The slide features a decorative background with a repeating pattern of chemical structures, including a central benzene ring with various substituents. A prominent green swoosh curves across the top of the slide, ending in a black circle with five white dots. A yellow horizontal bar is positioned below the swoosh, containing the main title.

Les contrôles de qualité en radiopharmacie

Dr. Solène MARIE – Hôpital Bicêtre (AP-HP)

Place de la radiopharmacie

Services
demandeurs

Demande de scintigraphie et /ou
TTT par radiothérapie

Validation Médicale

Médecine
Nucléaire

RDV

Prescription médicale du MRP

PUI

Radiopharmacie

Administration du MRP

Médecine
Nucléaire

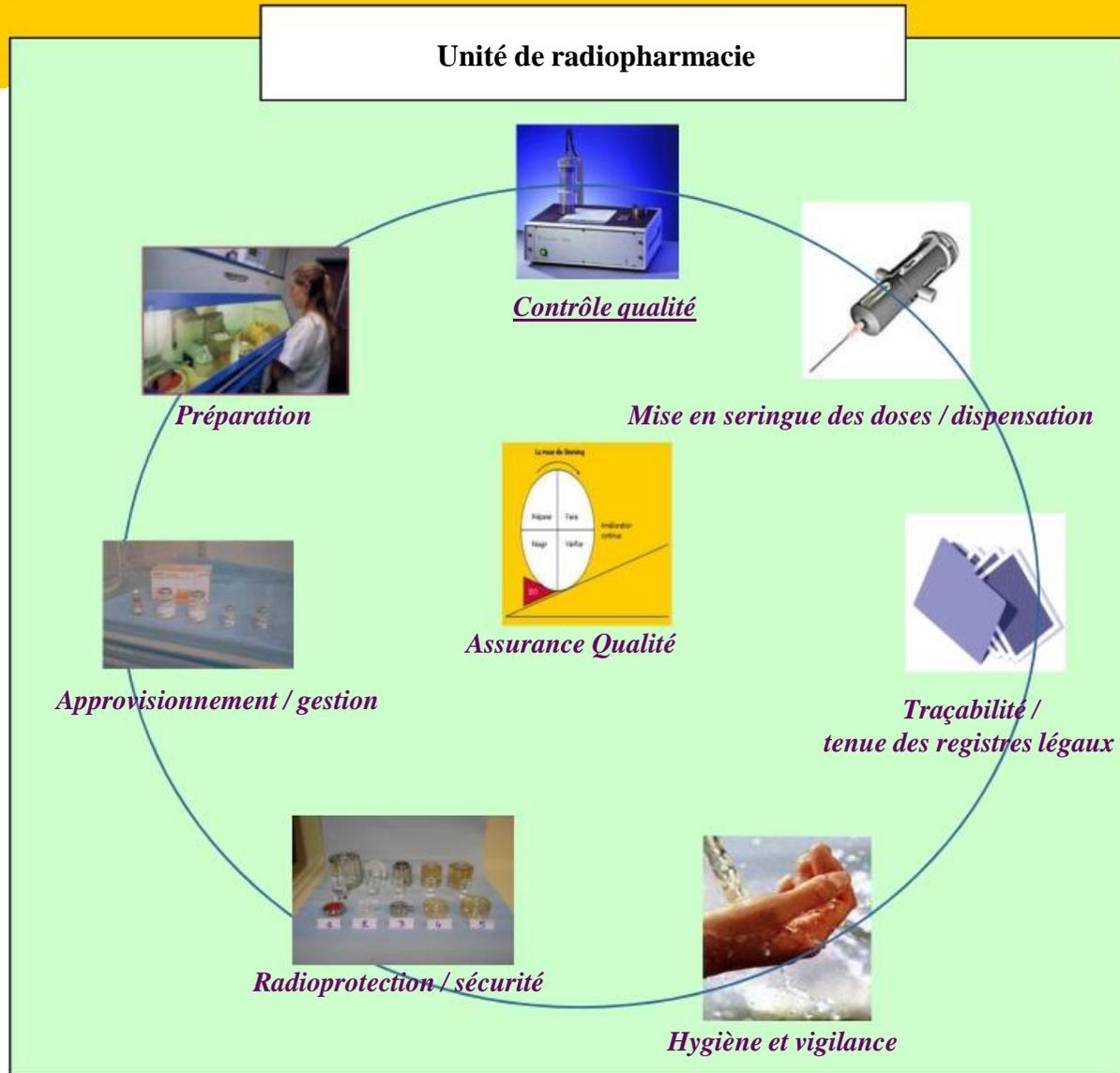
scintigraphie / TEP/TTT

Résultats

- Le radiopharmacien est chargé d'assurer une prestation pharmaceutique axée sur **la sécurité et la qualité** pour le patient **en relation** avec la pharmacie et le service de médecine nucléaire.

- Il contribue à **l'optimisation** des activités techniques quotidiennes, des projets de recherche et des tâches administratives de la radiopharmacie.

La radiopharmacie = une mini PUI



Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP)

Médicaments radiopharmaceutiques



Prêt à l'emploi

- Contrôles à réception
- Contrôles galéniques



Ex : ^{18}F -FDG

Préparation radiopharmaceutique

Vecteur (trousse)
+
Radionucléide

- Contrôles à réception
- Contrôle galéniques
- Contrôles physiques
- Contrôles chimiques
- Contrôles biologiques

