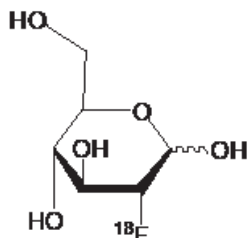


# ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ( $^{18}\text{F}$ ) РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Fludeoxyglucosi ( $^{18}\text{F}$ )  
solutio iniectionis

## FLUDEOXYGLUCOSE ( $^{18}\text{F}$ ) INJECTION



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

М.м. 181.1

## ВИЗНАЧЕННЯ

Стерильний розчин, що містить 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-D-глюкопіранозу (2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-D-глюкозу), що отримана реакцією нуклеофільного заміщення. Він також може містити 2- $^{18}\text{F}$ фтор-2-дезоксид-D-манозу.

### Вміст:

- фтор-18: від 90 % до 110 % заявленої радіоактивності фтору-18 на дату й час, що зазначені на етикетці;
- 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза: не більше 0.5 мг у максимально рекомендованій дозі в мл (V).

## ВЛАСТИВОСТІ

*Опис:* прозорий безбарвний або злегка жовтий розчин.

*Період напіврозпаду і тип випромінювання фтору-18:* має витримувати вимоги загальної статті 5.7. «Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів».

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Гамма-спектрометрія.

*Результат:* основні гамма-фотони повинні мати енергію 0.511 МеВ, і залежно від геометрії вимірювання може спостерігатися сумарний пік з енергією 1.022 МеВ.

**B.** Визначають приблизний період напіврозпаду не менш ніж за трьома вимірюваннями активності зразка в умовах із тією самою геометрією протягом підходящого часового інтервалу (наприклад, 30 хв).

*Результат:* від 105 хв до 115 хв.

**C.** Досліджують хроматограми, отримані під час випробування А на радіохімічну чистоту (див. «Випробування»).

*Результат:* час утримування основного піка на радіохроматограмі випробовуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка  $^{\text{N}}$ (2-фтор-2-дезоксид-D-глюкози) $^{\text{N}}$  на хроматограмі розчину порівняння (а)  $^{\text{N}}$ з урахуванням відповідної різниці часу виходу на хроматограмах карбогідратного детектора й детектора радіоактивності $^{\text{N}}$ .

## ВИПРОБУВАННЯ

*Окремі випробування на хімічні домішки можуть не виконуватись, якщо такі речовини не використовуються або не можуть утворюватись у процесі виробництва.*

**pH (2.2.3):** від 4.5 до 8.5.

**2-Фтор-2-дезоксид-D-глюкоза та домішка А.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* Випробовуваний препарат.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мг 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкози Р розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 2.0 мл. 1.0 мл цього розчину доводять водою Р до об'єму V, де V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мг 2-хлор-2-дезоксид-D-глюкози Р (домішка А) розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 2.0 мл. 1.0 мл цього розчину доводять водою Р до об'єму V, де V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

*Розчин порівняння (с).* 1.0 мг 2-фтор-2-дезоксид-D-манози Р розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 20.0 мл. Змішують 0.5 мл цього розчину з 0.5 мл розчину порівняння (а).

*Колонка:*

- розмір: 0.25 м × 4.0 мм;
- нерухома фаза: аніонообмінна смола для хроматографії сильноосновна Р (10 мкм);
- температура: 25 °С.

*Рухома фаза:* розчин 4 г/л гідроксиду натрію Р у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р, захищений від атмосферного повітря під час хроматографування.  $^{\text{N}}$ З причини досить широкого коливання обмінної ємкості нерухомої фази може стати потрібним значне (наприклад, 50–100 %) коригування концентрації гідроксиду натрію для забезпечення приблизних часів утримування піків, зазначених нижче $^{\text{N}}$ .

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Виявлення:* детектор, придатний для визначення карбогідратів у діапазоні визначуваної концентрації, такий як пульс-амперометричний детектор  $^{\text{N}}$  або

інший<sup>N</sup>, і детектор радіоактивності, під'єднані послідовно.

