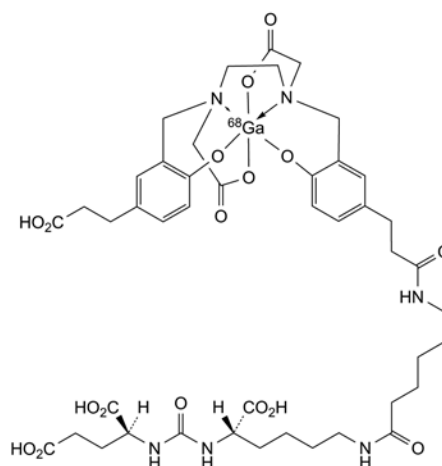


Référence: PA/PH/Exp. 14/T (16) 45 ANP

XXXX:3044

GALLIUM (⁶⁸Ga) PSMA-11 (SOLUTION INJECTABLE DE)**Gallii (⁶⁸Ga) PSMA-11 solutio iniectionabilis**C₄₄H₅₈⁶⁸GaN₆O₁₇M_r 1011**DÉFINITION**

Solution stérile sous forme d'un complexe de gallium-68 et du ligand ciblant l'antigène membranaire spécifique à la prostate humaine (ou PSMA, pour *prostate-specific membrane antigen*), l'acide (3*S*,7*S*)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-carboxyéthyl)-2-hydroxyphényl]méthyl](carboxyméthyl)amino]éthyl]- (carboxyméthyl)amino]méthyl]-4-hydroxyphényl]-5,13,20-trioxo-4,6,12,19-tétrazodocosane-1,3,7-tricarboxylique (PSMA-11). Elle est préparée à partir de *Solution de chlorure de gallium (⁶⁸Ga) pour radiomarquage (2464)* et de PSMA-11. La solution injectable peut contenir un tampon approprié.

Teneur :

- *gallium-68* : 90 pour cent à 110 pour cent de la radioactivité due au gallium-68, à la date et à l'heure figurant sur l'étiquette,
- *PSMA-11* : au maximum 30 µg par dose maximale recommandée en millilitres.

Une stéréoisomérisation réversible de [⁶⁸Ga]gallium PSMA-11 se produit en solution, en fonction de la température, du pH et du temps.

CARACTÈRES

Aspect : solution limpide, incolore.

Période et nature du rayonnement du gallium-68 : voir le chapitre général 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides.*

IDENTIFICATION**A. Spectrométrie gamma.**

Résultat : les énergies des photons gamma principaux sont de 0,511 MeV et de 1,077 MeV et, selon la géométrie de mesure, il peut apparaître un pic somme de 1,022 MeV. Un pic correspondant aux photons gamma d'une énergie de 1,883 MeV peut être observé.

B. Période approximative : 62 min à 74 min.**C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des impuretés A et B et des autres impuretés radiochimiques (voir Essai).**

Résultat : les 2 pics principaux du radiochromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à l'aide du spectrophotomètre.

1 ESSAI

2 **pH** (2.2.4) : 4 à 8.

3 **PSMA-11, gallium PSMA-11 et autres substances apparentées.** Chromatographie liquide
4 (2.2.29).

5 *Mélange de solvants* : acide trifluoroacétique R, eau R (1:999 V/V).

7 *Solution à examiner.* La préparation à examiner.

8 *Solution témoin (a).* Dissolvez une quantité de *gallium PSMA-11 R* correspondant à 50 µg de
9 gallium PSMA-11 anhydre et exempt d'acide trifluoroacétique dans 1,0 mL d'eau R.

10 *Solution témoin (b).* Dissolvez une quantité de *PSMA-11 R* correspondant à 30 µg de PSMA-11
11 anhydre et exempt d'acide trifluoroacétique dans le mélange de solvants et complétez à V avec le
12 mélange de solvants, V étant la dose maximale recommandée en millilitres.

13 *Solution témoin (c).* Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le
14 mélange de solvants.

16 *Colonne* :

17 – *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,

18 – *phase stationnaire* : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les
19 bases R (3 µm)⁽¹⁾.

21 *Phase mobile* :

22 – *phase mobile A* : acide trifluoroacétique R, eau Reau pour chromatographie R (1:999 V/V),

23 – *phase mobile B* : acide trifluoroacétique R, acétonitrile R (1:999 V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 0,5	95	5
0,5 - 10	95 → 60	5 → 40
10 - 11	60 → 95	40 → 5
11 - 16	95	5

31 *Débit* : 0,6 mL/min.

