

УДК 543.067

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ^{18}F -ФДГ И ^{11}C -МЕТ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Варшавская А.А., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С.

*ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: fedorova@ihb.spb.ru*

В качестве радиофармпрепаратов (РФП) для позитронной эмиссионной томографии используют биологически активные соединения, меченные короткоживущими радионуклидами с позитронным типом распада, среди которых широкое применение получили изотопы ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 мин). РФП могут быть допущены для инъекции человеку только после аналитического подтверждения параметров контроля качества, описанных в нормативной документации. Одним из таких параметров является анализ на остаточные органические растворители. В данной работе описана методика определения остаточного количества ацетонитрила и этанола методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектором. Для уверенности в правильности полученных данных методика должна быть валидирована, т.е. должны быть представлены доказательства того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач. Наша методика была валидирована в соответствии с требованиями Общей Фармакопейной Статьи «Валидация аналитических методик» и принадлежит к типу «Предел содержания». В настоящее время методика применяется в рутинном контроле качества РФП [^{18}F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы ([^{18}F]ФДГ) и L-[^{11}C -метил]метионина ([^{11}C]МЕТ) и характеризуется высокой линейностью ($R^2 > 0,99$) в аналитической области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила.

Ключевые слова: ПЭТ, радиофармпрепарат, контроль качества, ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -МЕТ, остаточные органические растворители

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема 122041500045-8.

A GAS CHROMATOGRAPHY TECHNIQUE FOR THE DETERMINATION OF RESIDUAL SOLVENTS IN RADIOPHARMACEUTICALS ^{18}F -FDG AND ^{11}C -MET

Varshavskaia A.A., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S.

*N.P. Bekhtereva Institute of the human brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg,
e-mail: fedorova@ihb.spb.ru*

Biologically active compounds labeled with short-lived radionuclides with positron decay type (^{18}F ($T_{1/2}$ 110 min), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 min)) are used as radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Radiopharmaceuticals can be approved for human injection only after analytical confirmation of quality control parameters described in the regulatory documentation. One such parameter is the analysis for residual organic solvents. This paper describes a method for the determination of acetonitrile and ethanol residues by gas-liquid chromatography with a flame ionization detector. To be sure of the reliability of the data obtained, the technique should be validated, i.e. evidence should be provided that the technique is suitable for the intended tasks. Our method has been validated in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeial Article "Validation of Analytical Methods" and belongs to the "Limit test for impurity" type. Now technique is used in routine quality control of [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG) and L-[^{11}C -methyl]methionine ([^{11}C]MET) and is characterized by high linearity ($R^2 > 0.99$) in the analytical range of 2–15 mg/ml for ethanol and 0.05–1 mg/ml for acetonitrile.

Keywords: PET, radiopharmaceutical, quality control, ^{18}F -FDG, ^{11}C -MET, residual solvents

The work was carried out within the framework of the State task of the Ministry of Education and Science, topic 122041500045-8.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – информативный метод медицинской визуализации, входящий в группу методов ядерной медицины (радионуклидной диагностики). Использование ПЭТ дает огромные возможности для *in vivo* диагностики онкологических заболеваний – стадирования и уточнения размеров опухоли, выявления рецидивов и метастазов после проведенного лечения, областей некроза,

планирования и оценки эффективности противоопухолевой терапии [1]. В качестве радиофармпрепаратов (РФП) в ПЭТ используют биологически активные соединения, меченные короткоживущими радионуклидами с позитронным типом распада, среди которых широкое применение получили изотопы ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 мин). [2]. В настоящее время подавляющее большинство исследований мето-

дом ПЭТ проводят с использованием 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F ФДГ), которая является фторированным аналогом D-глюкозы, меченной изотопом фтора-18 [3]. В организме человека ^{18}F ФДГ фосфорилируется подобно глюкозе, однако, в отличие от нее, не участвует в последующих стадиях метаболизма и накапливается в клетке. Эта особенность поведения фторированного аналога, а также удобный для проведения ПЭТ исследований период полураспада входящего в его состав радиоактивного изотопа позволяют получать уникальную информацию о региональной скорости потребления глюкозы в нормальной и патологически измененной ткани [4]. Предложенный в 1977 году в Брукхевенской национальной лаборатории данный радиотрейсер до сих пор остается абсолютным рекордсменом по числу проведенных с его участием ПЭТ исследований.