*Інжекція:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* удвічі більший за час утримування 2-фтор-2-дезоксид-глюкози.

*Час утримування до 2-фтор-2-дезоксид-глюкози* (час утримування 2-фтор-2-дезоксид-глюкози — приблизно 12 хв): 2-фтор-2-дезоксид-манози — приблизно 0.9; домішки А — приблизно 1.1.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (с) із використанням карбогідратного детектора:

- *ступінь розділення:* не менше 1.5 між піками 2-фтор-2-дезоксид-манози й 2-фтор-2-дезоксид-глюкози;
- *відношення «сигнал/шум»:* не менше 10 для піка 2-фтор-2-дезоксид-глюкози.

*Нормування:* на хроматограмі, отриманій за допомогою карбогідратного детектора:

- *2-фтор-2-дезоксид-глюкоза:* не має перевищувати площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 мг/У);
- *домішка А:* не має перевищувати площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 мг/У).

**Домішка В.** Крапельне випробування.

*Випробовуваний розчин.* До 100 мкл випробовуваного препарату додають 400 мкл води Р і перемішують.

*Розчин порівняння (а):* вода Р.

*Розчин порівняння (б).* 11.0 мг амінополіефіру Р (домішка В) розчиняють у воді Р і доводять тим самим розчинником до об'єму 25.0 мл. 1.0 мл розчину доводять до об'єму V водою Р, V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

*Пластинка:* ТШХ-пластинка із шаром силікагелю для випробування на амінополіефір Р.

*Об'єм проби, що наноситься:* 2.5 мкл; крім того,носять 2.5 мкл випробовуваного розчину і опісля 2.5 мкл розчину порівняння (б) в ту саму точку.

*Виявлення:* через 1 хв після нанесення плями порівнюють візуально.

*Придатність системи:*

- пляма, отримана внаслідок послідовного нанесення випробовуваного розчину і розчину порівняння (б), має бути подібною за зовнішнім виглядом до плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (б), яка має характеризуватися низкою концентричних кілець; більш темний внутрішній круг (за інтенсивністю пропорційний концентрації домішки В) має бути оточений синьо-чорним кільцем, зовнішня частина якого є світлішим кільцем, оточеним периферійною темною кромкою;

— пляма, отримана внаслідок нанесення розчину порівняння (а), повинна мати більш розпливчатий внутрішній круг, який має буро-рожевий колір і не має чіткої межі між ним і оточуючою світлішою зоною;

— пляма, отримана внаслідок нанесення розчину порівняння (б), має чітко відрізнитися від плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (а).

*Нормування:*

- центральна частина плями, отриманої внаслідок нанесення випробовуваного розчину, має бути не інтенсивнішою, ніж центральна частина плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (б) (2.2 мг/У).

**Домішка С.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* Випробовуваний препарат.

*Розчин порівняння (а).* 0.170 г тетрабутиламонію гідроксиду Р розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл розчину доводять водою Р до об'єму V, де V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

*Розчин порівняння (б).* 80 мг тетрабутиламонію гідроксиду Р розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 10.0 мл. 1.0 мл розчину доводять водою Р до об'єму 25.0 мл.

*Колонка:*

- *розмір:* 0.10 м × 4.6 мм;
- *нерухома фаза:* силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (3 мкм).

*Рухома фаза:* суміш 25 об'ємів розчину 0.95 г/л толуолсульфонової кислоти Р і 75 об'ємів ацетонітрилу Р.

*Швидкість рухомої фази:* 0.6 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

*Інжекція:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* удвічі більший за час утримування домішки С.

*Час утримування:* домішка С — приблизно 3.3 хв.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б):

- *відношення «сигнал/шум»:* не менше 10 для основного піка;
- *коефіцієнт симетрії:* не більше 1.8 для основного піка.

*Нормування:*

*домішка С:* не більше площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (2.6 мг/У).

**Домішка D:** не більше 0.02 мг/У.

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях (2.2.25).

*Випробовуваний розчин.* Випробовуваний препарат.

