**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фторэтил-L-тирозин (18F), раствор для инъекций** |  | **ФС.3.5.0014** |
| **Фторэтил-L-тирозин (18F), раствор для инъекций** |  |  |
| **Fluoroethy-L-tyrosini (18F) solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C11H1418FNO3 | М.м. 226,23 |
| [178433-03-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор, содержащий (2*S*)-2-амино-3-[4-(2-[18F]фторэтокси)фенил]пропановую кислоту (*O*-(2-[18F]фторэтил)-L-тирозин, [18F]ФЭТ).

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленной активности фтора-18 на дату и время, указанные на этикетке.

Содержит не более 0,1 мг фторэтил-L-тирозина на максимальную рекомендуемую дозу в мл.

Может содержать подходящий буферный раствор.

СВОЙСТВА

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

**Период полураспада** (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. Гамма-спектрометрия.* (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).На гамма-спектре испытуемого раствора основной пик гамма-излучения фтора-18 должен соответствовать значению энергии 0,511 МэВ, также может наблюдаться суммарный пик с энергией 1,022 МэВ.

*2. Период полураспада.* От 105 до 115 мин (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).

*3.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на радиохроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фторэтил-L-тирозина на хроматограмме раствора фторэтил-L-тирозина гидрохлорида (раздел «Радиохимическая чистота»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Примесь А.** Не более 2,2 мг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля для теста на аминополиэфир.

*Йодплатината реактив.* Смешивают 2,5 мл хлорплатиновой кислоты

5 % раствора, 22,5 мл калия йодида раствора 10 % и 50,0 мл воды. Раствор хранят в защищённом от света месте при температуре 2–8 °С.

*Предварительная подготовка пластинки.* Пластинку погружают в йодплатината реактив на 5–10 с и высушивают при комнатной температуре в течение 12 ч в защищённом от света месте.

*Испытуемый раствор.* Смешивают 100 мкл препарата и 400 мкл воды.

*Раствор примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 11,0  мг примеси А (аминополиэфир, 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан [23978-09-8]), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Разбавляют 1,0 мл полученного раствора водой до объёма *V*, соответствующего максимально рекомендуемой дозе в мл.

*Раствор сравнения.* Вода.

На пластинку наносят по 2,5 мкл испытуемого раствора, раствора примеси А, раствора сравнения и в одну точку – 2,5 мкл испытуемого раствора и 2,5 мкл раствора примеси А. Визуально сравнивают зоны адсорбции через 1 мин после нанесения.

*Пригодность системы:*

- зона адсорбции, образовавшаяся после нанесения растворов в одну точку, должна соответствовать по внешнему виду зоне адсорбции раствора примеси А, которая характеризуется наличием и числом концентрических кругов. Внутренний тёмный слой (интенсивность его окраски пропорциональна концентрации примеси А) может быть окружён синевато-чёрным кольцом, над которым расположено более светлое кольцо, окружённое периферическим тёмным кольцом;

- зона адсорбции раствора сравнения имеет более размытое, по сравнению с предыдущим описанием, внутреннее кольцо коричневато-розового цвета без чёткой границы между ним и окружающей его более светлой зоной;

- зона адсорбции раствора примеси А чётко отличается от зоны адсорбции раствора сравнения.

*Допустимое содержание примесей.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора примеси А.

**Примесь В.** Не более 2,6 мг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол 100:900.

*Растворитель.* Этанол—вода 100:900.

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,86 г примеси В (тетрабутиламмоний, *N,N,N*-трибутилбутан-1-аминий [10549-76-5]), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Разбавляют 1,0 мл полученного раствора растворителем до объёма *V*, соответствующего максимально рекомендуемой дозе в мл.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора примеси В. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат при температуре 50 °С не более 30 с, помещают в камеру, насыщенную парами йода, на 1 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора примеси В должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси В, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси В на хроматограмме раствора тетрабутиламмония гидроксида.

**Фторэтил-L-тирозин и родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода, защищённая от воздействия атмосферы на протяжении хроматографирования.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил для хроматографии.

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор фторэтил-L-тирозина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 11,6 мг фторэтил-L-тирозина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Разбавляют 1,0 мл раствора фторэтил-L-тирозина гидрохлорида водой до объёма *V*, соответствующего максимально рекомендуемой дозе в мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг 3,4-диметокси-L-фенилаланина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора фторэтил-L-тирозина гидрохлорида.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, кремнийорганический полимер, аморфный, октадецилсилильный с полярными мостиками, эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 225 нм, соединённый с детектором для определения радиоактивности; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 90 | 10 |
| 10–20 | 90 → 5 | 10 → 95 |
| 20–30 | 5 | 95 |
| 30–40 | 5 → 90 | 95 → 10 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Фторэтил-L-тирозин – 1 (около 6 мин); 3,4-диметокси-L-фенилаланин – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 3,4-диметокси-L-фенилаланина и фторэтил-L-тирозина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора, полученной с использованием спектрофотометрического детектора:

- площадь пика фторэтил-L-тирозина не должна превышать площадь пика фторэтил-L-тирозина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 мг/*V*);

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика фторэтил-L-тирозина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 мг/*V*);

- сумма площадей пиков фторэтил-L-тирозина и всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика фторэтил-L-тирозина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 мг/*V*).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 мг/*V*).

**Спирт этиловый.** Не более 10,0 % о/о и не более 2,5 г в расчёте на одно введение с учётом плотности 0,790 г/мл (ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах»).

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

**Фтор-18.** Не менее 99,9 % от общей активности.Определение проводят методом гамма-спектрометрии (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).

*1*Сумма площадей пиков на гамма-спектре, не соответствующих квантам с энергией 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, не должна превышать 0,1 % от общей активности.

*2.*Радионуклидные примеси не должны превышать 0,1 % от общей активности. Допускается выпуск препарата к применению до завершения испытания. Определяют фтор-18 и радионуклидные примеси с периодом полураспада более 2 ч. Для этого препарат оставляют минимум на 24 ч, после чего записывают гамма-спектр.

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

**[18F]Фторэтил-L-тирозин.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Фторэтил-L-тирозин и родственные примеси». При необходимости испытуемый раствор разбавляют водой до концентрации, пригодной для работы детектора радиоактивности. Исследуют хроматограмму, полученную с использованием детектора по радиоактивности, и выделяют пик [18F]фторэтил-L-тирозина путём сравнения с хроматограммой раствора сравнения, полученной с использованием спектрофотометрического детектора.

*Допустимое содержание:*

- [18F]фторэтил-L-тирозин – не менее 95,0 % от общей активности обусловленной фтором-18;

**Примеси С и D.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного для хиральных разделений.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—метиленхлорид 10:90.

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор фторэтил-L-тирозина гидрохлорида.* Растворяют 1 мг фторэтил-L-тирозина гидрохлорида в 2,0 мл метанола.

*Раствор фторэтил-D-тирозина гидрохлорида.* Растворяют 1 мг фторэтил-D-тирозина гидрохлорида (нерадиоактивный аналог примеси С) в 2,0 мл метанола.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора фторэтил-L-тирозина гидрохлорида и 1,0 мл раствора фторэтил-D-тирозина гидрохлорида.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 20 мкл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Реактив для детектирования.* Нингидрина раствор 0,2 % в спирте 96 %.

Примечание

Примесь С ([18F]фторэтил-D-тирозин): (2*R*)-2-амино-3-[4-(2-[18F]фторэтокси)фенил]пропановая кислота [223463-88-5].

Примесь D: [18F]фторид [67862-54-8].

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора фторэтил-L-тирозина гидрохлорида (1 мкг), раствора фторэтил-D-тирозина гидрохлорида (1 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат в потоке воздуха, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, опрыскивают реактивом для детектирования, выдерживают при температуре 60 °С в течение 10 мин и определяют распределение активности с использованием подходящего детектора.

На хроматограмму испытуемого раствора наносят 2 мкл раствора сравнения в место, соответствующее фактору удерживания фторэтил-D-тирозина, определённому по хроматограмме раствора фторэтил-D-тирозина гидрохлорида, и определяют распределение активности с использованием подходящего детектора.

*Факторы удерживания(Rf).* Примесь D – около 0; примесь С – около 0,2; [18F]фторэтил-L-тирозин – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

На радиохроматограмме испытуемого раствора после второго нанесения должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции со значениями *Rf*, соответствующими примеси С и [18F]фторэтил-L-тирозина.

*Допустимое содержание примесей* определяют по радиохроматограмме испытуемого раствора после первого нанесения:

- [18F]фторэтил-L-тирозин – не менее 95,0 % от общей активности обусловленной фтором-18;

- сумма примесей C и D – не более 5,0 % от общей активности обусловленной фтором-18.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители». Допускается выпуск препарата к применению до завершения испытания.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»). Допускается выпуск препарата к применению до завершения испытания.

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

АКТИВНОСТЬ ИЛИ ОБЪЁМНАЯ АКТИВНОСТЬ

Определение проводят в соответствии с ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

МАРКИРОВКА

На этикетке вторичной упаковки, помимо данных в соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты», указывают наименование каждого вспомогательного вещества и процентное содержание спирта этилового в препарате.