Ограничением ПЭТ-диагностики с помощью ФДГ является повышенное накопление препарата серым веществом мозга, что не дает возможности применения этого РФП для диагностики церебральных опухолей. Для этой цели наибольшее применение получил меченый аналог аминокислоты L- ^{11}C -метилметионин (^{11}C МЕТ), его накопление в клетках опухоли обусловлено увеличением концентрации транспортеров LAT1. Перерождение нормальной клетки в раковую сопровождается интенсификацией потребления аминокислот для синтеза белков, деления и получения энергии. У раковых клеток гиперэкспрессированы белки, ответственные за активный транспорт аминокислот. Поэтому меченые аминокислоты и их аналоги являются важным инструментом визуализации в онкологии [3]. В ИМЧ РАН накоплен более чем 30-летний опыт применения ^{18}F ФДГ и ^{11}C МЕТ. Для эффективного использования вышеуказанных РФП были разработаны автоматизированные методы синтеза и контроля качества [5–7].

Радиофармпрепараты могут быть допущены для инъекции человеку только после аналитического подтверждения параметров контроля качества, описанных в нормативной документации. Одним из таких параметров является анализ на остаточные органические растворители (ООР). Контролю на содержание органических растворителей подлежат лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители или они могут образоваться в процессе производства [8]. Как правило, в фармацевтической промышленности для количественного определения ООР используется метод газовой хромато-

графии с пламенно-ионизационным детектором с применением предварительных методик концентрирования летучих примесей (GC head space analysis) или прямого анализа препарата [9–11]. В некоторых случаях подобрать единый метод анализа всех примесей сразу крайне сложно, поскольку концентрации могут отличаться в сотни и тысячи раз. К примеру, содержание этанола как добавки, необходимой для растворения липофильных РФП, может достигать 12% [11]. Для уверенности в правильности полученных данных метод анализа должен быть валидирован [9–11]. Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач [12]. Целью данной работы являются разработка и валидация методики определения ООР ацетонитрила и этанола в радиофармпрепаратах ^{18}F ФДГ и ^{11}C МЕТ, синтезированных в ИМЧ РАН.

Материалы и методы исследования

Безводный бескислотный ацетонитрил (max 10 ppm H₂O) был приобретен в компании «Криохим», Санкт-Петербург. Этиловый спирт (95%) имел квалификацию «Этанол медицинский», производитель ООО «РОСБИО», Санкт-Петербург. Вода, использованная для приготовления стандартных растворов, была очищена на установке Milli-Q Simplicity, Millipore, до удельного сопротивления 18×10^6 Ом \times см. Стандартные растворы для калибровки были приготовлены путем разбавления точной навески растворителей водой Milli-Q в мерных колбах.

Таблица 1

Параметры систем хроматографа для методик анализа этанола и ацетонитрила

Параметры	Методика	
	Этанол	Ацетонитрил
Гелий, мл/мин	25 мл/мин	25 мл/мин
Водород, мл/мин	25 мл/мин	25 мл/мин
Воздух, мл/мин	250 мл/мин	250 мл/мин
T°С колонки	180 °С	200 °С
T°С инжектора	200 °С	200 °С
T° Детектора (ПВД)	200 °С	200 °С
Время удерживания	5,08 мин	11,84 мин

Анализ выполняли на газовом хроматографе марки «Хроматек-Кристалл 5000», оснащенном ионизационно-пламенным де-

тектором (ПИД) и автосамплером ДАЖ-2М, с использованием встроенных программ «Хроматэк Аналитик 3». Применялись газы высокой чистоты: гелий (99,999%) и водород (водородный генератор входит в комплектацию хроматографа). Сжатый воздух подавался промышленным компрессором Atlas Corso, установленным в ИМЧ РАН. Использовалась колонка Porapak QS 80/100, длиной 2 м, диаметром 3 мм (Scientific, США). Объем анализируемой пробы составлял 1 мкл. Параметры двух хроматографических методик приведены в таблице 1.

В качестве стандартных образцов использовали свежеприготовленные водные растворы этанола 8 мг/мл и ацетонитрила 0,3 мг/мл. Для определения параметра линейности использовали пять растворов разной концентрации в области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила, по три введения на каждую точку.

