

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

Dosage des solvants résiduels dans l'industrie pharmaceutique. Etude de cas du médicament radiopharmaceutique ^{18}F -FDG.

Présenté par :

NOM Prénom
LEKLOU Souhila

NOM Prénom
CERBAH Hanane

Soutenu publiquement, le 14 / 07 / 2022, *devant le Jury composé de :*

OUAMROUCHE Amel	MAA	UMMTO	Présidente
AMITOUCHE Dahbia	MCB	UMMTO	Promoteur
MSAID Said	Radiochimiste	HCM	Co-promoteur
REKEB Leyla	MCB	UMMTO	Examinatrice

Session 2021 / 2022

Remerciement

Nous remercions le Dieu le tout-puissant de nous avoir donné la volonté et le courage pour accomplir ce travail.

A notre promotrice AMITUCHE Dahbia

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à notre promotrice pour sa collaboration, son soutien et sa disponibilité ainsi que ses conseils judicieux qui nous ont donné l'élan nécessaire tout au long de la réalisation de cette recherche.

A notre co-promoteur MSAID Said

Nous tenons à remercier énormément notre co-promoteur pour son aide pratique, sa disponibilité et ses conseils précieux ainsi que sa grande patience. Nous n'oublierons pas votre gentillesse et soutien.

Au membre de jury

Nous adressons également nos remerciements au membre de jury qui ont accepté de lire et d'évaluer notre travail et de participer à cette soutenance.

Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

- ❖ *À ma chère mère ZOUINA, ma source de force qui m'a éclairé mon chemin par ces prières, son soutien et son amour, tu m'as appris à ne pas céder devant les difficultés. Rien dans le monde ne vaut les sacrifices et les efforts que tu as fournis jour et nuit pour m'assurer les bonnes conditions.*
- ❖ *À la mémoire de mon père, j'aurais souhaité ta présence en ce moment pour partager ma joie. Que ton âme repose en paix.*
- ❖ *À mon cher frère Saïd et mon adorable sœur Melissa.*
- ❖ *À toute ma famille.*
- ❖ *À tous mes amis, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et frères sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*
- ❖ *À ma binôme Souhila pour son sérieux, son soutien moral et sa compréhension tout au long de ce projet.*

HANANE

Dédicaces

C'est avec la plus grande émotion et la plus grande joie que je dédie ce modeste travail :

A ma très chère maman Malika,

A mon très cher père Madjid,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A Mon grand frère Mohamed et sa femme Fetta ainsi que leur petite fille Inaya, en témoignage de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime. Je prie le dieu, le tout puissant, pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

A mes deux frères Jugurta et Massinissa témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma tante Hakima pour la quel je porte beaucoup de tendresse. Je te souhaite pleines de bonnes choses.

A la mémoire de mes grands-parents j'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A ma binôme Hanane je te remercie du fond de mon cœur pour toute la confiance et l'estime que tu as placé en moi, pour tous les beaux souvenirs que t'as sus créé et qui resteront gravés dans ma mémoire, Pour ton soutien ainsi ton encouragement permanent.

Je suis ravie et honorée d'avoir mené ce travail avec toi, dont on sera éternellement fier.

A tous mes Amis pour votre amour, confiance, générosité, et votre présence à mes côtés.

Et en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que j'ai passé ensemble avec chaque un de vous.

Souhila

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Présentation de l'Hôpital Chahids Mahmoudi

Introduction..... 1

Partie théorique

Chapitre I : les solvants résiduels

I. Généralités sur les solvants.....	2
I.1. Définition	2
I.2. Utilisation des solvants	2
I.3. Classification des solvants	2
I.3.1. Classification selon leur composition.....	2
I.3.2. Classification selon leur structure moléculaire.....	3
II. Les solvants résiduels.....	3
II.1. Définition.....	3
II.2. Les différentes classes des solvants résiduels.....	4
II.3. Limite des solvants résiduels.	4
II.3.1. Solvant à éviter.....	4
II.3.2. Solvants à limiter.....	5
II.3.3. Solvant avec un faible potentiel de toxicité.....	6
II.3.4. Solvants pour lesquels aucune donnée toxicologique adéquate n'a été trouvée	7
III. Pharmacopée et détermination des solvants résiduels	7

Chapitre 2 : le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

I. Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG.....	9
I.1. Historique	9

Table des matières

I.2. Définition d'un médicament radiopharmaceutique	9
I.3. Présentation du radiopharmaceutique ¹⁸ F-FDG.	9
I.3.1. Forme pharmaceutique.....	9
I.3.2. Structures chimiques et caractéristiques.	9
I.3.3. Indications thérapeutiques.	10
I.3.4. Propriétés pharmacologiques... ..	10
I.3.4.1. Propriétés pharmacodynamiques	10
I.3.4. 2. Propriétés pharmacocinétiques.....	10
I.3.4.2.1. Distribution	10
I.3.4.2.2. Métabolisme	11
I.3.4.2.3. Elimination.....	11
I.3.5. Effets indésirables.	11
I.3.6. Surdosage.....	11
II. Le radiopharmaceutique ¹⁸ F-FDG en imagerie médicale.....	11
II.1. Imagerie TEP.	11
II.2. Principe de fonctionnement de la TEP du ¹⁸ F-FDG.....	12
III. Production du radiopharmaceutique ¹⁸ F-FDG.....	12
III.1. Production de l'isotope radioactif ¹⁸ F	13
III.2. La synthèse de ¹⁸ F-FDG.....	13
III.2.1. Substitution électrophile	13
III.2.2. Substitution nucléophile.....	13
III. Contrôle qualité du radiopharmaceutique ¹⁸ F-FDG	14

Chapitre 3 : Dosage des solvants résiduels dans le produit fini ¹⁸F-FDG

I. Chromatographie en phase gazeuse.	15
I.1. Principe.....	15
I.2. Appareillag... ..	15
I.2.1. Les gaz vecteurs.. ..	16
I.2.2. Injecteur	16
I.2.3. Enceinte thermostaté	16
I.2.4. Colonnes	17

Table des matières

I.2.5. Détecteurs .	17
I. Méthodologie de l'évaluation et de la validation d'une méthode analytique	17
II.1. Définition de la validation d'une méthode.....	17
II.2. Le but d'une validation analytique	17
II.3. Aspect réglementaire de la validation analytique.....	17
II.4. Critères de la validation analytique	18
II.4.1. Spécificité / Sélectivité.	19
II.4.2. Linéarité	19
II.4.3. Exactitude et précision.	19
II.4.3.1. Exactitude	19
II.4.3.2. Précision	20
II.4.4. Robustesse .	20

Partie pratique

Chapitre IV : matériel et méthodes

I. Matériel.....	21
I.1. Matière première	21
I.2. Réactif.....	21
I.3. Appareillage et équipement.....	21
I.4. Paramètres de la CPG	22
I.5. Verrerie et autres	22
II. Méthodes	22
II.1. Production du ^{18}F -FDG.....	22
II.2. Evaluation et validation de la méthode de dosage	25
II.2.1. Spécificité	25
II.2.2. Linéarité	27
II.2.3. Précision	28
II.2.3.1. Répétabilité	28
II.2.3.2. Précision intermédiaire.....	28
II.2.4. Résolution.....	28
II.2.5. L'exactitude.....	28
II.2.6. La sensibilité.....	29

Table des matières

II.3. Dosage des solvants résiduels dans le produit fini ^{18}F -FDG.....	29
--	----

Chapitre V : résultats et discussion

I. Synthèse du ^{18}F -FDG.....	30
II. Evaluation de la méthode.....	30
II.1. Spécificité.....	30
II.2. Linéarité.....	34
II.3. Précision.....	39
II.3.1. Répétabilité.....	39
II.3.2. Précision intermédiaire.....	40
II.4. Résolution.....	41
II.5. Exactitude.....	43
II.6. Sensibilité	45
III. Dosage de l'éthanol et de l'acétonitrile dans le produit fini ^{18}F -FDG.....	46
Conclusion.....	48
Références	
Annexe	

Liste des figures

Figure II.1 : structure chimique de (1) glucose, (2) ^{18}F –FDG	10
Figure II.2 : principe de l'acquisition d'image en TEP	12
Figure III.1 : description schématique d'une CPG.....	16
Figure IV.1 : schéma explicatif des étapes de la production de ^{18}F -FDG.....	23
Figure IV.2 : cyclotron médical de l'hôpital chahids Mahmoudi	24
Figure IV.3 : réaction de substitution nucléophile.....	25
Figure IV.4 : réaction hydrolyse alcaline.....	25
Figure V.1 : chromatogramme du blanc.	30
Figure V.2 : chromatogramme de la matrice	30
Figure V.3 : chromatogramme de l'éthanol dans l'eau	31
Figure V.4 : chromatogramme de l'éthanol dans la matrice	31
Figure V .5 : chromatogramme de l'acétonitrile dans l'eau	31
Figure V.6 : chromatogramme de l'acétonitrile dans la matrice	32
Figure V.7 : chromatogramme d'éthanol, acétonitrile dans l'eau.....	32
Figure V.8 : chromatogramme d'éthanol, acétonitrile dans la matrice	32
Figure V.9 : droite de régression linéaire d'éthanol (série 1)	34
Figure V.10 : droite de régression linéaire d'acétonitrile (série 1)	35
Figure V.11 : droite de régression linéaire cas d'éthanol (serie2).....	36
Figure V .12 : droite de régression linéaire cas d'acétonitrile(serie2)	36
Figure V.13 : droite de régression linéaire cas d'éthanol(serie3).....	37
Figure V .14 : droite de régression linéaire cas d'acétonitrile(serie3).....	38
Figure V.15 : chromatogramme de dosage de l'éthanol et d'acétonitrile dans ^{18}F -FDG....	46

Liste des tableaux

Tableau I.1 : solvants de classe 1 dans les produits pharmaceutiques (solvants à éviter).....	4
Tableau I.2 : solvants de classe 2 dans les produits pharmaceutiques.....	5
Tableau I.3 solvants de classe 3	6
Tableau I.4 : solvants sans données toxicologiques	7
Tableau III.1 : caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés pour les attributs de produits mesurés	18
Tableau IV.1 : les matières premières utilisées	21
Tableau IV.2 : les réactifs utilisés	21
Tableau IV.3 : appareillages et équipements utilisés	21
Tableau IV.4 : paramètres de la CPG.....	22
Tableau IV.5 : les verreries utilisées.....	22
Tableau IV.6 : les standards d'étalonnage.....	27
Tableau V.1 : les aires des pics et les temps de rétentions des solutions de 01 à 08	33
Tableau V.2 : pourcentage d'erreur de l'aire du pic et de temps de rétention dans le cas de l'éthanol.....	33
Tableau V.3 : pourcentage d'erreur de l'aire du pic et de temps de rétention dans le cas de l'acétonitrile	33
Tableau V.4 : tableau des aires des pics en fonctions des concentrations pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 1).....	34
Tableau V.5 : tableau des aires des pics en fonctions des concentrations pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 2).....	35
Tableau V.6 : tableau des aires des pics en fonctions des concentrations pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 3).....	37
Tableau V.7 : tableau représentant les équations et les coefficients de corrélation pour les 3 séries	38

