**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **ГАЛЛИЯ (68Ga) ДОТАНОК, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** | |
| *Gallii (68Ga) DOTANOC solutio pro injectionibus* | |
| Gallium (68Ga) DOTANOC injection | |
| 1-Nal = 3-(нафталин-1-ил)-L-аланин | |
| C69H9168GaN14O17S2 | *M*r 1521 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор комплекса галлия-68 с *N*-[[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]ацетил]-D-фенилаланил-L-цистеинил-3-(нафталин-1-ил)-L-аланил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-L-цистеинил-L-треонинол циклическим (2→7)-дисульфидом (ДОТА-[1-Nal3]октреотид, ДОТАНОК).

*Содержание:*

- галлий-68: от 90 % до 110 % от заявленной активности галлия-68 на дату и время, указанные на этикетке;

- ДОТАНОК и комплексы ДОТАНОК с металлами: не более 50 мкг на максимальную рекомендуемую дозу в миллилитрах.

СВОЙСТВА

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Период полураспада и характеристики галлия-68** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А*.* **Гамма-спектрометрия** *(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»)*. На гамма-спектре испытуемого образца основные пики гамма-излучения должны соответствовать значениям энергии 0,511 МэВ и 1,077 МэВ. Допускается наличие суммарного пика с энергией 1,022 МэВ в зависимости от геометрических условий. Может также наблюдаться пик при 1,883 МэВ.

Б. **Приблизительное значение периода полураспада** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»).* От 61 мин до 75 мин.

В. **Жидкостная хроматография** *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).* Используют хроматограммы, полученные в испытании на радиохимическую чистоту (см. раздел *Испытания*). На радиохроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

**pH** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*. От 3,2 до 8,0.

**ДОТАНОК, галлия ДОТАНОК и другие родственные примеси.** Метод ВЭЖХ (*ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»*).

*Смесь растворителей.* *Трифторуксусная кислота – вода для хроматографии* (1:999 *об/об*)*.*

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* Растворяют навеску *галлия ДОТАНОК*, соответствующую 50 мкг безводного и свободного от трифторуксусной кислоты галлия ДОТАНОК, в 1,0 мл смеси растворителей.

*Раствор сравнения (б).* Растворяют навеску *ДОТАНОК*, соответствующую 60 мкг безводного и свободного от трифторуксусной кислоты ДОТАНОК, в 1,2 мл смеси растворителей.

*Раствор сравнения (в).* 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят смесью растворителей до объёма *V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

*Раствор сравнения (г).* Смешивают 0,1 мл раствора сравнения (а) и 0,1 мл раствора сравнения (б).

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным, для хроматографии* с размером частиц 3 мкм;

- *подвижная фаза*: *трифторуксусная кислота – ацетонитрил для хроматографии – вода для хроматографии* (1:300:700об/об/об);

- *скорость подвижной фазы*: 0,6 мл/мин;

- *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 220 нм, и детектор радиоактивности, соединённые последовательно;

- *объём ввода пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (в) и (г);

- *время хроматографирования*: удвоенное время удерживания ДОТАНОК.

*Относительное удерживание пиков* (время удерживания ДОТАНОК – около 5,5 мин): галлия ДОТАНОК – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы* (хроматограмма раствора сравнения (г) при использовании спектрофотометрического детектора):

- *разрешение*: не менее 3,0между пиками ДОТАНОК и галлия ДОТАНОК.

*Пределы содержания примесей* (хроматограмма, полученная с помощью УФ-детектора)*.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- *ДОТАНОК и металлические комплексы ДОТАНОК (сумма площадей пиков с относительным временем удерживания от 0,8 до 1,4)*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (50 мкг/*V*);

- *неспецифицированные примеси (сумма площадей пиков соединений с относительным временем удерживания менее 0,8 и более 1,4)*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (50 мкг/*V*). Не учитывают пики с временем удерживания относительно ДОТАНОК 0,5 или менее;

- *неучитываемый предел*: 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (5 мкг/*V*).

**Примесь А.** Тонкослойная хроматография (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*). Не более 500 мкг/*V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём).

*Испытуемый раствор.* Исследуемый лекарственный препарат.

*Раствор сравнения.* 25 мг *HEPES* (примесь А) растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до *V* – максимальной рекомендуемой дозы в мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой* до 50,0 мл.

Примечание

Примесь А (HEPES): 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этан-1-сульфоновая кислота.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254*, на алюминиевой подложке;

- *подвижная фаза*: *метанол – вода – ацетонитрил* (10:15:75 *об/об/об*);

- *наносимый объём пробы*: (*V*/1000) мл, где *V* – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах. Наносят порциями по 2 мкл и высушивают в потоке тёплого воздуха после каждого нанесения;

- *пробег фронта подвижной фазы*: более 2/3 пластинки;

- *детектирование*: обработка парами йода, нагретыми до температуры 30–40 °С, в течение 4 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения): должно обнаруживаться чёткое пятно.

*Требования*: на радиохроматограмме испытуемого раствора *фактор удерживания (Rf)*: примесь А – около 0,2.

*Предел содержания примеси:*

- *примесь* А: зона адсорбции примеси А не должна быть интенсивнее соответствующей зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

**Этанол** *(ОФС «Остаточные органические растворители»)*. Не более 10 % (*об/об*) и не более 2,5 г на введение в расчёте на плотность 0,790 г/мл.

**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 «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*. Менее 175/*V* МЕ/мл, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

*РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА*

Испытание проводится в случае отсутствия данных по радионуклидной чистоте радионуклидного сырья.

**Галлий-68**.Гамма-спектрометрия *(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).* Не менее 99,9 % от общей активности. На гамма-спектре испытуемого раствора пики гамма-излучения, соответствующие значениям энергии, отличным от 0,511 МэВ, 1,077 МэВ, 1,022 МэВ и 1,883 МэВ, должны составлять не более 0,1 % от общей активности.

**Германий-68 и другие гамма-излучающие примеси.** Гамма-спектрометрия*(ОФС «Обнаружение и измерение радиоактивности»).* Не более 0,001 % от общей активности. Определяют количество галлия-68, германия-68 и радионуклидных примесей с периодом полураспада более 5 ч. Для количественного определения выдерживают испытуемый раствор в течение не менее 48 ч для снижения галлия-68 до необходимого уровня, позволяющего определить примеси. Испытание применяется, если наличие указанных веществ обусловлено технологией получения.

*РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА*

А.**Тонкослойная хроматография** *(ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор.* Исследуемый лекарственный препарат.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля*, изготовленная из стекловолокна;

- *подвижная фаза*: раствор 77 г/л *аммония ацетата* в *воде – метанол* (50:50 *об/об*);

- *наносимый объём пробы*: 5 мкл;

- *пробег фронта подвижной фазы*: немедленно, более 2/3 пластинки;

- *высушивание*: на воздухе;

- *детектирование*: детектор, подходящий для установления распределения активности.

*Требование:* на радиохроматограмме испытуемого раствора *фактор удерживания (Rf)*: [68Ga]галлия ДОТАНОК – от 0,8 до 1,0.

*Предел содержания примесей:*

- не более 3,0 % от общей активности обусловлено формами галлия-68 с фактором удерживания менее 0,2.

Б.**Жидкостная хроматография** (*ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании «ДОТАНОК, галлия ДОТАНОК и другие родственные примеси». При необходимости испытуемый раствор разбавляют *водой* до уровня радиоактивности, пригодного для работы детектора радиоактивности.

На хроматограмме, полученной с использованием детектора радиоактивности, находят пик [68Ga]галлия ДОТАНОК путём сравнения с хроматограммой раствора сравнения (а), полученной с использованием спектрофотометрического детектора.

*Пределы содержания примесей:*

- *[68Ga]галлия ДОТАНОК* – не менее 95 % от общей активности, обусловленной галлием-68;

- *неучитываемый предел*: не учитывают пики с временем удерживания относительно ДОТАНОК 0,3 или менее.

АКТИВНОСТЬ

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

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с ОФС *«Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.

МАРКИРОВКА

В соответствии с ОФС *«Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.