

Guide technique

pour l'élaboration des monographies de préparations radiopharmaceutiques

Pharmacopée Européenne

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé

Edition 2010



Direction Européenne de la
Qualité du Médicament & Soins de Santé

© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2010

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	4
TITRE DES MONOGRAPHIES	4
DÉFINITION	5
PRODUCTION	7
CARACTÈRES	7
IDENTIFICATION	8
ESSAI	8
pH.....	8
Substances et impuretés non radioactives.....	9
Solvants résiduels.....	10
Distribution physiologique.....	11
Stérilité.....	11
Endotoxines bactériennes.....	11
PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE	12
PURETÉ RADIOCHIMIQUE	13
RADIOACTIVITÉ	15
CONSERVATION	15
ÉTIQUETAGE	15
IMPURETÉS	16

INTRODUCTION

1 Le présent Guide technique pour l'élaboration des monographies de préparations
2 radiopharmaceutiques complète le Guide de rédaction des monographies. Les
3 principes généraux qu'il décrit sont identiques à ceux appliqués aux monographies de
4 substances pharmaceutiques. Pour cette raison, ce guide se concentre uniquement sur
5 les sujets spécifiques aux préparations radiopharmaceutiques. Sauf en cas
6 d'exemption spécifique, les exigences des monographies générales *Substances pour*
7 *usage pharmaceutique (2034)* et *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*, ainsi
8 que d'autres textes généraux, comme par exemple ceux traitant des formes
9 pharmaceutiques, s'appliquent aux monographies individuelles traitant de
10 préparations radiopharmaceutiques. Afin d'éviter le moindre doute, cette règle peut
11 dans certains cas être indiquée explicitement.

12 TITRE DES MONOGRAPHIES

13 Pour une préparation radiopharmaceutique, le titre est donné en fonction de la
14 nomenclature (DCI) quand elle existe. Le symbole du radionucléide suit le nom de
15 l'entité qui constitue ou contient l'élément.

16 Exemples :

17

TECHNÉTIUM (^{99m} Tc) (EXAMÉTAZIME-), SOLUTION INJECTABLE D'
--

18

FLUDÉSOXYGLUCOSE (¹⁸ F), SOLUTION INJECTABLE DE

19 En l'absence de DCI, le titre doit être univoque et bien connu des utilisateurs. Le
20 radionucléide impliqué est indiqué, tout comme la position du radionucléide dans la
21 molécule, si plusieurs possibilités sont envisageables.

22 Exemple :

23

L-MÉTHIONINE ([¹¹ C]MÉTHYL), SOLUTION INJECTABLE DE, au lieu 24 de L-MÉTHIONINE (¹¹ C), SOLUTION INJECTABLE DE

25 Dans le cas d'un précurseur radioactif, le nom de la substance est complété par
26 « POUR RADIOMARQUAGE ».

27 Exemple :

28

FLUORURE (¹⁸ F), SOLUTION POUR RADIOMARQUAGE DE

29 Dans le cas d'un précurseur non radioactif, le nom de la substance est complété
30 par « POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ». Cette manière de
31 procéder permet la publication de monographies de précurseurs dans la section des
32 préparations radiopharmaceutiques et la distinction entre les qualités adaptées aux
33 préparations radiopharmaceutiques et celles qui ne le sont pas.

34 Exemple :

35

IOBENGUANE POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

36 La suite du présent Guide ne traite cependant pas des précurseurs non radioactifs car
37 ces derniers sont couverts de manière plus appropriée par le Guide de rédaction
38 général.

1 DÉFINITION

2 Formules et dénominations

3 Dans la section Définition, le nom du principal composé chimique est indiqué
4 (accompagné du symbole du radionucléide), conformément aux conventions IUPAC.
5 Si une version abrégée ou une DCI est utilisée par la suite dans le reste du texte, elle
6 apparaît entre parenthèses après la dénomination IUPAC dans la définition.

