

différente de la température ambiante ; l'observation du signal du système de stabilisation (*lock signal*) constitue souvent un guide visuel utile pour suivre la progression de ce processus.

La fenêtre spectrale doit couvrir l'intégralité du spectre du peptide, avec une région spectrale vide à chaque extrémité. Une fenêtre spectrale de 12 ppm ou 16 ppm est généralement appropriée.

On peut optimiser les paramètres suivants pour améliorer la résolution des pics caractéristiques : température et/ou pH en premier lieu, concentration du tampon et du peptide. Il est recommandé, mais non obligatoire, d'assurer un contrôle en température de l'échantillon. A défaut, il conviendra de valider l'effet de faibles variations de température sur l'allure du spectre.

Le nombre des données numériques (*data points*) collectées doit permettre une définition adéquate des pics.

La suppression du solvant n'est pas recommandée mais, si elle est néanmoins utilisée, une validation est nécessaire pour vérifier qu'elle n'affecte pas l'intensité des pics au voisinage de la résonance du solvant, lorsque l'on compare les spectres.

Référence du déplacement chimique. Pour les échantillons en solution aqueuse, on peut utiliser comme référence, par exemple, le 2,2-diméthyl-2-silapentane-5-sulfonate (DSS) de sodium, le 3-(triméthylsilyl)propionate (TSP) de sodium ou un analogue deutérié (TSP- d_4), et on règle souvent le zéro (déplacement chimique de 0 ppm) sur le signal du méthyle. On peut soit ajouter le composé de référence en quantité appropriée (de l'ordre de 10-100 ppm) à l'eau deutériée utilisée pour dissoudre l'échantillon final, soit utiliser comme référence secondaire une résonance interne systématiquement présente et facile à reconnaître (par exemple l'ion acétate). Dans ce cas, un spectre de validation obtenu dans les mêmes conditions spectrales sert à définir le déplacement chimique de la référence secondaire.

Taille de l'échantillon. Elle est habituellement de quelques milligrammes. Si la taille de l'échantillon varie, il convient de valider les effets de ces variations sur l'allure du spectre.

Préparation de l'échantillon. Les échantillons à analyser et les échantillons de référence doivent être comparables en termes de concentration, de pH et de composition du tampon. En règle générale, les échantillons en solution sont lyophilisés puis le lyophilisat est remis en solution dans de l'eau deutériée ou dans un tampon à l'eau deutériée. Il peut être utile de procéder à une ou plusieurs lyophilisations d'une solution dans l'eau deutériée, car l'échange de deutérium qui en résulte permet d'atténuer l'intensité des signaux dus aux solvants ; les impuretés volatiles liées au procédé, comme l'éthanol, disparaissent également. L'emploi d'un tampon pour la préparation de l'échantillon final peut diminuer l'agrégation et améliorer la reproductibilité spectrale en réduisant les variations de pH d'un lot à l'autre. Certaines sondes supportent mal les fortes concentrations salines, mais des forces ioniques allant jusqu'à 200 mM de chlorure de sodium sont généralement tolérées. Les fortes concentrations salines tendent à accroître la longueur des impulsions à 90°.

CONFIRMATION DE L'IDENTITÉ

Détermination des paramètres spectraux fondamentaux.

En analyse qualitative, les exigences s'exerçant sur les paramètres spectraux ne sont pas très strictes (on peut, par exemple, appliquer les impulsions avec une fréquence de répétition élevée, puisque la relaxation totale n'est pas nécessaire). L'emploi de larges impulsions brèves (impulsions de 30° par exemple) et de fréquences de répétition élevées n'a pas d'effet délétère significatif sur les spectres, et permet une acquisition plus rapide avec des rapports signal/bruit acceptables. La largeur d'impulsion et le temps d'acquisition peuvent varier sur un large intervalle sans que soit compromise la possibilité de comparer les spectres. Le nombre de balayages (répétitions) collectés doit permettre

d'obtenir un rapport signal/bruit convenable pour les résonances de faible intensité ; un rapport signal/bruit au minimum de 50:1 est par conséquent recommandé.

Identification des résonances caractéristiques. La comparaison peut porter sur le spectre dans sa totalité, ou sur une portion du spectre. La comparaison des spectres d'échantillons pertinents mettra en évidence les régions ayant un caractère distinctif, et la comparaison pourra ensuite être circonscrite à ces régions. Il est important de définir les résonances correspondant aux impuretés, telles que les solvants résiduels, qui n'ont pas nécessairement de conséquences sur la qualité du produit et peuvent varier en intensité d'un lot à l'autre.

Comparaison spectrale. Voir les dispositions du chapitre général 2.2.33.

01/2013:20265



2.2.65. TITRAGE VOLTAMÉTRIQUE

Au cours d'un titrage voltamétrique, le point de fin de titrage est déterminé en suivant la variation de la tension, mesurée entre 2 électrodes (une électrode indicatrice et une électrode de référence ou 2 électrodes indicatrices) plongeant dans la solution à examiner et maintenues à une intensité de courant constante, en fonction de la quantité de réactif titrant ajouté.

Appareillage. L'appareillage comporte une source de courant d'intensité réglable ainsi qu'un voltmètre ; le système de détection est généralement constitué d'une électrode indicatrice (par exemple une électrode de platine, une électrode à disque tournant ou une électrode au carbone) couplée à une seconde électrode (par exemple une électrode de platine, une électrode à disque tournant ou une électrode au carbone).

Mode opératoire. Réglez l'intensité du courant de l'électrode indicatrice selon les indications de la monographie et portez sur un graphique la tension initiale ainsi que les valeurs obtenues par la suite en fonction de la quantité de réactif titrant ajouté. Ajoutez celui-ci en au moins 3 quantités successives représentant un volume total d'environ 80 pour cent du volume théorique correspondant au point d'équivalence présumé. Les 3 valeurs obtenues doivent se situer sur une droite. Poursuivez l'addition du réactif titrant au-delà du point d'équivalence présumé, en au moins 3 quantités successives : les 3 valeurs obtenues doivent aussi se situer sur une droite. Le point de fin de titrage est situé au point d'intersection des 2 droites.

En utilisant des systèmes de titrage pour titrage voltamétrique à 2 électrodes indicatrices, il convient d'enregistrer la totalité de la courbe de titrage et d'utiliser celle-ci pour déterminer le point de fin de titrage.

01/2014:20266



2.2.66. DÉTECTION ET MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ

INTRODUCTION

Dans la Pharmacopée Européenne, le terme « radioactivité » sert à la fois à décrire le phénomène de décroissance radioactive et à exprimer la quantité physique de ce phénomène. Dans les monographies relatives à des préparations radiopharmaceutiques, la détection et la mesure de la radioactivité sont effectuées à diverses fins : la vérification

des caractères, l'identification, la détermination de la pureté radionucléidique et radiochimique, ainsi que la détermination de la radioactivité d'une substance (dosage).

Partant de ces hypothèses, la mesure peut être qualitative, quantitative, ou les deux, selon qu'elle est effectuée pour identifier le radionucléide, pour déterminer son activité (taux de décroissance), ou les deux.

Selon leur composition radionucléidique, les sources radioactives peuvent produire différents types d'émission, comme des particules alpha, des électrons, des positons, des rayons gamma ou des rayons X.

Chaque radionucléide produit des émissions caractéristiques, avec des énergies spécifiques et des intensités relatives. De par leurs propriétés ionisantes, ces rayonnements peuvent être détectés dans une chambre d'ionisation, mais sans autre caractérisation. Lorsqu'ils sont détectés et analysés à l'aide d'un spectromètre, un spectre d'énergie est obtenu. Les radionucléides présents dans un échantillon sont généralement identifiés par une analyse spectrale détaillée. La spectrométrie peut également servir à déterminer quantitativement la radioactivité de sources constituées d'un radionucléide unique ou d'un mélange de radionucléides, ou la radioactivité des radionucléides individuels présents.

La mesure de la radioactivité est généralement effectuée par le comptage du nombre d'événements de décroissance (émissions) détectés. Par conséquent, la géométrie de l'échantillon pendant la mesure de la radioactivité et le temps d'acquisition ont une forte influence sur le résultat. En général, la géométrie de mesure doit correspondre à une géométrie calibrée et le temps d'acquisition doit être suffisamment long pour obtenir des statistiques de comptage suffisantes.

La mesure de la radioactivité peut se faire en poste unique (chambre d'ionisation ou spectromètre par exemple) ou en combinaison avec une technique de séparation (radiochromatographie par exemple) pour tenir compte des contributions relatives des différentes espèces chimiques radioactives pouvant être présentes dans un mélange.

MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ

Une détermination directe de la radioactivité d'un échantillon donné, en becquerel (Bq), est possible si le schéma de décroissance du radionucléide est connu, mais en pratique l'obtention de résultats exacts exige l'application de nombreuses corrections. Pour cette raison, la mesure est parfois effectuée à l'aide d'une source étalon primaire ou en utilisant des instruments de mesure, comme une chambre d'ionisation ou un spectromètre, étalonnés avec des étalons appropriés pour les radionucléides concernés.

Pour mesurer la radioactivité des radionucléides dans un mélange, un spectromètre est utilisé, chaque radionucléide étant identifié par ses émissions et leurs énergies caractéristiques.

Toutes les mesures de radioactivité doivent être corrigées en raison des pertes liées au temps mort et en soustrayant le bruit de fond dû au rayonnement ambiant et aux signaux parasites générés par l'appareil lui-même.

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

En général, une mesure correcte de la radioactivité exige qu'il soit tenu compte de tout ou partie des aspects suivants :

Pertes liées au temps mort. Il peut être nécessaire d'apporter une correction pour tenir compte des pertes par coïncidence due au temps de résolution (temps mort) du détecteur et de

l'électronique associée. Le temps de résolution d'un compteur est l'intervalle de temps minimal nécessaire au compteur pour résoudre 2 impulsions uniques. Des événements de rayonnement incident à intervalles plus courts peuvent ne pas être décelés ou l'être comme un événement dont l'énergie est la somme des événements. Ces pertes sont parfois appelées « pertes par temps mort ». Dans le cas d'un système de comptage ayant un temps mort τ après chaque impulsion, le taux de comptage réel, par seconde, est calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{N_1}{1 - N_1 \tau}$$

N_1 = taux de comptage observé, par seconde,

τ = temps mort, en secondes.

Avec certains équipements la correction est automatique. Les corrections dues aux pertes par coïncidence doivent être apportées avant la correction du bruit du fond.

Correction pour décroissance pendant la mesure. Si la durée de l'opération de mesure t_m n'est pas négligeable par rapport à la période $T_{1/2}$ du radionucléide, la décroissance pendant la mesure doit être prise en compte. Par exemple, sur une période de comptage égale à 15 pour cent de la période du radionucléide, la perte cumulée des impulsions dues à la décroissance est de 5 pour cent.

Après correction des valeurs transmises par l'instrument (taux de comptage, courant d'ionisation, etc.) pour tenir compte du bruit de fond et, si nécessaire, des pertes dues à des effets électroniques, la valeur transmise par l'instrument, en tenant compte de la correction au début de la mesure individuelle, est calculée à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{R(\lambda t_m)}{1 - (e^{-\lambda t_m})}$$

R = valeur transmise par l'instrument avant la correction pour la décroissance, mais déjà corrigée pour le bruit de fond, etc.,

λ = constante de décroissance du radionucléide ($\ln 2/T_{1/2}$),

e = base des logarithmes népériens,

t_m = durée de la mesure.

Statistiques de la mesure de la radioactivité. Les résultats de mesure de radioactivité présentent des variations liées principalement au caractère aléatoire des transformations nucléaires. Le comptage sur une période de temps limitée ne peut donner qu'une estimation du taux réel des transformations nucléaires. Il est nécessaire d'enregistrer un nombre suffisant d'impulsions pour compenser les variations du nombre de transformations en fonction du temps. Dans le cas de la mesure de la radioactivité, l'écart type des impulsions enregistrées étant la racine carrée du taux de comptage, au moins 10 000 impulsions sont nécessaires pour obtenir un écart type relatif inférieur ou égal à 1 pour cent.

Linéarité. La linéarité d'un instrument est l'intervalle de radioactivité, pour un radionucléide donné, sur lequel son efficacité reste constante.

La gamme de linéarité d'un instrument de mesure de radioactivité peut être déterminé en effectuant à plusieurs reprises un comptage sur un échantillon radioactif dans une géométrie fixe pendant sa décroissance à partir d'un niveau d'activité supérieur à la gamme de linéarité. Après correction pour tenir compte du bruit de fond, la courbe du logarithme népérien du taux de comptage est tracée en fonction du temps écoulé après la première mesure (figure 2.2.66.-1).

L'analyse par régression linéaire de la partie centrale linéaire de l'ensemble des données donne une pente qui est la constante de décroissance λ caractéristique de chaque radionucléide :

$$\ln \text{cps} = -\lambda t + c$$

c représente le logarithme népérien du taux de comptage à $t = 0$ d'un instrument parfaitement linéaire.

L'équation de régression qui en résulte sert à calculer le taux de comptage théorique à chacun des temps de mesure effectifs. Lorsque le taux de comptage mesuré dévie de manière inacceptable du taux de comptage théorique, la gamme de linéarité de l'instrument de mesure est dépassée.

Il est aussi possible d'effectuer une série de dilutions d'une solution dont la concentration radioactive est connue. Un comptage est ensuite effectué sur des volumes égaux de chacune des dilutions, en utilisant une géométrie et des réglages normalisés. L'efficacité du comptage est le rapport entre le taux de comptage (après correction pour le bruit de fond et la décroissance) et la radioactivité calculée en Bq pour chaque échantillon. L'intervalle sur lequel ce rapport est constant est l'intervalle utilisable de l'instrument de mesure pour le radionucléide concerné.

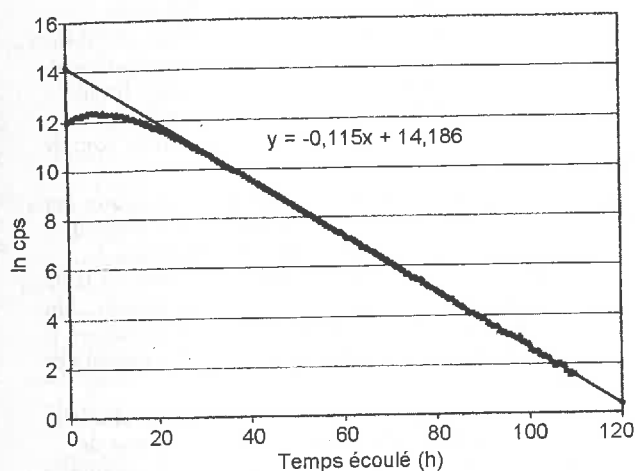


Figure 2.2.66.-1. – Courbe représentant les taux de comptage mesurés et extrapolés (logarithme népérien des coups par seconde (cps)) en fonction du temps, à partir d'une source de technétium-99m à un niveau de radioactivité initial supérieur à la gamme de linéarité de l'instrument de mesure

En ce qui concerne les instruments et les procédures utilisés pour la mesure de la radioactivité, la limite de détection et la limite de quantification doivent être établies avant une utilisation en routine.

Limite de détection. La limite de détection (LDD) d'une procédure individuelle est la plus faible quantité de radioactivité pouvant être détectée dans un échantillon, sans être nécessairement quantifiable de façon exacte. En pratique, il est nécessaire d'estimer le bruit de fond et son écart type. On considère en général que la LDD est égale à 3 fois l'écart type du bruit de fond.

Limite de quantification. La limite de quantification (LDQ) d'une procédure individuelle est la plus faible quantité de radioactivité dans un échantillon pouvant être déterminée quantitativement avec une exactitude et une précision appropriées. La LDQ est particulièrement utilisée pour la détermination des impuretés et/ou des produits de dégradation. En pratique, on considère en général que la LDQ est égale à 10 fois l'écart type du bruit de fond.

MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ À L'AIDE DE CHAMBRES D'IONISATION

Appareillage. Les chambres d'ionisation (y compris les activimètres) sont les équipements de mesure de radioactivité les plus courants dans la pratique radiopharmaceutique.

Elles peuvent généralement mesurer des activités allant de quelques dizaines de kBq à plusieurs centaines de GBq. Elles comprennent le plus souvent une chambre d'ionisation à puits, scellée, avec électronique embarquée, pour convertir le signal du détecteur en une mesure de la radioactivité.

La chambre est remplie d'un gaz au travers duquel est appliqué un champ électrique. Lorsque le gaz est ionisé par le rayonnement provenant de la source, le courant d'ionisation résultant est mesuré et corrélé à la radioactivité présente dans la chambre d'ionisation. Le courant d'ionisation est aussi dépendant de la tension appliquée, de l'énergie et de l'intensité du rayonnement ainsi que de la nature et de la pression du gaz. Les réglages de l'instrument (facteur d'étalonnage) peuvent être ajustés pour maintenir une relation directe entre l'ionisation produite par le rayonnement d'un radionucléide spécifique et la valeur de la radioactivité obtenue pour chaque géométrie de mesure.

Etant donné qu'une chambre d'ionisation ne mesure que le courant résultant de l'ionisation globale produite dans la chambre, elle n'est pas en mesure de distinguer les émissions émanant de différents radionucléides.

Pour mesurer précisément la radioactivité d'un radionucléide particulier, la mesure doit être corrigée pour tenir compte des contributions au courant d'ionisation des impuretés radionucléidiques présentes dans la préparation.

Les niveaux d'activité à mesurer sont restreints par des phénomènes liés à la saturation, par la gamme de linéarité de l'amplificateur et par la conception même de la chambre. La gamme de linéarité de la chambre d'ionisation est établie comme décrit précédemment sous Linéarité.

La chambre d'ionisation doit être blindée pour réduire le bruit de fond à un niveau acceptable.

Méthode. A l'aide d'un support, l'échantillon est placé à une position donnée à l'intérieur du puits de la chambre d'ionisation. Une fois l'échantillon positionné, la lecture de l'activité se fait après stabilisation de la réponse. Une mesure réalisée dans des conditions géométriques exactement identiques à celles utilisées pour mesurer la source d'étalonnage donnera les résultats les plus précis. Si nécessaire, diluez la préparation à mesurer pour obtenir un volume identique à celui de la source d'étalonnage.

Étalonnage. La chambre d'ionisation est étalonnée en tenant compte de la forme, des dimensions et du matériau du récipient, du volume et de la composition de la solution, de la position à l'intérieur de la chambre et du radionucléide mesuré. Les limites d'incertitude de l'étalonnage sont fournies par les législations nationales et internationales.

Étalonnez la chambre d'ionisation au moins une fois par an en utilisant des sources de radionucléides traçables à des étalons nationaux ou internationaux, dans des récipients (flacon, seringue) appropriés au vu de la géométrie souhaitée. Établissez et appliquez des facteurs de correction secondaires pour tenir compte des diverses configurations des radionucléides à mesurer. Effectuez une vérification de la linéarité de la réponse de l'instrument sur l'intervalle complet des énergies et des activités pour lesquelles l'instrument est utilisé.

Pour chaque réglage et avant chaque utilisation (au minimum 1 fois par jour d'utilisation), effectuez une vérification de la stabilité de la chambre d'ionisation en utilisant des sources étalons de radionucléides à périodes longues pour contrôler l'étalonnage. Un contrôle doit être effectué chaque jour d'utilisation avec une source de référence, comme le césium-137, pour vérifier que la chambre d'ionisation est toujours étalonnée.

MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ À L'AIDE DE DÉTECTEURS SOLIDES

Les détecteurs solides comprennent les fluors plastiques et les cristaux à scintillation, ainsi que les semi-conducteurs. Outre leur application en spectrométrie (voir section Spectrométrie),

les détecteurs solides peuvent être utilisés pour la mesure de la radioactivité. Plus particulièrement, du fait de leur sensibilité élevée, les détecteurs plastiques et cristaux à scintillation sont utilisés dans le comptage des faibles niveaux de radioactivité. Les pertes dues au temps mort doivent être soigneusement prises en considération avec les détecteurs de ce type. Les détecteurs à semi-conducteurs sont utilisés quand une meilleure discrimination des énergies est nécessaire, par exemple dans des mélanges de radionucléides ou en cas d'impuretés radionucléidiques potentielles à émissions d'énergie similaire.

Appareillage. L'équipement se compose d'un détecteur blindé comprenant un scintillateur plastique ou cristallin couplé à un photomultiplicateur, ou un semi-conducteur, les deux étant reliés à un amplificateur et à l'électronique de comptage. Le système peut disposer d'une fenêtre d'énergie réglable, utilisée pour sélectionner la région de comptage du spectre d'énergie du radionucléide et qui peut être ajustée par l'opérateur.

Les instruments ont différentes caractéristiques concernant la résolution des énergies et différentes efficacités de détection selon le type de détecteur, son volume et sa géométrie. Une faible efficacité nécessite un plus long temps de comptage.

Les échantillons à mesurer peuvent être placés devant le détecteur ou dans un puits pour les détecteurs à puits. Des chambres de mesure peuvent être incluses dans le blindage du détecteur et des échantillons uniques peuvent être introduits en utilisant les couvercles ou d'autres systèmes de positionnement afin de garantir une géométrie de mesure correcte.

Un détecteur à scintillation peut être utilisé pour la mesure de la radioactivité dynamique lorsque, par exemple, l'éluat d'un chromatographe en phase liquide est dirigé sur ou à travers un détecteur (voir section Détection et mesure de la radioactivité combinées à une technique de séparation).

Méthode. Assurez-vous que la radioactivité de l'échantillon donne un taux de comptage correspondant à la gamme de linéarité de l'équipement. La mesure débute quand tous les éléments du blindage ou le couvercle du puits sont en place et quand le temps de comptage est sélectionné de manière à obtenir un nombre d'émissions suffisant pour atteindre une valeur statistiquement significative.

Étalonnage. Le détecteur doit être étalonné en mesurant son efficacité avec une source du radionucléide concerné, traçable à des étalons nationaux ou internationaux. L'étalonnage, en termes d'efficacité, utilise des sources comme le césium-137, le cobalt-60, le baryum-133 et d'autres éléments couvrant l'intervalle d'énergie souhaité.

MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ AU MOYEN DE DÉTECTEURS À SCINTILLATION LIQUIDE

Le comptage à scintillation liquide est couramment utilisé pour les échantillons émettant des particules bêta, mais il est également utilisé pour des échantillons émettant des particules alpha. Les principes de la détection de la radioactivité à l'aide de détecteurs à scintillation liquide sont détaillés ci-après dans la section Spectrométrie bêta.

Étalonnage. Afin de tenir compte de la perte d'efficacité du comptage par masquage (*quenching*), il est possible d'utiliser une source externe, généralement du baryum-133 ou de l'europium-152, qui permet, une fois placée à proximité du flacon d'échantillon, la libération d'électrons Compton. La forme du spectre obtenu est analysée automatiquement pour calculer un paramètre de *quenching*. Ce paramètre peut ensuite être relié à l'efficacité de comptage en mesurant des sources d'activité connue, à un niveau déterminé d'agent de *quenching*. La courbe de *quenching* obtenue permet la détermination de l'activité d'un échantillon inconnu en connaissant le taux de comptage et la valeur du paramètre de *quenching*.

DÉTERMINATION DE LA PÉRIODE

La période est une caractéristique du radionucléide qui peut servir à l'identifier. Elle est calculée en mesurant la variation de la radioactivité d'un échantillon en fonction du temps. Effectuez les mesures dans la gamme de linéarité d'un instrument étalonné.

Appareillage. La période peut être mesurée en utilisant n'importe quel type de détecteur quantitatif de radioactivité, sous réserve qu'il soit utilisé sur un domaine de linéarité pour toute la gamme des activités présentes lors de la mesure et que la géométrie ne soit pas modifiée pendant la mesure.

Pour les préparations contenant un radionucléide à période courte, et si une monographie en fait état, la détermination de la période approximative contribue à l'identification.

Méthode.

Période. La préparation à examiner est utilisée soit telle quelle, soit diluée, soit desséchée dans une coupelle après une dilution appropriée. L'échantillon radioactif est préparé de façon à éviter toute perte de substance en cours de manipulation. Les échantillons liquides (solutions) sont placés dans des flacons fermés ou des tubes scellés. Les résidus de dessiccation contenus dans une coupelle sont protégés par un film d'acétate de cellulose adhésif ou un autre matériau approprié.

La radioactivité de l'échantillon doit être suffisamment élevée pour permettre des mesures sur une durée correspondant à 3 périodes estimées mais elle doit, pour chaque mesure, se situer dans la gamme de linéarité de l'équipement. Si nécessaire, une correction est appliquée pour tenir compte des pertes liées au temps mort.

Plusieurs comptages sont effectués sur la même source dans des conditions de géométrie identiques et à des intervalles de temps correspondant habituellement à au moins 1 demi-période. Chaque valeur est enregistrée dans un tableau en fonction du temps écoulé depuis la mesure initiale. Afin d'éviter l'influence de la décroissance pendant la mesure, la durée du comptage est la même pour toutes les mesures de radioactivité.

On peut établir ensuite une courbe en portant en abscisse le temps et en ordonnée le logarithme de la réponse de l'instrument (taux de comptage par exemple). La période est calculée à partir de la pente de la droite de régression linéaire des valeurs mesurées en fonction du temps correspondant à chaque mesure.

Période approximative. A cet effet, au minimum 3 mesures sont effectuées sur une durée d'au moins 1/4 de la période estimée.

L'échantillon à examiner et l'instrument à utiliser satisfont aux indications ci-dessus. Les données sont traitées de la même manière que décrit ci-dessus.

SPECTROMÉTRIE

Les radionucléides peuvent être identifiés par leur spectre d'émission. Chaque type d'émission (particules alpha, bêta et électrons, rayons gamma et rayons X) nécessite un équipement spécifique pour acquérir un spectre d'émission. Les spectromètres doivent être étalonnés pour pouvoir fonctionner correctement. Les sections suivantes décrivent les différents équipements et les procédures générales permettant une mesure fiable.

LA SPECTROMÉTRIE GAMMA

Principes généraux. En spectrométrie gamma avec détecteur à scintillation, l'absorption des rayons gamma et des rayons X entraîne une production de lumière qui est transformée en impulsion électrique par un photomultiplicateur. En spectrométrie gamma avec détecteur à semi-conducteur, l'absorption des rayons gamma et des rayons X entraîne la production immédiate d'une impulsion électrique.

Dans les 2 cas, l'amplitude des impulsions est proportionnelle à l'énergie du rayonnement absorbé. Les détecteurs les plus courants en spectrométrie gamma ou X sont les compteurs à

scintillation à iodure de sodium activé au thallium (NaI(Tl)) et les détecteurs à semi-conducteurs au germanium de haute pureté (HPGe).

En recueillant et en analysant un nombre suffisant d'impulsions, un spectre de rayons gamma peut être produit.

Appareillage. Un spectromètre à rayons gamma comporte généralement une chambre de mesure blindée, dans laquelle est placé l'échantillon, un détecteur, une chaîne électronique et un analyseur multicanal.

Le blindage de la chambre doit être en mesure de réduire le bruit de fond à un niveau permettant d'enregistrer un spectre correct de rayons gamma.

La chambre de mesure dispose d'un couvercle amovible ou d'un tiroir permettant de placer l'échantillon. Un porte-échantillon peut être utilisé pour assurer une géométrie reproductible entre les mesures.

La durée de la mesure est liée à la radioactivité du radionucléide cible et une longue période d'acquisition peut être nécessaire pour obtenir les statistiques de comptage nécessaires. Les pertes dues au temps mort doivent être soigneusement prises en considération avec les détecteurs de ce type.

La sensibilité d'un détecteur à NaI(Tl) est plus élevée que celle d'un détecteur au germanium de même taille. En règle générale, dans un spectre d'énergie, les pics sont identifiés avec une incertitude qui dépend de la largeur à mi-hauteur (LMH) du pic considéré. La résolution des énergies d'un détecteur à scintillation à l'état solide est largement inférieure à celle d'un détecteur à semi-conducteur. Les pics obtenus avec un détecteur à semi-conducteur sont donc beaucoup plus étroits que ceux obtenus avec un détecteur à scintillation. La figure 2.2.66.-2 montre une comparaison entre des spectres obtenus à partir d'une même source avec les 2 types de détecteur.

Les différentes performances des détecteurs à NaI(Tl) et au GeHP peuvent en restreindre l'utilisation dans certaines analyses spectrométriques.

Pour l'identification du/des radionucléide(s) dans une préparation et la détermination de la pureté radionucléidique, une évaluation des risques relatifs au processus de production des radionucléides doit évaluer la présence potentielle d'autres radionucléides dont l'énergie photonique se situe dans la même région (± 10 pour cent) que celle du/des radionucléide(s) présent(s) dans le produit radiopharmaceutique.

En cas de présence possible d'impuretés radionucléidiques émettant des rayonnements gamma ou X avec une énergie se situant dans la même région que celle des photons émis par les radionucléides de la préparation, une énergie de pic mesurée dans un intervalle maximum de ± 2 keV ou ± 2 pour cent (en choisissant la valeur la plus grande) par rapport à l'énergie nominale du pic (voir 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides*) est suffisante pour l'identification des pics.

Si la présence de telles impuretés n'est pas jugée probable, un intervalle maximum de ± 10 keV ou ± 6 pour cent (en choisissant la valeur la plus grande) par rapport à l'énergie nominale du pic est acceptable pour l'identification des pics.

Méthode. Assurez-vous que le taux de comptage de l'échantillon se situe dans la gamme de linéarité de l'équipement. Pour cela, une dilution appropriée peut être effectuée dans le cas d'échantillons liquides ; pour les échantillons solides, la distance entre la source et le détecteur peut être augmentée ou un matériau atténuant peut être utilisé. Introduisez le récipient contenant la préparation à examiner dans la chambre de l'instrument et enregistrez le spectre après avoir refermé le blindage.

La forme, les dimensions, le volume et le matériau du récipient utilisé pour les mesures quantitatives doivent être identiques à celles du récipient utilisé pour l'étalonnage.

La composition de la solution et la position du récipient dans la chambre de mesure doivent être les mêmes pour les mesures quantitatives et pour l'étalonnage.

Identification des radionucléides. Etalonnez le spectromètre en énergie. La détermination de la correspondance entre l'énergie des pics détectés avec l'échantillon et les énergies prescrites par une monographie constitue un essai d'identification valide.

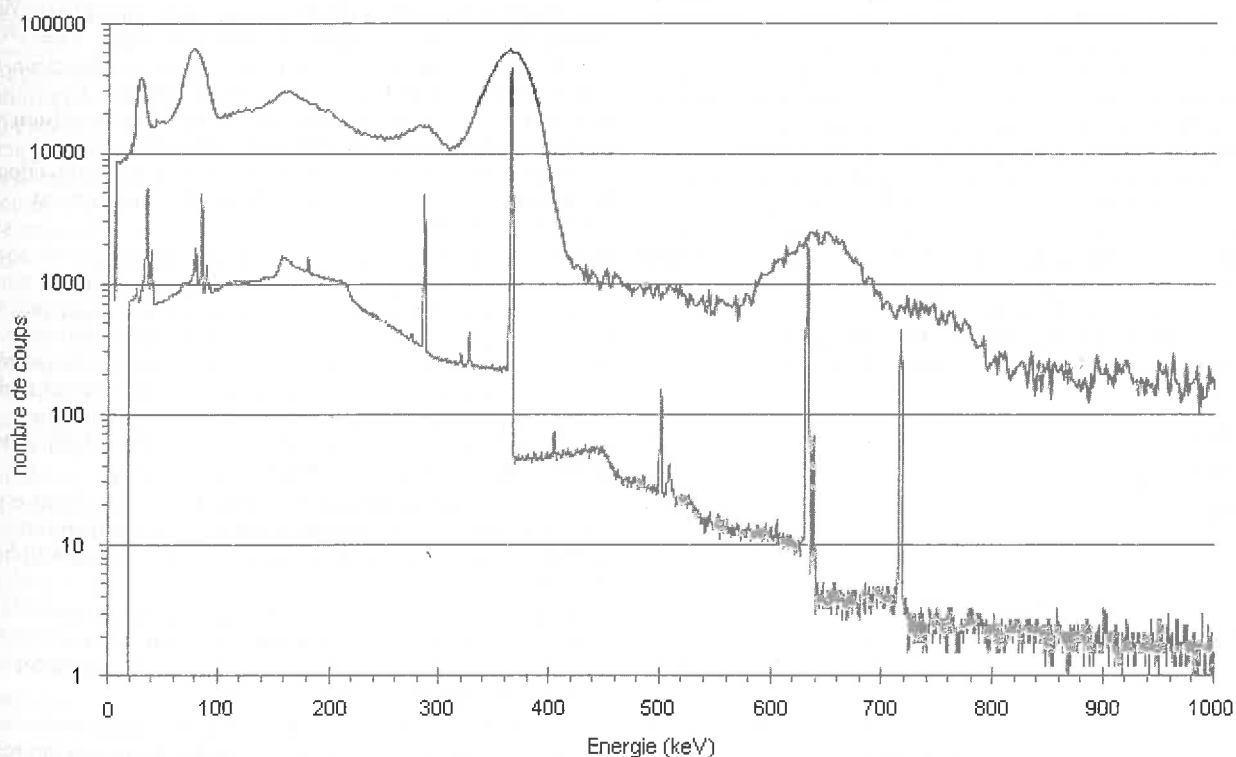


Figure 2.2.66.-2. – Comparaison de 2 spectres de rayons gamma enregistrés en utilisant un scintillateur à iodure de sodium activé au thallium (courbe supérieure) et un détecteur à semi-conducteur au germanium de haute pureté (courbe inférieure). La source était les rayons gamma et X émanant de la décroissance de l'iode-131.

Pureté radionucléidique. Etalonnez le spectromètre en efficacité et en énergie. Déterminez la LDQ et la résolution de l'équipement et veillez à leur concordance avec les limites relatives aux radionucléides à déterminer. Enregistrez le spectre de la préparation.

Identifiez les radionucléides présents dans la préparation à examiner et déterminez leur radioactivité à l'aide du chapitre 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides.* Etant donné que le niveau des impuretés radionucléidiques (exprimé en pourcentage de la radioactivité totale) peut augmenter ou diminuer avec le temps, l'activité mesurée de chaque impureté doit être recalculée en l'activité sur la période de validité de la préparation. Les activités de toutes les impuretés radionucléidiques doivent être additionnées (en tenant compte de la limite de quantification) et rapportées à la radioactivité totale de la préparation.

L'échantillon est placé à proximité du détecteur ou dans un détecteur à puits. Tous les événements dans une région d'énergie prédéfinie sont recueillis et affichés sur un icromètre en coups par seconde ou accumulés sur une durée prédéfinie. Si la différence entre les énergies des photons émis par le/les radionucléide(s) est suffisante, un détecteur à iodure de sodium peut être approprié, compte tenu de sa sensibilité élevée. Cependant, s'il convient de distinguer des émissions d'énergie semblable, un détecteur au GeHP ou un autre type de détecteur à semi-conducteur est nécessaire.

Etalonnage. L'étalonnage en énergie est réalisé en utilisant les pics de sources connues traçables à des étalons nationaux ou internationaux, comme le cobalt-57, le césium-137, le cobalt-60 ou autres, couvrant la gamme d'énergie souhaitée. Un étalonnage en efficacité peut être réalisé simultanément, de manière à pouvoir également déterminer non seulement le spectre d'énergie, mais aussi l'activité de l'échantillon et des impuretés des radionucléides. L'étalonnage en efficacité peut être réalisé avec une source référencée de radionucléide dont les pics d'énergie couvrent la gamme souhaitée, ou à l'aide d'un mélange de radionucléides étalon référencé dont les rayonnements gamma couvrent la plage souhaitée.

Pour obtenir la courbe d'efficacité, la réponse du détecteur en fonction de l'énergie doit être mesurée en utilisant séparément chacune des géométries échantillon/détecteur. C'est pour cela qu'une possibilité consiste à effectuer la mesure à l'aide d'une source étalon primaire. Les sources primaires peuvent ne pas être disponibles pour les radionucléides à période courte, par exemple pour certains émetteurs de positons. Lors de la mesure, l'échantillon devra principalement être dans un récipient et placé à une position définie par rapport au détecteur. La géométrie échantillon/détecteur est ensuite définie par la position de l'échantillon par rapport au détecteur et par les caractéristiques du récipient et de l'échantillon (forme, volume et densité par exemple). La figure 2.2.66.-3 présente une courbe type d'efficacité d'un détecteur au GeHP obtenue avec un récipient cylindrique placé au sommet du détecteur.

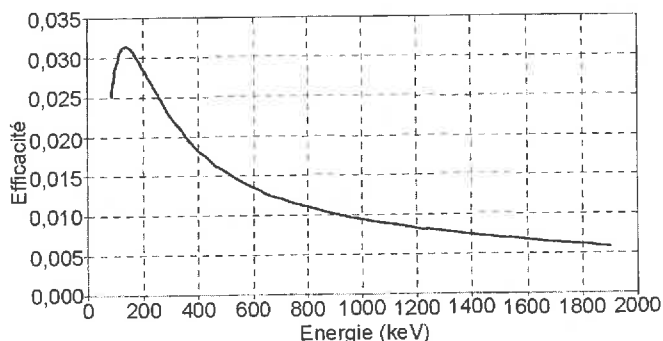


Figure 2.2.66.-3. – Courbe type d'efficacité d'un détecteur au GeHP mesurée avec un récipient dédié placé au sommet du détecteur

SPECTROMÉTRIE BÊTA

Dans le cas d'un émetteur de particules bêta, un spectromètre bêta est nécessaire pour déterminer la distribution d'énergie des particules bêta émises. Les spectromètres de ce type sont semblables aux spectromètres gamma, mais ils utilisent souvent des scintillateurs liquides pour convertir l'énergie des particules bêta en une lumière détectable qui peut être analysée. La spectrométrie bêta s'effectue principalement en dissolvant ou en mettant en suspension l'échantillon dans un liquide scintillant, en plaçant la suspension ou la solution dans un récipient transparent ou translucide (en verre ou en plastique) puis en procédant au comptage des impulsions électriques générées par un photomultiplicateur à partir de la lumière émise. L'amplitude des impulsions est fonction de l'énergie du rayonnement absorbé. Un spectre de particules bêta peut être produit en recueillant un nombre suffisant d'impulsions. Le liquide scintillant est choisi de manière à réduire autant que possible les erreurs de comptage dues au *quenching*, à la chimioluminescence, à la phosphorescence, etc. Le comptage de coïncidences avec 2 photomultiplicateurs ou plus est également utilisé pour réduire le compte des impulsions émanant du bruit de fond, de l'électronique, etc. Afin de différencier les émissions alpha et les émissions bêta, une distinction des formes des impulsions est couramment utilisée.

Identification des radionucléides. Un essai d'identification valide consiste à déterminer la correspondance entre la moyenne et/ou le maximum des énergies dans le spectre d'énergie de l'échantillon et les valeurs prescrites dans une monographie.

Etalonnage. Une méthode commune d'étalonnage en énergie consiste à utiliser un échantillon de référence sans *quenching* pour déterminer l'énergie maximale des particules bêta émises par les radionucléides considérés.

SPECTROMÉTRIE ALPHA

L'identification et le dosage des émetteurs de particules alpha se font généralement à l'aide d'un spectromètre à scintillation liquide. Le principe est le même que celui décrit dans la section précédente sur la spectrométrie bêta.

Pour l'identification et la détermination de la pureté radionucléidique des émetteurs de particules alpha, il est possible de procéder à une spectrométrie avec un détecteur à semi-conducteur utilisant des diodes au silicium. Ce détecteur permet la production immédiate d'une impulsion électrique après absorption des particules alpha. Le mouvement des paires électron-trou résultant de l'interaction des rayonnements provoque une charge électrique qui est amplifiée et mesurée.

La préparation de l'échantillon est d'une importance critique. Après séparation chimique du radionucléide considéré, l'échantillon est électrodéposé sur un disque en acier inoxydable en une couche très mince afin de réduire l'auto-absorption à un minimum. Le rendement de l'ensemble de la procédure peut être déterminé de manière expérimentale en ajoutant une quantité connue d'un traceur qui tiendra compte de l'efficacité de la séparation chimique, de l'efficacité de l'électrodéposition et de l'efficacité du comptage.

Pour les 2 types de détecteurs, l'amplitude des impulsions est liée à l'énergie du rayonnement absorbé. En recueillant un nombre suffisant d'impulsions, un spectre de particules alpha peut être produit.

Identification des radionucléides. La détermination de la correspondance entre l'énergie des pics détectés avec l'échantillon et les énergies prescrites par une monographie constitue un essai d'identification valide.

Etalonnage. Un spectromètre alpha doit être étalonné en énergie et en efficacité. Pour cela, on utilise les pics de sources connues couvrant la gamme d'énergie souhaitée, comme l'américium-241 et le plutonium-242. Toutes les particules alpha émises par la source ne donneront pas lieu à une impulsion décomptée dans le système. La probabilité pour

qu'une particule alpha émise interagisse avec le matériel du détecteur et produise un coup correspond à l'efficacité du détecteur, qui dépend de la géométrie.

DÉTECTION ET MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ COMBINÉES À UNE TECHNIQUE DE SÉPARATION

Le radionucléide contenu dans une préparation radioactive peut se présenter sous des formes chimiques différentes de la forme voulue. Il est donc nécessaire de séparer les différentes substances contenant le radionucléide et de déterminer le pourcentage de radioactivité due à ce radionucléide et associée à la forme chimique indiquée ainsi que la contribution des autres substances à la radioactivité totale due au même radionucléide. A cette fin, des instruments de détection et de mesure de la radioactivité sont utilisés en combinaison avec une technique de séparation physicochimique. Toute méthode de séparation peut en principe être utilisée.

Les monographies relatives à des préparations radiopharmaceutiques peuvent prescrire l'utilisation combinée d'une mesure de radioactivité avec une chromatographie sur papier (2.2.26), une chromatographie sur couche mince (2.2.27), une chromatographie en phase gazeuse (2.2.28), une chromatographie liquide (2.2.29), une chromatographie d'exclusion (2.2.30) ou une électrophorèse (2.2.31).

Dans tous les cas, la radioactivité de chaque analyte est mesurée à l'issue de la séparation obtenue selon la méthode indiquée.

La mesure de la radioactivité peut être effectuée à l'aide de détecteurs montés en série avec les détecteurs d'instruments analytiques (chromatographes liquides, par exemple) pour procéder à une détection en ligne des analytes, ou se faire à l'issue de la séparation analytique, en mesurant la radioactivité de fractions d'éluats de même volume obtenus après une séparation par chromatographie liquide ou la distribution de la radioactivité sur les supports de chromatographie sur papier ou de chromatographie sur couche mince.

DÉTECTION ET MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ EN LIGNE COMBINÉES À UNE CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE

Appareillage. La chromatographie liquide (2.2.29) peut être utilisée pour séparer la principale substance radioactive des impuretés radiochimiques ou produits de dégradation dans une préparation radiopharmaceutique. La détection en ligne se fait généralement au moyen d'un détecteur à scintillation connecté à un icomètre et à un système d'enregistrement. Le matériau scintillant du détecteur est choisi en fonction du type d'émission à détecter (par exemple, scintillateur plastique pour les émissions bêta ou scintillateur cristallin pour les rayonnements gamma ou X). Dans le cas de radionucléides émettant des particules bêta, il est également possible d'ajouter un liquide scintillant avant que l'éluat n'atteigne le détecteur de radioactivité en ligne.

Un détecteur de radioactivité et d'autres détecteurs (détecteur UV, réfractomètre, conductimètre, etc.) montés en série peuvent être utilisés simultanément pour identifier la substance, par exemple par rapport au temps de rétention d'un étalon connu, déterminer la quantité de la substance en utilisant un étalon de référence approprié et mesurer la radioactivité associée à cette substance. Si des détecteurs différents sont montés en série, corrigez les temps de rétention obtenus expérimentalement pour tenir compte du décalage de temps entre les détecteurs.

Lors d'une chromatographie liquide, certaines impuretés radiochimiques, comme des impuretés colloïdales, peuvent être retenues dans la colonne. Dans ce cas, une autre méthode est exigée pour la détermination de la teneur en impuretés radiochimiques retenues et la formule de calcul servant à exprimer la pureté radiochimique totale tiendra compte de la quantité relative d'impuretés radiochimiques retenues.

Un moyen d'évaluer un possible problème de rétention lors de la validation de la méthode consiste à évaluer la radioactivité récupérée par la colonne en mesurant la radioactivité totale récupérée à partir de l'équipement chromatographique avec et sans la colonne.

Méthode. Déposez l'échantillon, dilué si nécessaire, sur la colonne en respectant le volume et les conditions prescrites. A cet égard, il est important de démontrer les LDD et les LDQ, ainsi que la linéarité du détecteur pour toute la gamme des activités à mesurer.

Détecteur à flux continu. Une portion du tube dans lequel passe l'éluat contenant l'espèce radioactive est placée en face ou à l'intérieur du détecteur. L'efficacité du comptage peut être améliorée en utilisant une portion plus longue du tube (par exemple en faisant plusieurs tours en face ou dans le détecteur), mais la capacité du système à séparer 2 pics de radioactivité rapprochés est alors réduite.

Si l'essai de pureté radiochimique prescrit la détermination des impuretés radiochimiques totales ou en cas de détermination quantitative d'une impureté individuelle, il est important de choisir un réglage approprié du seuil ainsi que des conditions appropriées pour l'intégration des surfaces des pics. Dans de tels essais, la limite d'exclusion, c'est-à-dire la limite à laquelle ou en dessous de laquelle un pic n'est pas pris en compte, dépend de la méthode et est liée aux LDD et LDQ. Ainsi, le réglage du seuil du système de recueil des données correspond au minimum à la limite d'exclusion.

Enregistrez le signal des détecteurs en fonction du temps.

L'identification des pics dans le signal radiométrique (radiochromatogramme) est basée sur le temps de rétention des analytes. Le profil d'autres détecteurs peut être utilisé à cette fin.

La quantification des différents composants des profils des chromatogrammes et des radiochromatogrammes est réalisée à partir des surfaces des pics. Celles-ci sont généralement obtenues par intégration directe du signal du détecteur à l'aide de logiciels du commerce.

DÉTECTION ET MESURE DE LA RADIOACTIVITÉ HORS LIGNE

Chromatographie liquide (2.2.29). Sous réserve que les temps de rétention des diverses espèces radiochimiques soient reproductibles, une méthode alternative de quantification de la radioactivité consiste à recueillir l'effluent de chromatographie liquide de façon à obtenir une série de fractions d'échantillons référencées dans le temps pour analyse hors-ligne de la teneur en radioactivité. La radioactivité dans les fractions correspondant aux pics peut être exprimée en pourcentage du total de la radioactivité dans l'ensemble des fractions, en tenant compte de la limite de quantification.

Méthode. Injectez l'échantillon sur la colonne en respectant le volume et les conditions prescrites. Recueillez les fractions en fin de ligne chromatographique.

Le volume existant entre le détecteur utilisé pour identifier le temps de rétention des pics et le point de collecte est mesuré et un facteur de retard, calculé sur la base du débit de l'effluent, est appliqué à chaque pic pour estimer le temps d'élution du pic au point de collecte. Les fractions sont recueillies à intervalles fixes ou au moment de leur apparition estimé en fonction du temps de retard, de sorte que tout pic pertinent soit recueilli dans une ou plusieurs fractions.

La radioactivité de chaque fraction est comptée à l'aide d'un instrument étalonné, comme un activimètre ou un détecteur à scintillation, en tenant compte de la limite de quantification et de la linéarité.

Un profil d'élution est obtenu en reportant dans un tableau les coups par fraction par rapport au temps ou au volume d'élution. Les activités des fractions appartenant à un même pic peuvent être additionnées et le pourcentage relatif calculé pour définir la pureté radiochimique.

Chromatographie sur couche mince (2.2.27) et chromatographie sur papier (2.2.26). Sous réserve qu'une méthode analytique de chromatographie sur couche mince ou de chromatographie sur papier ait été validée pour la séparation des composants d'une préparation radioactive, le nombre et l'intensité relative des taches distinctes peuvent être obtenus à l'aide d'un détecteur de radioactivité capable de repérer et de mesurer la radioactivité à une position spécifique sur le support chromatographique.

La position des taches (pics) permet leur identification chimique par comparaison à la position des mêmes substances chimiques (non radioactives) révélées par une méthode de détection appropriée.

Appareillage.

Dispositif de balayage. L'appareil comporte généralement un détecteur de radioactivité, comme un compteur proportionnel sensible à la position ou un détecteur à scintillation muni d'un collimateur, situé à une distance fixe d'une plateforme de balayage sur laquelle est placé le support chromatographique à examiner.

La radioactivité de l'échantillon déposé sur le support chromatographique doit produire un taux de comptage situé dans la gamme de linéarité de l'équipement ; l'échantillon peut être dilué si nécessaire. La zone à balayer est placée sur la position de référence de sorte que la voie désirée soit alignée sur le passage du détecteur. Réglez la vitesse de balayage de manière à permettre une durée de comptage suffisante pendant l'enregistrement.

Le détecteur ou la plate-forme peuvent être déplacés le long des 2 axes x et y du plan, de sorte que toute la surface puisse être balayée en une seule opération.

Le détecteur est relié à un dispositif de comptage approprié, de sorte que la radioactivité révélée puisse être mesurée de manière quantitative et que le taux de comptage soit associé à la position sur la surface balayée.

La radioactivité est automatiquement enregistrée par rapport à la distance de développement et le profil décrit des pics ayant une surface proportionnelle au nombre de coups par unité de distance.

Compteur de radioactivité. Dans le cas où seulement 3 espèces radiochimiques entièrement séparées doivent au maximum être identifiées, le support peut être découpé en bandes égales, chacune ayant une taille ne dépassant pas la moitié de la longueur du support correspondant à la différence entre les facteurs de retardement des 2 points les plus proches. Chaque bande individuelle, numérotée à partir du côté d'origine, est comptée séparément. Sinon, pour les systèmes bien caractérisés, le support peut être coupé en 2 ou plusieurs portions inégales, pliées si nécessaire pour obtenir des géométries semblables avant le comptage. Une chambre d'ionisation ou un compteur à scintillation peuvent être utilisés à cette fin, sous réserve qu'ils soient utilisés dans la gamme de linéarité de l'instrument et au-dessus de sa LDQ.

Autoradiographie. Il est également possible d'utiliser l'autoradiographie pour acquérir une image de la distribution de la radioactivité sur le support chromatographique. Dans ce

cas, il doit être démontré que la réponse du système utilisé pour l'acquisition de l'image, comme un phospho-imageur ou un film photographique, est linéaire en ce qui concerne la radioactivité dans le chromatogramme. Sinon, le système doit être préalablement étalonné ou exposé en même temps à une série de sources radioactives de référence obtenues par dilution d'une solution de référence étalonnée et couvrant la gamme de radioactivité supposée présente sur le support.

Méthode. Déposez la quantité nécessaire d'échantillon au point d'origine du support chromatographique en séchant le dépôt, si nécessaire, pour éviter la diffusion de la tache. Développez le chromatogramme selon la méthode prescrite. Un entraîneur peut être ajouté conformément aux prescriptions d'une monographie spécifique.

En chromatographie sur papier ou en CCM, il est préférable de ne pas diluer la préparation à examiner, mais il est important de ne pas déposer une quantité de radioactivité susceptible de donner lieu à des pertes de comptage par coïncidence (pertes liées au temps mort) lors de la mesure de la radioactivité.

Après développement et séchage du support, on détermine la position des surfaces radioactives par mesure de la radioactivité sur toute la longueur du chromatogramme au moyen d'un compteur à collimateur approprié, par autoradiographie ou en découpant le chromatogramme en bandelettes et en effectuant un comptage sur chacune d'elles.

La radioactivité peut être mesurée par intégration à l'aide d'un enregistreur automatique ou d'un compteur numérique.

Les rapports des surfaces des pics donnent les rapports de pourcentage de la radioactivité due aux substances radiochimiques correspondantes.

Lorsque le chromatogramme est divisé en bandelettes, les rapports des quantités de radioactivité mesurée donnent le rapport des pourcentages de radioactivité due à l'espèce radiochimique correspondante.

Etalonnage. Il est important de démontrer les LDD et LDQ ainsi que la linéarité du détecteur sur toute la gamme des activités mesurées et à tous les emplacements sur le support du système chromatographique. Le dépôt d'échantillons couvrant une gamme d'activités allant de 0,1 pour cent à 100 pour cent de la plage attendue est un moyen d'y parvenir. Préparez les échantillons par dilution et déposez des volumes égaux de chaque échantillon, avec séchage si nécessaire. Après avoir examiné le profil de radioactivité en utilisant les paramètres habituels de l'équipement, les surfaces des pics sont intégrées pour comparaison avec la quantité calculée de radioactivité appliquée à chaque tache. Vérifiez que la réponse du détecteur est la même sur toute la longueur et sur toute la largeur de la fenêtre de détection car la réponse peut varier selon la position du détecteur.

Le pouvoir de résolution des pics est lié à la taille de la tache, à la radioactivité totale du radionucléide et au matériel de détection. Il peut être vérifié en déposant des taches de 5 μL séparées par des distances croissantes allant de 4 mm à 20 mm par incréments de 2 mm. La résolution approximative du système de détection peut être déterminée à partir du profil de radioactivité comme la distance la plus courte entre 2 taches pour lesquelles les lignes de base sont nettement séparées.