Liste des tableaux

Tableau V.8 : les résultats de la précision pour la série 1.....	39
Tableau V.9 : les résultats de la précision pour la série 2.....	39
Tableau V.10 : les résultats de la précision pour la série 3.....	40
Tableau V.11: les résultats de la précision intermédiaire.....	41
Tableau V.12 Facteur de résolution des septes injections de standard 1X (série 1).....	41
Tableau V.13 : Facteur de résolution des 7 injections de standard 1X (série 2).....	42
Tableau V.14 : Facteur de résolution des 7 injections de standard 1X (série 3).....	42
Tableau V.15 : pourcentage d'erreur d'exactitudes de l'éthanol et d'acétonitrile (série 1)....	43
Tableau V.16 : pourcentage d'erreur d'exactitudes de l'éthanol et d'acétonitrile (série 2)....	44
Tableau V.17 : pourcentage d'erreur d'exactitudes de l'éthanol et d'acétonitrile (série3)....	44
Tableau V.18 : pourcentage de la sensibilité des deux solvants pour les 3 séries	45
Tableau V.19 : Les critères qui sont à considérer lors de l'évaluation de la méthode.....	46
Tableau V.20 : données de standard 1X et du FDG-468.....	47

Liste des mots

Cyclotron : accélérateur de particules qui propulse un faisceau de particules chargées (protons) en continue suivant une trajectoire circulaire.

Désintégration : transformation spontanée d'un noyau atomique par perte de masse.

Isotopes : atomes qui possèdent le même nombre d'électron et donc de protons, pour rester neutre, mais un nombre de différente de neutrons.

Nucléide : noyau atomique caractérisé par son nombre de protons et de neutrons.

Positon : particule élémentaire de même masse, de même spin que l'électron (négaton) mais de charge électrique et de moment magnétique.

Radionucléides : élément chimique dont tous les isotopes connus sont des radio-isotopes.

Tomographie : est une technique d'imagerie, très utilisée dans l'imagerie médicale, ainsi qu'en géophysique, en astrophysique et en mécanique des matériaux. Cette technique permet de reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures effectuées depuis l'extérieur de cet objet.

Tumeur : Amas de cellules qui se forme par multiplication anarchique.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse.

DL: Limite de Détection.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

EJA : Exposition Journalière Admissible.

¹⁸F-FDG : Fluorodéoxyglucose.

FID : Détecteur à Ionisation de Flamme.

GLUT : Transporteur de glucose.

ICH : Conseil International d'Harmonisation.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PPM: Partie par million.

QL: Limite de Quantification.

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique.

TEP : Tomographie par Emission de Positons.

THF : Tétrahydrofurane.

Présentation d'hôpital

Présentation de l'hôpital chahids Mahmoudi

L'Hôpital Chahids Mahmoudi (HCM) est un hôpital privé (EHP) est situé dans la ville de Tizi-Ouzou, en Algérie. Il est organisé en départements segmentés en termes de services, toutes les spécialités médicales et chirurgicales sont fournies, ce qui comprend Oncologie et physique médicale, radiologie, chirurgie et analyse médicale. HCM est spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la pathologie cancéreuse, il est Doté d'une plateforme technologique multimodale mondiale dédiée à la lutte contre le cancer, par imagerie médicale (simulateur CT, IRM 3D, scanner CT, mammographie, échographie, étalons radiologiques, ostéodensitométrie) et imagerie moléculaire et physiologique.



Figure : Hôpital Chahids Mahmoudi (HCM)

L'activité de médecine nucléaire est située au sous-sol de l'établissement. Elle est subdivisée en deux services ; un service réservé aux explorations scintigraphiques disposant de deux gamma caméras dont l'une est couplée à un scanner TDM. Tandis que l'autre service qui est consacré à l'imagerie moléculaire TEP dispose d'un PET Scan et d'une unité de production de radiopharmaceutiques (UPR) avec un cyclotron in situ (surnommé AMENZU).

Introduction

Introduction

Les impuretés dans les spécialités pharmaceutiques, comme les solvants résiduels, est un sujet d'actualité et d'importance majeure.

La nécessité de rechercher les solvants résiduels dans les substances pharmaceutiques a été reconnue clairement à la fin des années 1970 quand des pharmacopées comme celle des USA introduisirent des tests spécifiques de recherche des solvants résiduels assortis de normes dans certaines de leurs monographies [1]. Cette recherche est obligatoire pour tous les produits et substances pharmaceutiques depuis le 01 juillet 2008 [2].

Les solvants résiduels doivent être recherchés et quantifiés dans les médicaments surtout qu'ils n'ont aucun effet thérapeutique et quand ils dépassent certaines limites sont même toxiques.

Le ^{18}F -FDG est le radiopharmaceutiques le plus couramment utilisé en tomographie par émission de positon (TEP). L'analyse des solvants résiduels dans ce médicament, consiste à déterminer et contrôler les résidus d'éthanol et d'acétonitrile, deux solvants utilisés lors de la synthèse du ^{18}F -FDG.

L'objectif de ce travail est de déterminer et mesurer la quantité d'acétonitrile et d'éthanol dans le produit fini ^{18}F -FDG produit à l'Hôpital chahids Mahmoudi par la méthode d'analyse chromatographique gazeuse équipée d'un détecteur par ionisation de flamme (DIF) et également d'évaluer et de valider la méthode de dosage adaptée pour faire le choix de limites de solvants résiduels acceptables selon les pharmacopées.

Afin de répondre clairement à la problématique posée et d'évaluer la méthode de dosage de ^{18}F -FDG par CPG, notre travail est réparti en deux parties, la première partie concerne une revue de la littérature ou partie théorique, elle est subdivisée en 3 chapitres :

- Le premier chapitre est consacré aux solvants résiduels
- Le deuxième chapitre présente la description et des généralités sur le médicament radiopharmaceutiques ^{18}F -FDG
- Le troisième chapitre concerne le dosage des solvants résiduels dans un produit fini ^{18}F -FDG

La seconde partie de ce manuscrit est réservée à la partie expérimentale, nous présenterons dans un premier temps le matériel et les méthodes du travail, puis nous exposerons nos résultats suivis des discussions et enfin nous terminerons avec une conclusion.

Partie bibliographique

Chapitre I

Les solvants résiduels

Les solvants sont très utilisés durant les processus de fabrication des formes pharmaceutiques. Généralement, seul l'utilisation d'un solvant permet la production d'une réaction chimique, ainsi que les étapes de nettoyage comme (les précipitations, les cristallisations et les extractions). Néanmoins, il existe souvent des pénétrations des résidus indésirables de solvants dans les produits finis.

I. Généralités sur les solvants

I.1. Définition :

Un solvant est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans lui-même se modifier. L'eau est le solvant le plus courant [3].

I.2. Utilisation des solvants :

Il existe quelques milliers de solvants, dont une centaine couramment utilisée. Selon leurs propriétés, les solvants peuvent être utilisés pour [4] :

- Extraire (en industrie : chimique, pétrochimique, pharmaceutiques et alimentaire).
- Dissoudre (dégraissage, ...).
- Suspendre (peinture,) des substances généralement insolubles dans l'eau ou pour modifier les propriétés physiques d'un matériau (diluant,).
- Purifier (nettoyage, métallurgie, agroalimentaire, agriculture...).

I.3. Classification des solvants

Les solvants sont classés selon leurs compositions et leurs structures moléculaires [4], [5]:

I.3.1. Classification selon leurs compositions

- **Les solvants inorganiques** : ce sont des solvants qui ne contiennent pas de carbone. Les solvants inorganiques les plus connus sont : l'eau, les solutions aqueuses additionnées (tensioactifs, solutions tampons...) et l'acide sulfurique concentré.
- **Les solvants organiques** : ce sont des solvants contenant du carbone. Ils sont classés en trois familles :
 - a) *Les solvants hydrocarbures* :
 - Les hydrocarbures aliphatiques : alcanes, alcènes
 - Les hydrocarbures aromatiques : toluène, xylène

b) Les solvants oxygénés :

- Les alcools : éthanol, méthanol
- Les cétones : acétone
- Les acides : acide acétique
- Les esters : acétate d'éthyle
- Les éthers : éther, éthers glycol

c) Les solvants halogénés :

Les solvants halogénés sont des hydrocarbures où l'on a remplacé un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des atomes d'halogènes (brome, chlore, fluor, iode). Les solvants halogénés sont largement utilisés dans le dégraissage à la vapeur de surfaces métalliques (trichloréthylène). D'autres applications incluent le décapage de peinture (dichlorométhane) et le nettoyage à sec (perchloréthylène).

I.3.2. Classification selon leurs structures moléculaires

- **Solvants portiques polaires** : possèdent un ou plusieurs atomes d'hydrogène capables de former des liaisons hydrogène. Par exemple : l'eau, le méthanol, l'éthanol, etc.
- **Solvants aprotiques polaires** : ce sont des solvants qui ont un moment dipolaire non nul et aucun atome d'hydrogène pouvant former des liaisons hydrogène. Par exemple : l'acétonitrile (CH_3CN), le diméthylsulfoxyde ($\text{DMSO}/(\text{CH}_3)_2\text{SO}$), le tétrahydrofurane ($\text{THF}/\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$), etc.
- **Solvants aprotiques non polaires** : ce sont des solvants qui ont un moment dipolaire permanent nul. Par Exemple : benzène, hydrocarbures : alcanes ramifiés ou linéaires, alcanes cycliques, alcènes, etc.

II. Les solvants résiduels**II.1. Définition**

Les solvants résiduels, sont des produits chimiques organiques volatiles utilisés ou produits lors de la fabrication de substances médicamenteuses et d'excipients. Les solvants résiduels présentent des impuretés qui ne sont pas éliminées lors de la purification du produit, ou éventuellement formées lors de l'emballage ou du stockage [6].

II.2. Les différentes classes des solvants résiduels

Il existe trois classes de solvants, basés sur leurs toxicités respectives [7]:

- **Classe 1:** solvants à éviter : carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement.
- **Classe 2 :** solvants dont l'utilisation est soumise à des limitations : carcinogènes animaux non-génotoxiques causant d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité. Solvants présumés être à l'origine d'autres effets toxiques importants mais réversibles.
- **Classe 3 :** solvants à faible potentiel toxique : pour l'homme ; aucune limite relative à l'exposition n'est exigée.

II.3. Limite des solvants résiduels.

Les solvants résiduels ne doivent pas dépasser les niveaux recommandés, sauf dans des cas exceptionnels et avec justificatif à l'appui.