Ex $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA



Précurseur ou produit par générateur



La préparation technétée

Pas une simple « préparation » mais plusieurs réactions chimiques de réduction/complexation :



${}^{99m}\text{Tc}$: DO +VII (${}^{99m}\text{TcO}_4^-$) à -I → Nécessité d'un **réducteur** pour réduire ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$ à un DO permettant la complexation

Réducteur : Sn^{2+} en excès +++ (SnCl_2)

Afin de permettre le marquage, nécessité parfois de :

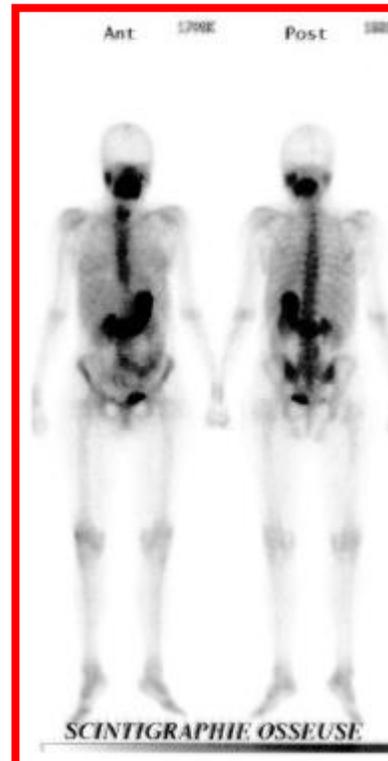
- Chauffer la préparation (${}^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, ${}^{99m}\text{Tc}$ -bétiatide)
- Ajouter un tampon (${}^{99m}\text{Tc}$ -mertiatide)
- Ajouter un stabilisant (${}^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO)

La préparation technétée

Préparation correcte



Présence d'un excès de ^{99m}Tc libre



Recherche de ^{99m}Tc libre responsable :

- d'une altération du marquage
- d'une mauvaise qualité des images scintigraphiques
- d'une mauvaise interprétation des résultats
- d'une irradiation inutile du patient

→ Détermination de la **PURETE RADIOCHIMIQUE**

$$PRC = \frac{{}^{99m}\text{Tc} - \text{MRP}}{{}^{99m}\text{Tc total}} \times 100$$

La préparation technétée

Flacons multidoses :

- Déterminer l'activité nécessaire à la vacation tout en respectant les spécifications du RCP
- Importance du respect des règles d'hygiène et d'asepsie
(CONTRÔLES MICROBIOLOGIQUES)

Préparation à 8h00		Activité au moment de l'injection	Activité au moment de la préparation
Patient 1	9h00	200 MBq	224 MBq
Patient 2	9h30	200 MBq	238 MBq
Patient 3	10h00	200 MBq	252 MBq
Patient 4	10h30	200 MBq	267 MBq
Patient 5	11h00	200 MBq	283 MBq
Patient 6	11h30	200 MBq	300 MBq
Patient 7	12h00	200 MBq	317 MBq
Patient 8	12h30	200 MBq	336 MBq
Total		1600 MBq	2217 MBq

Les différents contrôles

☀ **Contrôles des médicaments radiopharmaceutiques :**

- Contrôles à réception
- Contrôles galéniques : aspect, forme
- Contrôles physiques : identification du radionucléide, mesure de l'activité, pureté radionucléidique
- Contrôles chimiques : pH, pureté chimique, pureté radiochimique
- Contrôles biologiques : stérilité, apyrogénicité

☀ **Contrôles des équipements :** en particulier activimètres

☀ **Contrôles microbiologiques de l'environnement :** air, surfaces

Contrôles à réception

☀ Vérification de l'absence de contamination du conditionnement secondaire

- Par mesure du débit de dose au contact ($< 2 \text{ mSv/h}$)
et à 1 m ($< 0.1 \text{ mSv/h}$) du colis
- Par frottis

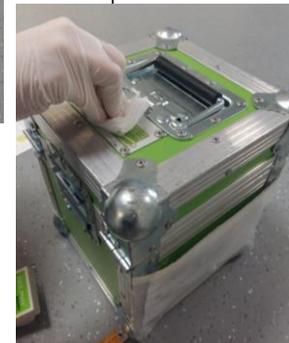
☀ Vérification de l'intégrité du conditionnement primaire

- Ex si pb de sertissage du flacon :
 - risque de rupture de stérilité
 - risque de contamination radioactive de l'environnement et du personnel
 - risque d'entrée d'air et de dégradation du radiomarquage de la préparation

☀ Date de péremption

☀ Du respect des conditions de conservation ($+4^{\circ}\text{C}$ ou TA)

☀ De l'étiquetage



Contrôles à réception

Vérification de l'adéquation entre la livraison et le bon de commande :

- Qualitativement
- Quantitativement (activité livrée +/-10% de l'activité commandée)

Ex, contrôle de l'activité du chlorure de thallium 201 à réception :

Date de réception	heure de mesure	activité commandée en MBq	Activité reçue en MBq	écart calculé en % (C = +/-10%)
04/01/2018	07:33	999	908	-9,11
04/01/2018	07:33	230	207	-9,80
11/01/2018	07:22	230	205	-10,68
11/01/2018	07:22	999	898	-10,11
18/01/2018	07:49	999	790	-20,92
25/01/2018	07:31	230	214	-6,75
25/01/2018	07:32	999	914	-8,51
01/02/2018	07:28	999	940	-5,91
08/02/2018	07:16	999	916	-8,31
08/02/2018	07:16	230	203	-11,55
15/02/2018	08:11	999	775	-22,42
29/02/2018	10:17	999	848	-15,12
29/02/2018	10:17	230	195	-15,03
02/05/2018	07:16	999	710	-28,93
02/05/2018	07:16	170	130	-23,57
09/05/2018	07:53	999	720	-27,93
09/05/2018	07:56	575	414	-28,01
09/05/2018	07:58	170	117	-31,22
16/05/2018	07:18	170	150	-11,82
16/05/2018	07:18	999	880	-11,91
23/05/2018	07:55	999	910	-8,91
23/05/2018	07:56	230	200	-12,85
30/05/2018	07:26	999	900	-9,91
30/05/2018	07:27	230	210	-8,50

Le défaut de livraisons a entraîné l'annulation de certains patients.

