МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флудезоксиглюкоза (18F), раствор для инъекций** |  | **ФС.3.5.0013** |
| **Флудезоксиглюкоза (18F), раствор для инъекций** |  |  |
| **Fludeoxyglucosi (18F) solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор, содержащий 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-глюкопиранозу (2-дезокси-2-[18F]фтор-D-глюкозу).

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

СВОЙСТВА

**Описание**. Прозрачная бесцветная 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. При достаточной эффективности детектора может наблюдаться суммарный пик с энергией 1,022 МэВ.

*2. Период полураспада.* От 105 до 115 мин (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»). Определяют период полураспада тремя измерениями активности в одной геометрии образца с подходящим временным интервалом.

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на радиохроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы на хроматограмме раствора сравнения (раздел «Радиохимическая чистота», метод 1).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Примесь А.** Не более 0,5 мг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём). Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») одновременно с испытанием раздел «Радиохимическая чистота» метод 1, со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор сравнения.* Готовят раствор примеси А (2-дезокси-2-хлор-D-глюкопираноза [25581-35-5]) с концентрацией 0,5 мг/*V*.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений:* [18F]флудезоксиглюкоза – 1 (около 12 мин); примесь A – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* должен быть не более 1,8;

- *разрешение (RS)* между пиками должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора, полученной с помощью детектора, подходящего для обнаружения углеводов, площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения, полученной с помощью того же детектора.

**Примесь B.** Не более 2,2 мг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём). Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля для испытания на аминополиэфиры.

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 11,0 мг примеси В (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. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до *V* максимальной рекомендуемой дозы в мл.

*Реактив для детектирования*: йодплатинат реактив.

На пластинку наносят по 2,5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами через 1 мин опрыскивают реактивом для детектирования, сушат на воздухе и просматривают в видимом свете. Пятна сравнивают визуально. Для проявления пятен допускается использовать камеру, насыщенную парами йода, в данном случае пластинку помещают в неё на не менее чем 10 мин.

Интенсивность окраски центральной части зоны адсорбции испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски центральной части зоны адсорбции раствора сравнения.

**Примесь С.** Не более 2,6 мг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём).Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,238 г толуолсульфоновой кислоты, растворяют в 250 мл воды и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают

0,40 г примеси С (тетрабутиламмоний, *N,N,N*-трибутилбутан-1-аминий [10549-76-5]), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до *V* максимальной рекомендуемой дозы в мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 80 мг примеси С, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 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.

*Относительное 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 не должна превышать площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения.

**Примесь D.** Не более 0,02 мг/*V****,*** где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём).Определение проводят методом спектрофотомерии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг примеси D (4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин [80965-30-6]), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В пробирку помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до *V* максимальной рекомендуемой дозы в мл.

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.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

**Фтор-18.** Не менее 99,9 % от общей активности.

*1. Гамма-спектрометрия.* Суммарная площадь пиков на гамма-спектре, несоответствующих квантам с энергией 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, не должна превышать 0,1 % от общей активности (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).

*2. Гамма-спектрометрия.* Радионуклидные примеси не должны превышать 0,1 % от общей активности.(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).Определяют радионуклидные примеси с периодом полураспада более 2 часов. Для этого препарат оставляют минимум на 24 часа, после чего записывают гамма-спектр. Допускается выпуск препарата к применению до завершения испытания.

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

Определение проводят одним из приведённых методов.

*Метод 1.* ВЭЖХ(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Подвижную фазу защищают от воздуха.

*Испытуемый раствор*. Препарат.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии, 10 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки | 15–25 °С; |
| Детектор | подходящий для обнаружения углеводов в заданном диапазоне концентраций (например, амперометрический детектор и детектор радиоактивности, соединённые последовательно); |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*: [18F]флудезоксиглюкоза – около 12 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения: отношение сигнал/шум (S/N) для пика 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы должно быть не менее 10.

Время удерживания [18F]флудезоксиглюкозы на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания примеси 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы на хроматограмме раствора сравнения, с учётом объёма внутренних коммуникаций системы при сравнении времён удерживания, полученных с разных детекторов.

*Допустимое содержание*

На хроматограмме испытуемого раствора активность [18F]флудезоксиглюкозы должна быть не менее 95,0 % от общей активности.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

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

*Испытуемый раствор*. Препарат.

*Раствор сравнения.* Растворяют 30 мг 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозы при осторожном нагревании и 20 мг глюкозы безводной в 1,0 мл воды.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают 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 до удаления следов растворителей. Определяют распределение активности с помощью подходящего детектора.

*Пригодность хроматографической системы*. На радиохроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться две чёткие разделенные зоны адсорбции в следующей последовательности по возрастанию *Rf*: [18F]фторид − фактор удерживания около 0; [18F]флудезоксиглюкоза и
2-дезокси-2-[18F]фтор-D-манноза − фактор удержания около 0,45. Также могут наблюдаться частично или полностью ацетилированные производные [18F]флудезоксиглюкозы и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы − около
0,80–0,95.

Факторы удерживания указанных веществ должны быть подтверждены во время валидации.

*Допустимое содержание*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- фтор-18 в форме [18F]флудезоксиглюкозы и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы: 95,0 % от общей активности фтора-18.

- суммарная активность фтора-18 в форме частично или полностью ацетилированных производных [18F]флудезоксиглюкозы и 2-дезокси-2-[18F]фтор-D-маннозы не должна превышать 5,0 % от общей активности
фтора-18.

Примечание

Примесь Е: [18F]фторид [67862-54-8].

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».

**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. В соответствии с ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».