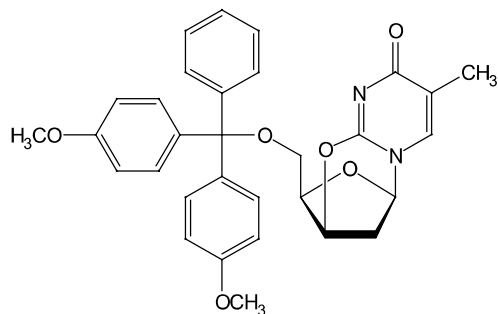


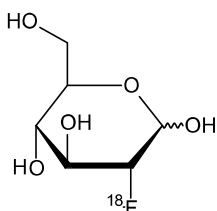
E. *tert*-butyl-3-[(2*R*,4*R*,5*R*)-5-{[bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy]methyl}-4-[(4-nitrobenzen-1-sulfonyl)oxy]tetrahydrofuran-2-yl]-5-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-1(2*H*)-karboxylát,



F. (2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy]methyl]-8-methyl-2,3-dihydro-9*H*-2,5-methanopyrimido[2,1-*b*][1,5,3]dioxazepin-9-on.

FLUDEOXYGLUCOSI (^{18}F) SOLUTIO INIECTABILIS

11.3:1325

Fludeoxyglukosa-(^{18}F) injekční roztok

 $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$
 M_r 181,16

DEFINICE

Je to sterilní roztok 2- ^{18}F fluor-2-deoxy-D-glukopyranosy (2- ^{18}F fluor-2-deoxy-D-glukosy) připravené nukleofilní substitucí. Může také obsahovat 2- ^{18}F fluor-2-deoxy-D-mannosu.

Obsah:

- *fluor-18*: 90 % až 110 % deklarované aktivity fluoru-18 k datu a hodině uvedeným v označení na obalu;
- 2-*fluor-2-deoxy-D-glukosa*: nejvýše 0,5 mg v maximální doporučené dávce v mililitrech.

VLASTNOSTI

Vzhled. Čirý bezbarvý nebo světle žlutý roztok.

Poločas přeměny a druh záření fluoru-18. Viz obecnou část 5.7 Tabulka fyzikálních vlastností radionuklidů.

ZKOUŠKY TOTOŽNOSTI**A. Spektrometrie záření gama.**

Hodnocení. Nejvíce zastoupené fotony záření gama mají energii 0,511 MeV; v závislosti na geometrii měření může být pozorován sumační pik 1,022 MeV.

B. Z nejméně tří měření aktivity vzorku ve stejných geometrických podmínkách ve vhodném časovém intervalu (např. 30 min) se stanoví přibližný poločas přeměny.

Hodnocení. 105 min až 115 min.

C. Hodnotí se chromatogramy získané ve zkoušce A, Radiochemická čistota (viz Zkoušky na čistotu).

Hodnocení. Retenční čas hlavního píku na chromatogramu zkoušeného roztoku přibližně odpovídá retenčnímu času hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a).

ZKOUŠKY NA ČISTOTU

Jednotlivé zkoušky na chemické nečistoty se mohou vynechat, jestliže se zmiňované látky nepoužívají nebo nemohou v procesu výroby vznikat.

Hodnota pH (2.2.3). 4,5 až 8,5.

2-Fluor-2-deoxy-D-glukosa a nečistota A. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. Zkoušený přípravek.

Porovnávací roztok (a). 1,0 mg 2-fluor-2-deoxy-D-glukosy R se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 2,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na objem V, kde V je maximální doporučená dávka v mililitrech.

Porovnávací roztok (b). 1,0 mg 2-chlor-2-deoxy-D-glukosy R (nečistota A) se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 2,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na objem V, kde V je maximální doporučená dávka v mililitrech.

Porovnávací roztok (c). 1,0 mg 2-fluor-2-deoxy-D-mannosy R se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 20,0 ml. Smíchá se 0,5 ml tohoto roztoku s 0,5 ml porovnávacího roztoku (a).

Kolona:

- rozměry: délka 0,25 m, vnitřní průměr 4,0 mm;
- stacionární fáze: anex pro chromatografii silně zásaditý R2 (10 µm);
- teplota: 25 °C.

Mobilní fáze. Roztok hydroxidu sodného R (4 g/l) ve vodě prosté oxidu uhličitého R, během chromatografie se chrání před atmosférickým vzduchem.

Průtoková rychlost. 1 ml/min.

Detekce. Detektor vhodný pro cukry v požadovaném koncentračním rozsahu, jako je pulzní ampérometrický detektor a detektor radioaktivity zapojené do série.

Nástřik. 20 µl.

Doba záznamu. Dvojnásobek retenčního času 2-fluor-2-deoxy-D-glukosy.

Relativní retence vztažená k 2-fluor-2-deoxy-D-glukose (retenční čas asi 12 min).