*Розчин порівняння.* 20.0 мг 4-(4-метилпіперидин-1-іл) піридину Р (домішка D) розчиняють у воді Р і тим самим розчинником доводять до об'єму 100.0 мл. 0.1 мл розчину доводять водою Р до об'єму V, де V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

Визначають оптичну густину випробовуваного розчину й розчину порівняння на спектрофотометрі в максимумі поглинання за довжини хвилі 263 нм.

*Результат:* оптична густина випробовуваного розчину не має перевищувати оптичної густини розчину порівняння.

**Залишкові кількості органічних розчинників:** обмежені відповідно до принципів, наведених у загальній статті 5.4. Препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування на залишкові розчинники.

**Стерильність.** Має витримувати випробування на стерильність, наведене в загальній монографії «Радіофармацевтичні препарати». Препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14):** менше 175/V МО/мл, де V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах. Препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування на бактеріальні ендотоксини.

## РАДІОНУКЛІДНА ЧИСТОТА

Препарат може бути випущений для застосування до завершення випробування В.

**Фтор-18:** активність фтору-18 має становити не менше 99.9 % від загальної радіоактивності.

А. Гамма-спектрометрія.

*Нормування:* на гамма-спектрі піки фотонів, енергія яких відрізняється від 0.511 МеВ або 1.022 МеВ, мають складати не більше 0.1 % від загальної радіоактивності.

В. Гамма-спектрометрія.

Визначають кількість фтору-18 і радіонуклідних домішок із періодом напіврозпаду більш ніж 2 год. Для детектування та кількісного визначення домішок випробовуваний препарат витримують принаймні 24 год, для того щоб фтор-18 розпався до рівня, який дає можливість виявити домішки.

*Результат:* загальна активність радіонуклідних домішок має складати не більше 0.1 %.

## РАДІОХІМІЧНА ЧИСТОТА

А. Рідинна хроматографія (2.2.29), як наведено у випробуванні на 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозу й домішки А. За потреби випробовуваний розчин розводять водою Р для отримання концентрації радіоактивності, підходящої для детектора радіоактивності.

*Інжекція:* випробовуваний розчин<sup>N</sup> (за потреби розведений)<sup>N</sup> і розчини порівняння (а) та (с).

*Відносне утримування:* до 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкози (час утримування 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкози приблизно 12 хв): 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-манози — приблизно 0.9. Частково або повністю ацетильовані похідні обох сполук гідролізуються за умов хроматографування і послідовно елююються як 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маноза.

Ідентифікують піки 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкози й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-манози, використовуючи хроматограми розчинів порівняння (а) та (с), отримані з використанням карбогідратного детектора<sup>N</sup> з урахуванням відповідної різниці в часі виходу піків на хроматограмах карбогідратного детектора й детектора радіоактивності<sup>N</sup>.

*Нормування:*

— [<sup>18</sup>F]фтор у формі 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкози й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-манози: не менше 95 % загальної радіоактивності фтору-18;  
— 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маноза: не більше 10 % від загальної радіоактивності 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкози й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-манози.

В. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* Випробовуваний препарат.

*Розчин порівняння.* 30 мг 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-β-Д-глюкопіранози Р і 20 мг глюкози Р розчиняють зі слабким нагріванням в 1 мл води Р.

*Пластинка:* ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* вода Р — ацетонітрил Р (5:95).

*Нанесення:* приблизно 5 мкл<sup>N</sup> (або 0.5–1 мкл для пластинок із зернінням 2–10 мкм (2.2.46))<sup>N</sup>.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 8 см.

*Висушування:* на повітрі протягом 15 хв.

*Виявлення:* для визначення розподілу активності використовують підходящий детектор. Пластинку занурюють у розчин 75 г/л сірчаної кислоти Р у метанолі Р<sup>N</sup> (або імпрегнують методом обприскування)<sup>N</sup> і висушують потоком гарячого повітря або за температури 150 °С до появи темних плям на хроматограмі розчину порівняння.

