**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **ГАЛЛИЯ (68Ga) ГОЗЕТОТИД, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** |
| *Gallii (68Ga) gozetotidi solutio pro injectionibus* |
| Gallium (68Ga) gozetotide injection |
|  |
| C44H5968GaN6O17 | *Mr* 1012 |
| [1906894-20-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный раствор комплекса галлия-68 с (3*S*,7*S*)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-карбоксиэтил)-2-гидроксифенил]метил](карбоксиметил)амино]этил]-(карбоксиметил)амино]метил]-4-гидроксифенил]-5,13,20-триоксо-4,6,12,19-тетраазадокозан-1,3,7-трикарбоновой кислотой (гозетотид, ПСМА-11).

*Содержание:*

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

- ПСМА-11: не более 30 мкг на максимальную рекомендуемую дозу в миллилитрах.

Может содержать подходящий буферный раствор.

В зависимости от температуры, рН и времени, в растворе может происходить обратимая стереоизомеризация галлия (68Ga) гозетотида.

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 галлия-68 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 измерения. 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 двух основных пиков должно соответствовать времени удерживания двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

**pH** *(ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»)*. От 4 до 8.

**ПСМА-11, галлия ПСМА-11 и другие родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* Растворяют навеску *галлия ПСМА-11*, соответствующую 50 мкг безводного и свободного от трифторуксусной кислоты галлия ПСМА-11, в 1,0 мл *воды*.

*Раствор сравнения (б).* Растворяют навеску *ПСМА-11*, соответствующую 30 мкг безводного и свободного от трифторуксусной кислоты галлия ПСМА-11, в подвижной фазе А и доводят объём раствора подвижной фазой А до *V*, где *V* − максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объём) в миллилитрах.

*Раствор сравнения (в).* 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят подвижной фазой А до объёма 10,0 мл.

*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 А: трифторуксусная кислота – вода для хроматографии* (1:999 *об/об*);

- *подвижная фаза Б: трифторуксусная кислота – ацетонитрил* (1:999 *об/об*);

- *режим градиентного элюирования:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время (мин) | Подвижная фаза А (% об/об) | Подвижная фаза Б (% об/об) |
| 0–0,5 | 95 | 5 |
| 0,5–10 | 95 → 60 | 5 → 40 |
| 10–12 | 60 | 40 |
| 12–17  | 60 → 95 | 40 → 5 |

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

- *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 280 нм, и детектор радиоактивности, соединённые последовательно;

- *объём ввода пробы:* 20 мкл.

Время удерживания ПСМА-11 составляет около 8 мин.

*Относительное время удерживания пиков*: галлия ПСМА-11 стереоизомер 1 – около 0,9; галлия ПСМА-11 стереоизомер 2 – около 1,0.

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

- *разрешение:* не менее 1,5между пиками галлия ПСМА-11 стереоизомеров 1 и 2.

*Пределы содержания примесей* (хроматограмма, полученная с помощью УФ-детектора):

- *ПСМА-11, галлия ПСМА-11 и другие родственные соединения* (сумма площадей пиков с относительным временем удерживания от 0,8 до 1,3): не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (30 мкг/*V*);

- *неучитываемый предел:* площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (3 мкг/*V*).

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

*Раствор А.* Раствор того же состава, что и испытуемый раствор, но без HEPES и [68Ga]галлия ПСМА-11.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

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

Примечание

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

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254*;

- *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 С – около 0,3.

*Предел содержания примеси:*

- *примесь* С: зона адсорбции примеси С не должно 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.**Метод ТСХ** *(ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор.* Лекарственный препарат.

*Раствор сравнения (а).* Доводят рН галлия (68Ga) хлорида раствора для радиоактивных меток *хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 %* или *водой* до 1,0 ± 0,2.

*Раствор сравнения (б).* К 1,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1,0 мл раствора, содержащего 4 г/л *натрия гидроксида* и 10 г/л *пентетовой кислоты*. Используют в течение 30 мин после приготовления.

*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*: 1–5 мкл;

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

- *высушивание*: на воздухе;

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

*Пригодность хроматографической системы:* на хроматограмме раствора сравнения (а) фактор удерживания основного пика должен быть не более 0,1; на хроматограмме раствора сравнения (б) фактор удерживания основного пика должен быть более 0,7.

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

*Предел содержания примесей:*

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

Б.**Жидкостная хроматография** *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*, в условиях, описанных в испытании «ПСМА-11, галлия ПСМА-11 и другие родственные соединения». При необходимости испытуемый раствор разбавляют *водой* до уровня радиоактивности, пригодного для работы детектора радиоактивности.

На хроматограмме, полученной с использованием детектора радиоактивности, находят пики галлия (68Ga) гозетотида путём сравнения с хроматограммой раствора сравнения (а), полученной с использованием спектрофотометрического детектора.

*Допустимое содержание:*

- сумма [68Ga]галлия ПСМА-11 стереоизомера 1 и [68Ga]галлия
ПСМА-11 стереоизомера 2 – не менее 95 % от общей активности, обусловленной галлием-68.

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»*.