии с процедурой мечения, описанной в инструкциях, прилагаемых к этим препаратам.

Полный перечень показаний для применения радиофармацевтических препаратов, меченных пертехнетатом натрия- ^{99m}Tc , приводится в инструкциях по медицинскому применению наборов.

2.2 Описание и принцип действия

2.2.1 Генератор представляет собой стеклянную колонку, заполненную окисью алюминия, на котором адсорбирован материнский радионуклид молибден-99, закрытую снизу резиновыми пробками и размещенную в закрытом упаковочном транспортном контейнере, состоящем из защитного свинцового контейнера, расположенного в пластиковом термосе, который в свою очередь расположен в охранной таре в виде стального барабана.

Технеций 99m распадается, эмитируя гамма-излучение с энергией 141 keV. Технеций- 99m распадается до Технеция-99, который признаётся стабильным. Период полураспада составляет 6,02 часа.

Дозы радиации, которой подвергаются пациенты, получающие технеций-99, указаны в ICRP 80. Ежегодники ICRP: (Радиоактивные дозы для больных при применении радиофармацевтических препаратов). Дополнение 2 к ICRP 53. 1998, стр. 73-74.

Орган	Полученная доза на единицу активности, введенная пациенту [мГр/МБк], без блокирования щитовидной железы				
	Взрослые	15-летние дети	10-летние дети	5-летние дети	Дети в возрасте 1 года
Надпочечник	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Стенки пузыря	0,018	0,023	0,030	0,033	0,060
Поверхность кости	0,0054	0,0066	0,0097	0,014	0,026
Мозг	0,0020	0,0025	0,0041	0,0066	0,012
Грудь	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Жёлчный пузырь	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Пищеварит. тракт:					
Желудок	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
Тонкая кишка	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
Толстая кишка	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
Тонкая кишка-Верхняя часть	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38

Тонкая кишка- Нижняя часть	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Сердце	0,0031	0,0040	0,0061	0,0092	0,017
Почки	0,0050	0,0060	0,0087	0,013	0,021
печень	0,0038	0,0048	0,0081	0,013	0,022
Легкие	0,0026	0,0034	0,0051	0,0079	0,014
Мышцы	0,0032	0,0040	0,0060	0,0090	0,016
Трахея	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Яичники	0,010	0,013	0,018	0,026	0,045
Поджел. железа	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Костный мозг	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Слюнные железы	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Кожа	0,0018	0,022	0,0035	0,0056	0,010
Селезенка	0,0043	0,0054	0,0081	0,012	0,021
Яички	0,0028	0,0037	0,0058	0,0087	0,016
Зобная железа	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Щитовидная железа	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Матка	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037
Остальные органы	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,013	0,017	0,026	0,042	0,079

Орган	Полученная доза на единицу активности, введенная пациенту, [мГр/МБк] (с применением блокирующего фактора)				
	Взрослые	15-летние дети	10-летние дети	5-летние дети	Дети в возрасте 1 года
Надпочечник	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Стенки пузыря	0,030	0,038	0,048	0,050	0,091
Поверхность кости	0,0044	0,0054	0,0081	0,012	0,022
Мозг	0,0020	0,0026	0,0042	0,0071	0,012
Грудь	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Жёлчный пузырь	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Пищеварит. тракт:					
Желудок	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
Тонкая кишка	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
Толстая кишка	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018
Тонкая кишка- Верхняя часть	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
Тонкая кишка- Нижняя часть	0,0042	0,0054	0,0081	0,011	0,019
Сердце	0,0027	0,0034	0,0052	0,0081	0,014
Почки	0,0044	0,0054	0,0077	0,011	0,019
печень	0,0026	0,0034	0,0053	0,0082	0,015
Легкие	0,0023	0,0031	0,0046	0,0074	0,013
Мышцы	0,0025	0,0031	0,0047	0,0072	0,013
Трахея	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Яичники	0,0043	0,0054	0,0078	0,011	0,019
Поджел. железа	0,0030	0,0039	0,0059	0,0093	0,016
Костный мозг	0,0025	0,0032	0,0049	0,0072	0,013
Кожа	0,0016	0,0020	0,0032	0,0052	0,0097
Селезенка	0,0026	0,0034	0,0054	0,0083	0,015
Яички	0,0030	0,0040	0,0060	0,0087	0,016
Зобная железа	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Щитовидная железа	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Матка	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Остальные органы	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,0042	0,0054	0,0077	0,011	0,019

2.2.2 Набор Текротид 20 микрограмм, для приготовления раствора радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Текротид».

После создания радиометки с раствором пертехнетата натрия-^{99m}Tc, полученного из генератора, полученный раствор «^{99m}Tc-Текротид» образует в своем составе сложное вещество с химической формулой ^{99m}Tc[(EDDA)2{HYNIC-D-Phe¹,Tyr³}октреотид]. Часть молекулы ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, предназначенная для связывания с рецептором, представляет собой пептидную последовательность Tyr3-октреотид (последовательность октреотида с тирозином в 3-й позиции аминокислотной цепи, заменяющей D-фенилаланин (D-Phe)). Она связывается с высоким сродством с подтипами рецепторов соматостатина 2 и 5, а также подтипом 3, но с меньшей аффинностью. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC является биодоступным при внутривенном введении. «^{99m}Tc-Текротид» специфически связывается с рецепторами соматостатина. При внутривенном введении для визуализации *in vivo* тканей с повышенной экспрессией рецепторов соматостатина, уже через несколько минут после инъекции препарата наблюдается визуализация органов и патологических очагов, что указывает на довольно быстрое достижение мишеней. Опухоли, которые не несут рецепторы соматостатина, не будут визуализированы.

Распределение

После внутривенного введения «^{99m}Tc-Текротид» быстро выводится из крови. Уже через 10 минут накопление «^{99m}Tc-Текротид» наблюдается в основных органах, т.е. печени, селезенке и почках, а также в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина.

Всасывание

Максимальные значения отношения опухоль/фон наблюдаются через 4 часа после инъекции. Раковые поражения все еще видны через 24 часа. Незначительная экскреция желудочно-кишечным трактом наблюдается на последних снимках.

Выведение

Препарат выводится в основном почками и незначительно печенью. «^{99m}Tc-Текротид» быстро выводится из крови. Концентрация препарата, накопленного в клетках крови, ниже 5% вне зависимости от времени после инъекции.

Считается, что при химических концентрациях, используемых для диагностических исследований, «^{99m}Tc-Текротид» не имеет каких-либо фармакодинамических эффектов.

Дозиметрия

Средние дозы, поглощенные органом, и средняя эффективная доза «^{99m}Tc-Текротид» приведены в таблице ниже.

Орган	Поглощенная доза на единицу активности введенного препарата (мГр/мБк)
	Взрослые
Надпочечники	0,0060 ± 0,0015
Головной мозг	0,0022 ± 0,0005
Молочные железы	0,0021 ± 0,0005
Стенка желчного пузыря	0,0062 ± 0,0017
Стенка нижнего отдела толстого кишечника	0,0038 ± 0,0007
Тонкий кишечник	0,0041 ± 0,0008
Стенка желудка	0,0049 ± 0,0012
Стенка верхнего отдела толстого кишечника	0,0042 ± 0,0009
Стенка сердца	0,0050 ± 0,0009
Почки	0,0208 ± 0,0068
Печень	0,0118 ± 0,0046

Легкие	0,0036 ± 0,0009
Мышцы	0,0030 ± 0,0006
Яичники	0,0042 ± 0,0007
Поджелудочная железа	0,0071 ± 0,0019
Красный костный мозг	0,0030 ± 0,0006
Мезенхимальные клетки кости	0,0079 ± 0,0016
Кожа	0,0019 ± 0,0004
Селезенка	0,0296 ± 0,0121
Яички	0,0024 ± 0,0004
Вилочковая железа	0,0029 ± 0,0006
Щитовидная железа	0,0040 ± 0,0006
Стенка мочевого пузыря	0,0142 ± 0,0039
Матка	0,0045 ± 0,0008
Все тело	0,0035 ± 0,0007
Эффективная доза (мЗв/мБк)	0,0051 ± 0,0010

Передозировка

Нет сообщений ни об одном случае передозировки.

Передозировка маловероятна при введении радиофармацевтического средства в виде диагностической инъекции монодозы.

В случае введения избыточной дозы излучения при применении препарата «^{99m}Tc-Тектротид» адсорбированная доза для пациента должна быть уменьшена за счет увеличения элиминации радионуклида из организма путем введения жидкостей и частого мочеиспускания.

2.2.3 Набор Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Нанотоп».

«^{99m}Tc-Нанотоп» — это меченный ^{99m}Tc коллоидный альбумин, используемый в радиомедицинской практике главным образом для лимфографии с использованием лимфосцинтиграфии и интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов. Получение радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Нанотоп» включает в себя введение пертехнетата натрия-^{99m}Tc из генератора во флакон, содержащий лиофилизированную смесь. ^{99m}Tc является оптимальным изотопом для использования в качестве радиометки для коллоида, и при этом используется сравнительно низкая доза облучения для пациентов и персонала, и имеет оптимальную гамма-эмиссию (140 кэВ) для визуализации с использованием сцинтилляционной камеры, а также для детекции с использованием хирургических гамма-детекторов. Меченный «^{99m}Tc-Нанотоп имеет удовлетворительные биологические свойства: около 95% частиц коллоидного альбумина имеют размер менее 80 нм.

После подкожного или внутрикожного введения меченного «^{99m}Tc-Нанотоп», до 30 - 40% введенных коллоидных частиц (размером менее 100 нм) проникают через интерстициальное пространство в лимфатические капилляры. Частицы меченного «^{99m}Tc-Нанотоп» затем транспортируются через лимфатические сосуды в регионарные лимфатические узлы и основные лимфатические сосуды и в конце концов задерживаются ретикулярными клетками функциональных лимфатических узлов. Часть введенной дозы путем фагоцитоза поглощается гистиоцитами в месте введения. Другая часть поступает в кровь и накапливается главным образом в РЭС печени, селезенки и костного мозга. Небольшие количества выводятся почками.

После внутривенного введения меченного «^{99m}Tc-Нанотоп», коллоидные частицы путем фагоцитоза поглощаются ретикулоэндотелиальными клетками в печени, селезенке и костном мозге. Небольшая часть радиоактивности ^{99m}Tc проникает в почки и выводится с

мочой. Максимальная концентрация в печени и селезенке достигается примерно через 30 минут, но в костном мозге – уже через 6 минут. Протеолитическое разложение коллоида начинается сразу после его поглощения ретикулоэндотелиальной системой (РЭС), при этом продукты распада выводятся через почки в мочевой пузырь.

При химической концентрации и радиоактивности, используемых для диагностических процедур, меченные технецием-99m коллоидные частицы альбумина, по-видимому, не обладают фармакодинамическими эффектами.

Лучевая нагрузка

Лимфосцинтиграфия

Оценка дозы облучения основана на методе определения средней дозы внутреннего облучения (MIRD).

Дозы облучения, поглощаемые пациентом массой 70 кг, после подкожной инъекции меченого «^{99m}Tc-Нанотоп» приведены ниже:

Орган	Поглощенная доза (мГр/МБк)
Место инъекции	12,0
Лимфатические узлы	0,59
Печень	0,016
Мочевой пузырь (стенка)	0,0041
Селезенка	0,0097
Костный мозг (крастный)	0,0057
Яичники	0,0059
Яички	0,0035
Все тело	0,0046

Обнаружение сигнальных лимфатических узлов

Следующая информация о поглощенной и эффективной дозе при введении в опухоли меченных «^{99m}Tc-Нанотоп» взята из публикации 106 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) (Доза облучения у пациентов при применении радиофармацевтических препаратов - Приложение 3 к публикации 53 МКРЗ, Прил. 38 (1-2) 2008 МКРЗ), которая также содержит дополнительную информацию о биокинетической модели.