Синтез [¹⁸F]ФДГ

[¹⁸F]Фторид получают ядерной реакцией ¹⁸O(p,n)¹⁸F при облучении [¹⁸O]H₂O (97% обогащения, Глобальные Научные Технологии, Сосновый Бор, Россия) в серебряной водной мишени (1,4 мл) циклотрона PETtrace 4 с энергией протонов 16.4 MeV (GE Healthcare, Швеция). По окончании облучения облученная [¹⁸O]H₂O, содержащая [¹⁸F]фторид, доставляется током гелия из мишени в модуль синтеза [¹⁸F]ФДГ. Полученный радионуклид стабилизируется в химической форме ¹⁸F-фторид-иона, который выделяют из облученной воды сорбцией на анионообменной смоле с последующим

элюированием раствором, содержащим комплекс криптана K2.2.2 с и карбоната калия в смеси CH₃CN/H₂O 96/4, согласно ранее разработанной методике [6]. После удаления растворителей в токе азота при 130°C радионуклид в составе активированного комплекса [K 2.2.2]K⁺¹⁸F⁻ используют в реакции нуклеофильного радиофторирования. На этой стадии задействуют 10–12 мг предшественника 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-маннопиранозы и безводный ацетонитрил в качестве растворителя. На второй стадии (гидролиз и снятие защитных групп) используют 0,3 М NaOH (рис. 1). Детали синтеза приводятся в работе [6].

Синтез [¹¹C]МЕТ

Процесс производства изотопа ¹¹C происходит по ядерной реакции ¹⁴N(p, α)¹¹C при облучении протонами газовой смеси 99,5% азота и 0,5% кислорода в мишени циклотрона, при этом углерод-11 стабилизируется в форме ¹¹CO₂. Методика получения [¹¹C]МЕТ основывается на реакции S-¹¹C-метилирования с помощью [¹¹C]CH₃I. Последний получали так называемым мокрым методом, основанным на реакции восстановления [¹¹C]CO₂ литий алюминий гидридом (LiAlH₄) с последующей конверсией образовавшегося промежуточного продукта [¹¹C]CH₃OLi в [¹¹C]CH₃OH и далее в [¹¹C]CH₃I при нагревании с HI (57% водный раствор). В качестве субстрата для S-¹¹C-метилирования выступает L-гомоцистентиолактон, который в щелочной среде образует L-гомоцистеин, схема синтеза представлена на рисунке 2.

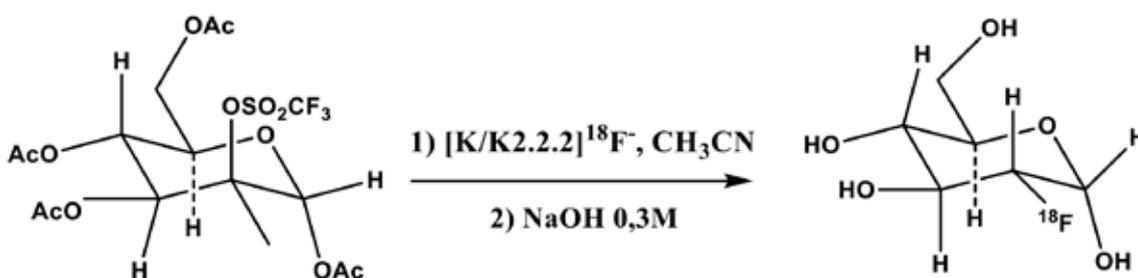


Рис. 1. Схема синтеза [¹⁸F]ФДГ

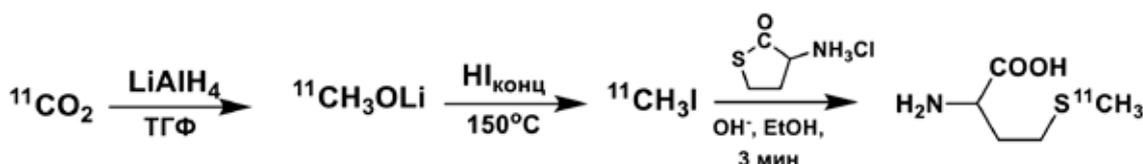


Рис. 2. Схема синтеза [¹¹C]МЕТ

Процесс S-¹¹C-метилирования происходит в режиме *online* на одноразовом картридже tC18 путем пропускания летучего [¹¹C]CH₃I. На картридж предварительно наносится водный раствор L-гомоцистентиолактона и водно-этанольный раствор NaOH. По завершении реакции S-¹¹C-метилирования полученный [¹¹C]МЕТ смывают с картриджа водным раствором фосфата натрия. Синтез [¹¹C]МЕТ подробно описан в работе [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Остаточные органические растворители (ООР) – легко летучие органические вещества, используемые при производстве РФП. При разработке синтеза выбор подходящего растворителя обусловлен такими характеристиками, как малая токсичность, хорошая растворимость реагентов в нем, а также возможность его максимального удаления после реакции для обеспечения чистоты конечного продукта. Содержание ООР в РФП является критическим параметром, требующим контроля и соответствия требованиям государственной фармакопей РФ.