II.3.1. Solvant à éviter

Les solvants de la classe 1 doivent être évités dans la fabrication de substance pharmaceutique active, d'excipients et des médicaments en raison de leurs effets toxique inacceptables ou de leurs effets nocifs sur l'environnement. Cependant, si leur utilisation est inévitable dans la fabrication d'un produit fini représentant une avancée thérapeutique significative [8], leurs teneurs doivent être réduites en respectant les valeurs présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.1 : Solvants de classe 1 dans les produits pharmaceutiques (solvants à éviter) [9].

Solvant	Limites de concentration (ppm)	Raison
Benzène	2	Cancérogène
Tétrachlorure de carbone	4	Toxique et risque environnemental
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1,1,1-Trichloroéthane	1500	Risque environnemental

II.3.2. Solvants à limiter

Les solvants représentés dans le **Tableau I.2** doivent être limités dans les produits pharmaceutiques en raison de leur toxicité inhérente. La dose d'Exposition Journalière Admissible (EJA) est de 0,1 mg /jour à un niveau de 10 ppm près. Les valeurs indiquées ne tiennent pas compte de la précision analytique exigée pour la détermination. Elle doit être déterminée dans le cadre de la validation de la méthode d'analyse [8].

Tableau I.2 : Solvants de classe 2 dans les produits pharmaceutiques [9].

Solvant	EJA (mg/jour)	Limites de concentration (ppm)
Acétonitrile	4,1	410
Chlorobenzène	3,6	360
Chloroforme	0,6	60
Sumène	0,7	70
Cyclohexane	38,8	3880
Cyclopentyl methyl ether	15,0	1500
1,2-Dichloroéthane	18,7	1870
Dichlorométhane	6,0	600
1,2 –Diméthoxyéthane	1,0	100
N,N-Diméthylacétamide	10,9	1090
N,N-Diméthylformamide	8,8	880
1,4-Dioxane	3,8	380
2-éthoxyéthanol	1,6	160
Ethylèneglycol	6,2	620
Formamide	2,2	220
Hexane	2,9	290
méthanol	30,0	3000
2-Méthoxyethanol	0,5	50
Methylbutyl cétone	0,5	50
Méthylcyclohexane	11,8	1180
N-Méthylpyrrolidone	5,3	530
Methylisobutylcétone	45	4500
Nitrométhane	0,5	50

Pyridine	2,0	200
Sulfolane	1,6	160
Alcool butylique tertiaire	35	3500
Tetrahydrofurane	7,2	720
Tétraline	1,0	100
Toluène	8,9	890
1, 1, 2-trichloroéthène	0,8	80
Xylène	21,7	2170

Chaque solvant a une **Exposition Journalière Admissible (EJA)**, reflétant son niveau de toxicité. Ce terme d'EJA correspond à la dose de solvants résiduels acceptable du point de vue de l'usage pharmaceutique, ce que évite toute confusion entre les différentes valeurs de dose journalière tolérée de la substance et les différentes valeurs de la dose journalière acceptable, ces deux derniers termes étant utilisés respectivement par l'IPCS (International Programme of Chemical Safety) d'une part, et par l'OMS (organisation mondiale de la santé) et diverses autorités et instituts (nationaux et internationaux) de santé publique d'autres part [10].

II.3.3. Solvant avec un faible potentiel de toxicité

Les solvants de classe 3 (**Tableau I.3**) sont moins toxiques et présentent moins de risques pour la santé des consommateurs. Ce type de solvant ne présente aucun danger pour la santé humaine à des niveaux généralement acceptables dans les produits pharmaceutiques. Cependant, de nombreux solvants de ce même type n'ont pas été étudiés pour la toxicité chronique ou de cancérogénicité. Les données disponibles suggèrent qu'ils sont moins toxiques dans les études de toxicité aiguë et sont négatifs dans les études de génotoxicité à court terme. Des quantités de ces solvants résiduels jusqu'à 50 mg par jour sont considérées comme acceptables, à condition qu'elles soient réalisées conformément à la capacité de production et aux bonnes pratiques de fabrication [8].

Tableau I.3: Solvants de classe 3 [9].

Éthanol	Acétate d'éthyle
Éther de tert-butylméthyle	Acétate de méthyle
Éther éthylique	Acétate de butyle
Formate d'éthyle	Acétate d'isopropyle

Heptane	Acétate d'isobutyle
Méthyléthylcétone	Acétate de propyle
Méthylisobutylcétone	Acétone
2-Méthylbutan-1-ol	Acide acétique
3-Méthylbutan-1-ol	Acide formique
Pentan-1-ol	Anisole
Pentane	Butan-1-ol
Propan-2-ol	Butan-2-ol
Propan-1-ol	Cuméne
Tétrahydrofurane	Diméthylsulfoxyde

II.3.4. Solvants pour lesquels aucune donnée toxicologique adéquate n'a été trouvée

Les solvants portés dans le **Tableau I.4** pourraient également être utiles aux fabricants d'excipients, de substances pharmaceutiques actives et de produits médicamenteux. Ceux pour lesquels les données toxicologiques font défaut et ne permettent pas de déterminer une EJA. Lorsque ceux-ci sont utilisés, les fabricants doivent fournir les justifications relatives aux teneurs résiduelles de ces solvants dans les produits à usage pharmaceutique [8].

Tableau I.4: Solvants sans données toxicologiques [9].

Acide trichloroacétique	Éther de pétrole
Acide trifluoroacétique	Éther isopropylique
1,1-Diéthoxypropane	Isooctane
1,1-Diméthoxyméthane	Méthylisopropylcétone
2,2-Diméthoxypropane	Méthyltétrahydrofurane

III. Pharmacopée et détermination des solvants résiduels

Tous les produits et substances pharmaceutiques doivent subir une détermination de solvants résiduels depuis le 1^{er} juillet 2008 [2]. Cette méthode est réglementée dans les pharmacopées européennes et américaines, car ces solvants peuvent s'avérer non seulement toxique mais également gênants pour la stabilité du produit fini [1].

Selon les réglementations, il faut en principe contrôler tous les solvants contenus dans une substance ou un produit en raison de son origine ou de sa fabrication.

Le fluorodéoxyglucose (^{18}F) abrégé en ^{18}F -FDG est l'agent radio traceur d'imagerie médicale le plus utilisé actuellement. L'acétonitrile et l'éthanol sont deux solvants utilisés lors de la synthèse de ce médicament radiopharmaceutique. Des résidus de ces solvants peuvent potentiellement être présents dans le produit fini du ^{18}F -FDG. C'est pourquoi une détection et une validation de la recherche de la teneur est nécessaire.

Chapitre II

Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

La médecine nucléaire est une excroissance de la technologie nucléaire. Aujourd'hui elle est présente dans 100.000 hôpitaux à travers le monde, c'est une technique d'imagerie fonctionnelle qui consiste en l'administration d'un médicament radiopharmaceutique au patient puis en la détection du rayonnement émis [11]. L'utilisation de ces produits a connu une grande évolution ces dernières années avec la possibilité d'utiliser des isotopes émetteurs de positon (B^+ ou e^+), ceci grâce : d'une part au développement des cyclotrons qui produisent ces traceurs, et d'autres part au progrès technologiques réalisé au niveau des systèmes de détection au centre d'imagerie médicale. A l'heure actuelle, le ^{18}F -FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) est considéré comme le radiopharmaceutique le plus important et le plus utilisé en imagerie de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) à travers le monde.

I. Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

I.1. Historique

La notion de médicament radiopharmaceutique est apparue officiellement en 1965 [12]. Le ^{18}F -FDG est le seul produit émetteur de positon β^+ ayant eu une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France, il a été commercialisé à partir de 1998 [11]. Le premier TEP scan ainsi que le premier cyclotron d'Algérie ont été inaugurés en 2016 au sein de l'Hôpital privé Chahids-Mahmoudi de Tizi-Ouzou [13].

I.2. Définition d'un médicament radiopharmaceutique :

Selon la pharmacopée, un médicament radiopharmaceutique est « tout médicament qui lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales » [14].

I.3. Présentation du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

I.3.1. Forme pharmaceutique

Le ^{18}F -FDG est sous forme d'une solution injectable, limpide et incolore à jaune pâle [15].

I.3.2. Structures chimiques et caractéristiques

Le fluorodéoxyglucose abrégé en FDG est un analogue de glucose ou le groupement hydroxyle (OH) du carbone (C_2) est substitué par un atome de fluor 18 (^{18}F) radioactif (Figure II.1) [16].

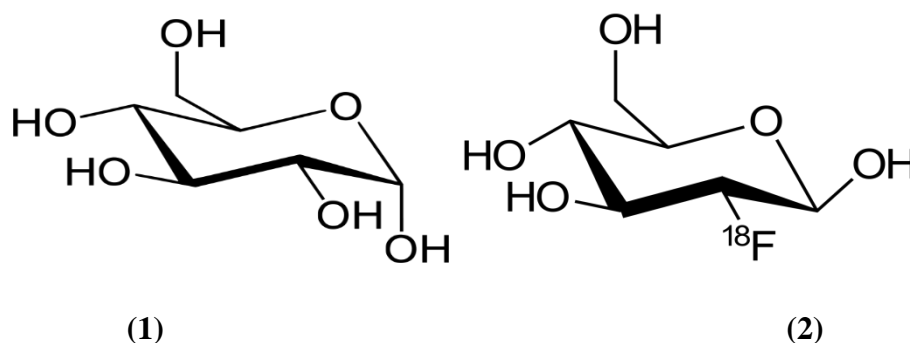


Figure II.1 : Structure chimique du :(1) glucose, (2) ^{18}F -FDG

Le nom chimique du principe actif de FDG est le 2-Fluoro-2-déoxy-D-glucose, avec comme formule moléculaire $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$ et une masse moléculaire de 181,15g/mol [17].

I.3.3. Indications thérapeutiques

En raison de la grande affinité des cellules tumorales pour le glucose, le ^{18}F -FDG est actuellement le traceur le plus utilisé en cancer de poumon, de colon, de sphère ORL et en mélanome en particulier [16]. Le ^{18}F -FDG se fixe naturellement sur le cerveau et le cœur. En plus de la détection des tumeurs, il peut également révéler des sites inflammatoires ou infectieux [18]. Il s'agit d'un radiopharmaceutique réservé à l'usage Hospitalier, uniquement pour les examens de diagnostic [17].

I.3.4. Propriétés pharmacologiques

I.3.4.1. Propriétés pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, le ^{18}F -FDG paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique [19].

I.3.4.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une concentration élevée en ^{18}F -FDG s'observe dans les tumeurs dont la consommation du glucose est élevée [19].

