

PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Radiopharmaceutica

DÉFINITIONS

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

Cette monographie générale couvre 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 comme préparation radiopharmaceutique ou 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. S'il est transformé en produit radiopharmaceutique final selon un procédé continu ne permettant pas son isolation, un précurseur radionucléidique ne peut être soumis à une analyse complète. La méthode de production doit toutefois en garantir l'identité et la pureté radionucléidique.

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. Cette quantité physique est également appelée « activité ».

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 becquerels (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.

La détection et la mesure de la radioactivité sont effectuées selon la méthode générale 2.2.66. *Détection et mesure de la radioactivité*.

Décroissance de la radioactivité : tous les radionucléides décroissent 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 décru 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).

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.

Radioactivité spécifique : radioactivité du radionucléide considéré, sous la forme chimique indiquée, par unité de masse de l'élément ou de la forme chimique considérée, exprimée en Bq/g.

Radioactivité molaire : radioactivité du radionucléide considéré, sous la forme chimique indiquée, par mole de la forme chimique indiquée, exprimée en Bq/mol.

Concentration radioactive : radioactivité du radionucléide considéré 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 considéré par unité (flacon, capsule, ampoule, générateur, etc.).

Durée de conservation : durée pendant laquelle la conformité à toutes les spécifications de la monographie est exigée. La date et, le cas échéant, l'heure d'expiration doivent être clairement indiquées sur l'étiquette.

Dose maximale recommandée en millilitres (V) : volume maximal autorisé par dose d'une préparation radiopharmaceutique, en millilitres. Le volume maximal d'une dose en millilitres (V) doit être spécifié pour assurer la qualification, sur le plan toxicologique, des limites de spécification qui sont fournies sous forme de concentration.

PRODUCTION

Radionucléides

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

- élément sous forme atomique ou moléculaire, par exemple ^{133}Xe , $^{15}\text{O}] \text{O}_2$,
- 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 (oxine ^{111}In indée par exemple), ou par liaison covalente (2- ^{18}F fluoro-2-désoxy-D-glucose par exemple).

Les radionucléides sont principalement produits :

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

Outre la réaction nucléaire souhaitée, des transformations simultanées peuvent se produire, donnant lieu à des impuretés radionucléidiques.

Au cours de la production de radionucléides, et particulièrement de radionucléides ayant une période courte, il se peut que la détermination de l'état chimique et de la pureté chimique des radionucléides ne puisse être réalisée avant de poursuivre la transformation et la production 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.

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.

Précurseurs chimiques et excipients

Les précurseurs chimiques et les excipients entrant dans la préparation et la formulation des préparations radiopharmaceutiques satisfont aux exigences de leurs monographies respectives et des monographies

générales *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902) et *Substances pour usage pharmaceutique* (2034), qui leur sont respectivement applicables.

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 la désintégration d'un radionucléide 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

Des procédures analytiques appropriées sont utilisées pour confirmer l'identité de la préparation.

Un radionucléide est identifié par sa période et/ou par la nature et l'énergie du ou des rayonnements émis (2.2.66).

Période approximative. Période déterminée sur une durée relativement courte afin de permettre la confirmation de l'identité du radionucléide et la libération des préparations radiopharmaceutiques pour emploi.

Pour que le radionucléide puisse être identifié sans ambiguïté, 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 la période approximative 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 emploi lorsque la durée de conservation de la préparation est courte par rapport au temps nécessaire pour effectuer les essais avant la libération. La monographie spécifique indique les essais qui ne doivent pas nécessairement être achevés avant la libération pour emploi. Ces essais constituent alors un contrôle de la qualité de la production.

pH. Le pH des préparations radiopharmaceutiques peut varier en fonction des différentes méthodes de production utilisées (par exemple, en raison de l'utilisation de différents stabilisateurs). Par conséquent, la plage de pH spécifiée dans une monographie peut être large. Le pH d'une préparation d'une composition particulière devrait cependant se situer dans un intervalle beaucoup plus étroit. Lorsqu'une exigence de pH est exprimée avec deux chiffres significatifs (par exemple, 4,5-7,0) et que la procédure analytique prescrite spécifie l'utilisation d'une *bandelette indicatrice de pH R* (2.2.4), il est recommandé d'utiliser une bandelette indicatrice de pH à gamme étroite et de consigner le résultat de l'essai avec deux chiffres significatifs. En l'absence d'une bandelette indicatrice de pH à gamme étroite dans la plage spécifiée, la détermination potentiométrique du pH (2.2.3) est considérée comme une alternative appropriée.

Contamination particulière : particules visibles (2.9.20). Les préparations radiopharmaceutiques pour usage parentéral, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont pratiquement exempts de particules visibles.

PURETÉ CHIMIQUE

Dans les monographies sur les préparations radiopharmaceutiques, le contrôle de la pureté chimique repose sur la spécification des impuretés chimiques non radioactives.

Analogues non radioactifs de la substance radioactive, substances apparentées et autres substances non radioactives. Les analogues non radioactifs de la substance radioactive, les substances apparentées et les autres substances non radioactives susceptibles d'être présentes sont déterminés. Sauf prescription contraire, les limites doivent être définies et justifiées. La présence d'impuretés potentielles doit être

étudiée et soumise à une évaluation du risque. En fonction des résultats de cette évaluation, il convient d'ajouter aux spécifications de la préparation les limites et les procédures analytiques applicables aux impuretés concernées.

Le chapitre général 5.17.2 contient des recommandations relatives à l'essai des particules visibles.

Impuretés élémentaires

Le chapitre général 5.20. *Impuretés élémentaires* s'applique aux préparations pharmaceutiques à l'exception des préparations radiopharmaceutiques, des préparations non soumises à autorisation et des autres médicaments exclus du champ d'application du chapitre général 5.20.

Dans le cas des préparations pharmaceutiques ne relevant pas du champ d'application du chapitre général 5.20, il reste de la responsabilité du producteur de la préparation d'assurer le contrôle des teneurs en impuretés élémentaires, en appliquant les principes de management du risque. Une évaluation du risque permet d'identifier, par exemple, les ions métalliques susceptibles de perturber les capacités de radiomarquage du produit radiopharmaceutique ou les impuretés élémentaires qui présentent un risque de sécurité. Le cas échéant, des limites sont définies et justifiées. Le contrôle est effectué en utilisant des procédures analytiques appropriées, conformément à la méthode générale 2.4.20. *Dosage des impuretés élémentaires*.

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

Distribution physiologique

Les essais sur animaux doivent être évités autant que possible. Si les espèces radiochimiques dans une préparation radiopharmaceutique ne sont pas suffisamment identifiées et contrôlées par d'autres essais, un essai de distribution physiologique peut être exigé. Un essai physiologique peut également servir à confirmer la reproductibilité de la production d'un lot à l'autre.

Stérilité

Les produits radiopharmaceutiques pour administration parentérale satisfont à l'essai de stérilité. Ils doivent être préparés 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 emploi avant la fin de l'essai de stérilité, l'essai de stérilité doit être démarré dès que possible. Si l'essai n'est pas commencé immédiatement, les échantillons sont conservés dans des conditions démontrées appropriées pour éviter les résultats faux négatifs ou faux positifs. La libération paramétrique (5.1.1) peut être la meilleure option pour les préparations soumises à une étape de stérilisation terminale. En cas de production aseptique, l'essai de stérilité doit être effectué en tant que contrôle supplémentaire de la qualité de la production.

Les précurseurs radionucléidiques satisfont à l'essai de stérilité s'ils sont destinés à être utilisés dans la production d'un produit radiopharmaceutique pour administration parentérale sans autre procédé approprié d'élimination de la contamination microbienne.

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 minutes, l'administration de la préparation radiopharmaceutique au patient s'effectue généralement en ligne avec un procédé de production validé.

Dans le cadre du contrôle de routine du procédé de filtration pour la fabrication aseptique de préparations radiopharmaceutiques stériles, et dans les cas justifiés et autorisés sur la base d'une évaluation du risque, il est possible d'omettre l'essai d'intégrité du filtre de préfiltration et de n'effectuer qu'un essai d'intégrité postfiltration.

Il convient d'utiliser les préparations radiopharmaceutiques pour usage parentéral dans les 24 h qui suivent l'ouverture ou la reconstitution. Si la préparation est destinée à être utilisée plus de 24 h après ouverture, sa formulation doit inclure des conservateurs antimicrobiens.

Pyrogénicité

Les produits radiopharmaceutiques pour administration parentérale satisfont à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13. La limite, lorsqu'elle n'est pas indiquée dans la monographie spécifique, est déterminée conformément aux recommandations énoncées dans le chapitre général 5.1.10, lorsqu'un essai des endotoxines bactériennes

est sélectionné, ou dans le chapitre général 2.6.30, lorsqu'un essai d'activation des monocytes est sélectionné.

L'éluat des générateurs radionucléidiques, les précurseurs radionucléidiques (solutions pour radiomarquage) et les trousseaux pour préparations radiopharmaceutiques satisfont également à un essai de pyrogénicité approprié. Les limites doivent tenir compte de la contribution d'autres sources dans le procédé de radiomarquage, si la substance est destinée à la préparation de produits radiopharmaceutiques pour administration parentérale sans autre procédure de purification.

Dans les cas autorisés et justifiés par une évaluation du risque, la préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai si la demi-vie du radionucléide est inférieure à 90 minutes.

Lorsque la préparation radiopharmaceutique exerce un effet inhibiteur ou activateur perturbant l'essai des endotoxines bactériennes, et qu'il n'est pas possible d'éliminer le(s) facteur(s) d'interférence, le recours à l'essai d'activation des monocytes (2.6.30) peut être spécifiquement prescrit.

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

La pureté radionucléidique d'une préparation radiopharmaceutique est le rapport, exprimé en pourcentage, entre la radioactivité attribuable au radionucléide considéré et la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique. Des impuretés radionucléidiques peuvent survenir au cours de la production et de la désintégration d'un radionucléide. La liste des impuretés radionucléidiques potentielles à considérer est donnée, avec les limites correspondantes, dans la monographie et les caractéristiques de ces impuretés sont décrites dans le chapitre général 5.7. *Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnées dans la Pharmacopée Européenne*. En l'absence de monographie, le niveau des impuretés radionucléidiques doit être justifié et indiqué.

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 procédure analytique 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 de détecteurs à l'iodure de sodium peut ne pas convenir en raison de leur faible résolution en énergie ; leur utilisation doit être justifiée. Il est préférable d'utiliser des détecteurs au germanium de haute pureté. 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 procédures analytiques 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-99m). 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. À cet effet, le producteur 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 production et l'efficacité des contrôles qu'il met en oeuvre.

Une préparation doit satisfaire aux exigences de pureté radionucléidique tout au long de sa durée de conservation. Dans le cas où une préparation est réalisée avec une solution pour radiomarquage faisant l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée Européenne, la préparation doit satisfaire pendant toute sa durée de conservation aux exigences de pureté radionucléidique prescrites dans la monographie relative au précurseur radionucléidique.

Dans le cas où deux ou plusieurs radionucléides émetteurs de positons doivent être identifiés et/ou différenciés, par exemple en cas de présence de ¹³N-impuretés dans des préparations comportant du fluor-18, il peut être nécessaire de déterminer la période approximative 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

La pureté radiochimique d'une préparation radiopharmaceutique est le rapport, exprimé en pourcentage, entre la radioactivité attribuable à la forme chimique indiquée du radionucléide considéré et la radioactivité totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique. Les impuretés radiochimiques peuvent avoir différentes origines :

- production du radionucléide,
- traitements chimiques ultérieurs,
- séparation préparative incomplète,
- altérations chimiques pendant le transport et le stockage.

Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, la liste des impuretés radiochimiques potentielles à considérer est donnée, avec les limites correspondantes.

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.

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 et de dilution de la préparation.

Radioactivité spécifique

Si elle est prescrite dans une monographie 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.

RADIOACTIVITÉ

Déterminez la radioactivité du principal radionucléide (ou des principaux radionucléides, le cas échéant) de la préparation radiopharmaceutique. Sauf prescription contraire, les limites doivent être définies et justifiées.

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,
- dans les cas appropriés, la dose maximale recommandée, en millilitres,
- dans les cas appropriés, le mode de production du radionucléide,
- dans les cas appropriés, la concentration en éthanol et autres additifs,
- le nom et la concentration de tout conservateur antimicrobien ajouté,
- le cas échéant, les conditions de conservation particulières,
- l'heure d'expiration en termes clairs (date/h/min), avec mention du fuseau horaire.