Орган	Поглощенная доза на единицу активности введенного препарата (мГр/мБк)			
	6 часов до удаления сигнального лимфатического узла		18 часов до удаления сигнального лимфатического узла	
	Взрослые	15 лет	Взрослые	15 лет
Надпочечники	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Стенка мочевого пузыря	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Поверхность костей	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Головной мозг	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Молочная железа	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Стенка желчного пузыря	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Желудочно-кишечный тракт:				
Желудок	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Тонкая кишка	0,00011	0,00015	0,0002	0,0027
Толстая кишка	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Стенка верхнего отдела толстой кишки	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Стенка нижнего отдела толстой кишки	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Сердце	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091

Почки	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Печень	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Легкие	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Мышцы	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Пищевод	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Яичники	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Поджелудочная железа	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Красный костный мозг	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Кожа	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Селезенка	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Тимус	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Щитовидная железа	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Матка	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Остальные органы	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Эффективная доза (мЗв/мБк)	0,0012	0,0014	0,0020	0,0024

Передозировка

В случае передозировки используемой радиоактивности не предусмотрено рекомендованных практических по удовлетворительному снижению воздействия на ткани, так как меченный « ^{99m}Tc -Нанотоп» плохо удаляется с мочой и калом.

2.2.4 Набор PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата « ^{99m}Tc - PSMA- HYNIC».

После создания радиометки с раствором пертехнетата натрия (^{99m}Tc), полученный раствор ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC предназначен для применения у взрослых пациентов в качестве вспомогательного средства при диагностике и лечении патологии эпителиальных клеток предстательной железы и рака предстательной железы.

Распределение

После внутривенного введения ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC быстро выводится из крови. Уже через 10 минут наблюдается накопление ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC в основных органах, т.е. в печени, селезенке и почках, а также в опухолевых тканях.

Всасывание

Отмечено нормальное биораспределение ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC с высокой базовой активностью в печени, селезенке, почках, слюнных и слезных железах. Низкая активность диффузии наблюдалась в кишечнике, в особенности в левом отделе ободочной кишки, а также, в особенности на отсроченных изображениях, в мочевом пузыре. После внутривенного введения ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC быстро выводится из крови, поэтому изображения, сделанные через 1 час после инъекции, имеют наилучшее качество. Изображения, полученные через 3-4 часа и через 6-7 часов очень схожи между собой с точки зрения клинической значимости.

Выведение

Активность радиофармпрепарата выводится преимущественно почками с небольшим вкладом печени. Радиоактивность, накопленная в клетках крови, составляет менее 5%, независимо от времени, прошедшего после инъекции.

Считается, что при химических концентрациях, используемых для диагностических исследований, « ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC» не имеет каких-либо фармакодинамических эффектов.

Дозиметрия

Средние дозы, поглощенные органом, и средняя эффективная доза « ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC» приведены в таблице ниже.

Орган	Поглощенная доза на единицу введенной радиоактивности (мГр/МБк)
Надпочечники	5,59E-03
Головной мозг	1,11E-04
Молочная железа	2,89E-04
Стенка желчного пузыря	3,34E-03
Стенка нижнего отдела толстого кишечника	6,65E-04
Тонкий кишечник	1,95E-03
Стенка желудка	2,17E-03
Стенка верхнего отдела толстого кишечника	1,85E-03
Стенка сердца	8,58E-04
Почки	9,68E-02
Печень	2,72E-03
Легкие	7,10E-04
Мышцы	9,21E-04
Яичники	7,96E-04
Поджелудочная железа	3,94E-03
Красный костный мозг	1,48E-03
Остеогенные клетки	2,49E-03
Кожа	4,03E-04
Селезенка	5,16E-03
Яички	1,98E-04
Вилочковая железа	3,31E-04
Щитовидная железа	3,67E-04
Стенка мочевого пузыря	3,73E-04
Матка	7,49E-04
Все тело	1,40E-03
Эквивалентная эффективная доза (мЗв/МБк)	7,48E-03

Передозировка

Случаев передозировки не зарегистрировано.

Передозировка радиофармпрепаратом маловероятна при его однократном введении в диагностических целях.

В случае радиационной передозировки ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC поглощенную дозу следует уменьшить за счет увеличения выведения радионуклида из организма путем увеличения потребления жидкости и частого опорожнения мочевого пузыря.

В тесте патологической токсичности, проведенном в соответствии с Евр. Фарм. подтверждено отсутствие токсического эффекта ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC в дозах, в 100 (0,026 мг/кг) и 1000 (0,26 мг/кг) раз превышающих дозы, планируемые для инъекции у человека. В *in vitro* исследовании ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC почки отмечены как критический орган. При гистопатологических исследованиях почек, резецированных у животных в рамках исследований патологической токсичности никаких гистопатологических изменений не выявлено.

2.3 Состав изделия:

Состав генератора указан в таблице 1.

Таблица 1. Комплект поставки генератора

№ п/п	Наименование	Кол-во
1	Генератор радионуклидов для получения раствора пертехнетата натрия ^{99m}Tc с активностью 2-120 ГБк "ПОЛГЕНТЕК"	1 шт.
2	Руководство по эксплуатации генератора	1 шт.
3	Защитный свинцовый контейнер для флаконов с элюатом (при необходимости)	16 шт.
4	Флакон защитный для игл с бактериостатическим средством, 10 мл	2 шт.
5	Фиксирующие вставки	1 комп.
6	Вставка защитная дополнительная (при необходимости)	1 шт.
7	Комплект упаковочный транспортный типа OT/spec-50 – 1 шт. в составе:	1 шт.
7.1	Контейнер транспортный	1 шт.
7.2	Руководство по эксплуатации	1 шт.
8	Набор для элюирования, в составе:	2 упаковки
8.1	Флакон с элюентом (0,9% раствор NaCl), 10 мл	8 шт.
8.2	Флакон вакуумированный для элюата, 10 мл	8 шт.
9.	Набор Тектротид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -Тектротид», производства Нэшэнл Сентэ фо Ньюклиэ Рисёч, Польша (при необходимости), в составе:	1 упаковка
9.1	Флакон I стеклянный 10 мл с лиофилизатом активного вещества	1 шт.
9.2	Флакон II стеклянный 10 мл с лиофилизатом вспомогательных веществ	1 шт.
10.	Набор Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -Нанотоп», производства «РОТОП Фармака ГмбХ», Германия (при необходимости), в составе:	1 упаковка
10.1	Флакон стеклянный 10 мл с лиофилизатом	5 шт.
10.2	Инструкция по медицинскому применению элюата « ^{99m}Tc -Нанотоп»	1 шт.
11.	Набор PSMA-HYNIC 20 микрограмм, для приготовления радиофармпрепарата « ^{99m}Tc -PSMA- HYNIC», производства Нэшэнл Сентэ фо Ньюклиэ Рисёч, Польша (при необходимости), в составе:	1 упаковка
11.1	Флакон стеклянный 10 мл с лиофилизатом	6 шт.
11.2	Инструкция по медицинскому применению элюата « ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC»	1 шт.

2.4 Устройство генератора

Генератор состоит из следующих частей:

- Стерильной стеклянной колонки, заполненной окисью алюминия (1), на котором адсорбирован материнский радионуклид - молибден ^{99}Mo ; колонка сверху и снизу закрыта резиновыми пробками, защищенными металлическими колпачками.
- Комплекта металлических игл (2), служащих для соединения колонки генератора с флаконами с элюентом и элюатом; во время транспортировки или перерыва в эксплуатации иглы находятся в двух флаконах, содержащих бактериостатическое средство (0,2% водный аммониевый раствор лаурилодиметилобензилового бромиды).
- Свинцового кожуха (3), толщиной 35 или 50 мм, в который помещены колонка и иглы генератора. Кожух гарантирует безопасную, с точки зрения радиологической защиты, эксплуатацию генератора.
- Бактериологических фильтров: элюата (4), а также воздуха (9), засасываемого во флакон с элюентом.
- Регулятора объёма элюата (5); конструкция регулятора даст возможность получить (во время элюирования генератора) требуемый объём элюата (от 4 до 8 мл с точностью $\pm 0,5$ мл) и ожидаемой концентрации радиоактивного технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Для этого необходимо покрутить верхнюю втулку регулятора (7) так, чтобы цифра, находящаяся на её верхней поверхности, определяющая объём элюата, оказалась против указателя (6), как показано на Рисунке 1 ниже.
- Генератор помещается в защитный контейнер типа ОТ/спес-50 (1), который состоит из защитного свинцового контейнера спес-50 (1), расположенного в пластиковом (АБС-пластик) термосе (3), который в свою очередь расположен в охранной таре в виде стального барабана (2). Для фиксации термоса (3) в охранной таре (2) используются пенополистироловые вкладыши (6,7), исключающие повреждения внутри охранной тары. При необходимости в охранную тару устанавливается дополнительная защита в виде свинцового контейнера (4) и свинцовых дисков (5, 8). В свободном пространстве находятся иглы и флаконы с пенициллином (9).
- Схема упаковочного комплекта транспортного типа ОТ/спес-50 (далее УКТ) с генератором технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ приведена на Рисунке 2 ниже.

Непосредственной упаковкой элюата из радионуклидного генератора является стеклянный флакон объёмом 10 мл, закрытый резиновой пробкой, защищённой алюминиевым колпачком, помещённый в защитный свинцовый (8) контейнер.

Рисунок 1. Схема устройства генератора ПОЛГЕНТЕК

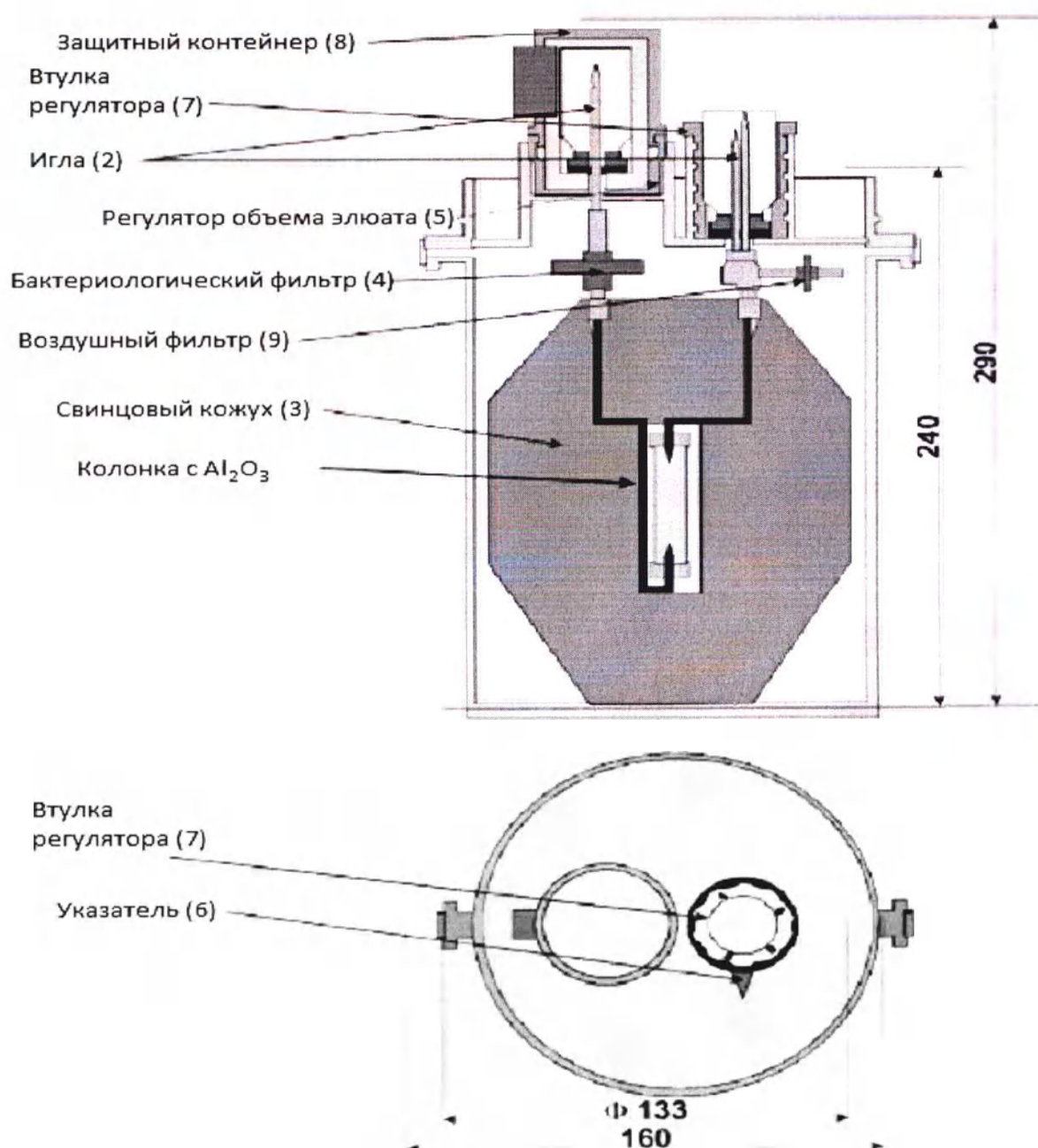
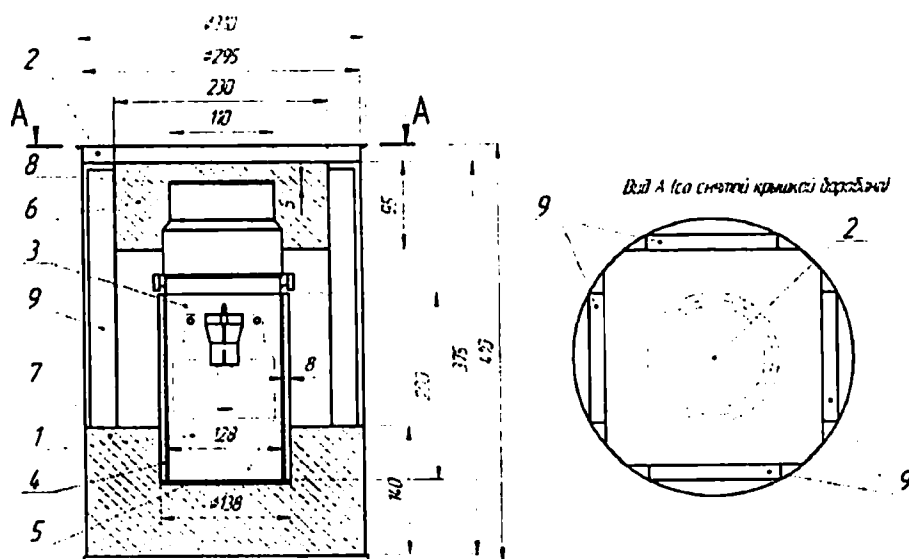


Рисунок 2. Схема упаковочного комплекта транспортного типа ОТ/спес-50 с генератором ПОЛГЕНТЕК



- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1 – защитный контейнер спес-50 | 6 – вкладыш квадратный |
| 2 – стальной барабан | 7 – вкладыш цилиндрический |
| 3 – пластиковый термос | 8 – диск свинцовый верхний |
| 4 – дополнительная защита | 9 – коробка с флаконами |
| 5 – диск свинцовый нижний | |

3. Технические данные и характеристики

3.1 Технические данные генератора

3.1.1 Генератор содержит произведенный расщеплением натрия молибдат $[^{99}\text{Mo}]$ адсорбированный на алюминия оксиде (Al_2O_3), содержащийся в защищенной стерильной стеклянной колонке. Колонка размещается в свинцовом контейнере с толщиной стенки 50 мм. Внутренние компоненты генератора размещаются в упаковочном транспортном контейнере типа типа ОТ/спес-50, снабженным ручкой для переноски.

Вес генератора: 16 кг

Размеры генератора: 133 x 160 x 290 мм.

Размеры упаковочного транспортного контейнера типа типа ОТ/спес-50, мм:

- диаметр - 310;

- высота - 410.

Масса генератора в упаковочном транспортном контейнере типа типа ОТ/спес-50, мм:
не более, кг - 28,6.

3.1.2 Активность генератора и дата калибровки

Генератор ПОЛГЕНТЕК производится в среду и четверг. Калибровка осуществляется в понедельник, вторник, среду, четверг и пятницу в 12.00.

Активность генератора и день калибровки указывается в маркировке.

MTcG4-1002, где:

MTcG4 – код продукта «Генератор ПОЛГЕНТЕК»;

10 – активность генератора, ГБк;

02 – день калибровки (02 – вторник)

Маркировка генераторов, в зависимости от начальной активности и дня калибровки, приведена ниже в таблице:

Активность ^{99m} Tc генератора (ГБк)	день калибровки				
	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница
-					
2	MTcG4-0201	MTcG4-0202	MTcG4-0203	MTcG4-0204	MTcG4-0205
4	MTcG4-0401	MTcG4-0402	MTcG4-0403	MTcG4-0404	MTcG4-0405
6	MTcG4-0601	MTcG4-0602	MTcG4-0603	MTcG4-0604	MTcG4-0605
8	MTcG4-0801	MTcG4-0802	MTcG4-0803	MTcG4-0804	MTcG4-0805
10	MTcG4-1001	MTcG4-1002	MTcG4-1003	MTcG4-1004	MTcG4-1005
12	MTcG4-1201	MTcG4-1202	MTcG4-1203	MTcG4-1204	MTcG4-1205
15	MTcG4-1501	MTcG4-1502	MTcG4-1503	MTcG4-1504	MTcG4-1505
18,5	MTcG4-1801	MTcG4-1802	MTcG4-1803	MTcG4-1804	MTcG4-1805
20	MTcG4-2001	MTcG4-2002	MTcG4-2003	MTcG4-2004	MTcG4-2005
23	MTcG4-2301	MTcG4-2302	MTcG4-2303	MTcG4-2304	MTcG4-2305
30	MTcG4-3001	MTcG4-3002	MTcG4-3003	MTcG4-3004	
35	MTcG4-3501	MTcG4-3502	MTcG4-3503		
40	MTcG4-4001	MTcG4-4002	MTcG4-4003		
50	MTcG4-5001	MTcG4-5002			
55	MTcG4-5501	MTcG4-5502			
60	MTcG4-6001	MTcG4-6002			
65	MTcG4-6501	MTcG4-6502			
70	MTcG4-7001	MTcG4-7002			
75	MTcG4-7501	MTcG4-7502			
80	MTcG4-8001	MTcG4-8002			
85	MTcG4-8501	MTcG4-8502			
90	MTcG4-9001	MTcG4-9002			
95	MTcG4-9501	MTcG4-9502			
100	MTcG4-10001				
105	MTcG4-10501				
110	MTcG4-11001				
115	MTcG4-11501				
120	MTcG4-12001				

Срок годности генератора – 14 дней от даты калибровки.

3.2 Технические данные и характеристики Набора Тектротид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата.

Набор Тектротид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата содержит два флакона (Флакон I и Флакон II), с компонентами в виде белого или почти белого лиофилизата для получения радиофармацевтического препарата «^{99m}Tc-Тектротид» после нанесения радиометки раствором пертехнетата натрия-^{99m}Tc из генератора.

Качественный и количественный состав флаконов:

Флакон I объемом 10 мл содержит 60,067 мг лиофилизата:

- HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-октреотид] трифторацетат – 0,020 мг;
- N-[трис(гидроксиметил)метил] глицин (трицин) – 50 мг;
- дигидрат двухлористого олова – 0,047 мг;
- маннитол – 10 мг;
- гидроксид натрия или соляная кислота для регулирования pH;
- азот.

Флакон II объемом 10 мл содержит 36,2 мг лиофилизата:

- этилендиамин-N, N'-диуксусной кислоты (EDDA) - 10 мг;
- динатрия фосфат додекагидрат - 25 мг;
- гидроксид натрия – 1,2 мг;
- гидроксид натрия или соляная кислота для регулирования pH;
- азот.

Описание и характеристики упаковки:

Стеклянные флаконы объемом 10 мл, герметично укупоренные бромбутиловой пробкой и алюминиевым обжимным колпачком. Алюминиевый обжимной колпачок синего цвета для флакона I и белого цвета для флакона II, чтобы отличить флакон I от флакона II во время проведения процедуры разведения/создания радиометки.

Размеры стеклянного флакона:

Диаметр дна: $23 \pm 0,25$ мм

Высота: $47 \pm 0,5$ мм

Толщина стенки: 1,1 мм.

Пробка для лиофилизации:

Пробка для лиофилизации изготовлена из эластичного цветного резинового материала (бромбутилкаучук по Ph. Eur. Монография 3.2.9 "Резиновые затворы" Тип I). Подходит для процесса сублимационной сушки и последующего плотного закрытия флаконов типа 10 Н (флаконы для инъекций 10 мл).

Размеры:

Диаметр: $19,1 \pm 0,1$ мм

Толщина: $3,3 \pm 0,1$ мм

Высота: $13,2 \pm 0,13$ мм

Устойчивость к прилипанию:

инъекционные иглы для подкожных инъекций остаются без видимого выброса частиц.

Обжимной алюминиевый колпачок:

Описание: Обжимные алюминиевые колпачки с отрывной полоской.

Диаметр: 20 мм

Общая высота: от 8,55 до 9,05 мм

Масса 1 флакона вместе с содержимым – $13 \pm 0,01$ г.

Флаконы упакованы вместе с инструкцией по применению в складные картонные коробки.

Масса 1 упаковки (2 флакона с инструкцией по применению в пачке картонной) – $49 \pm 0,03$ г.

3.3. Технические данные и характеристики Набора Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата.

Набор Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата содержит пять флаконов с компонентами в виде белого или почти белого лиофилизата для получения радиофармацевтического препарата «^{99m}Tc-Нанотоп» после нанесения радиометки раствором пертехнетата натрия -^{99m}Tc из генератора.

Качественный и количественный состав флаконов:

1 флакон объемом 10 мл содержит 18,5 мг лиофилизата:

Человеческий альбумин, денатурированный - 0,5 мг

Дигидрат двухлористого олова - 0,20 мг

Додеканатрия фитат - 0,25 мг

Полоксамер 238 - 2,00 мг

Натрия моногидрофосфата дигидрат (Евр.Фарм.) - 0,55 мг

Глюкоза - 15,00 мг

Азот (в качестве защитной газовой атмосферы)

* Прочие активные вещества в соответствии со ст. 29 раздел 2а п. 2 Закона о лекарственных средствах (AMG).

Не менее 95 % меченных ^{99m}Tc коллоидных наночастиц альбумина имеет диаметр ≤ 80 нм.