I.3.4.2.1. Distribution :

Après injection intraveineuse, la cinétique du ^{18}F -FDG dans le compartiment vasculaire est biexponentielle avec une période de distribution inférieure à 1 minute et une période d'élimination d'environ 12 minutes. Le ^{18}F -FDG est transporté à travers les membranes cellulaires de la même manière que le glucose, mais ne subit que la première étape de la glycolyse pour donner du fludésoxyglucose-(^{18}F)-6-phosphate qui reste piégé à l'intérieur de la cellule tumorale. Comme la déphosphorylation par les phosphatases intracellulaires est un

mécanisme lent, le ^{18}F -FDG est retenu dans le tissu pendant quelques heures (mécanisme de piégeage) [19].

I.3.4.2.2. Métabolisme :

L'analogie avec le glucose confère à la molécule ^{18}F -FDG des propriétés particulières, notamment de « blocage enzymatique ». L'application du ^{18}F -FDG en oncologie est basée sur les propriétés de carence en glucose des cellules tumorales. En fait, ces cellules ont montré une absorption accrue de ce sucre, résultat d'un nombre accru de transporteurs spécifiques du glucose « GLUT » (en particulier GLUT 1). Une fois à l'intérieur de la cellule tumorale, le ^{18}F -FDG est phosphorylé par l'hexokinase (première étape de la glycolyse) en ^{18}F -FDG-6-phosphate, qui ne peut pas être métabolisé (impasse métabolique) et s'accumule donc dans la cellule. La localisation tissulaire peut être détectée [20].

I.3.4.2.3. Elimination :

L'élimination de ^{18}F -FDG est principalement rénale, 20 % de l'activité est excrétée dans les urines dans les 2 heures suivant l'injection [20].

I.3.5. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour [19].

I.3.6. Surdosage

Etant donné les masses ^{18}F administrées à des fins diagnostiques, un surdosage au sens pharmacologique n'est pas vraisemblable [19].

II. Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG en imagerie médicale

L'imagerie nucléaire, repose sur l'injection à un animal ou un patient de traceurs radioactifs. Puis sur la détection externe de rayonnements émis par la désintégration des radionucléides grâce à des gamma-caméras. Il existe deux modalités d'imagerie nucléaire, l'imagerie TEMP (Tomographie par Émission MonoPhotonique), et l'imagerie TEP (Tomographie par Émission de Positons) [21]. Le ^{18}F -FDG est actuellement le radiopharmaceutique de choix en TEP.

II.1. Imagerie TEP :

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est la technique d'imagerie médicale la plus avancée, disponible actuellement, qui permet d'obtenir une image en trois dimensions reflétant l'activité métabolique d'un ou de plusieurs organes. Elle nécessite l'administration d'un traceur marqué par un isotope émetteur de positons, il a la propriété

de s'accumuler dans la cellule tumorale en raison d'une augmentation de leur activité glycolytique. Le récepteur ciblé (groupement prosthétique) et porteur d'un atome radioactif qui se désintègre par voie β^+ [22]. Le radiotraceur a donc deux rôles : l'interaction avec la cible et l'émission radioactive pour la détection.

II.2. Principe de fonctionnement de la TEP du ^{18}F -FDG

Une fois injecté dans l'organisme, le ^{18}F -FDG est assimilé par les cellules consommatrices de glucose, cette assimilation est accrue dans les cellules cancéreuses qui ont besoin de plus d'énergie que les cellules saines pour se multiplier rapidement. Toutefois, à la différence du glucose, et en raison de la présence du fluor en position 2, le ^{18}F -FDG -6-phosphate n'est pas métabolisé et s'accumule dans la cellule à une vitesse proportionnelle à la captation du glucose. La concentration intracellulaire du ^{18}F -FDG -6-phosphate reflète donc directement le besoin énergétique de la cellule. L'imagerie TEP du ^{18}F -FDG dans un organisme mettra en évidence toutes les zones présentant une variation de métabolisme glucidique en particulier dans les tumeurs dont la consommation énergétique exacerbée lors de la prolifération [12].

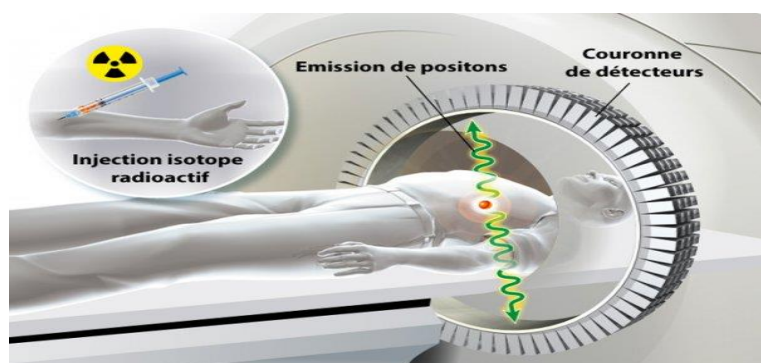


Figure II.2 : Principe de l'acquisition d'images en TEP.

III. Production du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG est un radiopharmaceutique formé par la fixation d'un atome radioactif, qui est le Fluor 18, et d'une molécule de D-Glucose, formant le « 2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose ». Pour parler de sa production, nous devrions parler d'abord de la production de l'atome de Fluor 18 radioactif.

III.1. Production de l'isotope radioactif ^{18}F

Le fluor est un élément chimique le plus électronégatif. Il fait partie de la famille des halogènes. La liaison carbone-fluor est la liaison simple la plus forte avec le carbone [18]. Le fluor 18 (^{18}F) est un radionucléide émetteur de positon qui n'existe pas naturellement. Il est

généralement produit par un accélérateur de particules (par exemple, un cyclotron) et il a une courte demi-vie [22].

Le fluor 18, sous forme nucléophile, se produit par réaction nucléaire. Il est généré par bombardement de protons sur une source d'eau enrichie en oxygène 18 (^{18}O), un isotope naturel, stable mais rare [23].

Le ^{18}F se distingue cependant des autres isotopes par ses propriétés physiques convenables à la TPE. La durée de demi-vie ^{18}F est de 110 min relativement longue, par rapport à la majorité des isotopes émetteurs de positons comme l'oxygène 15 ou le carbone 13 de demi-vie très courtes de l'ordre de quelques minutes. De plus, le faible parcours moyen des particules β^+ émises par la désintégration du ^{18}F rend théoriquement possible une imagerie de haute résolution par rapport aux autres isotopes [24], [25].

III.2. La synthèse de ^{18}F -FDG

La synthèse de ^{18}F -FDG se fait par deux voies :

III.2.1. Substitution électrophile

La synthèse originale du ^{18}F -FDG a été réalisée par Wolf et al. Au Brookhav en National Laboratory en 1976 par fluoration électrophile qui consiste à greffer les atomes de fluor sur une double liaison produisant un dérivé difluoro du composé parent [16].

III.2.2. Substitution nucléophile

La mise au point de la synthèse nucléophile par Hamacher et al. En 1986 a permis de supplanter presque totalement l'approche électrophile (qui reste cependant précieuse pour d'autres molécules), la réaction a eu un rendement constant de plus de 50% et le temps de la réaction a été raccourci à 50 min. En effet la substitution nucléophile est la plus couramment utilisée de nos jours [16].

IV. Contrôle qualité du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG a une monographie dans la Pharmacopée européenne, qui décrit les différents types de contrôles de qualité que les fabricants effectuent avant de libérer un lot. Comme pour les autres radiopharmaceutiques, le délai de réalisation de ces tests est important. Par conséquent, certains contrôles seront libérés, comme la pureté chimique, radiochimique ou radionucléide du produit, tandis que d'autres, comme la stérilité du produit, ne pourront être connus qu'après coup. Par conséquent, la vérification du processus de fabrication doit être rigoureuse.

L'objectif de notre travail consiste au dosage de solvants résiduels dans le médicament ^{18}F -FDG. L'acétonitrile et l'éthanol sont les solvants utilisés lors de la synthèse du ^{18}F -FDG, pour la préparation des réactifs et pour le conditionnement des cartouches de purification. Des traces de ces solvants peuvent potentiellement contaminer la préparation du ^{18}F -FDG et doivent donc être contrôlés.

Chapitre III

Dosage des solvants résiduels dans le produit fini ^{18}F -FDG

Les détails précis de la fabrication de tous les produits pharmaceutiques et agents auxiliaires utilisés sont rarement connus. Une détection et une validation de la recherche de la teneur sont donc nécessaires. La validation des méthodes pour les solvants résiduels doit être conforme aux pharmacopées et aux lignes directrices de l'ICH « Texte sur la validation des procédures analytiques ». Les solvants résiduels sont généralement déterminés à l'aide des techniques chromatographiques telle que la chromatographie en phase gazeuse. Toutes les procédures harmonisées pour déterminer les niveaux des solvants résiduels, telles que décrites dans les pharmacopées, doivent être utilisées, si c'est possible. Sinon, les fabricants seraient libres de sélectionner la procédure analytique pour valider la plus appropriée pour une application particulière.

I. Chromatographie en phase gazeuse

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est l'une des méthodes séparatives les plus répandue à cause de son extrême sensibilité, sa polyvalence, sa rapidité de mise au point des analyses nouvelles et aux possibilités d'automatisation, qui augmentent encore plus son intérêt [26].

I.1. Principe

La séparation sur la colonne se faisant sur des composés qui doivent être à l'état gazeux, l'analyse des liquides ou solides impose de pouvoir les transformer à l'état de vapeur par chauffage. C'est sans doute la principale contrainte à laquelle il faut penser avant de choisir cette technique, puisqu'elle limite son emploi à l'étude des composés moléculaires thermostables et suffisamment volatils [26]. Elle repose sur la mise en jeu d'interactions qui peuvent exister entre [27] :

- une phase stationnaire immobilisée dans une colonne.
- une phase mobile qui s'écoule à travers la colonne, à une vitesse linéaire fixée.
- les différents solutés à séparer, en équilibre avec ces deux phases.

I.2. Appareillage

Un appareil de chromatographie en phase gazeuse est composé (Figure III.1) [26] :

- De générateurs ou de bouteilles de gaz vecteur et de gaz d'alimentation du détecteur,
- D'un injecteur manuel ou automatisé,

- D'un four contenant la colonne,
- D'un détecteur relié à un système d'enregistrement et d'intégration (ordinateur).

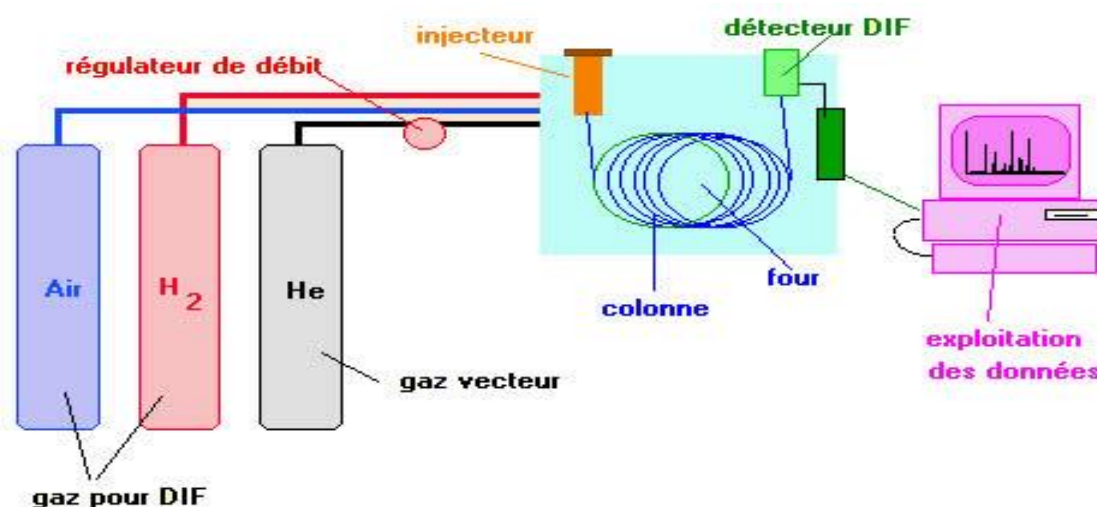


Figure III.1: Description schématique d'une CPG.

I.2.1. Les gaz vecteurs

Le gaz est contenu dans des bouteilles munies de manomètres. Il circule dans la colonne à débit constant et il doit répondre à certaines qualités : faible viscosité, grande pureté, inertie vis-à-vis de l'échantillon et la phase stationnaire et compatibilité avec le détecteur. L'azote, l'argon, l'hélium, et l'hydrogène sont les principaux gaz utilisés [27].

I.2.2. Injecteur

L'injecteur est la porte d'entrée de l'échantillon dans le chromatographe. Il a deux autres fonctions : *vaporiser* et *entraîner* en tête de colonne l'échantillon mélangé au gaz vecteur. Les caractéristiques des injecteurs, ainsi que les modes d'injection, diffèrent suivant les types de colonnes auxquels ils sont réunis. La qualité des séparations dépend de cette phase d'analyse [26].

I.2.3. Enceinte thermostatée

Le chromatographe comporte une enceinte qui permet de chauffer la colonne jusqu'à plus de 400°C. Elle doit avoir une faible inertie thermique pour permettre une montée contrôlée et rapide en température (rampe pouvant aller jusqu'à 100°C/min) et une excellente stabilisation (au 1/10 de °C) [26].

I.2.4. Colonnes

Il existe deux types de colonnes, les colonnes *remplies* (ou colonnes à garnissage) et les colonnes *capillaires*. Elles n'offrent pas les mêmes performances. Pour les colonnes remplies, la phase stationnaire est immobilisée par imprégnation ou par réaction chimique avec le support poreux. Pour les colonnes capillaires, une faible épaisseur de phase stationnaire est soit déposée, soit greffée sur la surface interne de la colonne [26].

I.2.5. Détecteurs

Certains détecteurs sont universels, c'est-à-dire qu'ils sont sensibles à pratiquement tous les composés élués, d'autres sont beaucoup plus sensibles à un type particulier de molécules. Le Détecteur à Ionisation de Flamme est le plus utilisé (FID) [26].

II. Méthodologie de l'évaluation et de la validation d'une méthode analytique

II.1. Définition de la validation d'une méthode

La validation d'une méthode est la procédure par laquelle on démontre, preuves expérimentales à l'appui, que les performances de la méthode permettent de répondre aux exigences de l'usage auquel elle est destinée [28].

II.2. Le but d'une validation analytique

L'objectif principal de la validation de la méthode analytique est de s'assurer que la méthode d'analyse donne des résultats suffisamment fiables et reproductibles pour que l'objectif de l'analyse soit satisfaisant. Par conséquent, il est nécessaire de définir correctement les conditions et le but de l'utilisation de la méthode [29].

II.3. Aspect réglementaire de la validation analytique

En Algérie, il n'existe pas de réglementation nationale, c'est pourquoi les industries appliquent la réglementation internationale. Plusieurs normes, guides techniques mais aussi réglementations fixent des exigences concernant les techniques et critères de performance d'une méthode d'analyse. Notamment la ligne directrice Q2 (R2) d'ICH (International Conference Harmonization).

La ligne directrice Q2 (R2) « validation des procédures analytiques » est une révision complète de la ligne directrice Q2 pour inclure plus les applications récentes des procédures analytiques. C'est une approbation par les membres de l'assemblée de l'ICH et publié pour consultation publique en Mars 2020 [30].

II.4. Critères de la validation analytique

Il est important de bien comprendre l'objectif d'une analyse, car c'est d'après ce facteur qu'on détermine quelles caractéristiques de validation doivent être évaluées. Les caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés sont représentés dans le (Tableau III.1). Il s'agit des caractéristiques qu'il convient habituellement de valider, mais il y a parfois des exceptions et celles-ci doivent être traitées séparément.

Tableau III.1 : Caractéristiques de performance typiques et tests de validation associés pour les attributs de produit mesurés [30].

Type d'attribution de produit mesuré Caractéristique de performance mesurée de la procédure analytique à démontrer (2)	IDENTITE	IMPURETE (PURETE) autres mesures quantitatives (1)		ESSAI Contenu/puissance Autres mesures quantitative (1)
		Quantitative	Limite	
Spécificité (3) Test de spécificité	+	+	+	+
Plage de fonctionnement Convenance du modèle d'étalonnage Verification de la Limite Inférieure de la Plage	-	+	-	+
	-	QL (DL)	DL	-
Précision (4) Test de Précision	-	+	-	+
Précision (4) Test de répétabilité Test de répétabilité	- -	+ + (5)	- -	+ + (5)

intermédiaire

signifie que ce test n'est pas normalement évalué

+signifie que ce test est normalement évalué

() signifie que ce test n'est pas normalement évalué, mais dans certains cas complexes recommandé

QL, DL: limite de quantification, limite de détection

(1) d'autres mesures quantitatives peuvent suivre le schéma de test d'impuretés, si la plage de travail est de proche des limites de détection ou de quantification de la technologie, sinon suivre le schéma de dosage est conseillé.

(2) certaines caractéristiques de performance peuvent être remplacées par une justification inhérente à la technologie ou qualification dans le cas de certaines procédures analytiques pour les propriétés physico-chimiques.

(3) une approche combinée peut être utilisée alternativement pour évaluer l'exactitude et la précision séparément.

(4) le manque de spécificité d'une procédure analytique pourrait être compensé par une ou plusieurs autres procédures analytiques.

(5) La reproductibilité et la précision intermédiaire peuvent être réalisées comme un seul ensemble d'expériences.

II.4.1. Spécificité / Sélectivité

II.4.1.1. La spécificité

La spécificité c'est la capacité d'une procédure de permettre une évaluation univoque de l'analyte en présence de composés susceptibles d'être présents. Elle peut être vérifiée par les paramètres suivants [30] :

- *Absence d'interférence* : démontrée que l'identification et/ou la quantification d'un analyte n'est pas affectée par la présence d'autres substances (p. ex. impuretés, produits de dégradation, substances apparentées, matrice ou autres composants présents dans l'environnement).
- *Comparaison orthogonale des procédures* : il s'agit de vérifier que le résultat mesuré d'un analyte est comparable au résultat mesuré d'une deuxième procédure analytique bien caractérisée.
- *Justification inhérente à la technologie* : il s'agit de prédire la spécificité de la technologie par des paramètres techniques.
- *Donnée recommandée* :
 - Identification : il s'agit de vérifier l'identité de la substance analysée
 - Pureté : il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.)

II.4.2.2. La sélectivité

La sélectivité est l'aptitude d'un élément d'analyse à discerner un analyte donné dans un mélange complexe [30].

II.4.2. Linéarité

La linéarité d'une méthode analytique est sa capacité à donner des résultats qui sont directement dans certaines limites proportionnelles à la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon [30].

II.4.3. Exactitude et précision

II.4.3.1. Exactitude

L'exactitude d'un procédé analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre une valeur généralement admise comme valeur vraie (valeur de référence) et la valeur trouvée (une moyenne obtenue en appliquant le procédé analytique un certain nombre de fois) [32].

II.4.3.2.Précision

Le degré d'accord entre les mesures obtenues à partir d'analyses séparées de plusieurs échantillons du même échantillon homogène dans des conditions spécifiées. La précision peut être évaluée à trois niveaux : répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité [30].

- *Répétabilité*

Conditions dans lesquelles des résultats de test indépendants sont obtenus sur le même individu testé par la même méthode dans le même laboratoire, par le même opérateur, en utilisant le même équipement et dans un court intervalle de temps [30].

- *Précision intermédiaire*

Conditions dans lesquelles des résultats de tests indépendants sont obtenus par la même méthode sur les mêmes individus testés dans le même laboratoire, en utilisant des opérateurs différents et en utilisant des équipements différents et à des intervalles de temps donnés [30].

- *Reproductibilité*

Conditions dans lesquelles les résultats des tests sont obtenus par la même méthode dans différents laboratoires, différents opérateurs et les mêmes personnes de test utilisant des équipements différents, habituellement appliqué à la normalisation des méthodes [30].

II.4.4. Robustesse

La capacité du protocole à être immunisé contre les changements mineurs mais introduits intentionnellement dans les paramètres de la méthode ; fournit une indication de sa fiabilité dans des conditions normales d'utilisation afin de réduire le nombre de tests à effectuer, un plan expérimental factoriel a été utilisé [30].

Partie pratique

Chapitre IV

Matériel et méthodes

Cette section décrit toutes les conditions de nos expériences soit : D'abord la synthèse du ^{18}F -FDG, puis, l'évaluation et la validation de la méthode de dosage par la chromatographie en phase gazeuse. Enfin on réalise le dosage des deux solvants résiduels, acétonitrile et éthanol, dans le produit fini ^{18}F -FDG.

I. Matériel

I.1. Matière première

Tableau IV.1: Matières premières utilisées.

Matière première	Spécification
Matrice : Triflate de Mannose { -formule générale : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{S}$ { -Poids moléculaire : 480,36g/mol	Standard de référence

I.2. Réactif

Tableau IV.2: Les réactifs utilisés.

Réactifs	Spécification
Ethanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	99.8 %, d = 0.794
Acétonitrile CH_3CN	99.9 %, d = 0.790
L'eau purifiée	/

d : densité

I.3. Appareillage et équipement

Tableau IV.3: Appareillages et équipements utilisés.

Désignation	Référence	Usage
Cyclotron	PET trace 840 GE Heathcare	Production du radionucléide ^{18}F
Module de synthèse (synthétiseur)	FASTLAB 2 GE Heathcare	Synthèse du ^{18}F -FDG
Cellule chaude	Flex 2 Tema sinergie	Abrite le module de synthèse et le distributeur
Distributeur	Tema sinergie	Fractionnement du produit fini en dose unitaires et remplissage des flacons

CPG	Agilent 6850	Dosage (obtention des chromatogrammes)
Balance analytique	/	Pesée
Purificateur	/	Source d'eau purifiée
Micropipette	/	Prélèvement des petits volumes
Agitateur	/	Homogénéisation des solutions

I.4. Paramètres de la CPG

Tableau IV.4 : Paramètres de la CPG.

Fabricant	Agilent Technologies
Modèle	6850; Colonne DB-624
Numéro de série	CN11438001; USE493017H
Système de données	CHEM32
Détecteur	DIF
Rampe de température	Démarrer 40°C; rampe de 12°C/min à 100°C; temps d'exécution 5 minutes
Température du détecteur	250°C
Débit de gaz vecteur	300 ml/min
Débit de gaz du détecteur	30 ml/min
Débit de gaz d'appoint	25 ml/min
Split/Splitless	Ratio divisé 18:1

I.5. Verrerie et autres

Tableau IV.5: La verrerie utilisée.

Verrerie	Autres
Fiole jugé 100 ml	Pro-pipettes
Pipettes	Micro-seringue
Béchers	
Vials	
Burettes	

II. Méthodes

II.1. Production du ^{18}F -FDG

La synthèse du ^{18}F -FDG est effectuée dans un synthétiseur automatique (cassette). Elle est précédée par la production de l'isotope ^{18}F dans un cyclotron médical. La figure ci-dessous (**Figure IV.1**) est un schéma explicatif des différentes étapes de production du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG.

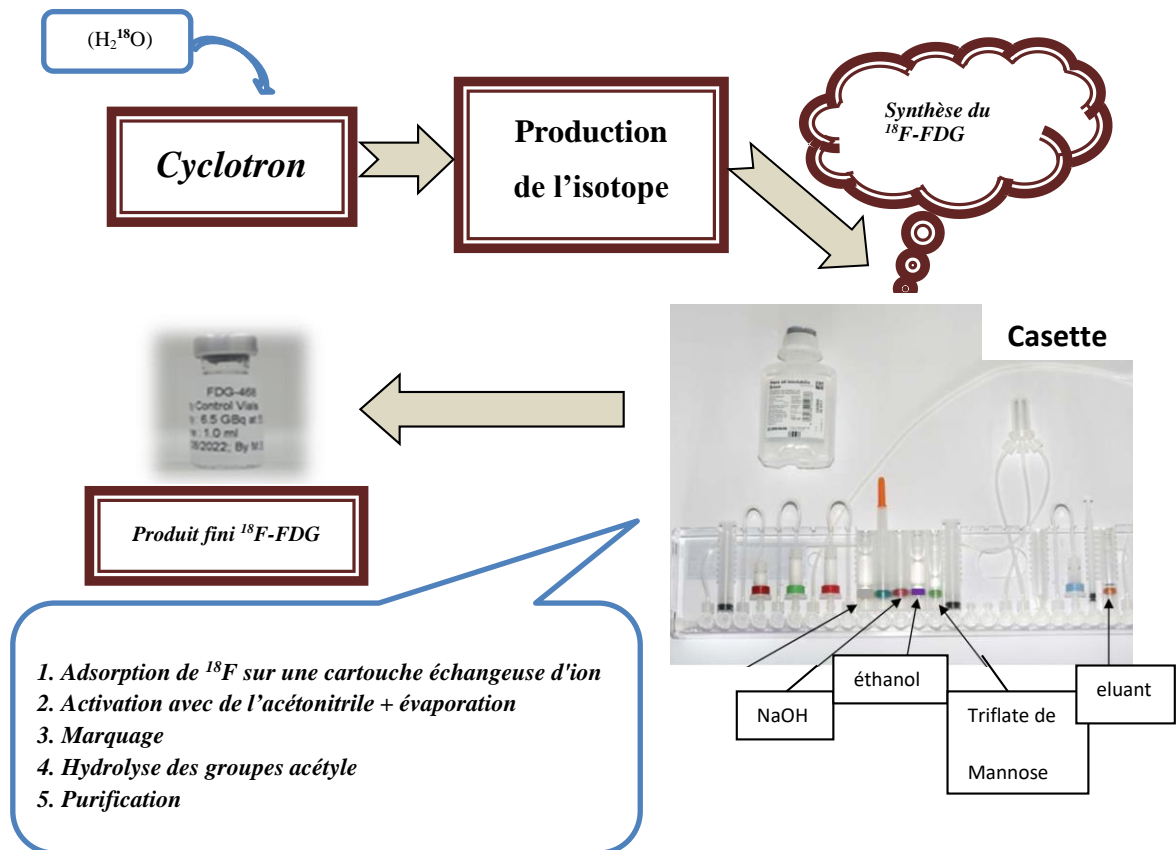


Figure IV.1: Schéma explicatif des étapes de la production du ^{18}F -FDG.

Le radionucléide ^{18}F utilisé dans la production du ^{18}F -FDG, est produit sous forme d'ions Fluorure $^{18}\text{F}^-$ dans un cyclotron médical (**Figure IV.2**) suite au bombardement de l'eau enrichie en oxygène ^{18}O (H_2O) par un flux de protons accéléré selon la réaction suivante :

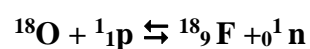




Figure IV.2: Cyclotron médical de l'Hôpital Chahids Mahmoudi.

La synthèse de ^{18}F -FDG est effectuée dans un synthétiseur automatique (cassette) en plusieurs étapes [31].

Une fois la synthèse lancée, l'eau oxygénée irradiée est passée dans une cartouche échangeuse d'ions, les ions fluorure F^- sont piégés dans la cartouche et ils sont ensuite élués dans un récipient de marquage, en utilisant un mélange contenant de carbonate de potassium, de kryptofix®222 et de l'acétonitrile. L'eau est évaporée après le transfert de l'éluant contenant le F^- dans le réacteur, l'avantage d'utiliser l'acétonitrile comme solvant d'éluion est qu'il forme un mélange azéotropique avec l'eau. L'évaporation de l'acétonitrile est effectuée par évaporation sous vide. Le marquage se fait par une réaction de substitution nucléophile (**Figure IV.3**) par l'ajout du précurseur triflate de mannose dans lequel les carbones en position 1,3,4,6 d'une molécule de mannose sont protégés par un acétyle et le triflate est le groupe partant au carbone 2, en présence **d'acétonitrile** comme solvant et le **kryptofix** comme catalyseur, l'ion $^{18}\text{F}^-$ se rapproche du triflate de mannose au carbone 2 et le triflate quitte la molécule de mannose protégée pour former le ^{18}F -FDG.

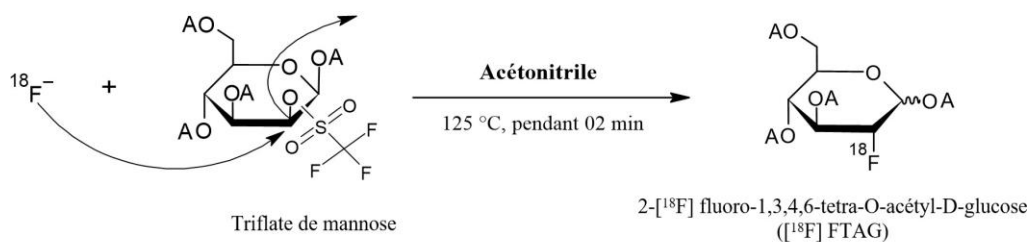


Figure IV.3: Réaction de substitution nucléophile.

Puis, l'hydrolyse (**Figure IV.4**) consiste à éliminer les groupes acétyl protecteurs sur les carbones de mannose en position 1, 2, 4, 6 cette déprotection est réalisée par hydrolyse alcaline.

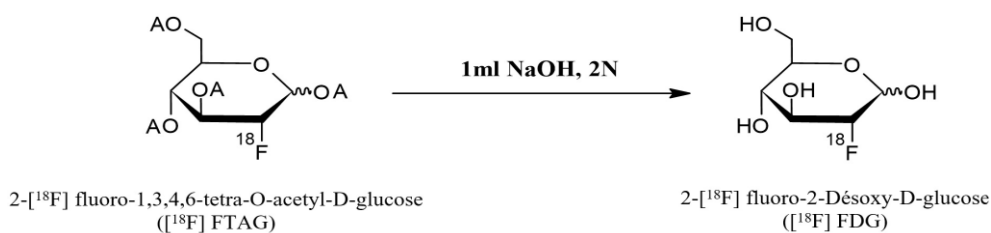


Figure IV.4 : Hydrolyse alcaline.

En fin, la purification du ^{18}F -FDG final peut être effectuée avec une série de colonne échangeuse d'anions, de colonnes d'alumine. Retenant les dernières traces d'ions fluorure $^{18}\text{F}^-$ n'ayant pas réagi et enfin en passant à travers un filtre de $0,22 \mu\text{m}$ (filtration stérilisante).

II.2. Evaluation et validation de la méthode de dosage

L'évaluation est fondée sur une analyse physico-chimique ou la mise en pratique de la méthode à valider ; basée sur un certain nombre de critères tels que la spécificité / sélectivité, la linéarité, la précision et l'exactitude, selon les directives de la ligne directrice Q2 (R2) de l'Internationale Conférence sur l'Harmonisation (ICH/2022), aboutissant à des méthodes analytiques permettant de donner des résultats fiables.

II.2.1. Spécificité

La spécificité de la méthode d'analyse a été vérifiée en montrant que le pic mesuré ne provient que de composé à analyser, sans aucune interférence avec sa matrice.

Pour réaliser l'étude de la spécificité nous avons préparé les solutions suivantes :

-Solution (1) : blanc contenant l'eau purifiée.

- **Solution (2)** : matrice de Triflate de Mannose : 5 µl de la solution du standard de référence ont été prélevés et versés dans une fiole de 100 ml, puis complété avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge, la solution obtenue est de concentration de 2.5×10^{-5} mg/100ml

- **Solution (3)** : éthanol dans l'eau : peser 0,5 g d'éthanol à l'aide d'une balance analytique puis le mettre dans une fiole jaugée de 100 ml, enfin, compléter avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge.

- **Solution (4)** : éthanol dans la matrice : peser 0,5 g d'éthanol a l'aide d'une balance analytique puis le mettre dans une fiole jaugée de 100 ml, verser 5µl de la matrice dans la fiole, enfin, compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

- **Solution (5)** : acétonitrile dans l'eau : peser 0,04 g d'acétonitrile a l'aide d'une balance analytique puis le mettre dans une fiole jaugée de 100 ml. Enfin, compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

- **Solution (6)** : acétonitrile dans la matrice : peser 0,04 g d'acétonitrile a l'aide d'une balance analytique puis le mettre dans une fiole jaugée de 100 ml, verser 5µl de la matrice dans la fiole. Enfin, compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

- **Solution (7)** : éthanol et acétonitrile dans l'eau : peser 0,5 g d'éthanol et 0,04 g d'acétonitrile à l'aide d'une balance analytique, puis les mettre dans une fiole jaugée de 100 ml. Enfin, compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

- **Solution (8)** : éthanol et acétonitrile dans la matrice : peser 0,5 g d'éthanol, 0,04 g d'acétonitrile a l'aide d'une balance analytique puis les mettre dans une fiole jaugée de 100 ml, verser 5 µl de la matrice dans la fiole. Enfin, compléter au trait de jauge avec l'eau purifiée.

L'étude de la spécificité sera réalisée par le calcul d'erreur et sa comparaison à la valeur de risque d'erreur acceptée (**5%**) [32]. L'erreur a été calculé pour les deux solvants, éthanol et acétonitrile, selon l'équation (1).

$$\% \text{ erreur} = 100 - \frac{(Y \times 100\%)}{X} \dots\dots\dots (1)$$

X : Valeurs de référence (dans l'eau)

Y : Valeurs d'essai (dans la matrice)

II.2.2. Linéarité

Le but de ce critère est d'apporter la preuve que les résultats obtenus dans l'intervalle de mesure considéré sont directement proportionnels à la concentration et de définir si cette méthode est linéaire sur des domaines de dosage prédéfinis selon l'ICH. L'évaluation de la linéarité est réalisée sur les standards d'étalonnage. Cette évaluation se fera sur 3 séries à 8 concentrations différentes.

- **Préparation des standards d'étalonnage :**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, verser environ 10 ml d'eau puis ajouter environ 0,08 g d'acétonitrile et 0,8 g d'éthanol et compléter au trait de jauge avec de l'eau pure. La fiole contient 8 fois la concentration du standard usuel (1X) utilisé pour le dosage des solvants résiduels par chromatographie en phase gazeuse dans le contrôle qualité du ^{18}F -FDG. La préparation des standards d'étalonnage, par dilution de la solution 8X, est détaillée dans le tableau ci-dessous (**Tableau IV.6**).

Tableau IV.6 : Standards d'étalonnage.

Fiole	Mixture	Acétonitrile (g)	Ethanol (g)
8X	10ml	0,08	0,8
4X	5ml 8X + 5 ml d'eau	0 ,04	0,4
2X	5ml 4X+ 5 ml d'eau	0,02	0,2
1X	5ml 2X+ 5 ml d'eau	0,01	0,1
1/2X	5ml 1X+ 5 ml d'eau	0,005	0,05
1/4X	5ml 1/2X+ 5 ml d'eau	0 ,0025	0,025
1/8X	5ml 1/4X+ 5 ml d'eau	0,00125	0,0125
1/16X	5ml 1/8X+ 5 ml d'eau	0,000625	0,006255
1/32X	5ml 1/16X+ 5 ml d'eau	0,0003125	0,003125

Le coefficient de détermination R^2 doit être ≥ 0.995 pour les deux solvants [33].

II.2.3. Précision

Consiste à déterminer l'écart-type relatif dans l'aire de pic et le temps de rétention pour les deux solvants dans sept réplicats du standard 1X.

II.2.3.1. Répétabilité : correspond à la détermination de l'écart-type relatif pour les sept réplicats du standard 1X pour la même série.

II.2.3.2. Précision intermédiaire : correspond à la détermination de l'écart-type relatif pour les sept réplicats du standard 1X pour les trois séries, dans un intervalle de temps donné. L'écart type –relatif est calculé par l'équation (2).

$$\text{Ecart type –relatif} = \frac{\text{Ecart type}}{\text{la moyenne}} \times 100 \dots \dots \dots (2)$$

La valeur de l'écart type- relatif doit être $\leq 5\%$ [33].

❖ Résolution

C'est la capacité du logiciel de chromatographie à résoudre les pics adjacents.

La résolution **R** doit être >1 [33].

Loi de calcul est donnée par l'équation (3) :

$$R = \frac{2(tr_2 - tr_1)}{(W_1 + W_2)} \dots \dots \dots (3)$$

tr : temps de rétention

W : largeur du pic à la base

II.2.4. L'exactitude

Consiste en la détermination de la concentration correcte de solvant dans les dilutions en fonction de la surface/g pour l'étalon. L'évaluation de l'exactitude est effectuée sur les trois séries.

Le pourcentage d'erreur doit être $\leq 5\%$ sur toute la plage de concentration pour l'éthanol et $\leq 15\%$ pour l'acétonitrile [33].

Loi de calcul de l'exactitude est donnée par l'équation (4) :

$$\% \text{ d'erreur} = \frac{[C]_{\text{mesurée}} - [C]_{\text{calculée}}}{[C]_{\text{mesurée}}} \times 100 \dots \dots \dots (4)$$

❖ **La sensibilité**

La capacité de la chromatographie à détecter, séparer et intégrer avec précision les pics de solvants avec une précision acceptable.

Loi de calcul (Equation 5) :

$$\text{Sensibilité} = 100\% - \left| \text{\% d'erreur d'exactitude} \right| \dots\dots\dots (5)$$

La concentration la plus faible détectable avec une précision $\geq 90\%$ doit être inférieure à 1/10 de la concentration du standard 1X [33].

II.3. Dosage des solvants résiduels dans le produit fini ^{18}F -FDG

Tous les solvants résiduels présentant un potentiel de toxicité qui doit être situé dans les limites appropriée, la conformité à ces limites doit être démontré par l'utilisation d'un ou plusieurs tests de limite validés. Les tests sont effectués par la CPG.

Dans ce travail on présente une méthode analytique chromatographique en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (CPG-DIF) qui a été développée pour le dosage de l'éthanol et de l'acétonitrile dans un échantillon du radiopharmaceutique ^{18}F -FDG.

La concentration des deux solvants est calculée par l'équation (6).

$$[\text{C}]_{\text{FDG}} = \frac{[\text{C}]_{\text{standard 1X}} \cdot \text{Air du pic FDG}}{\text{Air du pic du standard 1X}} \dots\dots\dots (6)$$

Les limites acceptables selon les pharmacopées sont : 0.5g/100ml pour l'éthanol et 0.04g/100ml pour l'acétonitrile [16].

Chapitre V

Résultats et discussion

I. Synthèse du ^{18}F -FDG

A la fin de la synthèse, un volume de 22 ml du ^{18}F -FDG sera produit et transférer pour le fractionnement en dose unitaires.

II. Evaluation de la méthode

II.1. Spécificité :

L'évaluation de la spécificité et la sélectivité de cette méthode consiste d'une part à la vérification de l'absence du pic d'éthanol et d'acétonitrile dans le chromatogramme obtenu avec le blanc (l'eau) et la matrice non chargée, et d'autre part la comparaison du pourcentage d'erreur de l'aire de pic pour la spécificité et le pourcentage d'erreur de temps de rétention pour la sélectivité avec la valeur de risque d'erreur acceptée. Les résultats et les chromatogrammes obtenus sont présentés en **Tableau : V.1 à V.3** et en **Figure : V.1 à V.8** respectivement.

