ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

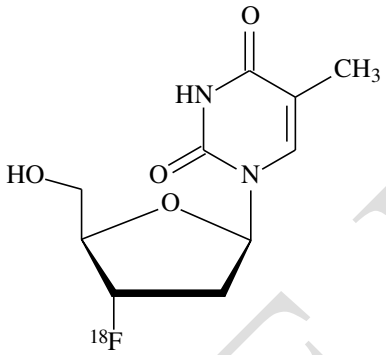
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

АЛОВУДИН (^{18}F), РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Alovudini (^{18}F) solutio pro injectionibus

Alovudine (^{18}F) injection



$C_{10}H_{13}{}^{18}FN_2O_4$ M_r 243,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор, содержащий 1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-[^{18}F]фтор-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3′-дезокси-3′-[^{18}F]фтортимидин, [^{18}F]фтордезокситимидин, [^{18}F]FLT). Может содержать подходящий буферный раствор.

Содержание:

– *фтор-18*: от 90 % до 110 % от заявленной активности фтора-18 на дату и время, указанные в информации на лекарственный препарат;

– *аловудин*: не более 0,1 мг в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объёме) в миллилитрах.

СВОЙСТВА

***Описание*:** прозрачная, бесцветная или слегка жёлтая жидкость.

Период полураспада и характеристики фтора-18 *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*.

ПРОЕКТ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Гамма-спектрометрия. На гамма-спектре испытуемого образца основные пики гамма-излучения должны соответствовать значению энергии 0,511 МэВ, допускается наличие суммарного пика с энергией 1,022 МэВ в зависимости от геометрических условий измерения.

Б. **Приблизительное значение периода полураспада.** От 105 мин до 115 мин. Определяют тремя измерениями активности в одной геометрии образца с подходящим временным интервалом (например, 30 мин).

В. Используют хроматограммы, полученные в испытании на [^{18}F]аловудин подраздела «Радиохимическая чистота» (см. раздел *Испытания*). На радиохроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать со временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

pH. От 4,5 до 8,5. Используют *индикаторную полоску для определения pH P*.

Примесь А

Испытуемый раствор. К 100 мкл испытуемого образца прибавляют 400 мкл *воды P* и перемешивают.

Раствор сравнения (а). Вода P.

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

Условия испытания:

– *ТСХ пластинка для испытания на аминополиэфир P*;

ПРОЕКТ

− *объём наносимой пробы*: 2,5 мкл; также наносят 2,5 мкл испытуемого раствора и затем 2,5 мкл раствора сравнения (б) на одинаковые участки ТСХ пластинок;

− *детектирование*: визуально сравнивают пятна через 1 мин после нанесения.

Пригодность системы:

− пятно, образовавшееся после нанесения испытуемого раствора и раствора сравнения (б), должно соответствовать по внешнему виду пятну раствора сравнения (б), которое характеризуется наличием и числом концентрических кругов. Внутренний тёмный круг (интенсивность его окраски пропорциональна концентрации примеси А) может быть окружён синевато-чёрным кольцом, над которым расположен более светлый круг, окружённый периферическим тёмным кольцом;

− пятно раствора сравнения (а) имеет более размытый внутренний круг коричневато-розового цвета без чёткой границы между ним и окружающей его более светлой зоной;

− пятно раствора сравнения (б) чётко отличается от пятна раствора сравнения (а).

Требование:

− центральная часть пятна на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (б) (2,2 мг/*V*).

Примесь В. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения (а). 0,170 г *тетрабутиламмония гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (б). 80,0 мг *тетрабутиламмония гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, эндкепированным Р* с размером частиц 3 мкм;

– *подвижная фаза*: раствор 0,95 г/л *толуолсульфоновой кислоты Р – ацетонитрил Р* (25:75 *об/об*);

– *скорость потока*: 0,6 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 254 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в два раза превышать время удерживания примеси В.

Время удерживания: примесь В – около 3,3 мин.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для основного пика.

Предел содержания примеси:

– *примесь В*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (2,6 мг/*V*).