Описание и характеристики упаковки:

Стеклянные флаконы объемом 10 мл из нейтрального бесцветного боросиликатного стекла на несколько доз (тип I Евр. Фарм. 3.2.1), без обработки поверхности, укупоренные синтетической резиновой пробкой и алюминиевым обжимным колпачком.

Размеры стеклянного флакона:

Диаметр дна: 24 ± 0,2 мм

Высота: 45 ± 0,5 мм

Толщина стенки: 1 мм

Пробка для лиофилизации:

Пробка для лиофилизации изготовлена из эластичного цветного резинового материала (бромбутилкаучук по Ph. Eur. Монография 3.2.9 "Резиновые затворы). Подходит для процесса сублимационной сушки и последующего плотного закрытия флаконов типа 10 R (флаконы для инъекций 10 мл).

Диаметр: 18,8 ± 0,3 мм

Толщина: 3,8 ± 0,3 мм

Высота: 13,2 ± 0,15 мм

Тип: V 9355

Цвет: серый

Устойчивость к прилипанию:

инъекционные иглы для подкожных инъекций проходят без видимого выброса частиц.

Обжимной алюминиевый колпачок:

Описание: Обжимные алюминиевые колпачки с отрывной полоской для закрытия и укупорки флаконов.

Диаметр: 20,3 мм ± 0,5 мм

Общая высота: от 7,5 до 9,4 ± 0,1 мм

Масса 1 флакона вместе с содержимым – 16 г ± 0,01 г

Флаконы упакованы вместе с инструкцией по применению в складные картонные коробки.

Масса 1 упаковки (5 флаконов с инструкцией по применению в пачке картонной) – 89 г ± 0,06 г.

3.4 Технические данные и характеристики Набора PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата.

Набор PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата содержит шесть флаконов, с компонентами в виде белого или почти белого лиофилизата для получения радиофармацевтического препарата «^{99m}Tc- HYNIC» после нанесения радиометки раствором пертехнетата натрия-^{99m}Tc из генератора.

Качественный и количественный состав флаконов:

- 1 флакон объемом 10 мл содержит 92,07 мг лиофилизата:
- HYNIC (PSMA-LTrp-4Amc-HYNIC, Glu-CO-Lys-L-Trp-4-Amc-HYNIC) – 0,020 мг;
- N-[трис(гидроксиметил)метил] глицин (трицин) – 50 мг;
- Этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота (ЭДДА) – 10 мг;
- дигидрат двухлористого олова – 0,050 мг;
- динатрия гидрофосфат додекагидрат – 29 мг;
- натрия дигидрофосфат дигидрат – 3 мг;
- азот.

Описание и характеристики упаковки:

Стеклянные флаконы объемом 10 мл, герметично укупоренные бромбутиловой пробкой и алюминиевым обжимным колпачком.

Размеры стеклянного флакона:

Диаметр дна: $23 \pm 0,25$ мм

Высота: $47 \pm 0,5$ мм

Толщина стенки: 1,1 мм

Пробка для лиофилизации:

Пробка для лиофилизации изготовлена из эластичного цветного резинового материала (бромбутилкаучук по Ph. Eur. Монография 3.2.9 "Резиновые затворы" Тип I). Подходит для процесса сублимационной сушки и последующего плотного закрытия флаконов типа 10 Н (флаконы для инъекций 10 мл).

Размеры:

Диаметр: $19,1 \pm 0,1$ мм

Толщина: $3,3 \pm 0,1$ мм

Высота: $13,2 \pm 0,13$ мм

Устойчивость к прилипанию:

инъекционные иглы для подкожных инъекций остаются без видимого выброса частиц.

Обжимной алюминиевый колпачок:

Описание: Обжимные алюминиевые колпачки с отрывной полоской.

Диаметр: 20 мм

Общая высота: от 8,55 до 9,05 мм

Масса 1 флакона вместе с содержимым – $13,00 \pm 0,01$ г

Флаконы упакованы вместе с инструкцией по применению в складные картонные коробки.

Масса 1 упаковки (6 флаконов с инструкцией по применению в пачке картонной) – $101,0 \pm 0,3$ г.

3.5 Аналитические и диагностические характеристики

3.5.1 Характеристика элюата пертехнетата натрия-^{99m}Tc, полученного из генератора:

Производительность элюирования	90-110%
Радиохимическая чистота элюата	>98%
Содержание ⁹⁹ Mo в элюате	<0,015% (A/A)
Содержание Al ³⁺ в элюате	<5,0 мкг/мл
pH элюата	5,5-7,5

3.5.1.1 Контроль качества генератора

Каждый генератор перед отправкой к получателю элюирован для проверки проходимости, герметичности, а также содержания молибдена-99 в элюате.

В гарантийный период из каждой производственной серии произвольно выбираются генераторы для прохождения контрольных исследований у производителя на соответствие со спецификацией препарата.

3.5.1.2 Контроль у пользователя

Замер активности: выполнить произвольным методом с точностью до 10% и отнести ко времени окончания элюирования.

3.5.1.3 Радиохимическая чистота:

Исследование выполнить методом бумажной хроматографии, используя фильтровальную бумагу Whatman 1 MM, а также ацетон в качестве проявителя. Величина R_f для пертехнетата натрия Na^{99m}TcO₄ составляет 0,64±0,04.

3.5.1.4 Содержание алюминия в элюате:

Выполнить методом капельного теста на полоске фильтровальной бумаги, насыщенной 0,05% раствором хромазурола S (код MTc-A-1).

3.5.1.5 Порядок действий при эксплуатации генератора

Поставляемые генераторы радионуклидов ПОЛГЕНТЕК имеют активность, соответствующую заказу. Номинальная активность генератора определена на время 12.00 CET в день калибровки.

Для безопасного обслуживания генератора нужно соблюдать прилагаемую к нему инструкцию по эксплуатации.

Во время обслуживания оборудования необходимо соблюдение национальных требований по защите от ионизирующего излучения.

ВНИМАНИЕ: Во время эксплуатации генератора, а также дозирования раствора пертехнетата натрия-^{99m}Tc, необходимо применение защиты от ионизирующего излучения (например, свинцовая стенка толщиной 50 мм, защита для шприцов (код OS-2, OS-5, OS-10 и OS-P-10)). Любые работы с генератором и элюатом необходимо проводить с соблюдением мер по обеспечению стерильности раствора пертехнетата натрия-^{99m}Tc.

Во время эксплуатации генератора нужно соблюдать следующие правила:

- вскрыть пломбы на транспортной упаковке генератора,
- снять крышку транспортной упаковки генератора,
- извлечь внутреннюю крышку,
- вынуть упаковки с наборами для элюирования генератора,
- извлечь генератор из транспортной упаковки и установить на рабочее место.

ВНИМАНИЕ: Для элюирования генератора использовать исключительно флакон с элюентом только этого производителя (код MTcG-01).

ВНИМАНИЕ: Не промывать и не протирать иглы и пробки флаконов спиртом, эфиром или раствором моющих средств.

Для проведения элюирования генератора необходимо:

- снять крышку генератора,
- установить генератор таким образом, чтобы оба флакона с бактериостатическим средством, одетые на иглы генератора, находились в плоскости, параллельной к работнику. а указатель регулировки объема элюата свободно просматривался,
- снять с игл два флакона с бактериостатическим средством,
- установить втулку регулятора так, чтобы цифра, указывающая требуемый объем элюата находилась против указателя.

ВНИМАНИЕ: не выкручивать целиком втулку из гнезда. В случае полного выкручивания втулки из гнезда, повторное ее помещение в гнездо нужно начать с установки отметки, находящейся в нижней части втулки (под цифрой 4) против указателя регулятора объема элюата.

- снять центр алюминиевого колпачка с флакона для элюата, а также с флакона с элюентом;
- поместить флакон для элюата в защитный контейнер;
- флакон с элюентом с усилием вставить до осязаемого упора в гнездо генератора с двумя иглами;
- с усилием вставить до осязаемого упора флакон для элюата, находящийся в защитном контейнере, в гнездо генератора с одной иглой;
- дождаться окончания элюирования. Время элюирования зависит от установленного объема элюата и составляет 2, 3 и 4 минуты соответственно для объемов 4, 6 и 8 мл;
- снять защитный контейнер и выполнить измерение активности ^{99m}Tc ;
- снять с игл пустой флакон из-под элюента.

ВНИМАНИЕ: Для облегчения снятия флакона из-под элюента втулку регулятора объема ввинтить вниз на глубину примерно 1,5 см.

- после выполнения элюирования надеть флаконы с бактериостатическим средством на иглы в обоих гнездах;
- закрутить крышку генератора.

3.5.1.6 Регистрация и учет результатов

Расчет активности технеция-99m

Номинальная активность радионуклидного генератора (МТсG-4) выражается в активности технеция-99m на 12.00 дня калибровки (день отсчета, Таблица 1). Активность ^{99m}Tc , получаемая из генератора, с 8.00 до 12.00 практически постоянна и составляет соответственно от 96% до 100% номинального значения для данного дня работы генератора. Для получения максимальной активности технеция-99m (определения равновесия между ^{99}Mo и ^{99m}Tc) между очередными элюированиями генератора должно пройти 23-24 часа.

Таблица 1. Теоретическая активность технеция-99m, получаемая в элюате, в последующие дни использования генератора