2-Fluor-2-deoxy-D-mannosa asi 0,9; nečistota A asi 1,1.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (c) za použití detektoru pro cukry:

- *rozlišení*: nejméně 1,5 mezi píkem 2-fluor-2-deoxy-D-mannosy a píkem 2-fluor-2-deoxy-D-glukosy;
- *poměr signálu k šumu*: nejméně 10 pro pík 2-fluor-2-deoxy-D-glukosy.

Limity, chromatogram získaný za použití detektoru pro cukry:

- *2-fluor-2-deoxy-D-glukosa*: nejvýše plocha odpovídajícího píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (0,5 mg/V);
- *nečistota A*: nejvýše plocha odpovídajícího píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (b) (0,5 mg/V).

Nečistota B. Kapková zkouška.

Zkoušený roztok. Smíchá se 100 µl zkoušeného přípravku se 400 µl vody R.

Porovnávací roztok (a). Voda R.

Porovnávací roztok (b). 11,0 mg *aminopolyetheru R* (nečistota B) se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 25,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na objem *V*, kde *V* je maximální doporučená dávka v mililitrech.

Stacionární fáze. Deska s vrstvou silikagelu pro aminopolyetherovou zkoušku pro TLC R.

Nanášení. 2,5 µl; postupně se nanese 2,5 µl zkoušeného roztoku a potom na stejné místo 2,5 µl porovnávacího roztoku (b).

Detekce. Skvrny se vizuálně porovnají 1 min po nanesení.

Test způsobilosti:

- skvrna odpovídající postupnému nanesení zkoušeného roztoku a porovnávacího roztoku (b) přibližně odpovídá vzhledem skvrně porovnávacího roztoku (b), která je charakteristická řadou soustředných kruhů; tmavší nejvnitřnější kruh (s intenzitou úměrnou koncentraci nečistoty B) může být obklopen modročerným kruhem, za nímž následuje světlejší kruh s vnějším tmavým okrajem;
- skvrna porovnávacího roztoku (a) má difuznější vnitřní kruh, který je hnědorůžový, a mezi ním a následující světlejší zónou není přesně vymezené rozhraní;
- skvrna porovnávacího roztoku (b) je zřetelně odlišná od skvrny porovnávacího roztoku (a).

Limit:

- centrální část skvrny zkoušeného roztoku je méně intenzivní než u skvrny porovnávacího roztoku (b) (2,2 mg/V).

Nečistota C. Kapalinová chromatografie (2.2.29).

Zkoušený roztok. Zkoušený přípravek.

Porovnávací roztok (a). 0,170 g *tetrabutylamonium-hydroxidu R* se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 20,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na objem *V*, kde *V* je maximální doporučená dávka v mililitrech.

Porovnávací roztok (b). 80,0 mg *tetrabutylamonium-hydroxidu R* se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 10,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na 25,0 ml.

Kolona:

- *rozměry*: délka 0,10 m, vnitřní průměr 4,6 mm;
- *stacionární fáze*: silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný se stíněnými silanolovými skupinami R (3 µm).

Mobilní fáze. Směs objemových dílů roztoku *kyseliny toluensulfonové R* (0,95 g/l) a *acetonitrilu R* (25 + 75).

Průtoková rychlost. 0,6 ml/min.

Detekce. Spektrofotometrický detektor, 254 nm.

Nástřik. 20 μl .

Doba záznamu. Dvojnásobek retenčního času nečistoty C.

Retenční čas. Nečistota C asi 3,3 min.

Test způsobilosti, porovnávací roztok (b):

– *poměr signálu k šumu:* nejméně 10 pro hlavní pik.

Limit:

– *nečistota C:* nejvýše plocha odpovídajícího píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a) (2,6 mg/ V).

Nečistota D. Nejvýše 0,02 mg/ V .

Absorpční spektrofotometrie v ultrafialové a viditelné oblasti (2.2.25).

Zkoušený roztok. Zkoušený přípravek.

Porovnávací roztok. 20,0 mg 4-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridinu R (nečistota D) se rozpustí ve vodě R a zředí se jí na 100,0 ml. 0,1 ml tohoto roztoku se zředí vodou R na objem V , kde V je maximální doporučená dávka v mililitrech.

Měří se absorbance zkoušeného a porovnávacího roztoku v absorpčním maximu při 263 nm.

Hodnocení. Absorbance zkoušeného roztoku není větší než absorbance porovnávacího roztoku.

Zbytková rozpouštědla. Jsou limitována podle zásad uvedených v obecné stati (5.4). Přípravek se může uvolnit pro použití před dokončením zkoušky.

Sterilita. Vyhovuje zkoušce na sterilitu uvedené v článku *Radiofarmaca* (0125). Přípravek se může uvolnit pro použití před dokončením zkoušky.

