

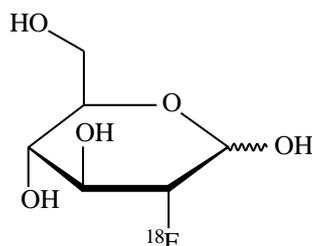
# ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.3.5.0013

## ФЛУДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ( $^{18}\text{F}$ ), РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Fludeoxyglucosi ( $^{18}\text{F}$ ) solutio pro injectionibus*

Fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) injection



$\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$

$M_r$  181,1

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор, содержащий 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-глюкопиранозу (2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-глюкозу), полученную нуклеофильным замещением. Может содержать 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-маннозу.

### Содержание:

- фтор-18: от 90 % до 110 % от заявленной активности фтора-18 на дату и время, указанные на этикетке;
- 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза: не более 0,5 мг в максимально рекомендуемой дозе в мл.

### СВОЙСТВА

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

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

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**А. Гамма-спектрометрия** (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»). На гамма-спектре испытуемого образца наиболее

интенсивный пик гамма-излучения фтора-18 должен соответствовать значению энергии 0,511 МэВ, допускается наличие суммарного пика с энергией 1,022 МэВ в зависимости от геометрических условий измерения.

**Б. Период полураспада** (ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»). От 105 мин до 115 мин. Определяют тремя измерениями активности в одной геометрии образца с подходящим временным интервалом (например, 30 мин).

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

## ИСПЫТАНИЯ

*Испытания на наличие химических примесей применяются, если наличие указанных веществ обусловлено технологией синтеза.*

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

**2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза и примесь А.** Метод ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мг 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 2,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до *V* максимальной рекомендуемой дозы в мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мг примеси А растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 2,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до *V* максимальной рекомендуемой дозы в мл.

*Раствор сравнения (в)* 1,0 мг 2-фтор-2-дезоксид-D-маннозы растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл. Смешивают по 0,5 мл полученного раствора и раствора сравнения (а).

Примечание

Примесь А (2-хлор-2-дезоксид-D-глюкоза): 2-хлор-2-дезоксид-D-глюкопираноза.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм; заполненная анионообменной смолой сильноосновной для хроматографии с размером частиц 10 мкм;

– температура колонки: 25 °С;

– подвижная фаза: раствор 4 г/л натрия гидроксида в воде, свободной от углерода диоксида, защищают от контакта с атмосферой воздуха на время испытания;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– детектор: подходящий для обнаружения углеводов в заданном диапазоне концентраций (например, амперометрический детектор и детектор радиоактивности, соединённые последовательно);

– объём вводимой пробы: по 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное от времени удерживания пика 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы.

*Относительное время удерживания* (время удерживания 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза – около 12 мин): 2-фтор-2-дезоксид-D-манноза – около 0,9; примесь А – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (в)), с использованием детектора, подходящего для обнаружения углеводов:

– разрешение ( $R_s$ ): не менее 1,5 между пиками 2-фтор-2-дезоксид-D-маннозы и 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы;

– отношение сигнал/шум ( $S/N$ ) не менее 10 для пика 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы.

*Требования.* На хроматограмме испытуемого раствора, с использованием детектора, подходящего для обнаружения углеводов:

– *2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза:* не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (не более 0,5 мг/ $V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём));

– *примесь А:* не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (не более 0,5 мг/ $V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём)).

**Примесь В.** Не более 2,2 мг/ $V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём).

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

*Раствор сравнения (а).* Вода.

*Раствор сравнения (б).* 11,0 мг *аминополиэфира* (примесь В) растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до объёма  $V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

*Йодплатината реактив.* Смешивают 2,5 мл раствора 50 г/л хлорплатиновой кислоты, 22,5 мл калия йодида раствора 10 % и 50,0 мл воды. Раствор хранят в защищённом от света месте при температуре 2–8 °С.

**Примечание**

Примесь В (аминополиэфир): 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан.

*Условия хроматографирования:*

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля;*

– *подготовка ТСХ пластинки:* пластинку погружают в *йодплатината реактив* на 5–10 с и высушивают при комнатной температуре в течение 12 ч в защищённом от света месте. Пластинку хранят в защищённом от света месте, в открытом контейнере и используют в течение 30 дней после подготовки. Допускается использование *ТСХ пластинки со слоем силикагеля* без

предварительной подготовки. В этом случае, после нанесения пробы пластинку опрыскивают *йодплатината реактивом* через 1 мин или используют для проявления зон адсорбции камеру, насыщенную парами йода, в которую помещают пластинку не менее чем на 10 мин;

– *наносимый объём пробы*: 2,5 мкл; и в одну точку – 2,5 мкл испытуемого раствора и 2,5 мкл раствора сравнения (б);

– *высушивание*: на воздухе;

– *детектирование*: визуально сравнивают зоны адсорбции через 1 мин после нанесения.