В общей фармакопейной статье «Остаточные органические растворители» [8] выделено три класса органических растворителей, допустимых к использованию в производстве лекарственных средств. Предельно допустимое содержание ООР определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Ацетонитрил относится ко 2-му классу (негенотоксичные растворители), этанол – к 3-му классу (растворители с низкой токсичностью). Параметры растворителей представлены в таблице 2.

Ацетонитрил применяется в синтезе [¹⁸F]ФДГ на первой стадии, как растворитель при проведении нуклеофильного [¹⁸F]фторирования, после чего упаривается до минимально возможного количества перед проведением второй стадии – гидролиза. При разработке синтеза в ИМЧ РАН было доказано, что автоматизированная технология позволяет уменьшить содержание ацетонитрила в конечном продукте до значений ниже, чем указано в Фармакопее. Нормативная доку-

ментация ИМЧ РАН на РФП [¹⁸F]ФДГ устанавливает более строгий предел относительно нормативов Фармакопей (табл. 2), а именно 300 ppm (мг/л), или 0,3 мг/мл.

Этанол имеет двойное применение в синтезе [¹¹C]МЕТ: во-первых, как органический растворитель, который необходим для улавливания [¹¹C]CH₃I на картридже tC18; во-вторых, при кондиционировании одноразовых картриджей для финальной очистки конечного продукта и линии фасовки. При разработке синтеза было определено предельно допустимое содержание этанола в [¹¹C]МЕТ – 8 мг/мл, или 0,8%. Согласно ОФС (табл. 2), для растворителей 3-го класса регламентирована процентная концентрация – 0,5% от общего объема вводимого препарата, если же их содержание может превышать 0,5%, то требуются подтвержденная идентификация и количественное определение. Поэтому в нормативную документацию ИМЧ РАН на РФП [¹¹C]МЕТ был внесен параметр «содержание этанола» с допустимым пределом не более 8 мг/мл.

Предложенные авторами методики определения ацетонитрила и этанола были валидированы в соответствии с требованиями ОФС [12]. ОФС определяет необходимость оценки аналитических характеристик в зависимости от задачи исследования, как описывается в таблице 3.

Для определения ООР в РФП применяется методика «Предел содержания», поскольку в нормативную документацию внесено предельное значение 0,3 мг/мл для ацетонитрила в [¹⁸F]ФДГ и 8 мг/мл для этанола в [¹¹C]МЕТ. В этом случае необходимо подтверждение следующих характеристик: специфичность, предел обнаружения, правильность (при необходимости) и устойчивость (при необходимости).

Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов. Доказательство специфичности валидируемой методики основывается на рассмотрении данных анализа модельных смесей известного состава [12, с. 3].

Таблица 2

Предельное содержание ООР согласно [8]

Растворитель	Класс токсичности	Темп. кипения (°C)	Предельное содержание, мг/сутки	Предельное содержание, ppm
Ацетонитрил	2	82	4,1	410
Этанол	3	78	50*	5000*

Примечание: *при превышении значения требуются идентификация и количественное определение.

Таблица 3

Характеристики методик, определяемые при валидации [12, с. 2]

Характеристика	Типы методик				
	Подлинность	Посторонние примеси		Количественное определение	
		Количеств. методики	Предел содержания	основного действующего вещества, нормир. компонентов	действующего вещества в тесте «Растворение»
Специфичность**)	Да	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Предел количеств. определения	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Аналит. область	Нет	Да	Нет	Да	Да
Линейность	Нет	Да	Нет	Да	Да
Правильность	Нет	Да	*	Да	Да
Прецизионность: – повторяемость (сходимость)	Нет	Да	Нет	Да	Да
– промежуточная (внутрилаборат.) прецизионность	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Устойчивость	Нет	*	*	*	*

Примечание: * может определяться при необходимости; ** отсутствие специфичности одной аналитической методики может быть компенсировано использованием другой аналитической методики

Сопутствующими компонентами являются: в случае [¹⁸F]ФДГ – раствор хлорида натрия, для [¹¹C]МЕТ – раствор фосфата натрия. При разработке методики было показано, что площади пиков и времена удерживания ООР не зависят от того, растворяют ли стандарты в воде или в изотонических растворах, т.е. методика является специфичной.