*Коефіцієнти утримування:* [<sup>18</sup>F]фторид — приблизно 0; 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза і 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-Д-маноза — приблизно 0.45; частково або повністю ацетильовані похідні 2-[<sup>18</sup>F]фтор-

2-дезоксид-D-глюкози і 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-манози — приблизно від 0.8 до 0.95.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння:

— на хроматограмі мають виявлятися дві чітко розділені плями.

**Нормування:**

— [<sup>18</sup>F]фтор у формі 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкози й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-манози: не менше 95 % від загальної радіоактивності, зумовленої фтором-18;

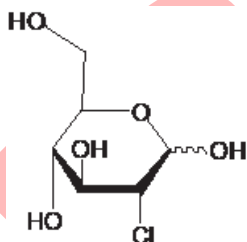
— [<sup>18</sup>F]фтор у формі фториду і частково або повністю ацетильованих похідних 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-глюкози й 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-дезоксид-D-манози: не більше 5 % від загальної радіоактивності, зумовленої фтором-18.

## РАДІОАКТИВНІСТЬ

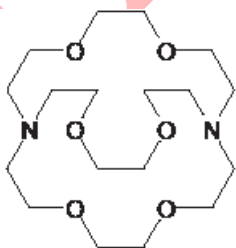
Радіоактивність визначають за допомогою каліброваного приладу.

## ДОМІШКИ

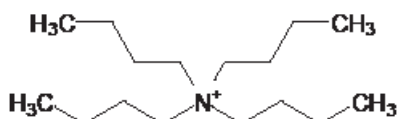
Зазначені домішки: A, B, C, D, E.



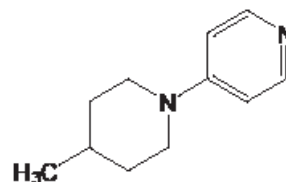
A. 2-Хлор-2-дезоксид-D-глюкопіраноза (2-хлоро-2-дезоксид-D-глюкоза).



B. 4,7,13,16,21,24-Гексаокса-1,10-діазобіцикло[8.8.8]-гексакозан (амінополіефір).



C. N,N,N-Трибутилбутан-1-аміній (тетрабутиламоній).



D. 4-(4-Метилпіперидин-1-іл)піридин.

E. [<sup>18</sup>F]фторид.

N

Домішка В. Крапельне випробування.

**Випробовуваний розчин.** Змішують рівні об'єми випробовуваного препарату і води Р.

**Розчин порівняння (а):** вода Р.

**Розчин порівняння (b).** 11 мг амінополіефіру Р (домішка В) розчиняють у 5 мл води Р. 1.0 мл розчину доводять до об'єму V водою Р, V — максимальна рекомендована доза, у мілілітрах.

**Розчин порівняння (c).** Змішують рівні об'єми розчину порівняння (b) і води Р.

**Розчин порівняння (d).** Змішують рівні об'єми випробовуваного препарату й розчину порівняння (b).

**Пластика:** ТШХ-пластинка із шаром силікагелю для випробування на амінополіефір Р.

**Нанесення.** Випробовуваний розчин, розчини порівняння (а), (c) і (d).

**Об'єм проби, що наноситься:** 2.5 мкл.

**Виявлення:** через 1 хв після нанесення плями порівнюють візуально.

**Придатність системи:**

— пляма, отримана внаслідок нанесення розчину порівняння (d), має бути подібною за зовнішнім виглядом до плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (c), яка має характеризуватися низкою концентричних кілець; більш темний внутрішній круг (за інтенсивністю пропорційній концентрації домішки В) має бути оточений синьо-чорним кільцем, зовнішня частина якого є світлішим кільцем, оточеним периферійною темною кромкою;

— пляма, отримана внаслідок нанесення розчину порівняння (c), має чітко відрізнятися від плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (а).

**Нормування:**

— центральна частина плями, отриманої внаслідок нанесення випробовуваного розчину, має бути не інтенсивнішою, ніж центральна частина плями, отриманої внаслідок нанесення розчину порівняння (b) (2.2 мг/У).