Активность генератора ^{99m} Tc [ГБк]	День	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		7,1	5,5	4,3	3,3	2,6	2	1,55	1,21	0,94	0,73	0,57	0,44	0,34	0,27	0,21	0,16	0,13	0,1	0,08	0,06
2	4	14,1	11	8,5	6,6	5,1	4	3,11	2,42	1,88	1,46	1,13	0,88	0,69	0,53	0,41	0,32	0,25	0,19	0,15	0,12
6	8	21,2	16,4	12,8	9,9	7,7	6	4,66	3,62	2,82	2,19	1,7	1,32	1,03	0,8	0,62	0,48	0,38	0,29	0,23	0,18
10	12	28,2	21,9	17	13,2	10,3	8	6,22	4,83	3,76	2,92	2,27	1,78	1,37	1,07	0,83	0,64	0,5	0,39	0,3	0,23
15	18,5	35,3	27,4	21,3	16,6	12,9	10	7,77	6,04	4,69	3,65	2,84	2,2	1,71	1,33	1,03	0,8	0,63	0,49	0,38	0,29
20	23	42,3	32,9	25,6	19,9	15,4	12	9,33	7,25	5,63	4,38	3,4	2,64	2,06	1,6	1,24	0,96	0,75	0,58	0,45	0,35
30	35	52,9	41,1	32	24,8	19,3	15	11,66	9,06	7,04	5,47	4,25	3,31	2,57	2	1,55	1,21	0,94	0,73	0,57	0,44
40	50	65,2	50,7	39,4	30,6	23,8	18,5	14,38	11,17	8,09	6,75	5,25	4,08	3,17	2,46	1,91	1,49	1,16	0,9	0,7	0,54
55	60	70,5	54,8	42,6	33,1	25,7	20	15,54	12,08	9,39	7,3	5,67	4,41	3,43	2,66	2,07	1,61	1,25	0,97	0,76	0,59
70	75	81,1	63	49	38,1	29,6	23	17,88	13,89	10,8	8,39	6,52	5,07	3,94	3,06	2,38	1,85	1,44	1,12	0,87	0,67
85	90	105,8	82,2	63,9	49,7	38,6	30	23,32	18,12	14,08	10,95	8,51	6,61	5,14	3,99	3,1	2,41	1,88	1,46	1,13	0,88
100	105	123,4	95,9	74,6	57,9	45	35	27,2	21,14	16,43	12,77	9,93	7,71	6	4,66	3,62	2,81	2,19	1,7	1,32	1,03
110	115	141,029	110,002	85,8018	66,9254	52,2018	40	31,2	24,336	18,98	14,80	11,54	9,007	7,026	5,480	4,274	3,334	2,600	2,028	1,582	1,234
120										21	6	87	98	32	46	76	31	76	59	3	2
		176,286	137,503	107,252	83,6567	65,2523	50	39	30,42	23,72	18,50	14,43	11,26	8,782	6,850	5,343	4,167	3,250	2,535	1,977	1,542
										76	75	59		78	57	45	89	95	74	88	75
		193,914	151,253	117,977	92,0224	71,7775	55	42,9	33,462	26,10	20,35	15,87	12,38	9,661	7,535	5,877	4,584	3,576	2,789	2,175	1,697
										04	83	95	6	06	63	79	68	05	23	67	02
		21,,543	165,003	128,703	100,388	78,3027	60	46,8	36,504	28,47	22,20	17,32	13,51	10,53	8,220	6,412	5,001	3,901	3,042	2,373	1,851
										31	9	3	2	93	69	14	47	14	89	46	3
		229,171	178,754	139,428	108,754	84,8279	65	50,7	39,546	30,84	24,05	18,76	14,63	11,41	8,905	6,946	5,418	4,226	3,296	2,571	2,005
										59	98	66	8	76	74	48	25	24	47	24	57
		246,8	192,504	150,153	117,119	91,3532	70	54,6	42,588	33,21	25,91	20,21	15,76	12,29	9,590	7,480	5,835	4,551	3,550	2,769	2,159
										86	05	02	4	59	8	82	04	33	04	03	84
		264,429	206,254	160,878	125,485	97,8784	75	58,5	45,63	35,59	27,76	21,65	16,89	13,17	10,27	8,015	6,251	4,876	3,803	2,966	2,314
										14	13	38		42	59	17	83	43	61	82	12
		282,057	220,005	171,604	133,851	104,404	80	62,4	48,672	37,96	29,61	23,09	18,01	14,05	10,96	8,549	6,668	5,201	4,057	3,164	2,468
										42	2	74	6	25	09	51	62	52	19	61	39
		299,686	233,755	182,239	142,216	110,929	85	66,3	51,714	40,33	31,46	25,54	19,14	14,93	11,64	9,083	7,085	5,526	4,310	3,362	2,622
										69	28	1	2	07	6	86	41	62	76	4	67
		317,314	247,505	193,054	150,582	117,454	90	70,2	54,756	42,70	33,31	25,98	20,26	15,80	12,33	9,618	7,502	5,851	4,564	3,560	2,776
										97	36	46	8	9	1	2	71	34	18	94	
		334,943	261,255	203,779	158,948	123,979	95	74,1	57,798	45,08	35,16	27,42	21,39	16,68	13,01	10,15	7,918	6,176	4,817	3,757	2,931
										24	43	82	4	73	61	25	99	81	91	97	22
		352,571	275,006	214,504	167,313	130,505	100	78	60,84	47,45	37,01	28,87	22,52	17,56	13,70	10,68	8,335	6,501	5,071	3,955	3,085
										52	51	17		56	11	69	78	91	49	76	49
		370,2	288,756	225,23	175,679	137,03	105	81,9	63,882	49,82	38,86	30,31	23,64	18,44	14,38	11,22	8,752	6,827	5,325	4,153	3,239
										8	58	53	6	38	62	12	56		06	35	77
		387,829	302,506	235,955	184,045	143,555	110	85,8	66,924	52,20	40,71	31,75	24,72	19,32	15,07	11,75	9,169	7,152	5,578	4,351	3,394
										07	66	89	2	21	13	56	35	1	63	34	04
		504,457	316,257	246,68	192,41	150,08	115	89,7	69,966	54,57	42,56	33,20	25,98	20,20	15,75	12,28	9,586	7,477	5,832	4,549	3,548
										35	73	25	9	04	63	99	14	19	21	12	32
		423,086	330,007	257,405	200,776	156,605	120	93,6	73,008	56,94	44,41	34,64	27,02	21,07	16,44	12,82	10,00	7,802	6,085	4,746	3,702
										62	81	61	4	87	14	43	29	29	78	91	59

Можно получить элюат за время, меньшее, чем 23 часа от предыдущего элюирования. Тогда активность технеция-99m будет соответственно ниже (см. Таблица 2).

Таблица 2. Значения коэффициентов для расчета активности технеция-99m, в зависимости от времени, прошедшего после последнего элюирования.

Время от последнего элюирования [час]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	23
Коэффициент исчезновения ⁹⁹ Mo	1,0	0,979	0,960	0,940	0,919	0,900	0,881	0,863	0,845	0,828	0,811	0,783
Коэффициент нарастания ^{99m} Tc	0,0	0,21	0,39	0,51	0,62	0,71	0,79	0,85	0,89	0,93	0,96	1,0

Примеры вычислений:

- Генератор с номинальной активностью 15 ГБк элюировали в день "+2" в 9.00, затем в тот же самый день провели второе элюирование в 13.00, то есть, через 4 часа после последнего элюирования.

Активность первого элюирования составляет: 9,06 ГБк (прочитано в таблице 1).

Активность второго элюирования составляет: $9,06 \cdot 0,960 \cdot 0,39 = 3,39$ ГБк (коэффициенты взяты из таблицы 2).

- Генератор с номинальной активностью 23 ГБк элюировали в день "+4" в 8.00, затем в тот же самый день провели второе элюирование в 14.00, то есть, через 6 часов после последнего элюирования.

Активность первого элюирования составляет: 8,39 ГБк (прочитано в таблице 1).

Активность второго элюирования составляет: $8,39 \cdot 0,940 \cdot 0,51 = 4,02$ ГБк (коэффициенты взяты из таблицы 2).

3.5.2 Характеристики готового к применению «^{99m}Tc-Тектротид»

Цвет: Прозрачный бесцветный раствор

Объёмная радиоактивность: 1070 МБк/мл

Радиохимическая чистота: 95,0 %

величина pH: 6,8

3.5.2.1 Инструкция по подготовке «^{99m}Tc-Тектротид»

Забор препарата следует проводить в асептических условиях.

Следует соблюдать обычные меры предосторожности при обращении с радиоактивными материалами.

Не следует открывать флаконы до дезинфекции пробки. Раствор следует набрать через пробку с помощью шприца с однократной дозой, снабженного соответствующим защитным экранированием и одноразовой стерильной иглой, или через зарегистрированную автоматизированную прикладную систему.

Если целостность флакона нарушена, продукт нельзя использовать.

Способ приготовления

Набор состоит из 2-х флаконов:

Флакон I с активным веществом HYNIC- [D-Phe¹, Tyr³-октреотид] трифторацетатом

Флакон II с этилендиамин-N, N'-диуксусной кислоты (EDDA) (обязательное вспомогательное вещество)

Алюминиевая крышка для флакона I синего цвета, а алюминиевая крышка для флакона II белого цвета, чтобы отличить флакон I от флакона II во время процедуры разведения/создания радиометки.

Можно получить элюат за время, меньшее, чем 23 часа от предыдущего элюирования. Тогда активность технеция-99m будет соответственно ниже (см. Таблица 2).

Таблица 2. Значения коэффициентов для расчета активности технеция-99m, в зависимости от времени, прошедшего после последнего элюирования.

Время от последнего элюирования [час]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	23
Коэффициент исчезновения ⁹⁹ Mo	1,0	0,979	0,960	0,940	0,919	0,900	0,881	0,863	0,845	0,828	0,811	0,78
Коэффициент нарастания ^{99m} Tc	0,0	0,21	0,39	0,51	0,62	0,71	0,79	0,85	0,89	0,93	0,96	1,0

Примеры вычислений:

- Генератор с номинальной активностью 15 ГБк элюировали в день "+2" в 9.00, затем в тот же самый день провели второе элюирование в 13.00, то есть, через 4 часа после последнего элюирования.

Активность первого элюирования составляет: 9,06 ГБк (прочитано в таблице 1).

Активность второго элюирования составляет: $9,06 * 0,960 * 0,39 = 3,39$ ГБк (коэффициенты взяты из таблицы 2).

- Генератор с номинальной активностью 23 ГБк элюировали в день "+4" в 8.00, затем в тот же самый день провели второе элюирование в 14.00, то есть, через 6 часов после последнего элюирования.

Активность первого элюирования составляет: 8,39 ГБк (прочитано в таблице 1).

Активность второго элюирования составляет: $8,39 * 0,940 * 0,51 = 4,02$ ГБк (коэффициенты взяты из таблицы 2).

3.5.2 Характеристики готового к применению «^{99m}Tc-Тектротид»

Цвет: Прозрачный бесцветный раствор

Объёмная радиоактивность: 1070 МБк/мл

Радиохимическая чистота: 95,0 %

величина pH: 6,8

3.5.2.1 Инструкция по подготовке «^{99m}Tc-Тектротид»

Забор препарата следует проводить в асептических условиях.

Следует соблюдать обычные меры предосторожности при обращении с радиоактивными материалами.

Не следует открывать флаконы до дезинфекции пробки. Раствор следует набирать через пробку с помощью шприца с однократной дозой, снабженного соответствующим защитным экранированием и одноразовой стерильной иглой, или через зарегистрированную автоматизированную прикладную систему.

Если целостность флакона нарушена, продукт нельзя использовать.

Способ приготовления

Набор состоит из 2-х флаконов:

Флакон I с активным веществом HYNIC- [D-Phe¹, Tyr³-октреотид] трифторацетатом

Флакон II с этилендиамин-N, N'-диуксусной кислоты (EDDA) (обязательно вспомогательное вещество)

Алюминиевая крышка для флакона I синего цвета, а алюминиевая крышка для флакона II белого цвета, чтобы отличить флакон I от флакона II во время процедуры разведения/создания радиометки.

Приготовление раствора для инъекций «^{99m}Tc-Тектротид» из набора Тектротид, 20 микрограмм должно быть проведено в соответствии со следующей асептической процедурой:

1. Обработайте крышку двух флаконов подходящим заменителем спирта и дайте высохнуть на воздухе.

2. Добавьте 1 мл воды для инъекций во флакон II, используя стерильный шприц. Осторожно встряхивайте в течение 15 секунд, чтобы обеспечить полное растворение (включая переворачивания вверх дном).

3. Переместите 0,5 мл раствора колиганд/буфер из флакона II во флакон I, используя стерильный шприц, и тем же шприцем наберите равный объем газа для того, чтобы уравнивать давление. Осторожно встряхивайте в течение приблизительно 30 секунд, чтобы обеспечить полное растворение (включая переворачивания вверх дном). Флакон II следует утилизировать после переноса раствора из флакона II во флакон I, чтобы избежать смешения между флаконом I и флаконом II.

4. Поместите флакон I в подходящий защитный контейнер.

5. Добавьте 1 мл раствора пертехнетата натрия (^{99m}Tc) (до 1600 МБк) во флакон I с помощью экранированного стерильного шприца и выровняйте давление. Нагрейте флакон на кипящей водяной бане или термостате при температуре 100° С в течение 10 минут.

6. Оставьте флакон остывать при комнатной температуре (30 минут). Не ускоряйте процесс, например, холодной водой.

7. При необходимости разбавьте радиофармацевтическое средство до 5 мл 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций.

8. Храните меченый флакон при температуре ниже 25° С. Используйте его в течение 4-х часов после приготовления.