Предел обнаружения – это наименьшее количество (концентрация) определяемого вещества, которое может быть обнаружено (или приближенно оценено) с использованием валидируемой методики [12, с. 4]. ГЖХ с ионизационно-пламенным детектором – очень чувствительный метод. В нашем случае значения концентраций ООР достаточно высоки и минимум на два порядка превышают значения предела обнаружения. Для таких случаев в ОФС [12, с. 5] есть уточнение: «Если имеются данные о пригодности методики для надежного определения вещества в концентрациях, лежащих как выше, так и ниже нормы его содержания, установленной спецификацией, определять реальный предел обнаружения для такой методики не требуется». Поскольку для определения правильности (см. далее) авторами была доказана линейность методики (рис. 3),

это снимает задачу выяснения реального предела обнаружения.

Правильность. Методика признается правильной, если значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов [12, с. 9]. Это возможно оценить при рассмотрении результатов изучения линейности валидируемой методики, а именно насколько величина достоверной аппроксимации R² близка к единице.

Устойчивость (робастность) – мера способности методики сохранять рабочие характеристики при небольших, но неслучайных изменениях параметров [13]. При разработке методики была показана ее высокая устойчивость, поскольку методика почти полностью автоматизирована. Пробы подвергаются анализу без предварительной обработки (отсутствует возможность ошибки пробоподготовки), параметры хроматографического анализа задаются автоматически, введение проб осуществляется автосамплером.

Для определения параметра линейности применяли пять растворов следующих концентраций: для ацетонитрила – 0,05; 0,10; 0,32; 0,60 и 1,00 мг/мл, для этанола – 2,0; 6,0; 8,0; 10,0 и 15,0 мг/мл, три повторения на каждую точку.

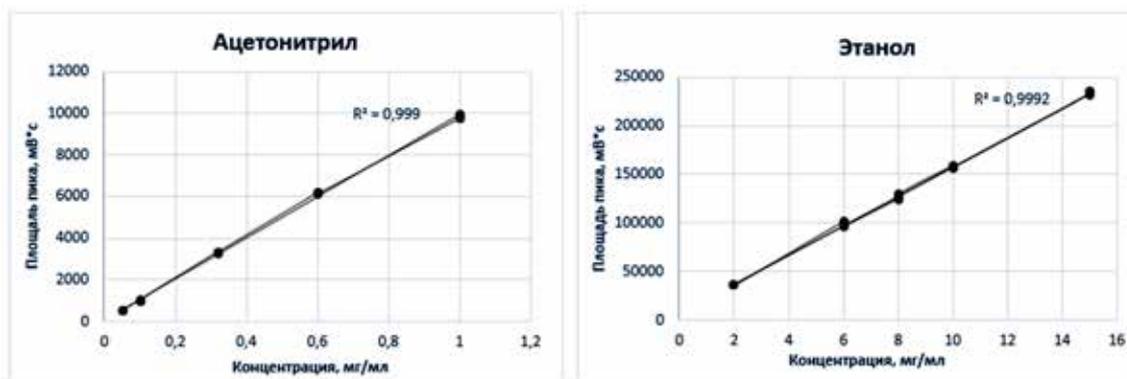


Рис. 3. Определение параметра линейности методики для ацетонитрила и этанола

Было показано, что методики являются линейными в обоих случаях, для ацетонитрила величина достоверной аппроксимации $R^2 = 0,999$, для этанола $R^2 = 0,992$ (рис. 3). Данное значение свидетельствует о соответствии параметру «Правильность» и высокой пригодности методики.

Методика применяется в рутинной работе на газовом хроматографе «Хроматек-Кристалл 5000» с автосамплером ДАЖ-2М. Встроенная программа «Хроматэк Аналитик 3» позволяет непрерывно проводить анализ серии образцов после выбора метода, оформления таблицы проб и их установки в автосамплер в последовательности, ранее прописанной в таблице. После подготовки и запуска анализ возможен в отсутствие оператора. Хроматограммы и отчеты по ним автоматически сохраняются в компьютере. Программно-аппаратный комплекс ГХ с автосамплером сокращает время анализа пробы, позволяет применять данный метод в автоматическом режиме в отсутствие оператора, что обеспечивает его скорость, точность, воспроизводимость и безопасность.

Свежеприготовленные стандарты ацетонитрила 0,3 мг/мл и этанола 8 мг/мл помещают в чистые флаконы, устанавливают в автосамплер и анализируют трижды, при этом отклонения площади пиков должны быть менее 5%. Затем в автосамплер устанавливают образцы для анализа и подвергают каждый образец тройной инъекции. Площади пика на хроматограммах вычисляются с помощью встроенного в программу электронного интегратора. По окончании записи хроматограммы концентрации ацетонитрила или этанола автоматически рассчитываются по методу сравнения площади пика в исследуемой пробе со стандартным раствором. Если концентрация исследуемого растворителя в препарате ниже предельно допустимой: 0,3 мг/мл для ацетонитрила

и 8 мг/мл для этанола, то исследуемый РФП соответствует требованиям качества по данному параметру.

Заключение

В данной работе была разработана методика определения ООР ацетонитрила и этанола методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектором. Методика валидирована в соответствии с требованиями Общей Фармакопейной Статьи и принадлежит к типу «Предел содержания». В нормативную документацию ИМЧ РАН внесено предельное значение 0,3 мг/мл для ацетонитрила для РФП [^{18}F]ФДГ и 8 мг/мл для этанола для [^{11}C]МЕТ. Методика обладает высокой линейностью ($R^2 > 0,99$) в аналитической области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила и успешно применяется в контроле качества РФП [^{18}F]ФДГ и [^{11}C]МЕТ.

Список литературы

- Lewis D.Y., Soloviev D., Brindle K.M. Imaging tumor metabolism using positron emission tomography // The Cancer Journal. 2015. Vol. 21 (2). P. 129-136. DOI: 10.1097/PPO.000000000000105.
- Wazynska M.A., Haverman L.Y.F., Windhorst A.D., Elsinga P., Vugts D.J. State of the art of radiochemistry for ^{11}C and ^{18}F PET tracers. In book: Reference Module in Biomedical Sciences. 2021. DOI:10.1016/B978-0-12-822960-6.00007-7.
- Бринкевич С.Д., Суконко О.Г., Чиж Г.В., Наумович А.С. Позитронно-эмиссионная томография. Ч. 1: Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 2. С. 129–137.
- Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины: учебное пособие для вузов. М.: Издательский дом МЭИ, 2014. 281 с.
- Гомзина Н.А., Кузнецова О.Ф. Получение L-метил- ^{11}C -метионина высокой энантиомерной чистоты путем O^{p} - ^{11}C -метилирования L-гомоцистеинтиолактона гидрохлорида // Биоорганическая химия. 2011. Т. 37, № 2. С. 216-222.
- Гомзина Н.А., Васильев Д.А., Красикова Р.Н. Оптимизация роботизированного синтеза 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид

D-глюкозы на основе щелочного гидролиза // Радиохимия. 2002. Т. 44. С. 366-372.

7. Федорова О.С., Кузнецова О.Ф., Демьянов А.С., Оболенцев В.Ю., Гомзина Н.А., Орловская В.В., Красикова Р.Н. Автоматизация процессов нуклеофильного радиофторирования на примере синтеза ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы для позитронной эмиссионной томографии // Медицинская физика. 2010. Т. 2. С. 61-72.

8. Остаточные органические растворители. Общая Фармакопейная Статья, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. ОФС.1.1.0008.15. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0008-15-ostatochnye-organicheskie-rastvoriteli/> (дата обращения: 15.05.2023).

9. Jozsai I., Vekei N., Bajnai D., Kertesz I., Trencsenyi G. A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2021. Vol. 207. P. 114425. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114425.

10. Dos Santos Costa C.L., Ramos D.P., da Silva J.B. Multivariate optimization and validation of a procedure to direct determine acetonitrile and ethanol in radiopharmaceuticals by GC-FID // Microchemical Journal. 2019. Vol. 147. P. 654-659. DOI: 10.1016/j.jksus.2021.101554.

11. Klok R.P., Windhorst A.D. Residual solvent analysis by gas chromatography in radiopharmaceutical formulations containing up to 12% ethanol. 2006 // Nuclear Medicine and Biology. 2006. Vol. 33. P. 935-938. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.07.003.

12. Валидация аналитических методик. Общая Фармакопейная Статья, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. ОФС.1.1.0012.15. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik/> (дата обращения: 15.05.2023).

13. Валидация аналитических методик (руководство ЕВРАХИМ): пер. с англ. 2-го изд. / Под ред. Г.Р. Нежиховского. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 312 с.