7 Exemples :

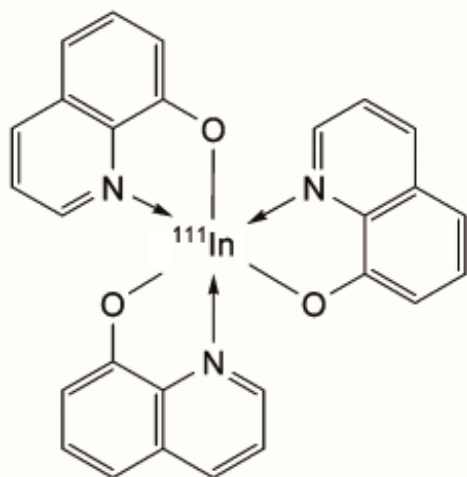
8 Solution stérile contenant du 2-^[18F]fluoro-2-désoxy-D-glucopyranose
9 (2-^[18F]fluoro-2-désoxy-D-glucose) préparé par substitution nucléophile.

10

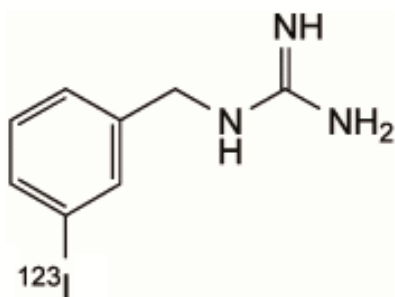
11 ... est préparée en dissolvant de l'acide [[[3-bromo-2,4,6-
12 triméthylphényl)carbamoyl]méthyl]imino]diacétique (mébrofénine) dans ...

13 Pour les substances radiomarquées bien définies, une formule graphique est fournie.

14 Exemple :



Oxine [¹¹¹In]indinée



1-(3-^[123]Iiodobenzyl)guanidine ou [¹²³I]iobenguane

15 La formule moléculaire est indiquée selon les conventions IUPAC relatives aux
16 composés isotopiquement modifiés (radiomarqués) et la masse moléculaire relative
17 indiquée concerne le composé complètement marqué. Comme l'indique cependant
18

1 la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*, la masse
2 moléculaire relative effective peut varier selon la radioactivité spécifique.

3 Exemple :

4 $C_{27}H_{18}[^{111}In]N_3O_3$	M_r 543,5
5 $C_8H_{10}[^{123}I]N_3$	M_r 271,2

6 La section concernant la teneur n'indique que les éléments essentiels à la substance ou
7 à la préparation.

8 Exemple :

9 *fluor-18* : 90 pour cent à 110 pour cent de la radioactivité due au fluor-18, à la
10 date et à l'heure figurant sur l'étiquette.

11 Si nécessaire, la teneur maximale en molécule non radioactive dans la préparation
12 radiopharmaceutique est indiquée afin de fournir une limite inférieure pour la
13 radioactivité spécifique.

14 Exemple :

15 *2-fluoro-2-désoxy-D-glucose* : au maximum 0,5 mg par dose maximale
16 recommandée, en millilitres.

17 Pour les préparations comprenant un radionucléide et un ligand, la teneur maximale
18 en ligand du complexe peut être indiquée si, par exemple, il peut être actif d'un point
19 de vue pharmacologique.

20 Exemple :

21 *Edotrétotide*: au maximum 50 µg par dose maximale recommandée, en
22 millilitres.

23 Les spécifications relatives à la teneur ne sont fournies que si la monographie permet
24 leur vérification.

25 Il n'est pas fourni de spécifications relatives à la teneur pour les substances
26 considérées comme des impuretés.

27 Il est précisé, en général de manière non explicite, si des additifs peuvent être utilisés.

28 Exemples :

29 Elle peut contenir des stabilisants et des additifs inertes.

30 Elle peut contenir des stabilisants comme l'acide ascorbique et l'acide
31 édétique.

32 Dans les cas appropriées, la définition indique que la monographie s'applique à la
33 substance obtenue par une certaine voie de production. Cette information ne figure
34 pas dans le titre de la monographie.

35 Exemple :

36 La présente monographie s'applique à une solution injectable contenant de la
37 6- $[^{18}F]$ fluorolévodopa produite par substitution électrophile.

1 Exemples :

2 Solution stérile contenant du 2-[¹⁸F]fluoro-2-désoxy-D-glucopyranose
3 (2-[¹⁸F]fluoro-2-désoxy-D-glucose) préparé par substitution nucléophile.

4 Solution stérile d'un complexe de technétium-99m avec
5 l'hydroxyméthylènediphosphonate de sodium. Elle est préparée au moyen de
6 *Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium obtenu par fission*
7 *(0124)* ou de *Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium non*
8 *obtenu par fission (0283).*

9 PRODUCTION

10 Selon les *Prescriptions générales (1.)*, les indications figurant dans cette section
11 constituent des normes obligatoires, sauf indication contraire. Ces exigences sont liées
12 aux matières sources, au procédé même de production, à sa validation et à son
13 contrôle, ou aux essais que le fabricant est tenu d'effectuer sur le produit fini, que ce
14 soit sur des lots choisis ou sur chaque lot avant sa libération. Ces indications peuvent
15 ne pas nécessairement être vérifiées sur un échantillon du produit fini.

16 Exemple :

17 Aucun iodure vecteur n'est ajouté.

18 Il n'est pas nécessaire de détailler la procédure de production si plusieurs options
19 existent. Ces détails seront indiqués dans la base de données Knowledge pour
20 information. L'emploi de phrases du type « peut être produit par diverses réactions... »
21 ou « la méthode employée le plus fréquemment » est à éviter. Ces indications figurent
22 dans les définitions ou, si elles n'affectent pas directement l'interprétation et
23 l'utilisation de la monographie, dans une note d'introduction dans Pharmeuropa.

24 CARACTÈRES

25 Les descriptions figurant sous Caractères ne sont pas à interpréter au sens strict et ne
26 sont pas considérées comme des exigences analytiques. L'aspect de la préparation est
27 fourni pour information.

28 Exemples :

29 *Aspect* : solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

30
31 *Aspect* : suspension blanche ou sensiblement blanche qui peut se séparer au
32 repos.

33
34 *Aspect* : gaz incolore.

35 Il est aussi fait référence à la période et à la nature du rayonnement du radionucléide
36 impliqué dans la préparation.

1 Exemple :

2 *Période et nature du rayonnement du fluor-18 : voir le chapitre général 5.7.*
3 *Tableau des caractéristiques des radionucléides.*

4 IDENTIFICATION

5 Cette section doit permettre de garantir la présence du bon radionucléide
6 (spectrométrie de rayonnement gamma et de rayonnement X, détermination de la
7 période) et la présence de la substance sous la forme chimique correcte (par exemple,
8 par une technique de séparation ou une réaction chimique spécifique). Dans le cas des
9 radionucléides ayant une vie courte, la détermination de la période peut également se
10 faire de manière approximative.

11 Exemples :

A. Essai A de pureté radionucléidique (voir Essai).

12 A. Spectrométrie gamma.
13 *Résultat:* l'énergie des photons principaux est de 0,511 MeV et, selon la
14 géométrie de mesure, il peut apparaître un pic somme de 1,022 MeV.

15 A. Spectrométrie gamma.
16 *Résultat :* l'énergie du photon gamma principal du technétium-99m est de
17 0,141 MeV.

18 B. Déterminez la période approximative en effectuant au minimum 3 mesures
19 de l'activité d'un échantillon dans les mêmes conditions géométriques et sur
20 une durée appropriée (par exemple, 30 min).
21 *Résultat :* 105 min à 115 min.

22 C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A de pureté
23 radiochimique (voir Essai).
24 *Résultat :* le pic principal du radiochromatogramme obtenu avec la solution à
25 examiner est semblable quant à son temps de rétention / facteur de retardement
26 au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

27
28 C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A de pureté
29 radiochimique (voir Essai).
30 *Résultat :* le facteur de retardement du pic principal du radiochromatogramme
31 obtenu avec la solution à examiner est 0,0 à 0,1.

32 ESSAI

33 S'ils sont pertinents pour la monographie, les essais de stérilité, des endotoxines
34 bactériennes et des solvants résiduels doivent être indiqués de manière explicite, s'ils
35 ne sont pas couverts par la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques*
36 (0125). L'ordre des essais suit le guide de rédaction.

37 pH

38 L'essai doit être effectué sur la préparation non diluée, sauf indication contraire. La
39 valeur du pH peut être déterminée par potentiométrie (2.2.3) ou en utilisant une

1 solution appropriée de réactif indicateur (2.2.4) ou une bandelette. L'acidité ou
2 l'alcalinité peut aussi être déterminée par la méthode (2.2.4).

3 Exemples :

4 **pH** (2.2.3) : 4,5 à 8,5.

6 **Acidité** (2.2.4) : la solution est fortement acide.

8 **Alcalinité** (2.2.4) : la solution est fortement alcaline.

10 **pH** : 5,0 à 9,0, en utilisant une *bandelette indicatrice de pH R*.

11 **Substances et impuretés non radioactives (ancienne section Pureté chimique)**

12 Cette section est constituée d'essais de substances spécifiques non radioactives et
13 d'impuretés non radioactives connues ou potentielles. Si la définition fait état de
14 limites relatives à la radioactivité spécifique ou à la substance non radioactive de la
15 préparation, un essai doit être fourni pour déterminer la teneur de la substance non
16 radioactive de la préparation. Dans le texte d'une monographie, les impuretés
17 (chimiques et radiochimiques) sont appelées « Impureté A », « Impureté B », etc. Ces
18 impuretés sont définies dans l'indication de transparence à la fin de la monographie en
19 respectant les termes du glossaire du chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les*
20 *substances pour usage pharmaceutique*. Dans le texte, les titres des essais
21 d'impuretés font référence à l' « Impureté A », l' « Impureté B », etc., mais pour la
22 première mention de chaque impureté (par exemple, dans la préparation de solutions
23 témoins), le nom du réactif sera utilisé, suivi de l'identification de l'impureté entre
24 parenthèses.

25 Exemple :

26 Dissolvez 1,0 mg de *2-chloro-2-désoxy-D-glucose R* (impureté A) dans de
27 l'*eau R*.

28 Les limites sont fixées sur la base des données toxicologiques et des résultats observés.
29 L'exemple suivant sert également de guide en ce qui concerne le style normalisé
30 utilisé pour la description de ce type d'essai.

31 Exemple :

32 **2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose et impureté A**. Chromatographie liquide
33 (2.2.29).

34 *Solution à examiner*. La préparation à examiner.

35 *Solution témoin (a)*. Dissolvez 1,0 mg de *2-fluoro-2-désoxy-D-glucose R* dans
36 de l'*eau R* et complétez à 2,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de
37 solution et complétez à *V* avec de l'*eau R*, *V* étant la dose maximale
38 recommandée, en millilitres.

39 *Solution témoin (b)*. Dissolvez 1,0 mg de *2-chloro-2-désoxy-D-glucose R*
40 (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 2,0 ml avec le même solvant.
41 Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à *V* avec de l'*eau R*, *V* étant la dose
42 maximale recommandée, en millilitres.

1 *Solution témoin (c)*. Dissolvez 1,0 mg de 2-fluoro-2-désoxy-D-mannose R dans
2 de l'eau R et complétez à 2,0 ml avec le même solvant. Mélangez 0,5 ml de
3 solution avec 0,5 ml de solution témoin (a).

4 *Colonne* :

- 5 - *dimensions* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,0$ mm,
- 6 - *phase stationnaire* : résine échangeuse d'anions fortement basique pour
7 chromatographie R (10 μ m).

8 *Phase mobile* : solution d'hydroxyde de sodium R à 4 g/l dans de l'eau
9 exempte de dioxyde de carbone R, protégée du dioxyde de carbone de l'air.

10 *Débit* : 1 ml/min.

11 *Détection* : détecteur d'hydrates de carbone approprié pour l'intervalle de
12 concentration requis, par exemple détecteur ampérométrique à pulsation et
13 détecteur de radioactivité montés en série.

14 *Injection* : 20 μ l.

15 *Enregistrement* : 2 fois le temps de rétention du 2-fluoro-2-désoxy-D-glucose.

16 *Rétention relative* par rapport au 2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (temps de
17 rétention = environ 12 min) : 2-fluoro-2-désoxy-D-mannose = environ 0,9 ;
18 impureté A = environ 1,1.

19 *Conformité du système* : solution témoin (c), en utilisant le détecteur
20 d'hydrates de carbone :

- 21 - *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au 2-fluoro-2-désoxy-D-
22 mannose et au 2-fluoro-2-désoxy-D-glucose,
- 23 - *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû au 2-fluoro-2-désoxy-
24 D-glucose.

25 *Limites* : dans le chromatogramme obtenu avec le détecteur d'hydrates de
26 carbone :

- 27 - *2-fluoro-2-désoxy-D-glucose* : au maximum la surface du pic
28 correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)
29 (0,5 mg/V),
- 30 - *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le
31 chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 mg/V).

32 La température de la colonne n'est mentionnée qu'en cas de besoin très précis ou si
33 elle se situe en dehors de la température ambiante (15 °C à 25 °C). Sauf indication
34 contraire, la température de la colonne est supposée constante.

35 **Solvants résiduels**

36 Leurs limites sont habituellement conformes au chapitre général 5.4. *Solvants*
37 *résiduels*. Dans le cas des radionucléides ayant une durée de vie courte, l'indication
38 « La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai » peut être ajoutée.

39
40

1 Exemple :

2 **Solvants résiduels** : limites conformes aux principes définis dans le chapitre
3 général 5.4. *Solvants résiduels*. La préparation peut être libérée pour emploi
4 avant la fin de l'essai.

5 **Distribution physiologique**

6 Les essais impliquant des animaux sont à éviter. Certaines préparations
7 radiopharmaceutiques peuvent comprendre un mélange de composants radiomarqués
8 de composition variable difficiles à déterminer par d'autres méthodes analytiques. Si
9 le/les essai(s) physico-chimique(s) de pureté radiochimique ne permettent pas de
10 complètement définir et contrôler les espèces radiochimiques présentes dans une
11 préparation radiopharmaceutique, un essai de distribution physiologique peut être
12 exigé. Un guide général sur la réalisation de l'essai est fourni dans la monographie
13 générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*, mais, bien qu'une
14 harmonisation avec des textes semblables soit souhaitable, la formulation de l'essai et
15 des limites dépend de la nature précise de l'essai.

16 **Stérilité**

17 Si elle est jugée nécessaire, au cas par cas, l'indication « La préparation peut être
18 libérée pour emploi avant la fin de l'essai » peut être ajoutée.

19 Exemples :

20 **Stérilité**. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans
21 la monographie *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*.

22
23 **Stérilité**. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans
24 la monographie *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*. La préparation
25 peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

26 **Endotoxines bactériennes**

27 Du fait d'une confusion possible quant aux parties du texte *Préparations parentérales*
28 *(0520)* qui s'appliquent aux solutions injectables radiopharmaceutiques, toutes les
29 monographies de ce type indiqueront une limite normalisée de 175/V UI/ml pour les
30 endotoxines bactériennes, sauf si une limite inférieure est exigée (par exemple, pour
31 les produits destinés à une administration intrathécale).

32 Exemples :

33 **Endotoxines bactériennes (2.6.14)** : moins de 175/V UI/ml, V étant la dose
34 maximale recommandée, en millilitres.

35
36 **Endotoxines bactériennes (2.6.14)** : moins de 175/V UI/ml, V étant la dose
37 maximale recommandée, en millilitres. La préparation peut être libérée pour
38 emploi avant la fin de l'essai.

39 En ce qui concerne les matières premières radioactives, comme les solutions pour
40 radiomarquage, une valeur inférieure est spécifiée pour la limite relative aux
41 endotoxines bactériennes et il peut être ajouté une disposition prévoyant la libération
42 pour emploi avant la fin de l'essai.

1 Exemple :

2 **Endotoxines bactériennes (2.6.14)** : moins de 20 UI/ml, si la préparation à
3 examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre
4 procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. La préparation
5 peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

6

7 **PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE**

8 Cette section garantit une limite maximale de la teneur en impuretés radionucléidiques
9 et une teneur minimale du radionucléide en question.

10 Exemple (pour une préparation marquée à l'iode-123) :

11

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

12

La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

13

Iode-123 : au minimum 99,7 pour cent de la radioactivité totale.

14

Spectrométrie gamma.

15

Déterminez les quantités relatives d'iode-123, d'iode-125, de tellure-121 et des
16 autres impuretés radionucléidiques présentes. Pour la détection du tellure-121
17 et de l'iode-125, conservez la préparation à examiner pendant un temps
18 suffisant pour que l'iode-123 puisse décroître jusqu'à un niveau résiduel
19 permettant la détection des impuretés radionucléidiques. Aucun radionucléide
20 de période supérieure à celle de l'iode-125 n'est détecté.

21 Les impuretés radionucléidiques de période supérieure à celle du radionucléide de la
22 préparation sont déterminées à l'issue d'une période de décroissance appropriée. Dans
23 ce cas, des indications sont fournies quant à la durée de conservation d'un échantillon
24 avant le début de la mesure des impuretés restantes à durée de vie plus longue et il est
25 indiqué que la préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de cette partie de
26 l'essai.

27 Exemple (pour une préparation marquée au fluor-18) :

28

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

29

La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai B.

30

Fluor-18 : au minimum 99,9 pour cent de la radioactivité totale.

31

A. Spectrométrie gamma. Tests préliminaires.

32

Limite : les pics du spectre gamma correspondant aux photons avec une
33 énergie autre que 0,511 MeV et 1,022 MeV représente au maximum 0,1 pour
34 cent de la radioactivité totale.

35

B. Spectrométrie gamma.

36

Déterminez la quantité de fluor-18 et d'impuretés radionucléidiques de période
37 supérieure à 2 h. Pour la détection et la quantification des impuretés,
38 conservez la préparation à examiner pendant au moins 24 h pour assurer la
39 décroissance du fluor-18 jusqu'à un niveau permettant la détection des
40 impuretés.

41

Résultat : la radioactivité totale due aux impuretés radionucléidiques est au
42 maximum de 0,1 pour cent.

1 Pour les produits radiopharmaceutiques marqués au technétium-99m, il n'est pas
2 décrit d'essai de pureté radionucléidique car ces produits sont préparés avec de la
3 *Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium obtenu par fission (0124)* ou
4 de la *Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium non obtenu par fission*
5 *(0283)*, pour lesquelles des exigences radionucléidiques sont déjà définies.

6 **PURETÉ RADIOCHIMIQUE**

7 Cette section comprend certains des essais les plus importants et les plus spécifiques
8 pour une préparation radiopharmaceutique et constitue la section la plus difficile à
9 rédiger en un texte normalisé. Elle permet de garantir que le radionucléide considéré
10 est présent sous la forme chimique souhaitée. Le titre de l'essai est constitué chaque
11 fois que possible de(s) l'impureté(s) à rechercher. Les limites sont exprimées en
12 pourcentage minimal de la radioactivité totale du radionucléide concerné. Dans
13 certaines circonstances, les limites maximales peuvent également être indiquées pour
14 le pourcentage d'impuretés radiochimiques individuelles ou combinées.

15 Exemple (*pour une préparation marquée au fluor-18*) :

16 PURETÉ RADIOCHIMIQUE
17 - 6-[¹⁸ F]fluorolévodopa : au minimum 95 pour cent de la radioactivité totale
18 due au fluor-18.
19 Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai de 6-
20 fluorolévodopa, dopa, impureté A et impureté B.
21 Examinez le chromatogramme obtenu avec le détecteur de radioactivité et
22 localisez le pic dû à la 6-[¹⁸ F]fluorolévodopa à l'aide du chromatogramme
23 obtenu avec la solution témoin (a) et le spectrophotomètre.

24 Exemple (*pour une préparation marquée au technétium-99m en n'utilisant*
25 *qu'une chromatographie sur papier ou sur couche mince*) :

26 PURETÉ RADIOCHIMIQUE
27 Impuretés A, B, C, D, E, F. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).
28 <i>Solution à examiner.</i> La préparation à examiner.
29 <i>Solution témoin (a).</i> Dans le flacon B d'une <i>trousse pour radiomarquage de</i>
30 <i>bicisate SCR</i> protégé par une enveloppe extérieure en plomb, ajoutez 2 ml de
31 solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (obtenu ou non par
32 fission) contenant 400-800 MBq. Dissolvez le contenu du flacon A de la
33 <i>trousse pour radiomarquage de bicisate SCR</i> dans 3 ml d'une solution de
34 <i>chlorure de sodium R</i> à 9 g/l. Transférez immédiatement 1,0 ml de la solution
35 contenue dans le flacon A vers le flacon B. Mélangez et laissez reposer
36 pendant 30 min à température ambiante.
37 <i>Solution témoin (b).</i> Solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium
38 (obtenu ou non par fission).
39 <i>Plaque :</i> plaque au gel de silice pour CCM R.
40 <i>Phase mobile :</i> acétate d'éthyle R.

1 *Dépôt* : 5 µl, laissez sécher les dépôts pendant 5-10 min.
 2 *Développement* : sur les 4/5 de la plaque.
 3 *Séchage* : à l'air.
 4 *Détection* : détecteur approprié permettant de déterminer la distribution de la
 5 radioactivité.
 6 *Facteurs de retardement* : Bisciate-[^{99m}Tc]technétium = supérieur à 0,4 ;
 7 impuretés A, B, C, D, E et F = inférieur à 0,2.
 8 *Conformité du système* : le facteur de retardement du pic principal du
 9 chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) diffère nettement de celui
 10 du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).
 11 *Limite* :
 12 -somme des impuretés A, B, C, D, E et F : au maximum 6 pour cent de la
 13 radioactivité totale due au technétium-99m.

14 Si une solution témoin de « [^{99m}Tc]technétium sous forme colloïdale » est nécessaire,
 15 elle peut être préparée extemporanément.

16 Exemple :

17 *Solution témoin (a)*. Dans un flacon fermé, ajoutez 2 ml de solution injectable
 18 de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (obtenu ou non par fission) à 1 ml d'une
 19 solution de *chlorure stanneux R* à 1 g/l dans une solution d'*acide*
 20 *chlorhydrique R* à 51,5 g/l. Utilisez cette préparation dans les 30 min qui
 21 suivent sa préparation.

22 Pour déterminer la pureté radiochimique en utilisant une chromatographie liquide, la
 23 possible rétention de radioactivité sur la colonne est à envisager. Il en est tenu compte
 24 dans la formule de calcul des limites.

25 Exemple :

26 Calculez le pourcentage de radioactivité due à la mébrofénine-
 27 [^{99m}Tc]technétium à l'aide de l'expression suivante :
 28
$$(100 - A) \times T$$

 29 A = pourcentage de radioactivité due à l'impureté A déterminé dans l'essai
 30 de l'impureté A sous Pureté radiochimique,
 31 T = proportion de la surface du pic dû à la mébrofénine-[^{99m}Tc]technétium
 32 par rapport à la surface totale des pics dans le chromatogramme obtenu
 33 avec la solution à examiner.
 34

1 **RADIOACTIVITÉ**

2 Cette section correspond à la section Dosage des monographies de substances
3 chimiques.

4 Exemple :

5 **RADIOACTIVITÉ**

6 Déterminez la radioactivité à l'aide d'un appareil étalonné.

7 **CONSERVATION**

8 Des informations relatives à la conservation figurent dans la monographie générale
9 *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*. Si des informations supplémentaires
10 s'imposent pour l'interprétation des exigences, elles sont spécifiées dans la
11 monographie individuelle.

12 Exemples :

13 **CONSERVATION**

14 En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

15 **CONSERVATION**

16 A l'abri de la lumière, à une température inférieure ou égale à 25 °C.

18 **ÉTIQUETAGE**

19 Des informations relatives à l'étiquetage figurent dans la monographie générale
20 *Préparations radiopharmaceutiques (0125)*. Si des informations supplémentaires
21 s'imposent pour l'interprétation des exigences, elles sont spécifiées dans la
22 monographie individuelle.

23 Exemples :

24 **ÉTIQUETAGE**

25 L'étiquette indique :

- 26 — que la solution ne convient pas pour un usage direct chez l'homme,
27 — dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de
28 préparations parentérales.

29 **ÉTIQUETAGE**

30 L'étiquette indique la dose maximale recommandée, en millilitres.

31 **ÉTIQUETAGE**

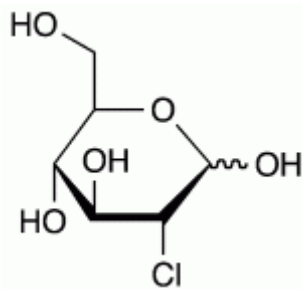
32 L'étiquette porte la mention de la radioactivité spécifique exprimée en GBq
33 d'iode-123 par gramme d'iobenguane base.
34
35
36

1 **IMPURETÉS** (voir chapitre général 5.10. *Contrôle des impuretés dans les*
2 *substances pour usage pharmaceutique*)

3 Les impuretés potentielles chimiques, radiochimiques ou radionucléidiques faisant
4 l'objet de limites dans les essais prescrits figurent dans une liste, accompagnées si
5 possible d'une formule graphique :

6 Exemples :

7 *Impuretés spécifiées: A, B, C, D, E.*



8

9 A. 2-chloro-2-désoxy-D-glucopyranose (2-chloro-2-désoxy-D-glucose),

10 .

11 .

12 .

13 E. [¹⁸F]fluorure.

14

15 A. [^{99m}Tc]technétium sous forme colloïdale,

16 B. ion [^{99m}Tc]pertechnétate

17

18 C. ion [¹²³I]iodate.

19

20 A. iode-125,

21 B. tellure-121,

22 Les impuretés inorganiques non radioactives (comme les métaux, par exemple) ne
23 figurent pas dans la section Impuretés.