9. Перед введением пациенту радиохимическую чистоту следует проверить в соответствии с одним из методов, описанных ниже.

Примечание: Не используйте радиофармацевтическое средство, если радиохимическая чистота составляет менее 90%.

10. Утилизируйте любой неиспользованный материал и его контейнер разрешенным способом.

ВНИМАНИЕ! Создание метки препарата Тектротид зависит от поддержания дигидрат двухлористого олова в его восстановленном состоянии. Содержимое набора для приготовления радиофармацевтического средства технеция ^{99m}Tc-Тектротид является стерильным. Флаконы не содержат бактериостатические вещества.

Контроль качества

Определение радиохимической чистоты следует проводить с использованием хроматографической процедуры, описанной ниже.

Процедура: Тонкослойная хроматография.

Оборудование и элюенты:

1. Две пластины ITLC SG (около 1,5 см x 10-12 см): стекловолокнистые пластины, импрегнированные силикагелем

2. Две хроматографические камеры с крышками

3. Растворители:

- Метилэтилкетон (МЕК) для примеси А, пертехнетата (^{99m}Tc)

- Смесь ацетонитрила и воды в объемном соотношении 1: 1 (ACNW) для примеси В, технеций (^{99m}Tc) в коллоидной форме: Смешайте тщательно такие же объемы ацетонитрила и воды. Смесь следует готовить каждый день.

4. 1 мл шприц с иглой для подкожных инъекций

5. Пригодное счетное оборудование (например, сцинтилляционный счетчик, дозкалибратор, гамма-камера).

Метод:

1. Заполните хроматографические камеры подготовленными растворами МЕК и ACNW до уровня высотой не более 0,5 см. Накройте камеры и дайте им прийти в равновесие с парами растворителей.

2. Сделайте метку на двух пластинах ITLC SG карандашом на расстоянии 1 см от их нижнего края (места размещения капли анализируемого препарата) и на расстоянии 0,5 см от их верхнего края (места, где будет двигаться передняя часть хроматографического раствора).

3. Накапайте каплю (около 5 мкл) раствора ^{99m}Tc -Тектротид для инъекций с помощью иглы для подкожных инъекций на середину линии, отмеченной на 1 см от нижнего края каждой пластины, не давайте ей высохнуть. ВНИМАНИЕ: Не касайтесь поверхности пластины иглой.

4. Поместите хроматографические камеры позади свинцового экрана.

5. Поместите одну пластину ITLC SG в камеру с МЕК, а другую пластину ITLC SG в раствор ACNW. Поместите пластины вертикально, чтобы гарантировать, что место капли препарата ^{99m}Tc -Тектротид находится выше линии раствора, верхний конец пластины прислоните к стенке камеры.

6. ВНИМАНИЕ: поверхность пластины не может контактировать со стенками камеры. Камеры должны быть закрыты.

7. Подождите, пока передняя часть раствора движется к линии, находящейся на расстоянии 0,5 см от верхнего края пластины.

8. Удалите пластины из камеры и дайте им высохнуть за свинцовым экраном.

9. Нарезьте пластины, как описано ниже:

ITLC SG МЕК: посередине между передней частью раствора и линией, определяющей место капли препарата ITLC SG ACNW: на расстоянии 2 см от нижнего края пластины.

10. Измерьте радиоактивность каждой части пластины и рассчитайте результаты следующим образом:

TLC с МЕК:

$$A = [^{99m}\text{Tc}] \text{ пертехнетат } [\%] = \frac{\text{верхняя часть активности}}{\text{активность обеих частей}} \times 100\%$$

Радиочастота = 0,8 до 1,0

$$B = [^{99m}\text{Tc}] \text{ Tc технеций в коллоидной форме } [\%] = \frac{\text{нижняя часть активности}}{\text{активность обеих частей}} \times 100\%$$

Радиочастота = 0 до 0,1

11. Вычислите процент радиоактивности ^{99m}Tc -Тектротид по следующей формуле:

100% - (A + B). Ограничение: не менее 90 процентов от общей активности.



3.5.3 Характеристики готового к применению «^{99m}Tc-Нанотоп»

Цвет: прозрачный белый

Радиохимическая чистота: размер более 95% частиц меньше 80 нм

Радиоактивно меченый коллоид $\geq 95\%$

Объемная радиоактивность: 1070 МБк/мл

pH-величина от 7 до 8

Инструкция по подготовке радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Нанотоп»

Содержимое набора перед подготовкой не является радиоактивным. Однако после добавления раствора пертехнетата натрия-^{99m}Tc, необходимо обеспечить адекватное экранирование готового препарата.

«^{99m}Tc-Нанотоп» должен использоваться в течение двенадцати (12) часов после нанесения радиоактивной метки.

Если целостность флакона нарушена, препарат нельзя использовать.

Данный препарат не предназначен для регулярного или постоянного применения.

Метод подготовки:

Нанотоп не содержит консервантов.

Подготовка должна выполняться в соответствии с требованиями асептики, уделяя особое внимание радиационной защите.

Образование меченного ^{99m}Tc нанокolloидного альбумина зависит от достаточного содержания олова в восстановленном состоянии. Окисление может влиять на качество препарата. Необходимо строго исключать попадания воздуха.

Удельная активность введенного меченного ^{99m}Tc нанокolloидного альбумина должна быть как можно выше, так как после подкожного введения лимфатическими узлами поглощается только около 1 - 2% радиоактивности. Поэтому рекомендуется использовать свежий элюат генератора, элюированный незадолго до нанесения радиоактивной метки.

Нанесение радиоактивной метки должно проводиться с максимально возможной радиоактивностью незадолго до применения препарата.

Для использования у детей препарат можно разбавить 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в соотношении 1:50.

Нанесение радиоактивной метки/подготовка суспензии для инъекций:

1. Поместить флакон в подходящий свинцовый кожух.

2. Стерильным шприцом во флакон с 1 - 5 мл раствора пертехнетата натрия (^{99m}Tc) добавить 185 – 5 550 МБк. Затем, используя тот же шприц, удалить такой же объем азота для компенсации давления. Не использовать иглу дыхательного аппарата.

3. Растворить сухое вещество путем повторного переворачивания флакона; оставить его на 10 мин при комнатной температуре.

4. Непосредственно перед забором дозы встряхнуть флакон с суспензией для инъекций. Несколько раз встряхнуть шприц перед инъекцией.

Тест на продуктивность радиоактивной метки

Радиохимическую чистоту готовой к применению суспензии для инъекций можно контролировать с помощью тонкослойной хроматографии.

Метод А:

ТСХ-пластины со слоем силикагеля 60

Растворитель: ацетон

Начать: 1,5 см от нижнего конца
Длина пробега растворителя 10 - 15 см
Время цикла 15 - 20 минут

Альтернативный) Метод В:
TLC- Пластины, пропитанные кремниевой кислотой (ITLC-SA)
Растворитель: Метилэтилкетон (МЭК)
Начать: 1,0 см от нижнего конца
Длина пробега растворителя: 6 -8 см
Время цикла: 10 - 15 минут



После проявления удалите полоски из хроматографической камеры, высушите на воздухе и прокатайте клейкой фольгой с обеих сторон.

Распространение активности измеряется и отображается на хроматограмме. Процент одиночных пиков рассчитывается.

Меченный ^{99m}Tc нанокolloид альбумина остается в начале, свободный ^{99m}Tc пертехнетат можно обнаружить вблизи фронта растворителя.

Готовая к применению суспензия для инъекций не должна содержать более 5% свободного ^{99m}Tc пертехнетата и должна использоваться в пределах 12 часов.

3.5.4 Характеристики готового к применению « ^{99m}Tc -PSMA-HYNIC»

Цвет: Прозрачный бесцветный раствор

Объемная радиоактивность: 370-1500 МБк/мл

Радиохимическая чистота: не менее 95%

величина pH: 6-8

Инструкция по подготовке « ^{99m}Tc - PSMA- HYNIC»

Забор препарата следует проводить в асептических условиях.

Следует соблюдать обычные меры предосторожности при обращении с радиоактивными материалами.

Не следует открывать флаконы до дезинфекции пробки. Раствор следует набирать через пробку с помощью шприца с однократной дозой, снабженного соответствующим защитным экранированием и одноразовой стерильной иглой, или через зарегистрированную автоматизированную прикладную систему.

Если целостность флакона нарушена, продукт нельзя использовать.

Способ приготовления:

Флакон следует открывать только после дезинфекции пробки, раствор следует извлекать через пробку, используя шприц для однократной дозы с надлежащим защитным экраном и стерильной иглой одноразового использования, или с помощью разрешенной для применения автоматической системы извлечения.

Метод приготовления:

Приготовление раствора ^{99m}Tc -PSMA- HYNIC для инъекций с использованием набора PSMA-T4 должно выполняться в соответствии с асептической процедурой, описанной ниже.

1. Дезинфицировать крышку флакона надлежащим спиртовым тампоном и высушить обработанную поверхность на воздухе.

2. С помощью экранированного стерильного шприца добавить в набор 1–2,5 мл раствора пертехнетата натрия (^{99m}Tc) (радиоактивность в диапазоне 370–1000 МБк) и выровнять давление.

3. Осторожно встряхивать в течение 30 секунд, чтобы обеспечить полное растворение (включая переворачивание вверх дном).

4. Нагреть флакон в кипящей водяной бане или в нагревательном блоке при температуре 95°C в течение 10 мин.

5. Оставить флакон для остывания до комнатной температуры (10 минут). Не ускорять охлаждение, например, холодной водой.

6. При необходимости разбавить радиофармацевтический препарат до объема 5 мл 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций.

7. Хранить флакон с радиоактивным изотопом при температуре ниже 25°C . Использовать в течение 4-х часов после приготовления.

8. Радиохимическая чистота должна проверяться до введения препарата пациенту в соответствии с одним из методов, указанных ниже.

Примечание: не использовать радиофармацевтический препарат, если его радиохимическая чистота составляет менее 95%.

9. Утилизировать любое количество неиспользованного материала и его контейнер в соответствии с установленными правилами.

Внимание: Содержимое набора Tc-PSMA- HYNIC для маркировки Tc- 99m является стерильным. Флаконы не содержат бактериостатические вещества.

Контроль качества

Радиохимическая чистота должна определяться хроматографическим методом, описанным ниже.

Процедура.: Тонкослойная хроматография

Оборудование и элюенты:

1. Две полоски для быстрой тонкослойной хроматографии, пропитанные силикогелем (ITLC SG) (примерно 1,5 см x 10-12 см): пропитанные силикагелем полоски из стекловолокна.

2. Две испытательные камеры с крышками

3. Растворители

– Метилэтилкетон (МЭК) для примеси А, пертехнетат (^{99m}Tc).

– Смесь ацетонитрила и воды в объемном соотношении 1:1 (ACN/W) для примеси В, технеций (^{99m}Tc) в коллоидной форме: тщательно перемешать одинаковые объемы ацетонитрила и воды. Смесь должна готовиться каждый день.

4. Шприц 1 мл с иглой для подкожных инъекций.

5. Надлежащий счетчик радиоактивности (например, сцинтилляционный счетчик, калибратор дозы, гамма-камера).

Метод:

1. Заполнить испытательные камеры приготовленными растворами МЭК и ACN/W на высоту не более 0,5 см. Закрыть камеры и выдержать до уравнивания паров растворителей.

2. Пометить две полоски ITLC SG карандашом на расстоянии 1,5 см от нижнего края (место нанесения капли анализируемого препарата) и на расстоянии 0,5 см от их верхнего края (место, куда будет двигаться проявляющий раствор).