32 *Détection* : spectrophotomètre à 280 nm et détecteur de radioactivité, montés en série.

34 *Injection* : 20 µL.

35 *Rétention relative* par rapport au PSMA-11 (temps de rétention = environ 8 min) : stéréoisomère 1
36 du gallium PSMA-11 = environ 0,91, stéréoisomère 2 du gallium PSMA-11 = environ 0,97.

37 *Conformité du système* : solution témoin (a) :

38 – *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux stéréoisomères 1 et 2 du gallium PSMA-11.

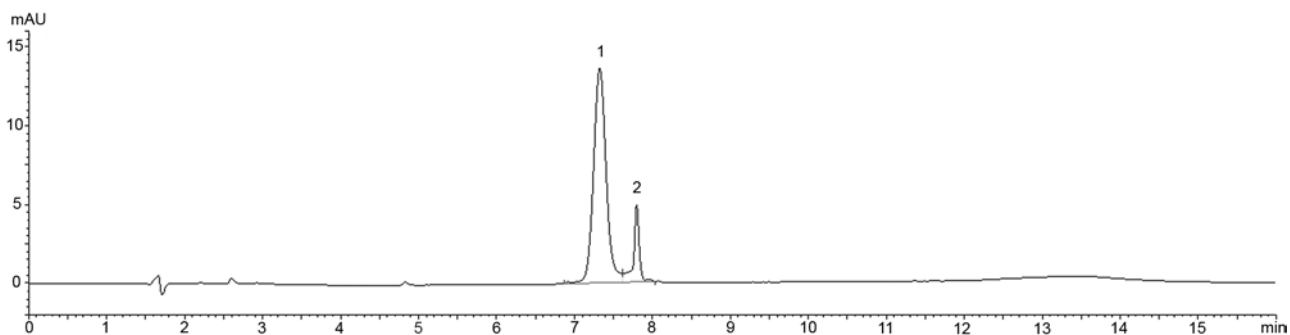
40 *Limites* : dans le chromatogramme obtenu avec le spectrophotomètre :

41 – *PSMA-11, gallium PSMA-11 et autres substances apparentées* (somme de la surface des pics
42 ayant une rétention relative par rapport au PSMA-11 supérieure ou égale à 0,8 et inférieure
43 ou égale à 1,3) : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la
44 solution témoin (b) (30 µg/V),

45 – *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution
46 témoin (c) (3 µg/V).

47 (1) ACE 3, silice C18 désactivée pour les bases, convient.

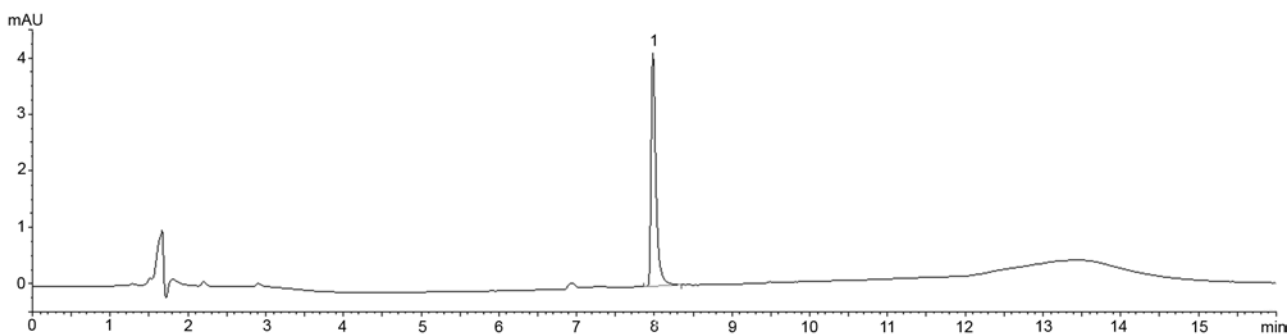
1 Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la
 2 Pharmacopée Européenne.



12
13 1. stéréoisomère 1 du 2. stéréoisomère 2 du
14 gallium PSMA-11 gallium PSMA-11

15 Figure 3044.-1. – Chromatogramme pour l'essai du PSMA-11, du gallium PSMA-11 et des autres
 16 substances apparentées : solution témoin (a).