Аловудин и родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения (а). 5,0 мг *аловудина Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Раствор сравнения (б). 5,0 мг *ставудина Р* (примесь С) растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма *V*,

ПРОЕКТ

где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Раствор сравнения (в). Смешивают 1 мл раствора сравнения (а) и 1 мл раствора сравнения (б).

Контрольный раствор. Готовят раствор, содержащий каждое вспомогательное вещество в концентрации, в которой оно содержится в лекарственном препарате.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *кремнийорганическим полимером, аморфным, октадецилсилильным, со встроенными полярными группами, эндкепированным Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: *вода, свободная от углерода диоксида, Р*, которую защищают от воздуха на протяжении хроматографирования;

– *подвижная фаза Б*: *ацетонитрил Р*;

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–10	90	10
10–20	90→5	10→95
20–30	5	95

– *скорость потока*: 1 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 270 нм, соединённый с детектором для определения радиоактивности;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл.

Относительное удерживание по аловудину (время удерживания – около 8 мин): примесь С – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (в) с использованием спектрофотометрического детектора):

– *разрешение*: не менее 5,0 между пиками примеси С и аловудина.

ПРОЕКТ

Пределы содержания примесей: на хроматограмме, полученной с использованием спектрофотометрического детектора:

− *аловудин*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 мг/*V*);

− *примесь С*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1 мг/*V*);

− *любая другая примесь*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 мг/*V*);

− *сумма примесей*: не более чем пятикратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 мг/*V*);

− *неучитываемый предел*: 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,03 мг/*V*).

Этанол (*ОФС «Остаточные органические растворители»* или иной подходящий валидированный метод). Не более 10 % (*об/об*) и не более 2,5 г на введение в расчёте на плотность (*ОФС «Относительная плотность»*) 0,790 г/мл.

Остаточные органические растворители (*ОФС «Остаточные органические растворители»*).

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 «Бактериальные эндотоксины»*). 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.

ПРОЕКТ

Фтор-18: не менее 99,9 % от общей активности.

А. Гамма-спектрометрия.

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. 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

[^{18}F]аловудин. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании на аловудин и родственные примеси. При необходимости испытуемый раствор разбавляют *водой Р* до активной концентрации, пригодной для работы детектора радиоактивности.

Используют хроматограмму, полученную с использованием детектора радиоактивности, и выделяют пик [^{18}F]аловудина путём сравнения с хроматограммой раствора сравнения (а), полученной с использованием спектрофотометрического детектора.

Предел содержания:

– *[^{18}F]аловудин*: не менее 95 % от общей активности, обусловленной фтором-18.

Примесь D. Тонкослойная хроматография (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Условия хроматографирования:

ПРОЕКТ

− *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р*;

− *подвижная фаза*: *вода Р – ацетонитрил Р* (5:95 *об/об*);

− *объём наносимой пробы*: около 5 мкл;

− *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3 длины пластинки;

− *высушивание*: в потоке тёплого воздуха;

− *детектирование*: детектор, подходящий для установления распределения активности.

Факторы замедления: примесь D – около 0; [^{18}F]аловудин – около 0,7.

Предел содержания примеси:

− *примесь D*: не более 5 % от общей активности, обусловленной фтором-18.

АКТИВНОСТЬ

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

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают процентное содержание этанола в лекарственном препарате.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *E, F*.

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

B. *N,N,N*-трибутилбутан-1-аминий (тетрабутиламмоний),

ПРОЕКТ

C. 1-[(2*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-2,5-дигидрофуран-2-ил]-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (ставудин),

D. [^{18}F]фторид,

E. *трет*-бутил 3-[(2*R*,4*R*,5*R*)-5-[[бис(4-метоксифенил)фенилметокси]метил]-4-[[(4-нитрофенил)сульфонил]окси]тетрагидрофуран-2-ил]-5-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-пиримидин-1(2*H*)-карбоксилат,

F. (2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[бис(4-метоксифенил)фенилметокси]метил]-8-метил-2,3-дигидро-9*H*-2,5-метанопиримидо[2,1-*b*][1,5,3]диоксазепин-9-он.

ПРОЕКТ