*Пригодность хроматографической системы*:

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

– зона адсорбции раствора сравнения (а) имеет более размытое, по сравнению с предыдущим описанием, внутреннее кольцо коричневатого цвета без чёткой границы между ним и окружающей его более светлой зоной;

– зона адсорбции раствора сравнения (б) чётко отличается от зоны адсорбции раствора сравнения (а).

*Требование*: основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора не должна быть интенсивнее зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Примесь С.** Метод ВЭЖХ (ОФС «*Высокоэффективная жидкостная хроматография*»). Не более  $2,6 \text{ мг}/V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в мл.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* 0,170 г тетрабутиламмония гидроксида 30-водного растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 20 мл. Доводят 1,0 мл полученного раствора водой до  $V$  максимальной рекомендуемой дозы в мл.

*Раствор сравнения (б).* 80,0 мг тетрабутиламмония гидроксида 30-водного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 10 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 25,0 мл.

**Примечание**

Примесь С (тетрабутиламмоний): *N,N,N*-трибутилбутан-1-аминий.

*Условия хроматографирования:*

– колонка: длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная силикагелем октадецилсилильным, эндкепированным, для хроматографии с размером частиц 3 мкм;

– температура колонки: 25 °С;

– подвижная фаза: 0,95 г/л толуолсульфоновая кислота – ацетонитрил (25:75 об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,6 мл/мин;

– детектор: спектрофотометрический, длина волны 254 нм;

– объём вводимой пробы: по 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное от времени удерживания пика примеси С.

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

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

– отношение сигнал/шум ( $S/N$ ): не менее 10 для основного пика.

*Требование:*

– примесь С: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Примесь Д.** Спектрофотометрия (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Не более 0,02 мг/ $V$ , где  $V$  – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём).

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения.* 20,0 мг примеси D растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 100 мл. 0,1 мл полученного раствора доводят водой до  $V$  максимальной рекомендуемой дозы в мл. Определение проводят в максимуме поглощения при длине волны 263 нм.

Примечание

Примесь D: 4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин.

*Требование:* поглощение испытуемого раствора не должно превышать поглощение раствора сравнения.

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

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

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

#### *РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА*

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания Б.

#### **Фтор-18**

**А. Гамма-спектрометрия** (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»). Не менее 99,9 % от общей активности.

*Требование:* на гамма-спектре испытуемого образца пики гамма-излучения с энергией, отличной от 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, должны составлять не более 0,1 % от общей активности.

**Б. Гамма-спектрометрия** (ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»). Определяют количество фтора-18 и радионуклидных примесей с периодом полураспада более 2 ч. С целью обнаружения и количественного определения примесей испытуемый образец выдерживают не менее 24 ч для распада фтора-18 до уровня, позволяющего обнаружить примеси.

*Требование:* общая активность радионуклидных примесей должна быть не более 0,1 %.

#### **РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА**

Определение проводят одним из приведённых методов.

**А. ВЭЖХ** (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

В условиях испытания 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза и примесь А.

Хроматографируют растворы сравнения (а) и (в) и испытуемый раствор. При необходимости испытуемый раствор разводят водой до подходящей активности.

*Идентификация примесей:* для идентификации пиков примесей используют хроматограммы полученные с помощью детектора углеводов и растворов сравнения (а) и (в).

*Относительное время удерживания* (время удерживания 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы – около 12 мин): 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маннозы – около 0,9.

Частично или полностью ацелированные производные обоих соединений гидролизуются в хроматографических условиях и элюируются в виде 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маннозы.

*Требования:*

– [<sup>18</sup>F]фтор в форме 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маннозы: не менее 95 % от общей активности фтора-18;

– 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-манноза: не более 10 % от общей активности 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маннозы.

**Б. ТСХ** (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

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

*Условия хроматографирования:*

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля;
- подвижная фаза: вода – ацетонитрил (5:95 об/об);
- наносимый объём пробы: 5 мкл;
- пробег фронта подвижной фазы: 8 см;
- высушивание: на воздухе 15 мин;
- детектирование: погружают ТСХ пластинку в раствор 75 г/л серной кислоты в метаноле и высушивают с помощью тепловой пушки или при 150 °С до появления тёмных зон адсорбции на хроматограмме, полученной с раствором сравнения.

Определяют распределение активности с помощью подходящего детектора.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения):

- должны обнаруживаться 2 чётко разделённые зоны адсорбции.

*Фактор удерживания ( $R_f$ ):* [<sup>18</sup>F]фторид-ион – около 0; 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкоза и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-манноза – около 0,45; частично или полностью ацетилированные производные 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-маннозы – около 0,80–0,95.

*Требования:*

- [<sup>18</sup>F]фтор в форме 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-маннозы: не менее 95 % от общей активности фтора-18;
- [<sup>18</sup>F]фтор в форме фторида и в форме частично или полностью ацетилированных производных 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкозы и 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-маннозы: не более 5 % от общей активности фтора-18.

Примечание

Примесь E: [ $^{18}\text{F}$ ]Фторид.

#### АКТИВНОСТЬ

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

#### ХРАНЕНИЕ

В соответствии с ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты».