



Ю.Н. Швецова   
А.А. Ерина   
В.М. Шукин   
Н.Е. Кузьмина 

## Разработка и валидация методики определения элементных примесей в флуidezоксиглюкозе ( $^{18}\text{F}$ ) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шукин Виктор Михайлович; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Производители отечественных радиофармацевтических лекарственных препаратов обязаны в ходе разработки и валидации производственного процесса определять в своей продукции содержание примесей Pb, As, Fe, а также других элементов, вносящих максимальный вклад в контаминацию препарата. На стадии предварительного мониторинга установлено, что такими элементами в препарате «Флуidezоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ )» являются Al, Cu, Zn.

**ЦЕЛЬ.** Разработка и валидация методики определения содержания элементов Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуidezоксиглюкозе ( $^{18}\text{F}$ ) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Разработку методики проводили на модельной смеси, имитирующей состав флуidezоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ ). Для валидации использовали образец препарата с минимальным содержанием анализируемых примесей, к которому добавляли варьируемые количества стандартных растворов определяемых элементов. Содержание элементов определяли на масс-спектрометре Agilent 7900. Фиксировали интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.):  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{As}$ ,  $^{208}\text{Pb}$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что органическая матрица не оказывает существенного влияния на результат элементного анализа. NaCl из-за матричного эффекта понижает открываемость элементов Al, Cu, Pb, Zn до уровня ниже 70%. При разбавлении модельной смеси в 10 раз открываемость анализируемых элементов составляет 90–101%. Коэффициенты корреляции линейных зависимостей «концентрация элемента – интенсивность сигнала» выше 0,99. Значения относительного стандартного отклонения (RSD) при оценке прецизионности не превышают 10%.

**ВЫВОДЫ.** Разработана методика определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуidezоксиглюкозе ( $^{18}\text{F}$ ) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, учитывающая на стадии пробоподготовки влияние компонентов матрицы на количественную оценку целевых элементов. Валидационные характеристики методики соответствуют фармакопейным требованиям.

**Ключевые слова:** радиофармацевтические лекарственные препараты; флуidezоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ ); элементные примеси; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; валидация

**Для цитирования:** Швецова Ю.Н., Ерина А.А., Шукин В.М., Кузьмина Н.Е. Разработка и валидация методики определения элементных примесей в флуidezоксиглюкозе ( $^{18}\text{F}$ ) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):444–450. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Н.Е. Кузьмина является членом редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Yulia N. Shvetsova   
 Alina A. Erina   
 Viktor M. Shchukin   
 Natalia E. Kuz'mina 

## Elemental Impurity Detection Technique in Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Development and Validation

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Viktor M. Shchukin; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** When developing and validating manufacturing of a product, Russian radiopharmaceutical manufacturers are required to detect ubiquitous impurities (Pb, As, Fe as well as other elements) causing contamination. At the stage of preliminary monitoring, Al, Cu, and Zn were found to most often contribute to fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) elemental contamination.

**AIM.** This study aimed to develop and validate a technique detecting Al, As, Cu, Fe, Pb, and Zn in fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

**MATERIALS AND METHODS.** The technique was developed on a model mixture simulating fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ). A sample with minimum analysed impurities was used for validation; then varying amounts of standard analyte solutions were added. The content was determined using Agilent 7900 mass spectrometer. Signal intensities of the following isotopes (a.u.m.) were recorded:  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{As}$ , and  $^{208}\text{Pb}$ .

**RESULTS.** The organic matrix was found to insignificantly affect elemental analysis. Due to matrix effect, NaCl reduced spike recovery of Al, Cu, Pb, and Zn to the level below 70%. When diluting model mixture tenfold, spike recovery of the analytes reached 90–101%. Correlation coefficients of element concentration – signal intensity linear dependences for the analytes exceeded 0.99. When estimating precision, RSD values did not exceed 10%.

**CONCLUSIONS.** A technique has been developed detecting Al, As, Cu, Fe, Pb, and Zn in fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) using ICP-MS. This technique considers influence of matrix components on quantification of target elements when preparing samples. Validation parameters of the technique comply with pharmacopoeial requirements.

**Keywords:** radiopharmaceuticals; fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ); elemental impurities; inductively coupled plasma mass spectrometry; validation

**For citation:** Shvetsova Yu.N., Erina A.A., Shchukin V.M., Kuz'mina N.E. Elemental impurity detection technique in fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) using inductively coupled plasma mass spectrometry: development and validation. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):444–450. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450>

**Funding.** The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

**Disclosure.** Natalia E. Kuz'mina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в области лечения и диагностики онкозаболеваний все более востребованным является метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), который позволяет получать комплексную анатомическую и функциональную визуализацию, отражающую метаболическую активность опухолевого процесса [1]. В методе ПЭТ в качестве радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) чаще всего

используется флуidezоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ ) ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) [2, 3]. Причина эффективности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – высокий уровень ее накопления в патологических очагах, в первую очередь злокачественных опухолях и метастазах. Так, чувствительность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с подозрением на злокачественное образование составляет 83–89%, а специфичность – 74–80% [4]. Данное лекарственное средство также позволяет оценить эффект от проведенного лечения, так как

при эффективном лечении степень накопления препарата в опухолях снижается, а при неэффективности – не изменяется или возрастает [2].

Одним из показателей качества  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является уровень ее контаминации элементными примесями. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) производители РФЛП обязаны в ходе разработки и валидации производственного процесса определять в своей продукции содержание примесей Pb, Fe, As, а также других элементов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и (или) радионуклидных генераторах, в исходных реагентах (нерадиоактивном сырье)<sup>1</sup>. Ранее нами было установлено, что для  $^{18}\text{F}$ -ФДГ отечественного производства такими элементами являются Al, Zn, Cu [5]. Уровень их содержания в отечественной продукции значительно выше, чем в импортных аналогах независимо от схемы технологического процесса [6–8]. В связи с этим актуальна разработка надежной методики определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в готовой продукции, позволяющую производителям  $^{18}\text{F}$ -ФДГ провести валидацию технологического процесса.

Наиболее перспективным методом элементного анализа в лекарственных препаратах является метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), который характеризуется максимальными экспрессностью, линейностью и чувствительностью среди спектральных методов<sup>2</sup>.

Цель работы – разработка и валидация методики определения содержания элементов Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в флуорезоксиглюкозе ( $^{18}\text{F}$ ) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработку методики проводили на модельной смеси, имитирующей состав  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и содержащей воду для инъекций, 0,2 мг/мл D(+)-глюкозы (аналог действующего вещества), 9 мг/мл натрия хлорида (вспомогательное вещество), 0,2 мг/мл криптофикса 2.2.2 (является нормируемой примесью в  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). К модельной смеси добавляли анализируемые элементы в количестве, соответствующем суточным предельно

допустимым концентрациям при парентеральном введении препарата (PDC) (0,5 мг/л для Pb, 1,5 мг/л для As, 30 мг/л для Cu)<sup>3</sup>. Для элементов с неустановленными значениями PDC руководствовались составом эталонных растворов, рекомендованных ГФ СССР XI изд. для определения элементных примесей в РФЛП<sup>4</sup>, и результатами предварительного мониторинга элементного состава  $^{18}\text{F}$ -ФДГ отечественного производства [5] (3,5 мг/л для Fe, 4,0 мг/л для Al, 6,0 мг/л для Zn). Кроме того, такие же количества элементов добавляли к 3%  $\text{HNO}_3$ , к раствору 0,2 мг/мл D(+)-глюкозы в деионизованной воде и к раствору 9 мг/мл натрия хлорида в деионизованной воде.

Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд.<sup>5</sup> по следующим характеристикам: аналитическая область методики (диапазон применения), линейность, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность и специфичность. Пределы количественного определения (ПКО) для анализируемых элементов были определены ранее на стадии мониторинга содержания элементных примесей в РФЛП [5]. Для приготовления валидационных образцов использовали реальный образец  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с минимальным содержанием анализируемых примесей (бланк), к которому добавляли варьируемые количества стандартных растворов определяемых элементов.

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: одноэлементные стандартные образцы с аттестованным значением 1000 мг/дм<sup>3</sup> (CO1000) алюминия (кат. № CGALCL1-125ML), меди (кат. № CGCU1-125ML), мышьяка (кат. № CGAS1-125ML) (все – Inorganic Ventures), железа (кат. № 850040), свинца (кат. № 859630) (оба – Central Drug House (p) Ltd.), цинка (кат. № 1.70369, Sigma-Aldrich), D(+)-глюкоза (pharma grade, 99,2%, кат. № V900392, Sigma-Aldrich), натрия хлорид (кат. № 7647-14-5, pharma grade, 100%, neoFroxx), криптофикс 2.2.2 (кат. № 8.10647, for synthesis, 99%, Merck) концентрированная азотная кислота (кат. № 6001091, tracemental grade, 69%, Fisher Chemical), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q–Integral 3 (Millipore), аргон высокой чистоты (марка «5,5», 99,9995%, ООО «НИИ КМ»).

<sup>1</sup> ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>2</sup> ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Определение примесей элементов в радиофармацевтических препаратах. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. М.: Медицина, 1987.

<sup>5</sup> ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Содержание анализируемых элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900, фиксируя интенсивность сигналов следующих изотопов (а.е.м.):  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{57}\text{Fe}$ ,  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{As}$ ,  $^{208}\text{Pb}$ . Параметры эксперимента: мощность плазмы – 1500 Вт; поток плазменного газа (аргон) – 15,0 л/мин, поток газа-носителя (аргон) – 1,05 л/мин, поток вспомогательного газа (аргон) – 0,9 л/мин, температура распылительной камеры Скотта – 2 °С, скорость подачи образца – 0,1 об./с. Для расчета концентраций элементов применяли метод калибровочной кривой. При построении калибровочного графика использовали 6 калибровочных растворов с концентрациями 30, 50, 100, 120, 130, 150% от номинальных значений содержания элементных примесей, добавляемых в анализируемые смеси. В качестве растворителя использовали либо 3%  $\text{HNO}_3$  (при элементном анализе модельной смеси на основе 3%  $\text{HNO}_3$ ), либо деионизованную воду (при элементном анализе модельных смесей на основе отдельных компонентов матрицы препарата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб. Статистическая обработка результатов (включая приведение табличных значений критериев Фишера и Стьюдента) была произведена в программе Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Разработка методики.** При разработке методики руководствовались методическими указаниями по определению элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом ИСП-МС<sup>6</sup>. Выбор изотопов проводили в соответствии с таблицей распространенных полиатомных наложений<sup>7</sup>. Основной акцент сделан на изучение влияния органических и неорганических компонентов матрицы  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на точность определения элементных примесей в модельных смесях. Известно, что изотоп  $^{12}\text{C}$  органической матрицы способен образовывать различные полиатомные ионы и вызывать спектральные наложения с изотопами других элементов [9]. Присутствие в составе

$^{18}\text{F}$ -ФДГ  $\text{NaCl}$  также способно привести к полиатомным наложениям [10, 11]. Кроме того,  $\text{NaCl}$  в большом количестве изменяет ионизацию плазмы, что влияет на количественную оценку целевых аналитов [12], в частности меди [13].

Изучено влияние концентрации моносахарида и соли на открываемость анализируемых элементов (значения отношения «найденно : внесено»  $Z_i$ ). Для этого испытуемые растворы 3%  $\text{HNO}_3$  (А), D(+)-глюкозы (В),  $\text{NaCl}$  (С) и модельной смеси (D), содержащие номинальные количества определяемых элементов, разбавляли в 10 и 20 раз. Открываемость элементов в растворах А и В сопоставима (табл. 1 «Открываемость элементов в испытуемых растворах», опубликована на сайте журнала<sup>8</sup>), следовательно, органическая матрица в том количестве, в котором она присутствует в  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, не оказывает существенного влияния на результат элементного анализа. В растворах С и D открываемость  $\text{Al}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Pb}$ ,  $\text{Zn}$  ниже 70%, что не соответствует фармакопейным требованиям к данному показателю для элементных примесей лекарственных средств, определяемых методом ИСП-МС (80–120%)<sup>9</sup>. При разбавлении испытуемых растворов в 10 раз раскрываемость всех анализируемых элементов становится удовлетворительной, при дальнейшем разбавлении определяемое содержание  $\text{Fe}$  становится ниже ПКО.

Полученные данные свидетельствуют о том, что  $\text{NaCl}$  из-за матричного эффекта значительно искажает результат элементного анализа  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Следовательно, определять содержание элементных примесей в данном препарате без его предварительного разбавления некорректно. Разбавления в 10 раз достаточно, чтобы достичь открываемости анализируемых элементов, превышающей 90%. Таким образом, пробоподготовка в рамках разработанной методики сводится к десятикратному разбавлению испытуемых образцов деионизованной водой.

**Валидация методики.** Аналитическую область (диапазон применения) методики количественного определения, как правило, устанавливают исходя из нормируемых значений измеряемых показателей<sup>10</sup> (50–150% от значения рабочей

<sup>6</sup> МУК 4.1.1483-03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

<sup>7</sup> Там же.

<sup>8</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

<sup>9</sup> ОФС.1.2.1.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>10</sup> Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

концентрации)<sup>11</sup>. Так как нормы содержания элементных примесей в  $^{18}\text{F}$ -ФДГ отсутствуют, мы руководствовались рекомендациями ГФ СССР XI изд. по определению элементных примесей в РФЛП и выбрали в качестве аналитической области диапазоны содержания анализируемых элементов в эталонных растворах: 1–20 мг/л для Al, As, Zn; 0,05–1 мг/л для Cu; 0,25–5,0 мг/л для Pb. Исключение сделано для Fe, так как его минимальная концентрация в эталонном растворе с учетом 10-кратного разбавления (25 мкг/л) ниже установленного значения ПКО для данного элемента (227,9 мкг/л). Для Fe аналитическая область методики установлена в диапазоне 2,5–5,0 мг/л. Следует отметить, что средние значения содержания элементных примесей, дающих максимальный вклад в контаминацию  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (4,5 мг/л для Al; 9,12 мг/л для Zn; 0,46 мг/л для Cu), хорошо согласуются с выбранными диапазонами применения валидируемой методики.

*Линейность* методики оценивали по результатам анализа пяти валидационных образцов. Изучали зависимость интенсивности сигналов от концентрации элемента, внесенного в валидационный образец (табл. 2, «Результаты оценки линейности валидируемой методики», опубликована на сайте журнала<sup>12</sup>; рис. 1).

В соответствии с фармакопейными требованиями<sup>13</sup> критериями приемлемости линейной

зависимости является коэффициент корреляции  $r \geq 0,99$  и отношение относительных стандартных отклонений для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня 0,5–2,0 (в нашем случае 1,2 для Al; 1,8 для As; 1,9 для Cu и Pb, 0,6 для Zn). Из приведенных в таблице 2 и на рисунке 1 данных следует, что валидируемая методика характеризуется приемлемой линейностью.

*Правильность* оценивали, проверяя открываемость на валидационных образцах, при этом использовали данные, полученные в ходе установления линейности (табл. 3 «Результаты оценки правильности валидируемой методики», опубликована на сайте журнала<sup>14</sup>). Валидируемая методика соответствует фармакопейным требованиям, предъявляемым к открываемости примесных соединений (80–120%)<sup>15</sup>, следовательно, характеризуется приемлемой правильностью.

*Прецизионность* оценивали на уровнях повторяемости и внутрिलाбораторной прецизионности (табл. 4 «Результаты оценки правильности валидируемой методики», табл. 5 «Статистические характеристики повторяемости и внутрिलाбораторной прецизионности валидируемой методики», опубликованы на сайте журнала<sup>16</sup>) по результатам определений содержания элементов для минимальных, средних и максимальных концентраций.

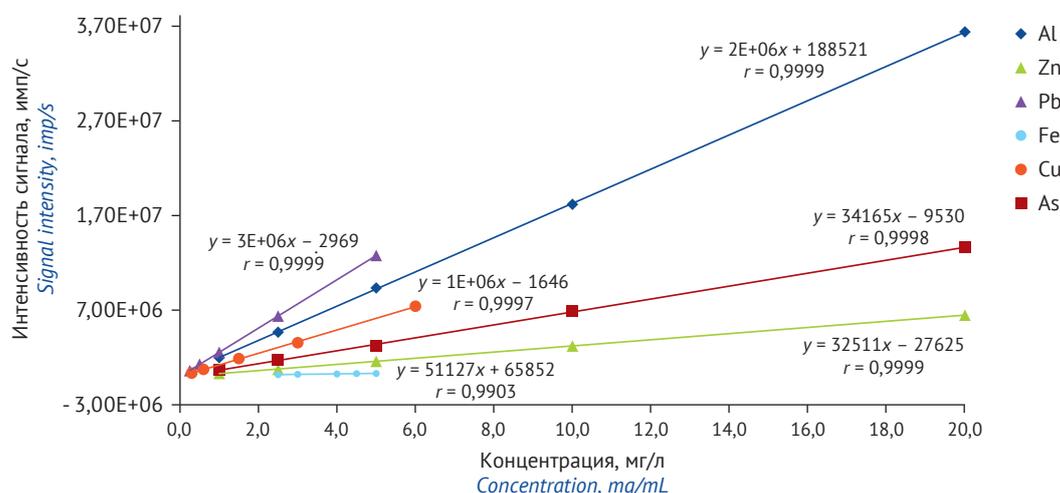


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 1.** Линейная зависимость интенсивности сигналов анализируемых элементов от их концентрации в валидационных образцах

**Fig. 1.** Linear function of signal intensity vs analyte concentration in the validation samples

<sup>11</sup> ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>12</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

<sup>13</sup> ОФС.1.2.1.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>14</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

<sup>15</sup> ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>16</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

В ГФ РФ XV изд. критерии приемлемости повторяемости при измерениях содержания элементных примесей методом ИСП-МС касаются только лекарственных растительных средств (значение относительного стандартного отклонения (*RSD*) измерения не должно превышать 10% (при диапазоне концентрации примесного элемента более 1 мг/кг) и 20% (при диапазоне концентрации элемента 0,01–1 мг/кг), а критерии приемлемости внутрилабораторной прецизионности вообще отсутствуют. Поэтому мы руководствовались критериями приемлемости прецизионности, применимыми ко всем элементным примесям:  $RSD \leq 20\%$  для повторяемости и  $RSD \leq 25\%$  для внутрилабораторной прецизионности. Кроме того, для оценки внутрилабораторной прецизионности валидируемой методики сравнили фактические значения статистических критериев Фишера и Стьюдента с их табличными значениями ( $F_{\text{табл}}$  и  $t_{\text{табл}}$ )<sup>17</sup>. Критерий Фишера использовали для оценки значимости различий между дисперсиями двух выборок значений  $Z_i$ , которые предварительно были проверены на нормальность. Критерий Стьюдента применили для сравнения средних значений между двумя выборками. Табличные значения критериев Фишера и Стьюдента представляют собой максимальные значения критериев под влиянием случайных факторов при текущих степенях свободы и при заданном уровне значимости (95%).

Как следует из таблицы 5<sup>18</sup>, фактические значения критериев Фишера и Стьюдента существенно ниже табличных значений. Следовательно, различия результатов измерения двух операторов статистически незначимы. Значения *RSD* на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности ниже 10%. Следовательно, валидируемая методика характеризуется приемлемой прецизионностью.

Методика позволяет однозначно оценивать каждый определяемый элемент в присутствии других элементных примесей и компонентов. Специфичность подтверждена соответствием требованию для правильности определения элементов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика определения содержания Al, As, Cu, Fe, Pb, Zn в РФЛП «Флуidezоксиэлюкоза (<sup>18</sup>F)» методом ИСП-МС, учитывающая на стадии пробоподготовки влияние компонентов матрицы на количественную оценку целевых элементов. Аналитические данные валидации методики показали удовлетворительные результаты по основным валидационным параметрам (специфичность, линейность, правильность, прецизионность на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности). Следовательно, методика может быть использована производителями данного РФЛП при валидации технологического процесса и, при необходимости, при проведении внутреннего контроля качества продукции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, et al. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. *Curr Oncol*. 2020;27(2):e123–45. <https://doi.org/10.3747/co.27.6147>
2. Долгушин МБ, Михайлов АИ, Гордеев СС. Роль ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирования колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы). *Онкологическая колопроктология* 2019;9(2):11–5. Dolgushin MB, Mikhaylov AI, Gordeev SS. The role of PET/CT with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review). *Colorectal Oncology*. 2019;9(2):11–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2019-9-2-11-15>
3. Vali R, Alessio A, Balza R, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med*. 2021;62(1):99–110. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254110>
4. Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. *Semin Nucl Med*. 2013;43(4):271–80. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.03.003>
5. Швецова ЮН, Ерина АА, Шукин ВМ и др. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержания элементных примесей в российских радиофармацевтических лекарственных препаратах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):434–43. Shvetsova YuN, Erina AA, Shchukin VM, et al. Detecting elemental impurities by inductively coupled plasma mass spectrometry in Russian radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):434–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-434-443>
6. Kilian K, Chabecki B, Kiec J, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in F-fluideoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014; 19(1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.001>
7. Kilian K, Pęgiel M, Pękal A, Pyrzyńska K. Distribution and separation of metallic and radionuclidic impurities in the production of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose. *J Radioanal Nucl Chem*. 2016; (307):1037–43. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
8. Tavares AT, Martins PDA, Fukumori NT, et al. Multielemental determination of trace elements in radiopharmaceuti-

<sup>17</sup> Отмахов ВИ, Бабенков ДЕ. Метрология количественного химического анализа (статистика малых выборок). Часть 1. Учебно-методическое пособие. Томск: Издательский дом Томского государственного университета; 2018.

<sup>18</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

- icals produced at the radiopharmacy center using ICP-OES technique. In: *International Nuclear Atlantic Conference (INAC 2013)*. Recife, PE (Brazil); 2013.
- Muller ALH, Oliveira JSS, Mello PA, et al. Study and determination of elemental impurities by ICP-MS in active pharmaceutical ingredients using single reaction chamber digestion in compliance with USP requirements. *Talanta*. 2015;136:161–9. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.12.023>
  - Nicolai M, Rosin C, Tousset N, Nicolai Y. Trace metals analysis in estuarine and seawater by ICP-MS using on line preconcentration and matrix elimination with chelating resin. *Talanta*. 1999;50(2):433–44. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(99\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(99)00130-7)
  - Colon M, Hidalgo M, Iglesias M. Correction strategies over spectral interferences for arsenic determination in aqueous samples with complex matrices by quadrupole ICP-MS. *J Anal At Spectrom*. 2009;24(4):518–21. <https://doi.org/10.1039/B820898K>
  - Choe KY, Gajek R. Determination of trace elements in human urine by ICP-MS using sodium chloride as a matrix-matching component in calibration. *Anal Methods*. 2016;8(37):6754–63. <https://doi.org/10.1039/c6ay01877g>
  - Kojo K, Oguri T, Tanaka T, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry performance for the measurement of key serum minerals: A comparative study with standard quantification methods. *J Clin Lab Anal*. 2025;39(2):e25140. <https://doi.org/10.1002/jcla.25140>

**Дополнительная информация.** На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 1–5. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Н. Швецова – получение экспериментальных данных, обработка результатов; А.А. Ерина – подготовка, получение экспериментальных данных; В.М. Щукин – поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина – дизайн исследования, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр текста рукописи.

**Additional information.** Tables 1–5 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-444-450-annex>

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yulia N. Shvetsova obtained experimental data and processed the results. Alina A. Erina prepared the samples and obtained experimental data. Viktor M. Shchukin searched and analysed literature data, and wrote the text of the article. Natalia E. Kuz'mina provided study design, interpreted the results, and revised the manuscript text.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Швецова Юлия Николаевна / Yulia N. Shvetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Ерина Алина Андреевна / Alina A. Erina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-7204>

Щукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук / Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук / Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Поступила 28.05.2025

После доработки 04.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

Received 28 May 2025

Revised 4 July 2025

Accepted 7 August 2025