ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

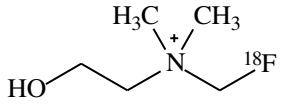
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

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

Fluorocholini (^{18}F) solutio pro injectionibus

Fluorocholine (^{18}F) injection



$C_5H_{13}{}^{18}FNO^+$ M_r 121,2

[475572-73-7]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор, содержащий *N*-([^{18}F]фторметил)-2-гидрокси-*N*,*N*-диметилэтан-1-аминия ([^{18}F]фторхолин) ионы. 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.

СВОЙСТВА

***Описание*:** прозрачная, бесцветная жидкость.

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

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.

ПРОЕКТ

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]фторхолин 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. Газовая хроматография (*ОФС «Газовая хроматография»*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения (а). 10,0 мг *диметиламиноэтанола P* (примесь А) растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Раствор сравнения (б). К 0,1 мл *этанола безводного P* прибавляют 0,1 мл *ацетонитрила P* и доводят объём раствора *водой P* до 10 мл.

Условия хроматографирования:

− *колонка*: из плавленого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, заполненная *цианопропил(3)фенил(3)метил(94)полисилоксаном P* с толщиной слоя 1,8 мкм;

− *газ-носитель*: *азот для хроматографии P*;

− *скорость потока*: 1,5 мл/мин;

− *деление потока*: 1:10;

ПРОЕКТ

– *температура*:

	Время (мин)	**Температура (°С)**
Колонка	0–1 1–5 5–13	60 60→160 160
Порт ввода		250
Детектор		275

− *детектор*: пламенно-ионизационный;

− *объём вводимой пробы*: 1,0 мкл.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

− *разрешение*: не менее 2,0 между пиками этанола и ацетонитрила.

Расчёт содержания примеси в процентах:

− для примеси А используют концентрацию примеси А в растворе сравнения (а).

Предел содержания примеси:

− *примесь А*: не более 1,0 мг/*V*.

Примесь В (*ОФС «Остаточные органические растворители»* или иной подходящий валидированный метод).

Могут быть использованы следующие растворы или их разведения:

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения. 10,0 мг *дибромметана Р* (примесь В) растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Предел содержания примеси:

− *примесь В*: не более 0,1 мг/*V*.

Примесь С

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

Раствор сравнения (а). Вода Р.

ПРОЕКТ

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

Условия испытания:

– *ТСХ пластинка для испытания на аминополиэфир Р*;

– *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 С) 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*).

ПРОЕКТ

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

Смесь растворителей: этанол безводный Р – вода Р (10:90 *об/об*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения. 0,86 г *тетрабутиламмония гидроксида Р* растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Разбавляют 1 мл полученного раствора смесью растворителей до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Условия хроматографирования:

− *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р*, изготовленная из полиэстера;

− *подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный Р – метанол Р* (10:90 *об/об*);

− *объём наносимой пробы*: 2 мкл;

− *пробег фронта подвижной фазы*: более 4/5 длины пластинки;

− *высушивание*: при температуре 50 °С в течение не более 30 с;

− *детектирование*: 0,5 г *йода Р* помещают на дно хроматографической камеры, закрывают камеру и нагревают в потоке горячего воздуха (около 60–80 °С) до её наполнения розовым паром; помещают пластинку в камеру и оставляют в течение 1 мин; вынимают пластинку.

Пригодность хроматографической системы:

− на хроматограмме раствора сравнения должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

Предел содержания примеси:

− *тетрабутиламмоний*: любая зона адсорбции тетрабутиламмония не должна быть интенсивнее соответствующей зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (2,6 мг/*V*).

Фторхолин и примесь F. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (а). 1,0 мг *фторхолинхлорида Р* растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мг *бромхолина бромида Р* (примесь F) растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения (в). 1 мг *фторэтил(2-гидроксиэтил)диметиламмонийхлорида Р* растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (г). Смешивают 1,0 мл раствора сравнения (а) и 1,0 мл раствора сравнения (б) и доводят *водой для хроматографии Р* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Раствор сравнения (д). Смешивают 1 мл раствора сравнения (а) и 1 мл раствора сравнения (в) и доводят *водой для хроматографии Р* до объёма *V*, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

Условия хроматографирования:

– *предколонка*: длиной 0,05 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная *смолой катионообменной Р*;

– *температура предколонки*: 25 °С;

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная *смолой катионообменной Р*;

– *температура колонки*: 25 °С;

– *подвижная фаза*: раствор 1,92 г/л *метансульфоновой кислоты Р*;

– *скорость потока*: 0,25 мл/мин;

– *детектор*: детектор электропроводности при 35 °С, оснащённый подходящим подавителем ионов и соединённый с детектором для определения радиоактивности;

ПРОЕКТ

− *регенерирующее вещество подавителя*: раствор 80 г/л *тетрабутиламмония гидроксида Р*;

− *объём вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (г) и (д);

− *время хроматографирования*: 20 мин.

Относительное удерживание по фторхолину (время удерживания – около 9 мин): фторэтил(2-гидроксиэтил)диметиламмоний – около 1,2; примесь F – около 1,6.

Пригодность хроматографической системы:

− *разрешение*: не менее 3,0 между пиками фторхолина и бромхолина на хроматограмме раствора сравнения (г); не менее 1,5 между пиками фторхолина и фторэтил(2-гидроксиэтил)диметиламмония на хроматограмме раствора сравнения (д).

Пределы содержания примесей:

− *фторхолин*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (г) (0,1 мг/*V*);

− *примесь F*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (г) (0,1 мг/*V*).

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.

ПРОЕКТ

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания Б.

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]фторхолин. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании на фторхолин и примесь F.

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

Предел содержания:

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

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

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

ПРОЕКТ

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р*;

– *подвижная фаза*: *ацетонитрил Р* – раствор 9 г/л *натрия хлорида Р* (50:50 *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 E – около 0,0; [^{18}F]фторхолин – около 0,5.

Предел содержания примеси:

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

АКТИВНОСТЬ

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

ПРИМЕСИ

A. 2-(диметиламино)этан-1-ол,

B. дибромметан,

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

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

E. [^{18}F]фторид,

F. *N*-(бромметил)-2-гидрокси-*N*,*N*-диметилэтан-1-аминий (бромхолин).

ПРОЕКТ