Bakteriální endotoxiny (2.6.14). Méně než 175/ V m. j./ml, kde V je maximální doporučená dávka v mililitrech. Přípravek se může uvolnit pro použití před dokončením zkoušky.

RADIONUKLIDOVÁ ČISTOTA

Přípravek se může uvolnit pro použití před dokončením zkoušky B.

Fluor-18. Nejméně 99,9 % celkové aktivity.

A. Spektrometrie záření gama.

Limit. Píky v gama spektru odpovídající fotonům s energií jinou než 0,511 MeV nebo 1,022 MeV představují nejvýše 0,1 % celkové aktivity.

B. Spektrometrie záření gama.

Stanoví se množství fluoru-18 a radionuklidových nečistot s poločasem přeměny delším než 2 h. Pro detekci a kvantifikaci nečistot se zkoušený přípravek ponechá nejméně 24 h, aby aktivita fluoru-18 poklesla na hodnotu umožňující detekci nečistot.

Hodnocení. Celková aktivita radionuklidových nečistot je nejvýše 0,1 %.

RADIOCHEMICKÁ ČISTOTA

A. Kapalinová chromatografie (2.2.29) popsaná ve zkoušce 2-Fluor-2-deoxy-D-glukosa a nečistota A. Je-li třeba, zkoušený roztok se zředí vodou R na koncentraci aktivity odpovídající citlivosti detektoru radioaktivity.

Nástřik. Zkoušený roztok a porovnávací roztoky (a) a (c).

Relativní retence vztažená k 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukose (retenční čas asi 12 min):
2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosa asi 0,9. Částečně nebo úplně acetylované deriváty obou složek se hydrolyzují za chromatografických podmínek, a proto se eluují jako 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosa a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosa.

Určí se poloha píků 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy za použití chromatogramů získaných za použití detektoru pro cukry a chromatogramů porovnávacích roztoků (a) a (c).

Limity:

- *fluor-18 ve formě 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy:* nejméně 95 % celkové aktivity fluoru-18;
- *2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosa:* nejvýše 10 % celkové aktivity 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy.

B. Tenkovrstvá chromatografie (2.2.27).

Zkoušený roztok. Zkoušený přípravek.

Porovnávací roztok. 30 mg 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosy R a 20 mg glukosy R se rozpustí mírným zahřátím v 1 ml vody R.

Stacionární fáze. Deska s vrstvou silikagelu pro TLC R.

Mobilní fáze. Směs objemových dílů vody R a acetonitrilu R (5 + 95).

Nanášení. Asi 5 µl.

Vyvíjení. Po dráze 8 cm.

Sušení. Na vzduchu, 15 min.

Detekce. Vhodným detektorem se stanoví rozdělení aktivity, potom se deska ponoří do roztoku kyseliny sírové R (75 g/l) v methanolu R a suší se v proudu horkého vzduchu nebo při 150 °C, dokud se na chromatogramu porovnávacího roztoku neobjeví tmavé skvrny.

Retardační faktory. [¹⁸F]fluorid asi 0; 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosa a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosa asi 0,45; částečně nebo úplně acetylované deriváty 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy asi 0,8 až 0,95.

Test způsobilosti, porovnávací roztok:

- na chromatogramu jsou dvě zřetelně oddělené skvrny.

Limity:

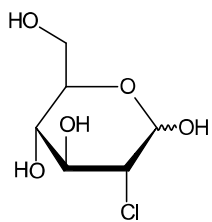
- *fluor-18 ve formě 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy:* nejméně 95 % celkové aktivity fluoru-18;
- *fluor-18 ve formě fluoridu a částečně nebo úplně acetylovaných derivátů 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-glukosy a 2-[¹⁸F]fluor-2-deoxy-D-mannosy:* nejvýše 5 % celkové aktivity fluoru-18.

STANOVENÍ AKTIVITY

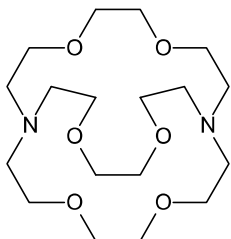
Aktivita se změří kalibrovaným přístrojem.

NEČISTOTY

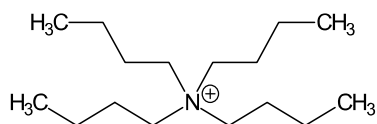
Specifikované nečistoty: A, B, C, D a E.



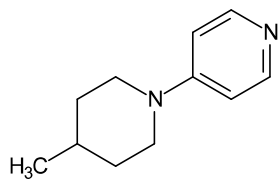
A. 2-chlor-2-deoxy-D-glukopyranosa (2-chlor-2-deoxy-D-glukosa),



B. 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyklo[8.8.8]hexakosan (aminopolyether),



C. *N,N,N*-tributylbutan-1-aminium (tetrabutylamonium),



D. 4-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin,

E. [^{18}F]fluorid.