Les écarts constatés sur la période de mai ont mis en évidence un défaut de réglage de la chaîne de distribution chez le fournisseur qui a pu être corrigée.

Contrôles galéniques

☀ **Forme galénique**

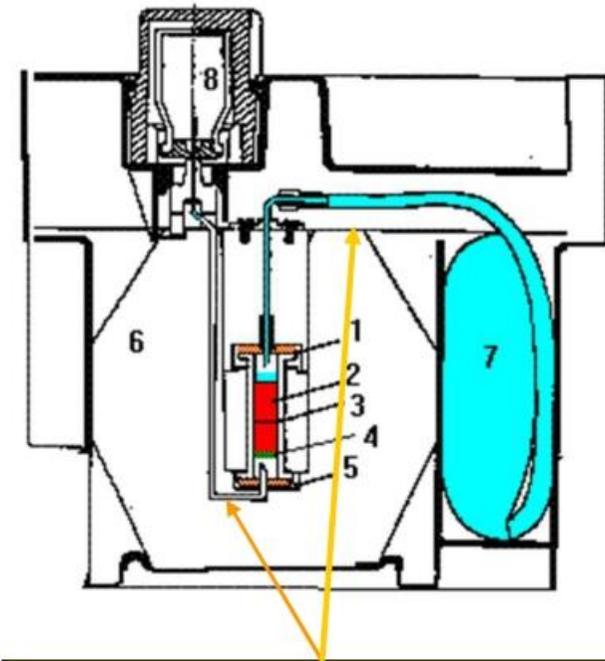
- Solution, suspension, gaz, gélules
- Taille des particules
 - Ex : Macroagrégats d'albumine humaine radiomarquées au Tc utilisés pour les scintigraphies pulmonaires. La taille des particules conditionne la biodistribution et la qualité des images
 - $< 10 \mu\text{m}$ passage au travers des capillaires sanguins et passage dans le foie et la rate
 - $> 100 \mu\text{m}$ se logent dans les artères pulmonaires (visualisation de spots)



Contrôles galéniques

☀ Aspect : contrôle systématique par examen visuel

- Couleur, limpidité, homogénéité etc...
- Volume :
 - Ex 1 : volume d'éluion du TcO_4^- , si non-conforme peut révéler un dysfonctionnement du générateur.
 - Ex 2 : volume final de la préparation qui peut modifier la stabilité du complexe
 - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 préparé dans un volume de **4 ml** a une stabilité de **1 heure**
 - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 préparé dans un volume de **10 ml** a une stabilité de **4 heures**



Ex 1 : impact de tubulures ou aiguilles défectueuses sur le volume d'éluion du générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Contrôles physiques

☀ Identification du radionucléide :

- Par la période physique (ex : $^{99m}\text{Tc} = 6\text{h}$; $^{123}\text{I} = 13\text{h}$; $^{18}\text{F} = 2\text{h}$; $^{90}\text{Y} = 3\text{j}$)
- Par la nature et l'énergie du rayonnement, le spectre d'énergie est caractéristique du radionucléide (ex : $^{99m}\text{Tc} - E = 140\text{Kev}$, $^{90}\text{Y} - E_{\text{max}} = 2\text{Mev}$)

☀ Mesure de l'activité finale de la préparation :

- Respect des conditions stoechiométriques de radiomarquage pour éviter la présence de radionucléide libre dans la préparation.

☀ Pureté radionucléidique (= pureté radioisotopique) : vérifier que le taux d'impuretés issues de la fabrication soit dans les limites fixées par la monographie.

Contrôles Chimiques

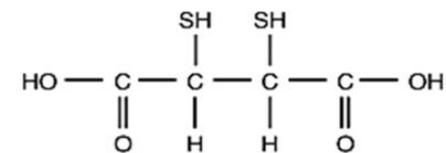
💡 pH , intérêt :

- Conditionne la complexation du radionucléide avec le vecteur
- Intervalle de pH pour lequel la stabilité du complexe est maximale

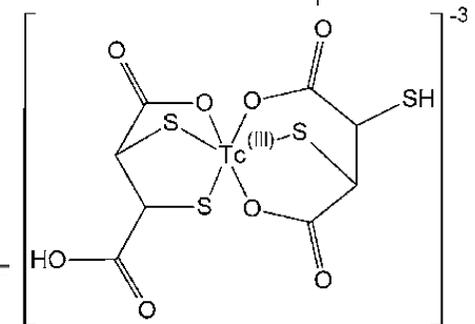
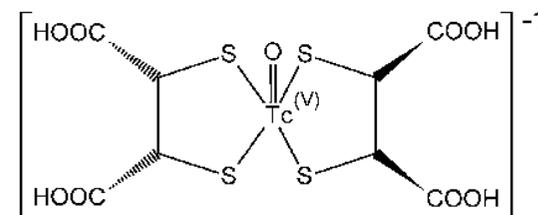
💡 Exemple de l'influence du pH sur le DMSA (acide dimercapto-succinique) couramment utilisé pour réaliser des scintigraphies rénales :

- En milieu neutre ou pH > 7 et en présence de SnCl_2 : formation d'un complexe ayant un tropisme osseux.
- En milieu Acide et en présence de SnCl_2 : formation d'un complexe ayant un tropisme rénal.

DMSA



meso - 2,3 - Dimercaptosuccinic Acid (DMSA)



Contrôles Chimiques

💡 **Pureté chimique** : quantification des impuretés chimiques (spécification données dans la monographie)

- Toxicité des impuretés (ex : Al dans le générateur)
- Altération du radiomarquage (par compétition avec le vecteur)
- Modification de la biodistribution

💡 **Pureté radiochimique** : pour un radionucléide donné, c'est le rapport, exprimé en %, de la radioactivité attribuable à la forme radiochimique souhaitée (complexe souhaité) sur la radioactivité totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique.

$$\text{PRC} = \frac{\text{RN-vecteur}}{\text{RN-vecteur} + \text{impuretés dues au RN}} \times 100$$

Impuretés : RN libre, RN lié à complexes intermédiaires. . .

La Pureté RadioChimique

☀ **Normes** : selon la préparation radiopharmaceutique, la liste des impuretés radiochimiques à considérer est donnée dans chaque monographie spécifique avec les limites correspondantes.

☀ **Les impuretés ? :**

- Le précurseur non complexé : ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{90}Y etc...
- Par excès de précurseurs
- Par non respect des conditions de préparation : temps d'incubation, T° , pH, volume ...
- Avec le ^{99m}Tc +++ impuretés issues de réactions de complexation secondaires
 - Tc réduit et/ou hydrolysé (radiolyse de l'eau) et formant des complexes (Tc-dioxyde, colloïde de Tc-étain)

Exemples d'impuretés à rechercher et conséquences

impuretés	Où le rechercher ?	Conséquences
^{99}Mo	Dans l'Eluat de TcO_4^- (élément père du $^{99\text{m}}\text{Tc}$)	Irradiation non justifiée
TcO_4^-	Dans la préparation finale	Fixation injustifiée sur thyroïde, estomac et glandes salivaires
Tchydrolyse réduit	Dans l'éluat de TcO_4^- et dans la préparation finale	Fixation injustifiée sur foie, rate, moelle osseuse
Colloïdes de Tc	Dans la préparation finale	Fixation injustifiée sur foie, rate, moelle osseuse
^{123}I	Dans la préparation finale	Fixation sur thyroïde
^{18}F	Dans la préparation finale	Fixation osseuse
^{90}Y	Dans la préparation finale	Fixation sur la moelle osseuse (risque d'aplasie +++)

Conditions à respecter pour limiter les impuretés

- ✦ Éviter l'entrée de réducteurs dans les flacons (désinfectant à base d'éthanol)
 - ✦ Éviter l'entrée d'oxygène (ne pas utiliser de prise d'air)
 - ✦ Éviter l'entrée de métaux (choix des aiguilles...)
-
- ✦ Respecter les volumes de dilution afin de ne pas diluer le réducteur de façon trop importante (optimisation de la probabilité de rencontre réducteur/ligand)
 - ✦ Délais trop grand entre 2 éluions ou éluion trop ancienne qui augmente la proportion de ^{99}Tc par rapport au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (problème de compétition)
 - ✦ Mauvaises conditions de conservation des troussees qui augmentent le risque d'entrée d'air
 - ✦ Température de la réaction qui influence la vitesse de réaction mais peut aussi décomposer les molécules marquées

Méthodes de détermination de la PRC

Objectif : séparer les constituants radioactifs et les quantifier

☀ Par chromatographie :

- Sur couche mince C.C.M
- Sur mini colonne Sep Pak
- HPLC

En routine

Méthode de référence

☀ Extraction

☀ Filtration Électrophorèse

Possibles mais rarement utilisées

CCM



Colonne Sep Pak



HPLC



Critères de choix de la méthode

☀ **En fonction :**

- Des documents (notice fabriquant, pharmacopée, bibliographie ...)
- Des moyens à disposition (matériel, personnel ...)
- Des coûts
- Des contraintes de temps

☀ **Méthode retenue :**

- Fiable
- Simple
- Rapide
- Économique

} CCM +++

Ex : Évaluation de la PRC du $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ par CCM



- Support = papier Baker flex, phase mobile = éthanol absolu



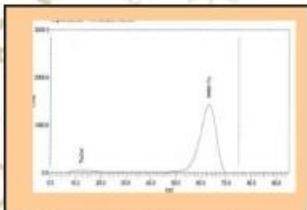
- Déposer une goutte de la préparation sur la plaque



- Placer la plaque dans la cuve de migration (#25 min)



- Procéder à la lecture de la plaque, ici à l'aide d'un radiochromatographe



$$\text{Résultat : PRC} = \frac{100 \times ^{99m}\text{Tc-MIBI}}{^{99m}\text{Tc-MIBI} + \text{impuretés dues au Tc}} > 95\%$$

Les contrôles microbiologiques

Ensemencement des préparations sur géloses : LONG !
→ Décroissance de la préparation : ~ 10 demi-vies
→ Temps de pousse des géloses : ~ 10 jours

Résultats plusieurs semaines après l'administration du MRP au patient → Importance de la maîtrise de l'environnement de préparation

Contrôles microbiologiques réguliers de la ZAC (locaux et équipements) :

- Comptage particulaire
- Aérobiocontamination
- Géloses contact



En pratique

Quels contrôles ? Quels médicaments ? Quelles Fréquences ?

☀ Pour tous les médicaments radiopharmaceutiques livrés, vérification

- De l'adéquation entre la livraison et le bon de commande
- De l'intégrité du conditionnement
- De la date de péremption
- Du respect des conditions de conservation

☀ Pour les médicaments prêts à l'emploi, ex : chlorure de thallium ^{201}Tl , ^{123}I -MIBG, ^{18}F -FDG

- Mesure de l'activité livrée
- Contrôle de l'aspect
- Identification du radionucléïde

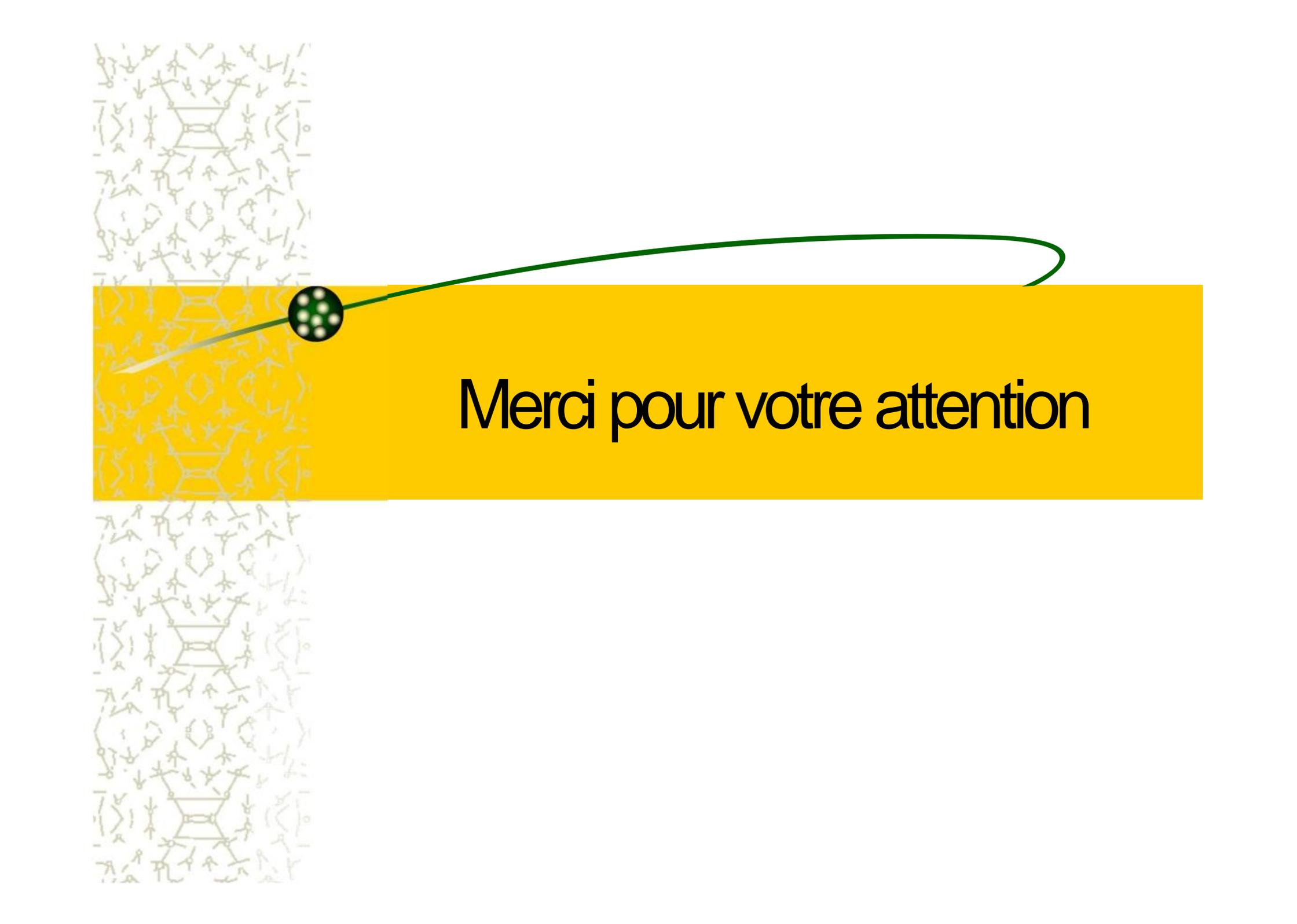
Pour les préparations radiopharmaceutiques réalisées *in situ* - ajout d'un radionucléide à un vecteur -

1. Contrôle de la matière première

- ✦ Si matière première prête à l'emploi (^{123}I , ^{90}Y , ^{111}In)
 - Mesure de l'activité
 - Contrôle de l'aspect
 - Identification du radionucléide
- ✦ Si matière première obtenue *in situ* à partir d'un générateur, c'est le cas des éluats de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - Mesure de l'activité
 - Contrôle de l'aspect
 - Identification du radionucléide
 - PRC
 - Recherche d'alumine dans le premier éluat
 - Pureté radionucléidique

2. Contrôle de la préparation finale :

- ✦ Détermination de l'activité volumique
- ✦ Aspect
- ✦ pH
- ✦ PRC



Merci pour votre attention