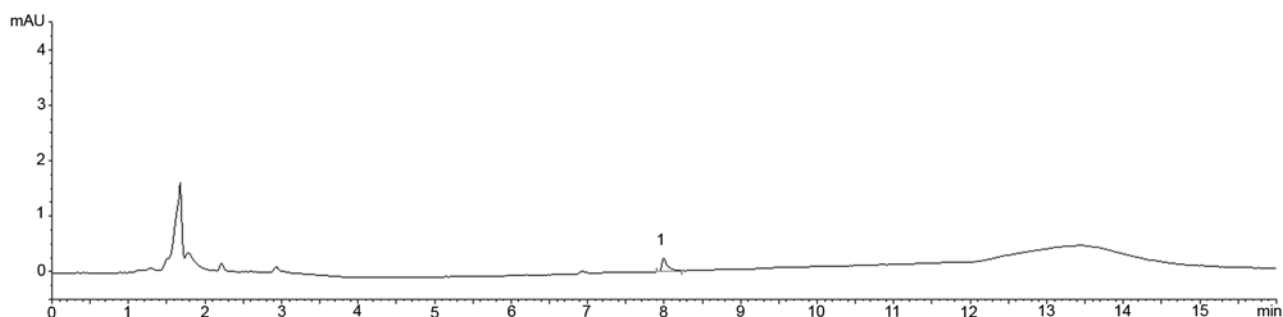
17
18 Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la
 19 Pharmacopée Européenne.



29 1. PSMA-11

30
31 Figure 3044.-2. – Chromatogramme pour l'essai du PSMA-11, du gallium PSMA-11 et des autres
 32 substances apparentées : solution témoin (b).

33
34 Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la
 35 Pharmacopée Européenne.



45 1. PSMA-11

46
47 Figure 3044.-3. – Chromatogramme pour l'essai du PSMA-11, du gallium PSMA-11 et des autres
 substances apparentées : solution témoin (b) diluée au 1/10

Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la Pharmacopée Européenne.

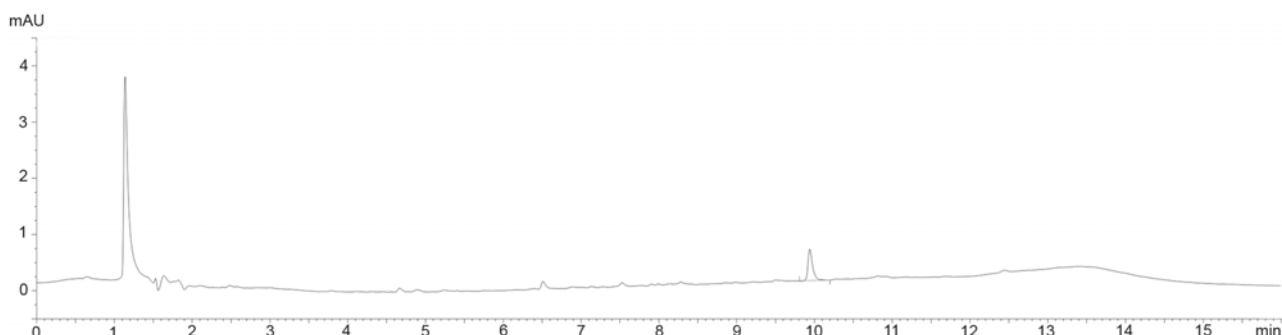


Figure 3044.-4. – Chromatogramme pour l'essai du PSMA-11, du gallium PSMA-11 et des autres substances apparentées : chromatogramme type d'une solution à examiner (10 µg de PSMA-11/V, V = 10 mL).

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. La préparation à examiner.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de HEPES R (impureté C) dans de l'eau R et complétez à V avec le même solvant, V étant la dose maximale recommandée en millilitres. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Plaque : plaque au gel de silice F₂₅₄ pour CCM R⁽²⁾.

Phase mobile : eau R, acétonitrile R (25:75 V/V).

Dépôt : (V/1000) mL, V étant la dose maximale recommandée en millilitres. Déposez des portions de 1 µL et séchez avec un courant d'air chaud après chaque dépôt.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 4 min.

Facteur de retardement : impureté C = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente une tache nettement visible.

Limite :

– *impureté C :* s'il apparaît une tache due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (200 µg/V).

Éthanol (2.4.24 ou une autre méthode validée appropriée) : au maximum 10 pour cent V/V et au maximum 2,5 g par administration en prenant 0,790 g/mL comme valeur de la masse volumique (2.2.5).

Stérilité. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*. La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 175/V UI/mL, V étant la dose maximale recommandée, en millilitres. La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

[⁶⁸Ga]Gallium PSMA-11, impuretés A, B et autres impuretés radiochimiques.

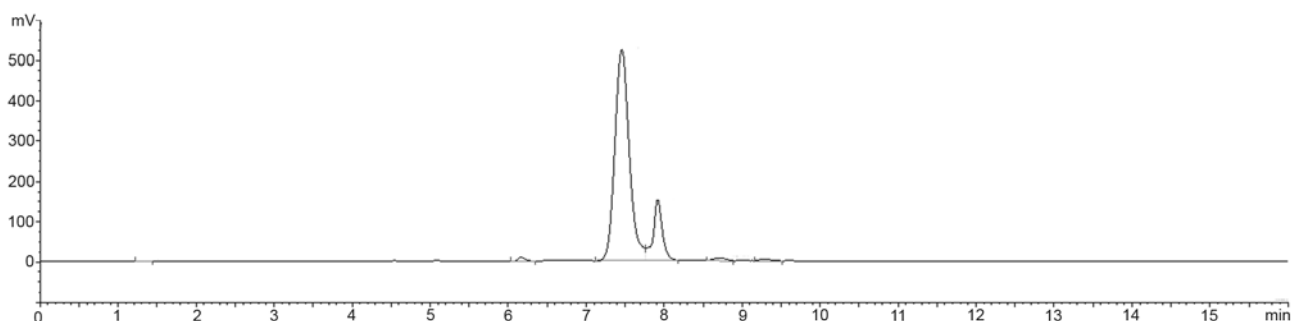
Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai du PSMA-11, du gallium PSMA-11 et des autres substances apparentées. Si nécessaire, diluez la solution à examiner avec de l'eau R pour obtenir une concentration de radioactivité appropriée pour le détecteur de radioactivité.

Examinez le chromatogramme obtenu au moyen du détecteur de radioactivité et repérez les pics dus au [⁶⁸Ga]gallium PSMA-11 par comparaison avec le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) au moyen du spectrophotomètre.

(2) Merck ALUGRAM Xtra Nano SILGUR UV254 convient.

1 *Rétention relative* par rapport au stéréoisomère 1 du $[^{68}\text{Ga}]$ gallium PSMA-11 (temps de
2 rétention = environ 7,5 min) : impuretés A et B = environ 0,2.

4 *Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la*
5 *Pharmacopée Européenne.*



15 Figure 3044.-5. – *Chromatogramme pour l'essai des impuretés A et B et des autres impuretés*
16 *radiochimiques : radiochromatogramme type d'une solution à examiner.*

17 *Limites :*

- 18 – *somme des impuretés A et B* : au maximum 3 pour cent de la radioactivité totale due au
19 gallium-68,
20 – $[^{68}\text{Ga}]$ gallium PSMA-11 : au minimum 91 pour cent de la radioactivité totale due au gallium-68.

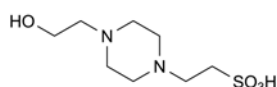
21 **RADIOACTIVITÉ**

22 Déterminez la radioactivité à l'aide d'un instrument étalonné.

24 **IMPURETÉS**

26 A. $[^{68}\text{Ga}]$ gallium sous forme colloïdale,

28 B. ion $[^{68}\text{Ga}]$ gallium(III),



33 C. acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl]éthanesulfonique (HEPES).

35 **Réactifs**

36 **PSMA-11.** $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_{17}$. (M_r 947). XXXXXXXX. [1366302-52-4]. Acide (3S,7S)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-
37 carboxyéthyl)-2-hydroxyphényl]méthyl](carboxyméthyl)amino]éthyl](carboxyméthyl)amino]-
38 méthyl]-4-hydroxyphényl]-5,13,20-trioxo-4,6,12,19-tétrazodocosane-1,3,7-tricarboxylique,
39 présenté sous forme de sel de trifluoroacétate.

40 Poudre blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau.

41 Teneur : au minimum 96,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide trifluoroacétique).

43 **Gallium PSMA-11.** $\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{GaN}_6\text{O}_{17}$. (M_r 1013). XXXXXXXX.

44 Complexe de gallium et de l'acide (3S,7S)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-carboxyéthyl)-2-
45 hydroxyphényl]méthyl](carboxyméthyl)amino]éthyl](carboxyméthyl)amino]méthyl]-4-
46 hydroxyphényl]-5,13,20-trioxo-4,6,12,19-tétrazodocosane-1,3,7-tricarboxylique (PSMA-11).

47 Poudre incolore ou sensiblement blanche.

Teneur : au minimum 95,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide trifluoroacétique).