**Флудезоксиглюкоза [18F], ФС**

**раствор для внутривенного введения**

**Флудезоксиглюкоза [18F],**

**раствор для внутривенного введения**

**Fludeoxyglucosum [18F],**

**solutio pro injectione intravenosa Вводится впервые**

2-Дезокси-2-[18F]фтор-D-глюкопираноза



|  |  |
| --- | --- |
| C6H1118FO5 | М. м. 181,15 |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флудезоксиглюкоза [18F], раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты», ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии», ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты для позитронно-эмиссионной томографии, изготовляемые непосредственно в медицинской организации» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленной активности фтора-18, выраженной в МБк или МБк/мл и указанной на упаковке на определенную дату и время.

Содержит не более 0,5 мг флудезоксиглюкозы [18F] в максимально рекомендованной дозе в мл (*V*).

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность**

*1. Гамма-спектрометрия.* Гамма-спектр должен иметь основной пик, соответствующий квантам с энергией 0,511 МэВ. При достаточной эффективности детектора может наблюдаться суммарный пик с энергией 1,022 МэВ.

*2. Период полураспада*. От 105 до 115 мин. Определяют период полураспада тремя измерениями активности в одной геометрии образца с подходящим временным интервалом не менее трех раз.

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозына хроматограмме раствора сравнения А (раздел «Флудезоксиглюкоза [18F]»).

**\*Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность.** Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 4,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Флудезоксиглюкоза [18F].** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Натрия гидроксида раствор 0,1 М. Не допускают контакта подвижной фазы с атмосферой.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения А.* Готовят раствор 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы с концентрацией 0,5 мг/*V*.

*Раствор сравнения Б.* Готовят раствор 2-хлор-2-дезокси-D-глюкозы с концентрацией 0,5 мг/*V*.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 1 мг 2-фтор-2-дезокси-D-маннозы в 20,0 мл воды. Смешивают 0,5 мл полученного раствора и 0,5 мл раствора сравнения А.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | подходящий для обнаружения углеводов в заданном диапазоне концентраций (например, импульсный амперометрический детектор и детектор радиоактивности, соединенные последовательно; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флудезоксиглюкоза [18F] и 2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза – 1 (около 12 мин); 2-фтор-2-дезокси-D-манноза – около 0,9; примесь A – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*− разрешение (Rs)* между пиками 2-фтор-2-дезокси-D-маннозы и 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы должно быть не менее 1,5;

*− отношение сигнал/шум (S/N)* для пика 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика флудезоксиглюкозы [18F] должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 мг/*V*).

**Радионуклидная чистота.** Активность фтора-18 должна составлять не менее 99,9 % от общей активности.

*1. Гамма-спектрометрия.* Пики на гамма-спектре , несоответствующие квантам с энергией 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, должны составлять не более 0,1 % от общей активности.

\**2. Гамма-спектрометрия.* Определяют радионуклидные примеси с периодом полураспада более 2 ч. Для этого препарат оставляют минимум на 24 ч и записывают гамма-спектр; радионуклидные примеси должны составлять не более 0,1 % от общей активности.

**Радиохимическая чистота**

*1. ВЭЖХ.* Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Флудезоксиглюкоза [18F]».

*Допустимая активность.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− общая активность флудезоксиглюкозы [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы должна составлять не менее 95 % от общей активности, обусловленной фтором-18;

− активность 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы должна составлять не более 10 % от общей активности, обусловленной флудезоксиглюкозой [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозой.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»)(альтернативный).

Примечание. Метод позволяет определять частично или полностью ацетилированные дериватизаты флудезоксиглюкозы [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы, которые гидролизуются в хроматографических условиях испытания «Флудезоксиглюкоза [18F]».

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 5:95.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* Растворяют 30 мг тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозы при осторожном нагревании и 20 мг глюкозы безводной в 1,0 мл воды.

*Раствор серной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,5 г серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора метанолом для метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет более 8 см длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры и сушат в течение 15 мин.

*Детектирование.* Используют подходящий детектор для определения распределения активности. Пластинку опускают в раствор серной кислоты и высушивают в токе горячего воздуха или при температуре 150 °С до появления темных пятен на хроматограмме раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения четко видны две зоны адсорбции.

*Факторы удерживания* (*Rf*). [18F]Фторид − около 0; флудезоксиглюкоза [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-манноза − около 0,45; частично или полностью ацетилированные дериватизаты флудезоксиглюкозы [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы − около 0,80-0,95.

*Допустимая активность.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− общая активность флудезоксиглюкозы [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы должна составлять не менее 95 % от общей активности, обусловленной фтором-18;

− общая активность [18F]фторида и частично или полностью ацетилированных дериватизатов флудезоксиглюкозы [18F] и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы должна составлять не более 5 % от общей активности, обусловленной фтором-18.

**\*\*Химические примеси**

***1. Примесь А (2-хлор-2-дезокси-D-глюкоза).*** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Флудезоксиглюкоза [18F]».

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 мг/*V*).

***2. Примесь B (криптофикс).***

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Испытуемый раствор.* Смешивают 0,1 мл препарата и 0,4 мл воды.

*Раствор сравнения.* Растворяют 11 мг аминополиэфира в 25,0 мл воды. Разводят 1,0 мл полученного раствора до *V* водой.

На пластинку наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Через 1 мин пластинку обрабатывают йодплатината реактивом и просматривают в дневном свете.

Центральная часть зоны адсорбции испытуемого раствора по интенсивности окраски не должна превышать центральную часть зоны адсорбции раствора сравнения (не более 0,22 мг/*V*).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,238 г толуолсульфоновой кислоты, растворяют в 250 мл воды и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* Растворяют 0,17 г тетрабутиламмония гидроксида в 20,0 мл воды. Разводят 1,0 мл полученного раствора до *V* водой.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 80 мг тетрабутиламмония гидроксида в 10,0 мл воды. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 24,0 мл воды.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика примеси С. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Примесь С – около 3,3 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*− фактор асимметрии* пика (*As*) примеси С должен быть не более 1,8;

*− отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси С должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,6 мг/*V*).

***4. Примесь D.*** Определение проводят методом спектрофотомерии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* Растворяют 20 мг 4-(4-метилпиперидино)пиридина (примесь D) в 100,0 мл воды. Разводят 0,1 мл полученного раствора до *V* водой.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 263 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения (не более 0,02 мг/*V*).

\*Осмолярность. От 293 до 376 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

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

\*Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

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

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

\*Допускается реализация препарата до получения результата испытания.

\*\*Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза.