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

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

TITRE DES MONOGRAPHIES

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

Exemples :

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

FLUDÉSOXYGLUCOSE (^{18}F), SOLUTION INJECTABLE DE

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

Exemple :

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

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

Exemple :

FLUORURE (^{18}F), SOLUTION POUR RADIOMARQUAGE DE

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

Exemple :

IOBENGUANE POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

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

DÉFINITION

Formules et dénominations

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

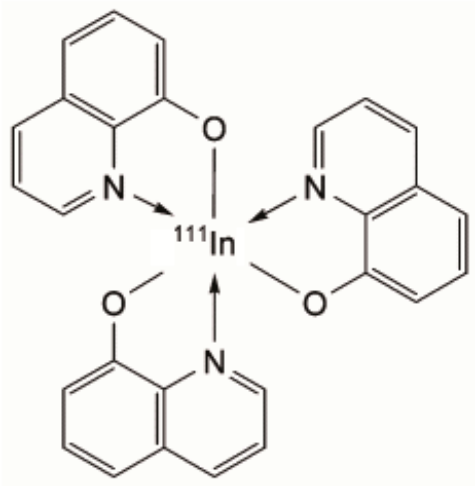
Exemples :

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

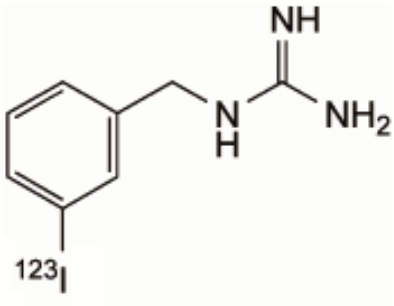
…est préparée en dissolvant de l'acide [[[(3-bromo-2,4,6-triméthylphényl)carbamoyl]méthyl]imino]diacétique (mébrofénine) dans …

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

Exemple :



Oxine [^{111}In]indiée



1-(3-[^{123}I]iodobenzyl)guanidine ou [^{123}I]iobenguane

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

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

Exemple :

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

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

Exemple :

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

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

Exemple :

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

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

Exemple :

Edotréotide: au maximum 50 µg par dose maximale recommandée, en millilitres.

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

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

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

Exemples :

Elle peut contenir des stabilisants et des additifs inertes.

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

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

Exemple :

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

Exemples :

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

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

PRODUCTION

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

Exemple :

Aucun iodure vecteur n'est ajouté.

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

CARACTÈRES

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

Exemples :

Aspect : solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

Aspect : suspension blanche ou sensiblement blanche qui peut se séparer au repos.

Aspect : gaz incolore.

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

Exemple :

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

IDENTIFICATION

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

Exemples :

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

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

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

B. Déterminez la période approximative en effectuant au minimum 3 mesures de l'activité d'un échantillon dans les mêmes conditions géométriques et sur une durée appropriée (par exemple, 30 min).

Résultat : 105 min à 115 min.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A de pureté radiochimique (voir Essai).

Résultat : le pic principal du radiochromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention / facteur de retardement au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A de pureté radiochimique (voir Essai).

Résultat : le facteur de retardement du pic principal du radiochromatogramme obtenu avec la solution à examiner est 0,0 à 0,1.

ESSAI

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

pH

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

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

Exemples :

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 8,5.

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

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

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

Substances et impuretés non radioactives (ancienne section Pureté chimique)

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

Exemple :

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

Les limites sont fixées sur la base des données toxicologiques et des résultats observés.

L'exemple suivant sert également de guide en ce qui concerne le style normalisé utilisé pour la description de ce type d'essai.

Exemple :

2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose et impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).
Solution à examiner. La préparation à examiner.
Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 mg de *2-fluoro-2-désoxy-D-glucose R* dans de l'*eau R* et complétez à 2,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à *V* avec de l'*eau R*, *V* étant la dose maximale recommandée, en millilitres.
Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *2-chloro-2-désoxy-D-glucose R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 2,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à *V* avec de l'eau R, *V* étant la dose maximale recommandée, en millilitres.

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

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions fortement basique pour chromatographie R* (10 µm).

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

Débit : 1 ml/min.

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

Injection : 20 µl.

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

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

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

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

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

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

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

Solvants résiduels

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

Exemple :

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

Distribution physiologique

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

Stérilité

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

Exemples :

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

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

Endotoxines bactériennes

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

Exemples :

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

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

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

Exemple :

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

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

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

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

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE
La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.
Iode-123 : au minimum 99,7 pour cent de la radioactivité totale.
Spectrométrie gamma.
Déterminez les quantités relatives d'iode-123, d'iode-125, de tellure-121 et des autres impuretés radionucléidiques présentes. Pour la détection du tellure-121 et de l'iode-125, conservez la préparation à examiner pendant un temps suffisant pour que l'iode-123 puisse décroître jusqu'à un niveau résiduel permettant la détection des impuretés radionucléidiques. Aucun radionucléide de période supérieure à celle de l'iode-125 n'est détecté.

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

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

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE
La préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai B.
Fluor-18 : au minimum 99,9 pour cent de la radioactivité totale.
A. Spectrométrie gamma. Tests préliminaires.
Limite : les pics du spectre gamma correspondant aux photons avec une énergie autre que 0,511 MeV et 1,022 MeV représente au maximum 0,1 pour cent de la radioactivité totale.
B. Spectrométrie gamma.
Déterminez la quantité de fluor-18 et d'impuretés radionucléidiques de période supérieure à 2 h. Pour la détection et la quantification des impuretés, conservez la préparation à examiner pendant au moins 24 h pour assurer la décroissance du fluor-18 jusqu'à un niveau permettant la détection des impuretés.
Résultat : la radioactivité totale due aux impuretés radionucléidiques est au maximum de 0,1 pour cent.

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

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

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

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

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

- *6-[^{18}F]fluorolévodopa* : au minimum 95 pour cent de la radioactivité totale due au fluor-18.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de 6-fluorolévodopa, dopa, impureté A et impureté B.

Examinez le chromatogramme obtenu avec le détecteur de radioactivité et localisez le pic dû à la 6-[^{18}F]fluorolévodopa à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et le spectrophotomètre.

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

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

Impuretés A, B, C, D, E, F. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. La préparation à examiner.

Solution témoin (a). Dans le flacon B d'une *trousse pour radiomarquage de bicisate SCR* protégé par une enveloppe extérieure en plomb, ajoutez 2 ml de solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (obtenu ou non par fission) contenant 400-800 MBq. Dissolvez le contenu du flacon A de la *trousse pour radiomarquage de bicisate SCR* dans 3 ml d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/l. Transférez immédiatement 1,0 ml de la solution contenue dans le flacon A vers le flacon B. Mélangez et laissez reposer pendant 30 min à température ambiante.

Solution témoin (b). Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (obtenu ou non par fission).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : acétate d'éthyle R.

Dépôt : 5 µl, laissez sécher les dépôts pendant 5-10 min.

Développement : sur les 4/5 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : détecteur approprié permettant de déterminer la distribution de la radioactivité.

Facteurs de retardement : Bicisate-[^{99m}Tc]technétium = supérieur à 0,4 ; impuretés A, B, C, D, E et F = inférieur à 0,2.

Conformité du système : le facteur de retardement du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) diffère nettement de celui du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

-*somme des impuretés A, B, C, D, E et F* : au maximum 6 pour cent de la radioactivité totale due au technétium-99m.

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

Exemple :

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

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

Exemple :

Calculez le pourcentage de radioactivité due à la mébrofénine-[^{99m}Tc]technétium à l'aide de l'expression suivante :

$$(100 - A) \times T$$

A = pourcentage de radioactivité due à l'impureté A déterminé dans l'essai de l'impureté A sous Pureté radiochimique,

T = proportion de la surface du pic dû à la mébrofénine-[^{99m}Tc]technétium par rapport à la surface totale des pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

RADIOACTIVITÉ

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

Exemple :

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

CONSERVATION

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

Exemples :

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

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

ÉTIQUETAGE

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

Exemples :

ÉTIQUETAGE L'étiquette indique : — que la solution ne convient pas pour un usage direct chez l'homme, — dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

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

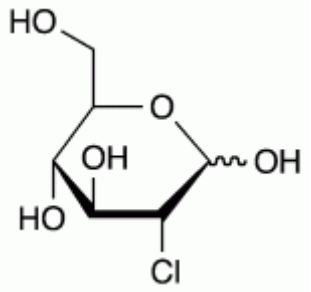
ÉTIQUETAGE L'étiquette porte la mention de la radioactivité spécifique exprimée en GBq d'iode-123 par gramme d'iobenguane base.

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

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

Exemples :

Impuretés spécifiées: A, B, C, D, E.



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

.

.

.

E. [^{18}F]fluorure.

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

B. ion [^{99m}Tc]pertechnétate

C. ion [^{123}I]iodate.

A. iode-125,

B. tellure-121,

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