3. Поместить каплю (примерно 5 мкл) раствора ^{99m}Tc -PSMA-T4 для инъекций, используя иглу для подкожных инъекций, на середину линии, отмеченную на расстоянии 1,5 см от нижнего края каждой полоски, не допуская высыхания пятна.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: не прикасаться иглой к поверхности полоски.

4. Поместить хроматографические камеры позади свинцового экрана.

5. Поместите одну полосу ITLC SG в камеру с МЭК, а другую полосу ITLC SG в раствор ACN/W. Поместите полоски в вертикальном положении таким образом, чтобы пятно ^{99m}Tc -PSMA-T4 находилось выше уровня раствора, а верхний конец полоски опирался на боковую стенку камеры.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: поверхность полоски не может не соприкасаться со стенками камеры. Камеры должны быть закрыты.

6. Подождать, пока раствор не достигнет линии, отмеченной на расстоянии 0,5 см от верхнего края полоски.

7. Извлечь полоски из камер и выдержать до высыхания за свинцовым экраном.

8. Разрезать полоски, как описано ниже. Полоска ITLC SG с МЭК: посередине между линией раствора и линией, определяющей место нанесения капли препарата. Полоска ITLC SG с ACN/W: на расстоянии 2-х см от нижнего края полоски.

9. Измерить радиоактивность каждой части полосок и вычислить результаты с помощью формул, указанных ниже.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) с МЭК

$$A = [^{99m}\text{Tc}] \text{пертехнетат} [\%] = \frac{\text{Радиоактивность верхней части полоски}}{\text{Радиоактивность обеих частей}} \times 100\%$$

Rf = от 0,8 до 1.0

ТСХ с ACN/W:

$$B = [^{99m}\text{Tc}]\text{Tc в коллоидной форме [\%]} = \frac{\text{Радиоактивность нижней части полоски}}{\text{Радиоактивность обеих частей}} \times 100\%$$

Rf = от 0 до 0,1

10. Вычислить процент радиоактивности ^{99m}Tc -PSMA-T4 с использованием следующей формулы: $100\% - (A + B)$.

Допустимый предел: не менее 90 процентов общей радиоактивности.



4. Перечень применяемых стандартов

Генератор выпускается в соответствии с соблюдением международных и национальных стандартов и соответствует требованиям действующих нормативных документов на территории Российской Федерации:

ГОСТ Р 50444-92 «Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия».

ГОСТ Р 51098-97 «Генераторы радионуклидов. Номенклатура показателей».

ГОСТ 25926-90 (ISO 2919:1980) «Источники ионизирующего излучения радионуклидные закрытые. Классы прочности и методы испытаний. Нормы степеней жесткости при климатических и механических воздействиях».

ГОСТ 16327-88 «Комплекты упаковочные транспортные для радиоактивных веществ. Общие технические условия».

НП-053-16 «Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов»

МУ 2.6.1.1892-04 «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов».

5. Маркировка

5.1 Маркировка – по ГОСТ Р 50444-92.

5.2 Генератор снабжают этикеткой, на которую наносят следующую информацию:

- наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак
- наименование изделия медицинского назначения;
- код изделия по системе предприятия-изготовителя;
- активность ^{99m}Tc Технеция
- дата калибровки;
- номер серии;
- условия хранения
- дата истечения срока годности (день, месяц, год);
- номер генератора, присвоенный предприятием-производителем;
- знак «Радиационная опасность»
- «Применяется только в специализированных медицинских учреждениях, имеющих разрешение на работу с радиоактивными препаратами»;
- Штрих-код

5.3 Этикетка набора для элюирования содержит следующую информацию:

- наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак
- Набор для элюирования Полгентек генератора радионуклидов;
- Количество в упаковке флаконов с элюентом (0,9 % раствора натрия)
- Количество в упаковке пустых флаконов для элюата;
- номер серии;
- срок годности
- условия хранения
- с радиоактивными препаратами»;
- Штрих-код

5.3.1 Этикетка флакона с элюентом содержит следующую информацию:

- Наименование предприятия-производителя
- Стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида;

- Объем раствора;
- Номер серии;
- Срок годности;
- Условия хранения

5.3.2 Этикетка вакуумированного флакона для элюата пертехнетата натрия-^{99m}Tc содержит следующую информацию:

- Наименование предприятия-производителя
- Элюат пертехнетата натрия ^{99m}Tc;
- Генератор №;
- Активность в ГБк;
- Объем элюата в мл
- Время элюирования;
- Предупредительный знак «Радиационная опасность»

5.4 Этикетка набора Тектритид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата содержит следующую информацию:

- Наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак;
- Набор для приготовления радиофармпрепарата;
- Количество в упаковке флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- с радиоактивными препаратами»;
- Штрих-код

5.4.1 Этикетка флакона I с HYNIC- [D-Phe¹, Tyr³-октреотид] трифторацетат содержит следующую информацию:

- Объем раствора;
- Номер серии;
- Срок годности;

5.4.2 Этикетка флакона II со связующими веществами этилендиамин-N, N'-диуксусной кислоты (EDDA) содержит следующую информацию:

- Объем раствора;
- Номер серии;
- Срок годности

5.5 Этикетка набора Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата содержит следующую информацию:

- Наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак;
- Набор для приготовления радиофармпрепарата;
- Количество в упаковке флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- с радиоактивными препаратами»;
- Штрих-код

5.5.1 Этикетка флакона с Нанотоп 0,5 мг содержит следующую информацию:

- Объем раствора;

- Номер серии;
- Срок годности

5.6 Этикетка набора PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата содержит следующую информацию:

- Наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак;
- Набор для приготовления радиофармпрепарата;
- Количество в упаковке флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- с радиоактивными препаратами»;
- Штрих-код

5.6.1 Этикетка флакона содержит следующую информацию:

- Объем раствора;
- Номер серии;
- Срок годности

5.7 Транспортная маркировка.

5.7.1 Транспортная маркировка – по ГОСТ 16327 и НП 053-04. На упаковочный транспортный комплект наносят:

- наименование предприятия-производителя, его адрес и товарный знак;
- наименование изделия медицинского назначения;
- код изделия по системе предприятия-изготовителя;
- активность 99mТехнеция;
- дата калибровки;
- номер серии;
- условия хранения;
- дата истечения срока годности (день, месяц, год);
- номер генератора, присвоенный предприятием-производителем;
- знак «Радиационная опасность» по ГОСТ 17925;
- надпись «Радиоактивно»;
- номер ООН (ON);
- надпись «ТИП А» (TYPE A);
- изображение манипуляционных знаков по ГОСТ 14192;
- надпись «Применяется только в специализированных медицинских учреждениях, имеющих разрешение на работу с радиоактивными препаратами»;
- штрих-код.

6. Упаковка

6.1 Упаковка – по ГОСТ Р 50444-92.

6.2 Упаковка в транспортную тару осуществляется в день производства генератора.

6.3 Транспортная упаковка представляет из себя пластиковый или металлический контейнер цилиндрической формы, снабженный ручками для переноски (1). Генератор (3) размещают внутри контейнера и фиксируют вставками из вспененного полистирола (2). В свободное пространство помещают наборы для элюирования и инструкцию по эксплуатации (4).

6.4 Генератор (3) размещают внутри упаковочного комплекта транспортного типа ОТ/спес-50 и фиксируют вставками из вспененного полистирола (2). В свободное пространство помещают наборы для элюирования и инструкцию по эксплуатации (4).

Рис. 2. Упаковка генератора в пластиковом контейнере

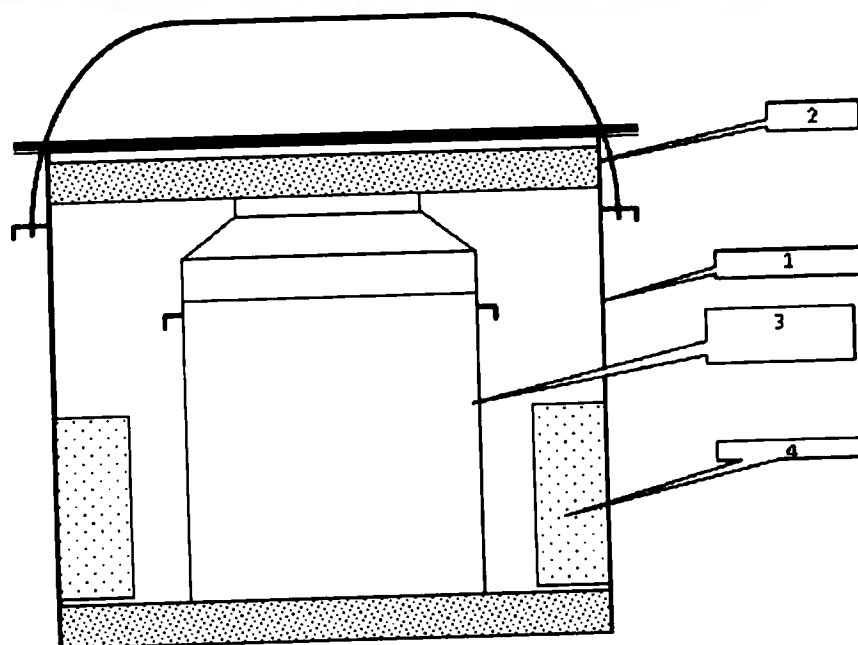
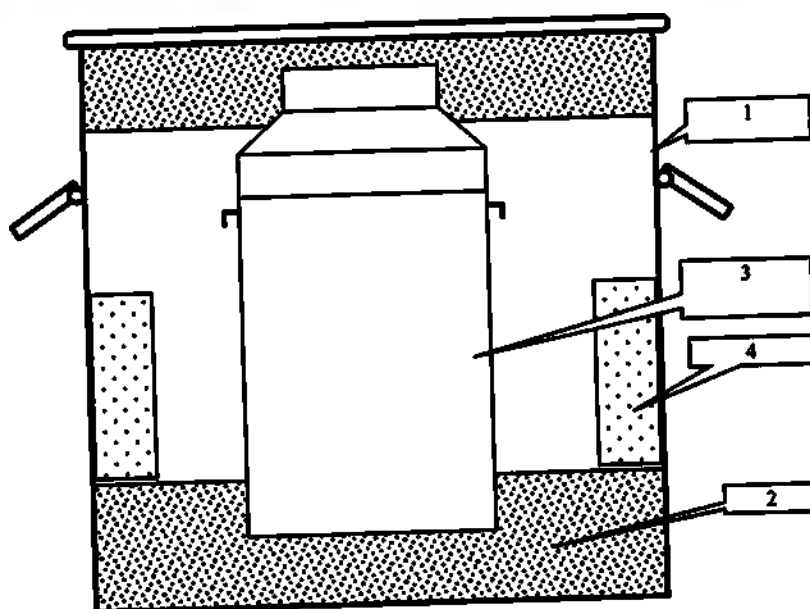


Рис. 3 Упаковка генератора в металлическом контейнере



7. Особые указания и меры предосторожности при использовании

7.1 Генератор должен использоваться только квалифицированным персоналом, имеющим соответствующее разрешение компетентных органов использовать радионуклиды.

7.2 Получение, хранение, использование, передача и утилизация производится

соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

7.3 Элюирование генератора должно быть проведено в строгом соответствии с инструкцией по применению генератора.

7.4 Активность генератора, а также активность полученного элюата, должны измеряться для последующего определения соответствующего объёма (в зависимости от дозы) радиофармацевтического препарата.

7.5 Необходимо строго соблюдать особые указания и меры предосторожности при использовании наборов для приготовления радиофармпрепаратов, указанные в инструкциях по применению, прилагаемых в упаковке для каждого набора.

