

du processus de production est inévitable, les limites indiquées dans le tableau 1 du chapitre 5.4 s'appliquent.

07/2016:0125

Sur la base de l'exposition journalière admissible (EJA), une limite est fixée à 0,5 pour cent pour les solvants des classes 2 et 3.

Lorsqu'il est fait emploi de solvants de classe 2 ou de solvants de classe 3, la substance peut être soumise à un essai de perte à la dessiccation ou à une détermination spécifique du solvant. Si pour un solvant de classe 2 ou de classe 3, une limite justifiée et autorisée supérieure à 0,5 pour cent est prescrite, il y a lieu de procéder à une détermination spécifique de ce solvant.

Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques. Lorsque le procédé de production d'un précurseur chimique entraîne un risque connu ou suspecté de présence de résidus métalliques, parce qu'il fait intervenir un catalyseur ou un réactif métallique spécifique, ce précurseur chimique est conforme à la limite de 0,01 pour cent pour chacun des métaux suivants : Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Pb, Hg, Cd et Tl, sauf si une limite plus stricte est prescrite dans une monographie spécifique.

Il convient d'appliquer, si possible, la méthodologie décrite dans le chapitre général 2.4.20. *Dosage des résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques.*

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC par gramme pour le produit en vrac ou au maximum 10^2 UFC par récipient pour les précurseurs chimiques conditionnés en récipients unidoses ou multidoses (2.6.12).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC par gramme pour le produit en vrac ou au maximum 10^1 UFC par récipient pour les précurseurs chimiques conditionnés en récipients unidoses ou multidoses (2.6.12).

Endotoxines bactériennes (2.6.14). Sauf exception justifiée et autorisée, la limite relative aux endotoxines bactériennes est d'au maximum 100 UI par gramme de substance en vrac ou d'au maximum 10 UI par récipient pour les précurseurs chimiques conditionnés en récipients unidoses ou multidoses.

DOSAGE

Sauf exception justifiée et autorisée, les teneurs en précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques sont déterminées au moyen de méthodes appropriées.

CONSERVATION

Conservez les précurseurs chimiques en récipient étanche et dans des conditions garantissant une stabilité adéquate.

ÉTIQUETAGE

L'étiquetage des précurseurs chimiques est conforme aux législations nationales et européennes régissant la matière, si les informations pertinentes sont disponibles. L'étiquette indique que la substance est destinée à être utilisée comme précurseur chimique pour une préparation radiopharmaceutique.

Les informations jointes peuvent recommander de tester la substance dans un ou plusieurs essais préliminaires de production avant de l'utiliser pour la production de préparations radiopharmaceutiques, afin de s'assurer que, dans les conditions de production spécifiées, la substance permet de produire une préparation radiopharmaceutique de la qualité spécifiée et en quantité souhaitée.

PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Radiopharmaceutica

DÉFINITIONS

Les préparations radiopharmaceutiques ou produits radiopharmaceutiques sont des médicaments qui, lorsqu'ils sont prêts à l'emploi, contiennent 1 ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

Le champ d'application de la présente monographie générale comprend également :

- les générateurs radionucléidiques : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation, obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans une préparation radiopharmaceutique,
- les trousseaux pour préparation radiopharmaceutique : toute préparation devant être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans la préparation radiopharmaceutique finale, généralement avant son administration,
- les précurseurs radionucléidiques : tout radionucléide produit pour le radiomarquage d'une autre substance, avant administration.

Les précurseurs radionucléidiques peuvent être présentés sous forme de solutions pour radiomarquage.

Un nucléide est une espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau (donc par son numéro atomique Z et son nombre de masse A) ainsi que par son état énergétique. Les isotopes d'un élément sont des nucléides ayant le même numéro atomique mais des nombres de masse différents. Les nucléides qui sont constitués d'un arrangement instable de protons et de neutrons se transforment spontanément, avec une probabilité statistique constante, en une autre combinaison, stable ou instable, de protons et de neutrons. Ces nucléides sont dits radioactifs et sont appelés radionucléides. Le nucléide instable initial est appelé radionucléide parent et le nucléide auquel il donne naissance, nucléide de filiation.

La décroissance ou transformation des radionucléides peut s'effectuer par émission de particules chargées, capture d'électrons (CE) ou transition isomérique (TI). Les particules chargées émises par les noyaux peuvent être des particules alpha (noyaux de ^4He) ou bêta de charge négative (appelés « électrons » en général) ou positive (appelés « positons » en général). La décroissance alpha concerne habituellement les noyaux lourds ($Z > 82$). La décroissance des radionucléides présentant un déficit de protons se fait généralement par émission d'électrons. Les radionucléides présentant un déficit en neutrons décroissent habituellement en capturant des électrons ou en émettant des positons. Dans ce dernier cas, les radionucléides sont appelés émetteurs de positons. Les positons s'annihilent par interaction avec les électrons de la matière environnante. Cette annihilation entraîne l'émission de 2 photons gamma généralement émis à 180° l'un de l'autre, avec une énergie de 0,511 MeV chacun (rayonnement d'annihilation). Tous les modes de décroissance peuvent s'accompagner d'une émission de rayonnements gamma. Les émissions de rayonnements gamma peuvent être partiellement ou complètement remplacées par l'éjection d'électrons dits électrons de conversion interne. Ce phénomène, de même que celui de la capture d'électrons, entraîne une émission secondaire de rayons X (due à une réorganisation des électrons dans l'atome). Enfin, cette émission secondaire peut à son tour être partiellement substituée par l'éjection d'électrons dits électrons Auger.

Radioactivité : en général, le terme « radioactivité » est utilisé tant pour décrire le phénomène de décroissance radioactive que pour exprimer la quantité physique de ce phénomène.

La radioactivité d'une préparation est le nombre de désintégrations ou transformations nucléaires se produisant dans cette préparation par unité de temps.

Dans le Système International d'unités (SI), la radioactivité est exprimée en becquerel (Bq), un becquerel correspondant à 1 transformation nucléaire par seconde. La mesure absolue de la radioactivité ne peut être effectuée que dans un laboratoire spécialisé, mais l'identification et la mesure quantitative de la radioactivité peuvent être réalisées de façon relative, par comparaison des échantillons mesurés à des préparations étalons fournies par des laboratoires agréés par les autorités compétentes ou en utilisant un appareil étalonné.

Décroissance de la radioactivité : chaque radionucléide décroît en suivant une loi exponentielle, avec une constante de désintégration caractéristique.

La courbe de décroissance exponentielle (courbe de décroissance) est décrite par l'expression suivante :

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}$$

A_t = radioactivité au temps t ,

A_0 = radioactivité au temps $t = 0$,

λ = constante de désintégration, caractéristique du radionucléide considéré,

e = base des logarithmes népériens.

La période ou demi-vie ($T_{1/2}$) est le temps nécessaire pour qu'une (quantité de) radioactivité donnée d'un radionucléide ait déchu jusqu'à la moitié de sa valeur initiale.

Il existe entre la période et la constante de désintégration λ une relation de la forme suivante :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

La courbe de décroissance exponentielle peut donc aussi être décrite par l'équation suivante, utile pour estimer rapidement la radioactivité restante après un temps t :

$$A_t = A_0 \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

Le pouvoir pénétrant des différents rayonnements varie considérablement selon leur nature et leur énergie. Les particules alpha sont totalement absorbées dans la matière sur une épaisseur de quelques micromètres à quelques dizaines de micromètres. Les particules bêta sont totalement absorbées dans la matière sur une épaisseur de quelques millimètres à quelques centimètres. Les rayonnements gamma ne sont jamais totalement absorbés, mais seulement atténués (plusieurs centimètres de plomb peuvent par exemple être nécessaires pour obtenir une diminution d'un facteur 10). Plus la matière absorbante est dense, plus le parcours des particules alpha et bêta est court et l'atténuation des rayonnements gamma importante.

Chaque radionucléide est caractérisé par une période invariable, exprimée en unités de temps et par la nature et l'énergie de son (ses) rayonnement(s). Cette énergie est exprimée en électronvolts (eV), kiloélectronvolts (keV) ou mégaélectronvolts (MeV).

Pureté radionucléidique : pour un radionucléide donné, le rapport, exprimé en pourcentage, entre la radioactivité attribuable à ce radionucléide et la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique. La liste des impuretés radionucléidiques potentielles à considérer est donnée dans chaque monographie spécifique, avec les limites correspondantes.

Pureté radiochimique : pour un radionucléide donné, le rapport, exprimé en pourcentage, entre la radioactivité attribuable à la forme chimique indiquée et la radioactivité totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique. La liste des impuretés radiochimiques potentielles à considérer est donnée dans chaque monographie spécifique, avec les limites correspondantes.

Pureté chimique : dans les monographies sur les préparations radiopharmaceutiques la pureté chimique exigée est fixée par spécification de limites pour les impuretés chimiques.

Entraîneur isotopique : isotope stable de l'élément considéré, qui se trouve présent dans la préparation radioactive ou lui est ajouté sous la même forme chimique que le radionucléide.

Préparation sans entraîneur : préparation ne contenant pas d'isotopes stables du même élément que le radionucléide considéré sous la forme chimique déclarée, ou à la position du radionucléide dans la molécule en question.

Préparation sans entraîneur ajouté : préparation dans laquelle il n'a pas été intentionnellement ajouté d'isotopes stables du même élément que le radionucléide considéré sous la forme chimique déclarée, ou à la position du radionucléide dans la molécule en question.

Radioactivité spécifique : radioactivité d'un radionucléide par unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée, par exemple becquerel par gramme ou becquerel par mole.

Concentration radioactive : radioactivité d'un radionucléide par unité de volume ou par unité de masse de la préparation. Dans le cas des solutions radiopharmaceutiques, elle est exprimée en radioactivité par unité de volume de la préparation.

Radioactivité totale : radioactivité du radionucléide par unité (flacon, capsule, ampoule, générateur, etc.).

Durée de validité : durée pendant laquelle la conformité à toutes les spécifications de la monographie est exigée.

PRODUCTION

Le radionucléide peut être présent dans la préparation radiopharmaceutique sous différentes formes :

- élément sous forme atomique ou moléculaire, par exemple ^{133}Xe , $^{15}\text{O}_2$,
- sous forme d'ion, par exemple ^{131}I iodure, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnétate,
- sous forme associée, adsorbée ou liée à une molécule par chélation (eoxine ^{111}In indée par exemple), ou par liaison covalente (2- ^{18}F fluoro-2-désoxy-D-glucose par exemple).

Les radionucléides peuvent être produits :

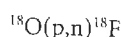
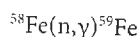
- lors de réactions neutroniques (irradiation des cibles dans des réacteurs nucléaires),
- lors de réactions de particules chargées (irradiation des cibles dans des accélérateurs, notamment des cyclotrons),
- en les séparant de générateurs radionucléidiques.

La probabilité qu'une réaction nucléaire se produise dépend de la nature et de l'énergie des particules incidentes (protons, neutrons, deutons, etc.) et de la nature du noyau qu'elles irradient. Le taux de production (rendement) d'un radionucléide donné résultant d'une irradiation dépend également de la composition isotopique et de la pureté chimique de la matière cible ainsi que, le cas échéant, du flux neutronique ou du courant du faisceau de particules chargées.

Outre la réaction nucléaire voulue, il se produit en général des transformations simultanées. La probabilité qu'elles se produisent dépend des mêmes facteurs que ceux mentionnés dans le paragraphe précédent. Ces transformations simultanées peuvent donner naissance à des impuretés radionucléidiques.

La réaction nucléaire (transformation) peut être figurée de la façon suivante : noyau cible (particule incidente, particule émise) noyau résultant.

Exemples :



IRRADIATION PAR DES NEUTRONS

L'irradiation de radionucléides stables dans des réacteurs nucléaires donne généralement naissance à des noyaux déficients en protons, c'est-à-dire des émetteurs d'électrons formés par des réactions (n,γ) (capture radiative). Le produit est un isotope du noyau cible et peut donc contenir une quantité considérable d'entraîneur.

Un certain nombre de nucléides ayant un nombre atomique élevé sont fissibles par des neutrons. La fission nucléaire, notée réaction (n, f), donne un grand nombre de radionucléides de masses et de périodes variées. La réaction de fission la plus fréquemment utilisée est celle de l' ^{235}U . L'iode-131, le molybdène-99 et le xénon-133 peuvent être produits par irradiation de l' ^{235}U dans des réacteurs nucléaires puis par séparation à partir des radionucléides (plus de 200) ainsi formés.

IRRADIATION PAR DES PARTICULES CHARGÉES

L'irradiation de radionucléides stables par des particules chargées donne généralement naissance à des noyaux déficients en neutrons qui décroissent soit par capture d'électrons soit par émission de positons. Ils sont formés en particulier par des réactions (p, xn) (x étant le nombre de neutrons émis). Le produit n'est pas un isotope du noyau cible et sa radioactivité spécifique peut être proche de celle d'une préparation sans entraîneur ajouté.

GÉNÉRATEURS RADIONUCLÉIDIQUES

Les systèmes générateurs de radionucléides utilisent un radionucléide parent qui décroît en donnant un radionucléide de filiation à période plus courte.

Le radionucléide de filiation est ensuite séparé du radionucléide parent, par un procédé chimique ou physique, ce qui permet de l'utiliser même à une distance importante du site de production du générateur, malgré sa période courte.

MATIÈRES CIBLES

La composition isotopique et la pureté de la matière cible, avec d'autres facteurs comme la nature et l'énergie des particules incidentes, déterminent les proportions relatives du radionucléide principal et des impuretés radionucléidiques produits par irradiation. L'emploi de matières cibles enrichies, dans lesquelles l'abondance du nucléide cible a été artificiellement accrue, permet d'améliorer le rendement de production et la pureté du radionucléide souhaité.

La forme chimique, la pureté et l'état physique de la cible, les additifs chimiques, ainsi que les conditions d'irradiation et l'environnement physique et chimique immédiat, déterminent l'état chimique et la pureté chimique des radionucléides produits. En cours de production des radionucléides et particulièrement des radionucléides ayant une période courte, il n'est pas possible de déterminer les critères de qualité avant de poursuivre la production et la fabrication des préparations radiopharmaceutiques. La qualité de chaque lot de matière cible est donc évaluée avant son utilisation en routine pour la production de radionucléides et la fabrication de préparations radiopharmaceutiques.

Les matières cibles sont contenues dans un récipient sous forme gazeuse, liquide ou solide, pour être irradiées par un faisceau de particules. En cas d'irradiation neutronique, l'emploi d'ampoules de quartz ou de récipients en aluminium ou titane de haute pureté est courant. Il est indispensable de vérifier l'absence de risques d'interaction entre le récipient et son contenu dans les conditions d'irradiation.

Pour l'irradiation par des particules chargées, on utilise un récipient fait d'un métal approprié, pouvant comporter des orifices d'entrée et de sortie et une enveloppe de refroidissement ainsi que, généralement, une fenêtre cible constituée d'une feuille métallique mince.

Afin d'évaluer tous les effets sur l'efficacité de la production du radionucléide en termes de qualité et de quantité, la procédure de production doit clairement décrire et prendre en considération : la matière cible, la constitution du récipient de la matière cible, la méthode d'irradiation et de séparation du radionucléide recherché.

CARACTÈRES

Le chapitre général 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne* résume les caractéristiques physiques les plus généralement reconnues des radionucléides entrant dans la composition des préparations qui font l'objet de monographies dans la Pharmacopée Européenne. Il indique en outre les caractéristiques physiques des principales impuretés radionucléidiques potentielles de ces radionucléides dans leurs monographies.

L'expression « probabilité d'une transition » désigne la probabilité de transformation, par la transition considérée, d'un noyau se trouvant dans un état énergétique donné. Le terme « abondance » est également utilisé à la place de « probabilité ».

L'expression « probabilité d'émission » désigne la probabilité avec laquelle un atome radioactif peut donner naissance à la particule ou au rayonnement considéré.

Qu'elle soit entendue dans un sens ou dans l'autre, la probabilité est généralement indiquée en pourcentage.

IDENTIFICATION

Un radionucléide peut être identifié par sa période et/ou par la nature et l'énergie du ou des rayonnements émis, comme prescrit dans la monographie.

Période approximative : période déterminée sur une durée relativement courte pour permettre la libération des préparations radiopharmaceutiques pour l'emploi.

La valeur de la période approximative calculée est comprise dans la plage des valeurs indiquées dans la monographie spécifique.

Détermination de la nature et de l'énergie du rayonnement.

La nature et l'énergie du rayonnement émis sont déterminées par spectrométrie. La nature et l'énergie du rayonnement des émetteurs de positons ne sont généralement pas déterminées ; leur identification se fait par la détermination de leur période et du spectre de leur rayonnement gamma.

ESSAI

Il peut parfois être difficile d'effectuer certains des essais suivants avant la libération du lot pour l'emploi lorsque la période du radionucléide dans la préparation est courte. La monographie spécifique indique les essais qui ne doivent pas nécessairement être achevés avant la libération pour l'emploi. Ces essais constituent alors un contrôle de la qualité de la production.

Substances non radioactives et substances apparentées.

Cette section décrit la détermination des substances non radioactives et des substances apparentées qui peuvent être présentes.

Solvants résiduels. Les solvants résiduels doivent être limités selon le chapitre général 5.4. *Solvants résiduels*, en utilisant les méthodes du chapitre général 2.4.24. *Identification et contrôle des solvants résiduels* ou une autre méthode appropriée.

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

Des impuretés radionucléidiques peuvent survenir au cours de la production et de la désintégration d'un radionucléide. Les monographies peuvent faire mention des impuretés radionucléidiques potentielles et les caractéristiques de ces

dernières sont décrites dans le chapitre général 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne.*

Dans la plupart des cas, pour établir la pureté radionucléidique d'une préparation radiopharmaceutique, il faut connaître l'identité et la radioactivité de chaque radionucléide présent. La méthode la mieux adaptée, en général, à l'étude de la pureté radionucléidique des radionucléides émettant des rayonnements gamma ou des rayonnements X, est la spectrométrie gamma. L'utilisation d'un détecteur à l'iode de sodium peut poser problème : les pics dus aux impuretés émettrices gamma peuvent en effet être masqués dans le spectre du radionucléide principal ou demeurer non résolus par rapport à des pics correspondant à d'autres impuretés radionucléidiques dans la préparation. Les impuretés émettrices alpha et bêta qui n'émettent pas de rayonnements X ni de rayonnements gamma ne peuvent être décelées de cette façon. D'autres méthodes doivent être utilisées pour la détection des émetteurs alpha et bêta.

Les monographies spécifiques décrivent la pureté radionucléidique requise et prescrivent parfois des limites pour certaines impuretés radionucléidiques spécifiques (par exemple le molybdène-99 dans le technétium-99^m). Ces exigences sont nécessaires, mais ne peuvent apporter à elles seules la garantie qu'une préparation est de pureté radionucléidique suffisante pour pouvoir être employée en médecine humaine. A cet effet, le fabricant doit examiner le produit de manière plus approfondie et, notamment, rechercher des impuretés à longue période dans les préparations de radionucléides à période courte, après un temps de décroissance approprié. Il peut ainsi obtenir des informations sur la qualité des méthodes de fabrication et l'efficacité des contrôles qu'il met en oeuvre. Dans le cas où 2 ou plusieurs radionucléides émetteurs de positons doivent être identifiés et/ou différenciés, par exemple en cas de présence de ¹⁸F-impuretés dans des préparations comportant de l'azote-13, la détermination de la période doit être faite en plus de la spectrométrie gamma.

Comme les radionucléides présents dans une préparation radiopharmaceutique possèdent des périodes différentes, la pureté radionucléidique varie dans le temps.

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

Les impuretés radiochimiques peuvent avoir différentes origines :

- production du radionucléide,
- traitements chimiques ultérieurs,
- séparation préparative incomplète,
- altérations chimiques en cours de conservation.

La pureté radiochimique est déterminée par séparation des différentes substances chimiques contenant le radionucléide considéré, puis détermination de la radioactivité de ce dernier associée à la substance chimique spécifiée. La section Pureté radiochimique d'une monographie spécifique peut préciser les limites relatives à des impuretés radiochimiques spécifiées, y compris des isomères.

En principe, la détermination de la pureté radiochimique peut être réalisée par toute méthode de séparation analytique. Les monographies de préparations radiopharmaceutiques peuvent par exemple utiliser des techniques de chromatographie sur papier (2.2.26), chromatographie sur couche mince (2.2.27), électrophorèse (2.2.31), chromatographie d'exclusion (2.2.30), chromatographie en phase gazeuse (2.2.28), chromatographie liquide (2.2.29). Les procédures analytiques à mettre en oeuvre sont décrites dans les monographies. Certaines précautions spécifiques aux produits radiopharmaceutiques sont en outre à prendre en considération, notamment en matière de radioprotection, de géométrie de mesure, de linéarité des détecteurs, d'utilisation d'entraîneurs, de dilution de la préparation.

Radioactivité spécifique

La radioactivité spécifique est généralement calculée à partir de la concentration radioactive et de la concentration chimique de la substance étudiée, après avoir vérifié que la radioactivité est attribuable au seul radionucléide considéré (pureté radionucléidique) et à la seule espèce chimique considérée (pureté radiochimique).

La radioactivité spécifique varie dans le temps. Toute indication de radioactivité spécifique est accompagnée d'une indication de date et, si nécessaire, d'heure.

Distribution physiologique

Les essais sur animaux doivent être évités autant que possible. Si les essais d'identité et de pureté radiochimique ne sont pas suffisants pour complètement définir et contrôler les espèces radiochimiques présentes dans une préparation radiopharmaceutique, un essai de distribution physiologique peut être exigé. L'observation, chez une espèce animale appropriée, du profil de distribution de la radioactivité dans des organes, tissus ou compartiments physiologiques spécifiés peut fournir une indication fiable de l'adéquation de la substance à l'usage prévu.

Un essai de distribution physiologique peut en outre servir à établir l'équivalence biologique de la préparation à examiner avec des préparations semblables connues pour être efficaces sur le plan clinique.

La description détaillée du mode opératoire et les exigences relatives à la distribution physiologique figurent dans la monographie spécifique.

En règle générale, l'essai est effectué comme suit.

La préparation est injectée à 3 animaux par voie intraveineuse. Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à une dilution immédiatement avant l'injection.

Immédiatement après l'injection, chaque animal est placé dans une cage séparée pour recueillir les excréments et éviter toute contamination de la surface corporelle de l'animal. Après un intervalle de temps spécifié à compter de l'injection, les animaux sont euthanasiés par une méthode appropriée, puis disséqués. Un dosage de la radioactivité est effectué sur les organes et tissus concernés. La distribution physiologique est alors calculée, l'activité mesurée dans chacun des organes ou tissus prélevés étant exprimée en termes de pourcentage par rapport à la radioactivité administrée, en tenant compte des corrections relatives à la décroissance radioactive. Pour certaines préparations radiopharmaceutiques, il est nécessaire de déterminer le rapport radioactivité/masse en effectuant une pesée des échantillons de tissus prélevés.

Une préparation satisfait à l'essai si la distribution de radioactivité observée chez au moins 2 des 3 animaux répond à tous les critères spécifiés.

Ne tenez pas compte des animaux présentant des signes d'extravasation de la solution (observés au moment de l'injection ou au cours des mesures ultérieures de radioactivité tissulaire). Dans ce cas, l'essai peut être répété.

Stérité

Les préparations radiopharmaceutiques pour administration parentérale satisfont à l'essai de stérilité. Elles doivent être préparées dans des conditions visant à exclure toute contamination microbienne et à garantir leur stérilité. L'essai de stérilité est effectué comme décrit dans la méthode générale (2.6.1). Sa réalisation présente des difficultés particulières dans le cas des préparations radiopharmaceutiques, du fait de la courte période de certains radionucléides, de la taille réduite des lots et des risques d'irradiation. Dans le cas où la monographie indique que la préparation peut être libérée pour l'emploi avant la fin de l'essai de stérilité, l'essai de stérilité doit être démarré dès que possible, en fonction du risque d'irradiation. Si l'essai n'est pas commencé immédiatement, les échantillons sont conservés dans des conditions démontrées appropriées pour éviter les résultats faux négatifs. La libération paramétrique (5.1.1) d'un produit fabriqué par un procédé

entièrement validé est la méthode de préférence dans ces cas. En cas de production aseptique, l'essai de stérilité doit être effectué en tant que contrôle supplémentaire de la qualité de la production.

Si la taille d'un lot d'une préparation radiopharmaceutique est limitée à un seul ou à une petite quantité d'échantillons, l'échantillonnage du lot pour l'essai de stérilité selon les recommandations de la méthode générale (2.6.1) peut ne pas être applicable.

Si la période du radionucléide est inférieure à 5 min, l'administration de la préparation radiopharmaceutique au patient s'effectue généralement « en ligne » avec un système de production validé.

Pour des raisons de sécurité (niveau élevé de radioactivité), il n'est pas possible d'utiliser pour les préparations radiopharmaceutiques les prises d'essai spécifiées dans l'essai de stérilité (2.6.1). La filtration sur membrane est la méthode à utiliser de préférence, afin de réduire les risques d'irradiation de l'opérateur.

Nonobstant les prescriptions relatives à l'emploi des agents antimicrobiens de la monographie *Préparations parentérales* (0520), l'addition de tels agents aux préparations radiopharmaceutiques conditionnées en récipients multidoses n'est pas obligatoire, sauf prescription explicite dans la monographie spécifique.

Endotoxines bactériennes et pyrogènes

Les produits radiopharmaceutiques pour administration parentérale satisfont à l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8).

L'éluat des générateurs de radionucléides, les solutions pour radiomarquage et les trousseaux pour préparations radiopharmaceutiques destinés à la préparation de produits radiopharmaceutiques pour administration parentérale sans autre procédé de purification satisfont également à l'essai des endotoxines bactériennes.

Les précurseurs radionucléidiques destinés à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes satisfont également à l'essai des endotoxines bactériennes.

L'essai est effectué comme décrit dans la méthode générale (2.6.14), en prenant les précautions nécessaires pour réduire les risques d'irradiation de l'opérateur. La concentration limite en endotoxines bactériennes est spécifiée dans la monographie spécifique ou calculée selon le chapitre général 5.1.10. *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes*.

Lorsque la préparation radiopharmaceutique est source d'interférence, par inhibition ou activation, et qu'il n'est pas possible d'éliminer le(s) facteur(s) d'interférence, le recours à l'essai des pyrogènes (2.6.8) peut être spécifiquement prescrit.

CONSERVATION

Conservez les préparations qui contiennent des substances radioactives en récipient étanche bénéficiant d'une protection suffisante pour éviter l'irradiation du personnel par les rayonnements primaires ou secondaires et satisfaisant aux règlements nationaux et internationaux régissant le stockage des substances radioactives. Au cours de la conservation, les récipients peuvent brunir sous l'effet du rayonnement. Ce brunissement ne traduit pas nécessairement une altération de la préparation.

ÉTIQUETAGE

L'étiquetage des préparations radiopharmaceutiques est conforme aux réglementations nationales et européennes régissant la matière.

L'étiquetage peut être modifié si les préparations sont préparées sur le site où elles seront utilisées.

La radioactivité d'une préparation est indiquée à une date déterminée. Si la période est inférieure à 70 jours, l'heure est également indiquée, avec mention du fuseau horaire de référence. La radioactivité à d'autres temps peut être calculée à partir de la loi de décroissance exponentielle ou de tables.

Outre ce qui précède, l'étiquette du récipient, l'emballage, une notice jointe ou un certificat d'analyse accompagnant la préparation radiopharmaceutique indique :

- la voie d'administration,
- le cas échéant, la dose maximale recommandée, en millilitres,
- le nom et la concentration de tout conservateur antimicrobien ajouté,
- le cas échéant, les conditions de conservation particulières.

DÉTECTION ET MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ

La détection et la mesure de la radioactivité sont effectuées selon le chapitre général 2.2.66. *Détection et mesure de la radioactivité*.

07/2016:2034

SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE

Corpora ad usum pharmaceuticum

DÉFINITION

Les substances pour usage pharmaceutique sont des substances organiques ou inorganiques, quelles qu'elles soient, utilisées en tant que substances actives ou excipients pour la production de médicaments pour usage humain ou vétérinaire. Elles peuvent être obtenues à partir de sources naturelles ou produites par extraction à partir de matières premières, par fermentation ou par synthèse.

Cette monographie générale ne s'applique ni aux drogues végétales, ni aux drogues végétales pour préparations homéopathiques, ni aux préparations à base de drogues végétales, ni aux extraits, ni aux teintures mères pour préparations homéopathiques, qui font l'objet de monographies générales distinctes (*Drogues végétales* (1433), *Drogues végétales pour préparations homéopathiques* (2045), *Préparations à base de drogues végétales* (1434), *Extraits* (0765), *Teintures mères pour préparations homéopathiques* (2029)). Elle ne s'applique pas aux matières premières pour préparations homéopathiques, sauf lorsqu'il existe une monographie spécifique sur la substance dans la partie non homéopathique de la Pharmacopée.

Cette monographie générale ne s'applique pas aux précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques qui font l'objet d'une monographie distincte (*Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902)).

Lorsqu'une substance pour usage pharmaceutique qui ne fait pas l'objet d'une monographie spécifique de la Pharmacopée est incorporée dans un médicament préparé pour les besoins spécifiques d'un malade déterminé, la nécessité de conformité à la présente monographie générale est décidée à la lumière d'une évaluation du risque qui prend en compte la qualité disponible et l'usage auquel le médicament est destiné.

Lorsque la fabrication de médicaments fait intervenir des substances pour usage pharmaceutique d'origine humaine ou animale, les exigences du chapitre 5.1.7. *Sécurité virale* s'appliquent.

Les substances pour usage pharmaceutique peuvent être utilisées soit en l'état soit comme matières premières dans le cadre d'une formulation pour la préparation de médicaments. Selon la formulation, certaines substances peuvent être utilisées soit comme substances actives soit comme excipients. Les substances solides peuvent faire l'objet de traitements tels que le compactage, l'enrobage, la granulation, la réduction