8. Условия хранения и эксплуатации

8.1 Генератор хранить, устанавливать и эксплуатировать в соответствии с требованиями НП-053-16 в закрытых помещениях, исключая воздействие атмосферных осадков, при температуре ниже 30 °С в соответствии с национальными требованиями защиты от ионизирующего излучения. Не замораживать.

8.2 Набор Тектротид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата хранить в холодильнике при температуре 2 °С – 8 °С. Во время транспортировки (не более 5 дней) до 35 °С. После разведения и создания радиометки хранить при температуре ниже 25 °С - 4 часа.

8.3 Набор Нанотоп 0,5 для приготовления радиофармпрепарата хранить при температуре ниже 25 °С. После нанесения радиоактивной метки хранить при температуре ниже 25 °С – 6 часов. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

8.4 Набор PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата хранить в холодильнике при температуре 2 °С – 8 °С. Во время транспортировки (не более 5 дней) до 35 °С. После разведения и создания радиометки хранить при температуре ниже 25 °С - 4 часа.

8.5 Хранение радиофармацевтических средств должно осуществляться в соответствии с национальными правилами по радиоактивным материалам

9. Условия транспортирования

9.1 Транспортирование генератора и наборов реагентов для приготовления радиофармпрепаратов должно производиться по условиям хранения для 5 категории климатического исполнения в соответствии с ГОСТ 15150 при соблюдении СанПиН 2.6.1.1281-03 и НП-053-16.

9.2 Транспортирование генератора и наборов реагентов для приготовления радиофармпрепаратов производится всеми видами крытого транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта, обеспечивая его защиту от повреждений, атмосферных осадков и загрязнений.

9.3 При транспортировании генератора обеспечивается его установка на транспортном средстве в положении, соответствующем предупредительным знакам маркировки, надежно закреплен во избежание самопроизвольного перемещения и опрокидывании при транспортировке (повороты, толчки, торможение, качка) и других воздействиях в обычных условиях перевозки.

9.4 Размещение генератора при транспортировании необходимо производить таким образом, чтобы мощность эквивалентной дозы излучения в любой точке внешней поверхности транспортных средств не превышала 200 мбэр/ч, а на расстоянии 2 м от этих поверхностей – 10 мбэр/ч.

10. Срок годности

10.1 Генератор радионуклидов ПОЛГЕНТЕК: 14 дней от даты калибровки.

10.2 Элюат пертехнетата натрия-^{99m} Tc из генератора: 12 часов от момента выполнения элюирования.

10.3 Набор Тектротид 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата - 1 год. После разведения и создания радиометки хранить при температуре ниже 25 °С - 4 часа.

10.4 Набор Нанотоп 0,5 для приготовления радиофармпрепарата - 24 месяца. После нанесения радиоактивной метки хранить при температуре ниже 25 °С – 12 часов.

10.5 Набор PSMA-HYNIC 20 микрограмм для приготовления радиофармпрепарата – 12 месяцев. После разведения и создания радиометки хранить при температуре ниже 25 °С - 4 часа.

10.6 Сроки годности наборов для приготовления радиофармпрепаратов указаны в инструкциях по применению, прилагаемых в упаковке каждого набора.

11. Гарантийные обязательства и ограничение ответственности

11.1 Производитель гарантирует покупателю, что данное изделие разработано, изготовлено, испытано и упаковано при соблюдении всех соответствующих требований.

11.2 Производитель гарантирует качество медицинского изделия до истечения срока его годности, при условии, что его упаковка не повреждена и соблюдены условия его хранения и транспортировки.

12. Техническое обслуживание и ремонт

12.1 Любые гарантийные обязательства, взятые на себя компанией-производителем в отношении данного изделия и его принадлежностей (если иное специально не оговорено ниже), должны быть прямо указаны в Условиях заказа на поставку, причем обязательства, указанные в Условиях заказа на поставку, являются единственными гарантийными обязательствами производителя.

12.2 Изделие не подлежит ремонту.

13. Утилизация

13.1 При выводе из эксплуатации генератора радионуклидов с принадлежностями, необходимо принимать меры для обеспечения безопасности персонала, населения и охраны окружающей среды на всех этапах работы. До момента списания и утилизации медицинское изделие находится под контролем и охраной эксплуатирующей организации с назначением сотрудника, ответственного за сохранность источников радиационного излучения.

13.2 Принадлежности и расходные материалы медицинского изделия, контактирующие с телом пациента, а также их компоненты, являются потенциальными биологически опасными медицинскими отходами. Их утилизация должна осуществляться в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Правила сбора, хранения и удаления отходов лечебно-профилактических учреждений».

13.3 При возникновении вопросов свяжитесь с уполномоченным представителем производителя на территории Российской Федерации - ООО «Медикэр», Россия, 109004, г. Москва, пер. Пестовский д. 12, помещение IV. Тел./факс +7(499) 653-81-07

14. Производитель

Национальный центр ядерных исследований, ул. Анджея Солтана, 7, 05-400 Отвоцк, Польша (National Centre for Nuclear Research, Andrzej Soltan 7, 05-400 Otwock, Poland)
тел. 4822/718 07 00, 4822/718 07 53; факс 4822/718 03 50, 4822/ 779 73 81
e-mail: polatom@polatom.pl

15. Уполномоченный представитель производителя на территории

Российской Федерации

ООО «Медикэр», Россия, 109004, г. Москва, пер. Пестовский д. 12, помещение IV.
Тел./факс +7(499) 653-81-07

Дата пересмотра: октябрь 2022 года

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Państwo / Country: **Rzeczpospolita Polska**
Niniejszy dokument urzędowy / This public document
2. podpisany został przez **Jacek Łabuda**
has been signed by
3. działającego w charakterze / acting in the capacity of
Prezes
4. zaopatrzony jest w pieczęć/stempel
bears the seal/stamp of
Sąd Okręgowy Warszawa - Praga w Warszawie

Poświadczony / Certified

5. w / at **Warszawa** 6. dnia / the **2023-03-13**

7. przez / by **Ministerstwo Spraw Zagranicznych**

8. Nr / N° **31019/2023**

9. Pieczęć/stempel

10. Podpis: **Przemysław Gumieła**

Signature: **Przemysław Gumieła**

DEPARTAMENT KONSULARNY



Niniejszym poświadczam autentyczność podpisu

Monika Szuladzińska Notariusz

(imię i nazwisko)

i pieczęci urzędowej

Warszawa

(nazwa sądu)

Pobrano i skasowano opłatę skarbowe

w kwocie **35** zł.

Warszawa dnia **13.03.2023**
(miejscowość)

(podpis osoby uwiarytelniającej i jej tytuł służbowy)

WICEPREZES
Sądu Okręgowego Warszawa-Praga
w Warszawie

Jacek Łabuda

KANCELARIA NOTARIALNA

MONIKA SZULADZIŃSKA NOTARIUSZ

05-400 Otwock, ul. Karczewska 11 lok.1

Repertorium A - 17 / 2023

Dnia **13.03.2023** roku

roku dwa tysiące **dwudziesty trzeci**

POŚWIADCZAM zgodność powyższego odpisu z cennym dokumentem

Pobrano:

-taksę notarialną z §12 rozporządzenia Ministra Sprawiedliwości z dnia 28.06.2004r. (Dz. U. Nr 143, poz. 1534, ze zm.) **20**

-podatek VAT 23% z art. 149a ustawy z dnia 11.03.2004r. (Dz. U. Nr 54, poz. 535, ze zm.) **715**

Monika Szuladzińska
Notariusz

<Штамп: Национальный Центр ядерных исследований Радиоизотопный центр «ПОЛАТОМ» ДИРЕКТОР магистр инж. Томаш Джель > < подписано >	Подпись <u><подписано></u> Дата <u>13 марта 2023 года</u>

< Штамп: ПОЛЬСКАЯ ПАЛАТА ВНЕШНЕЙ ТОРГОВЛИ
настоящим удостоверяет, что г-н *ТОМАШ ДЖЕЛЬ* и г-н -----
уполномочены ставить подпись от имени
НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
и что их подписи являются подлинными.
Варшава,

ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
<подписано>

<Круглая гербовая печать:
Польская хозяйственная Палата (KIG);
Польская Палата внешней торговли;
Центр содействия; 1>

АПОСТИЛЬ

(Гаагская Конвенция от 5 октября 1961 года)

1. Страна: **Республика Польша**
Настоящий официальный документ
2. Подписан **Яцеком Лабудой**
3. выступающим в качестве **Президента**
4. скреплен печатью/штампом **Окружного суда Варшава-Прага в г. Варшава**

Удостоверено

5. в г. Варшава
6. **13 марта 2023 года**
7. Министерством иностранных дел
8. за № **31019/2023**
9. Печать/штамп:
<Круглая гербовая печать:
Министерство иностранных дел; *11* >
10. Подпись:

<подписано>

<Штамп: **Пшемислав Гумела**
Отдел по вопросам легализации>
КОНСУЛЬСКИЙ ДЕПАРТАМЕНТ>

<Круглая печать с гербом
Республики Польша и
надписью по окружности
МОНИКА ШУЛАДЗИНЬСКА
НОТАРИУС г. ОТВОЦК; 1>

<Круглая печать с гербом Республики Польша
и надписью по окружности:
Окружной суд Варшава-Прага в г. Варшава; 10>

<Штамп: **НОТАРИАЛЬНАЯ КОНТОРА**
МОНИКА ШУЛАДЗИНЬСКА, НОТАРИУС
05-400 Отвоцк, ул. Карчевска д. 11, оф. 1>

Нотариальный реестр «А» - 17 / 20 23

Тринадцатого марта

две тысячи двадцать третьего года

ПОДТВЕРЖДАЮ соответствие вышеприведенной копии предъявленному документу

Взыскано:

- нотариальная пошлина на основании § 12 Распоряжения Министра юстиции от 28 июня 2004 года (Вестник законодательных актов Республики Польша за 2004 год, № 148, поз. 1564, с последующими изменениями и дополнениями) 20 злотых -

- налог НДС в размере 23% в соответствии со ст. 146а Закона от 11.03.2004 (Вестник законодательных актов Республики Польша за 2004 год, № 54, поз. 535, с последующими изменениями и дополнениями) 7,15 злотых - >

<Штамп: **Моника Шуладзиньска**
Нотариус>
<подписано>

<Штамп: Настоящим подтверждаю подлинность подписи
Моники Шуладзиньской – нотариуса

.....
(фамилия и имя)

и служебной печати
нотариуса

.....
(название суда)

Взыскана и погашена оплата по тарифу
в сумме 35 злотых

Варшава, дата 13.03.2023
(населенный пункт)

.....
(подпись лица, удостоверившего документ, и его должность)

<Штамп: **Вице-президент**
Окружного суда Варшава-Прага
в г. Варшава
Яцек Лабуда>
<подписано>

Перевод данного текста выполнен переводчиком Пахтуновым Алексеем Владимировичем.

Российская Федерация
Город Москва

Двадцать третьего марта две тысячи двадцать третьего года

Я, Корсик Мария Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Пахтунова Алексея Владимировича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2023-

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

М. А. Корсик

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 41 лист(а)(ов)

Нотариус

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать третьего марта две тысячи двадцать третьего года

Я, Корсик Мария Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2023-16 - 289

Уплачено за совершение нотариального действия: 4300 руб. 00 коп.



М.А. Корсик

Всего прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 23 лист(-а,-ов).

Нотариус:

[Handwritten signature of Maria Aleksandrovna Korsik]