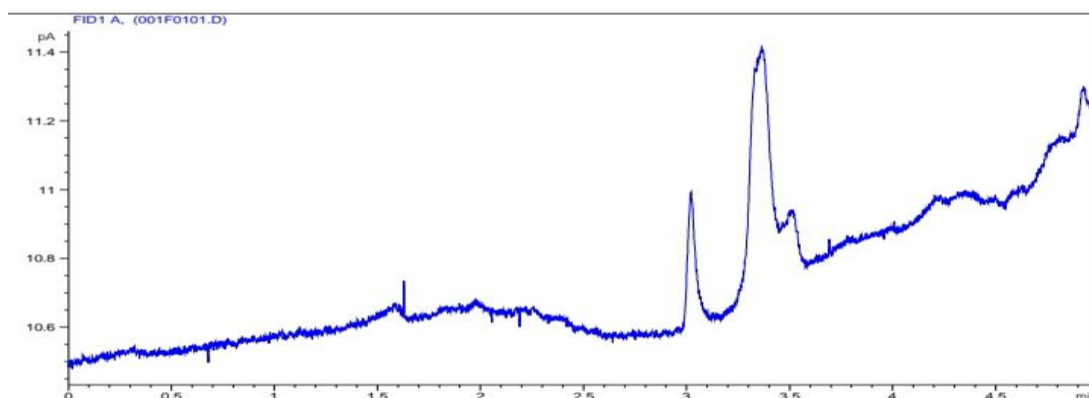


Figure V.1 : Chromatogramme du blanc

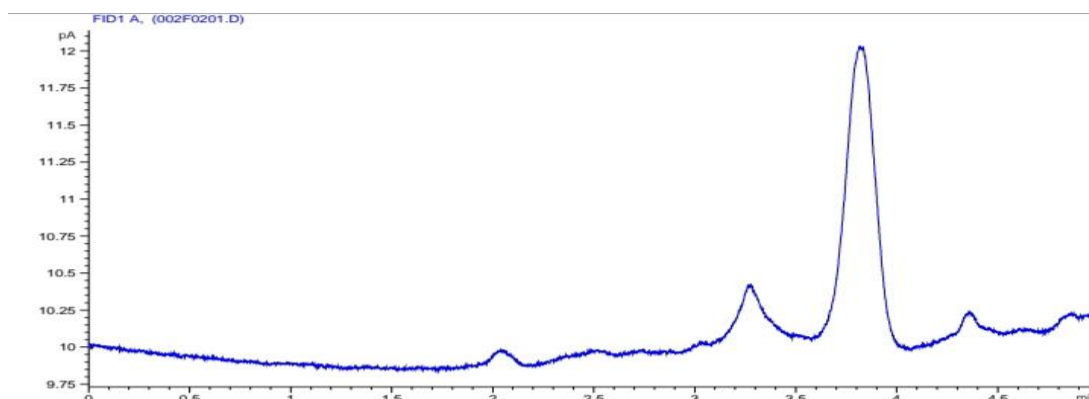


Figure V.2: Chromatogramme de la matrice

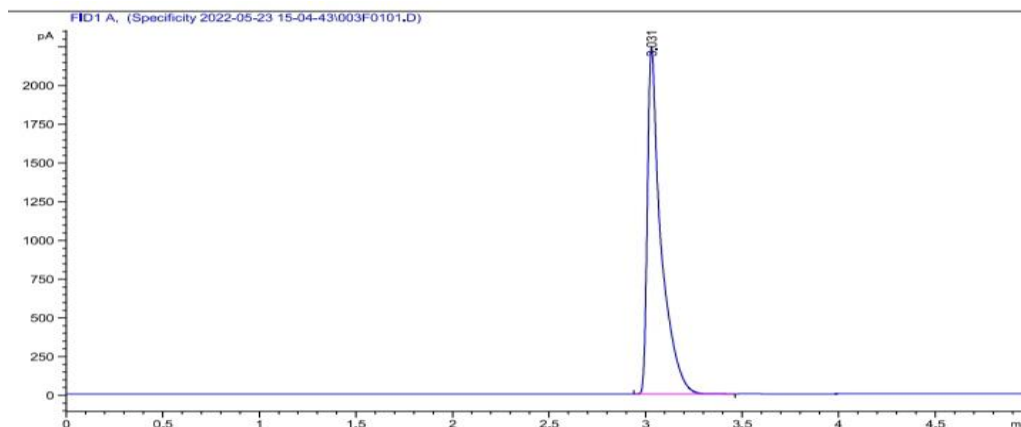


Figure V.3 : Chromatogramme de l'éthanol dans l'eau

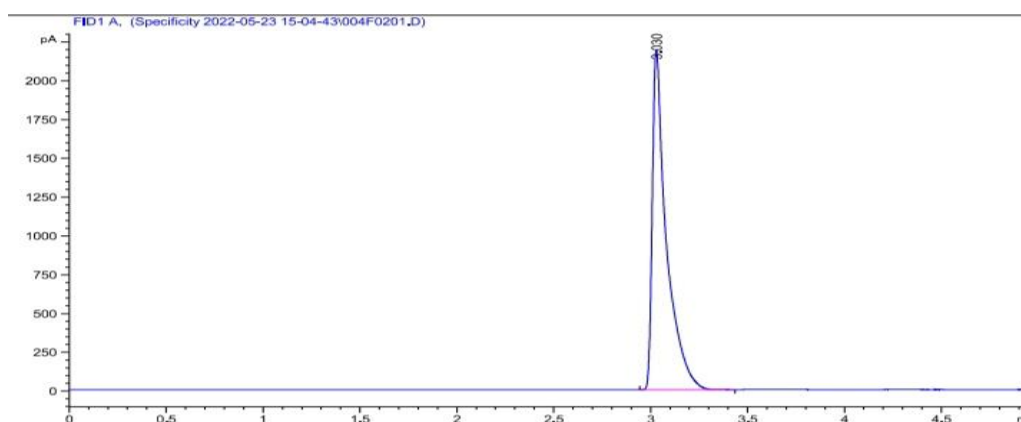


Figure V.4 : Chromatogramme de l'éthanol dans la matrice

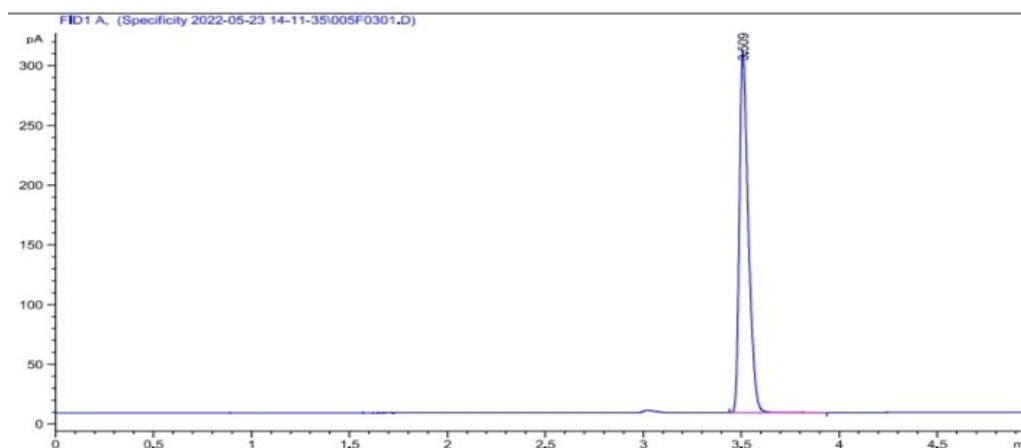


Figure V.5 : Chromatogramme acétonitrile dans l'eau

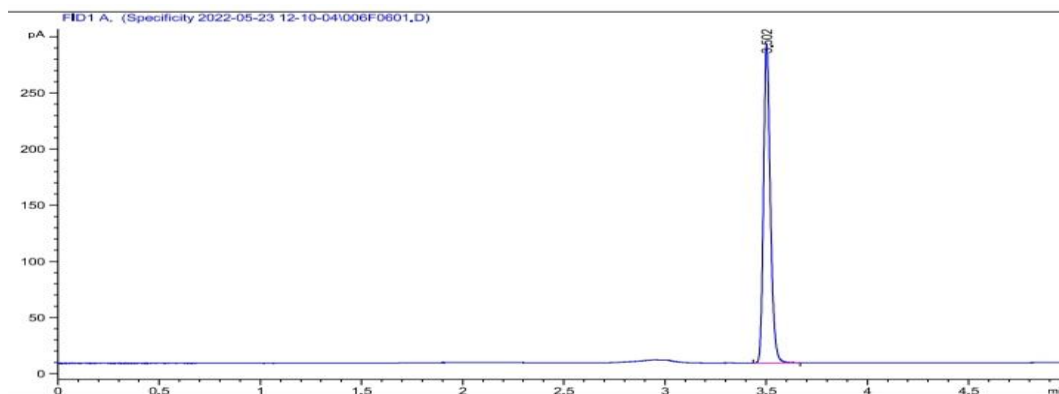


Figure V.6: Chromatogramme de l'acétonitrile dans la matrice

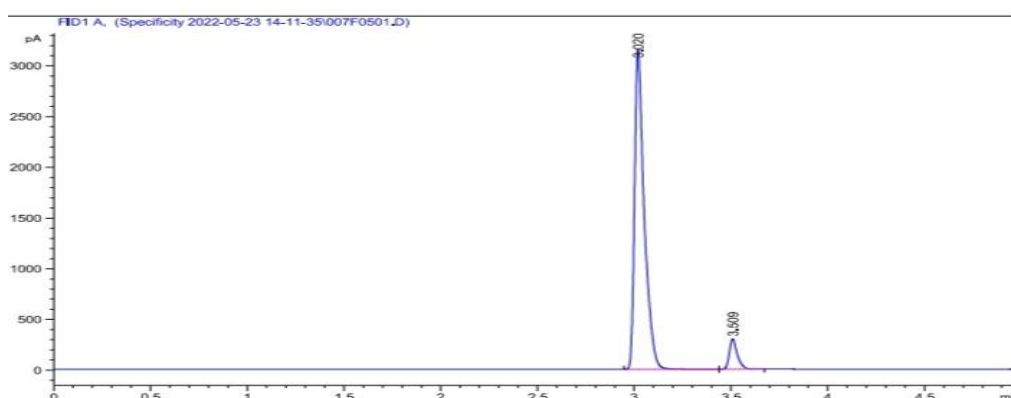


Figure V.7: Chromatogramme éthanol acétonitrile dans l'eau

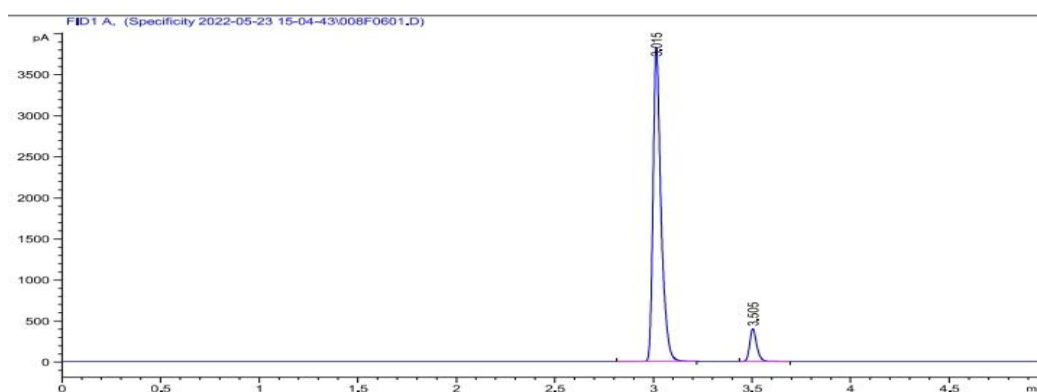


Figure V.8: Chromatogramme d'éthanol acétonitrile dans la matrice

La matrice ne présente aucun pic dans le temps de rétention des deux solvants, acétonitrile et éthanol, donc absence d'effet matrice. Les chromatogrammes des solutions ci-dessus montrent une bonne sélectivité et aussi une absence d'interférence avec la détection des deux pics correspondant à l'éthanol et à l'acétonitrile.

Tableau V. 1 : Les aires des pics et temps de rétentions des solutions de 01 à 08.

	Aire du pic(pA)	Temps de rétention(min)
Ethanol dans l'eau	10926,8	3,031
Ethanol dans la matrice	11059,2	3,030
Acétonitrile dans l'eau	963,168	3,509
Acétonitrile dans la matrice	968,118	3,502
Ethanol/Acétonitrile dans l'eau	10892,6/944,648	3 ,020/3,509
Ethanol/Acétonitrile dans la matrice	10723,2/972,01	3,015/3,505

Tableau V.2 : Pourcentage d'erreur de l'aire du pic et de temps de rétention dans le cas de l'éthanol.

	% d'erreur en aire du pic	% d'erreur en temps de rétention
Ethanol dans la matrice	-1,21	0,03
Ethanol/Acétonitrile dans l'eau	0.31	0.36
Ethanol/Acétonitrile dans la matrice	1.86	0.52

Tableau V.3 : Pourcentage d'erreur de l'aire du pic et de temps de rétention dans le cas de l'acétonitrile.

	% d'erreur en aire du pic	% d'erreur en temps de rétention
Ethanol dans la matrice	-0,51	0,199
Ethanol/Acétonitrile dans l'eau	1,92	0
Ethanol/Acétonitrile dans la matrice	-0,91	0,11

A partir des deux tableaux V.2 et V.3, on constate que le pourcentage d'erreur de l'aire du pic et de temps de rétention est inférieur à 5% pour les deux solvants. Donc la méthode d'analyse utilisée pour le dosage des solvants résiduels dans le ^{18}F -FDG est spécifique.

II.2. Linéarité

A partir des neufs niveaux de concentration (8X, 4X, 2X, 1X, 1/2X, 1/4X, 1/8X, 1/16X, 1/32X) avec trois répétitions, on trace les droites de régression de l'acétonitrile et de l'éthanol pour chaque série (**Figure V.9 à V.14**). Les aires des pics et les concentrations de toutes ces solutions sont présentées dans des tableaux (**Tableau V.4 à V.6**).

➤ Série 1 :

Tableau V.4 : Tableau des aires des pics en fonction de la concentration pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 1).

Cas de l'éthanol		Cas de l'acétonitrile	
Concentration (g/100ml)	Aire du pic (pA)	Concentration (g/100ml)	Aire du pic (pA)
0,003125	68,892	0,0003125	6,983
0,00625	138,002	0,000625	14,734
0,0125	271,982	0,00125	29,001
0,025	544,926	0,0025	58,895
0,05	1087,978	0,005	116,168
0,1	2179,109	0,01	237,657
0,2	4361,256	0,02	473,31
0,4	8720,256	0,04	950,002
0,8	17430,7	0,08	1890,96

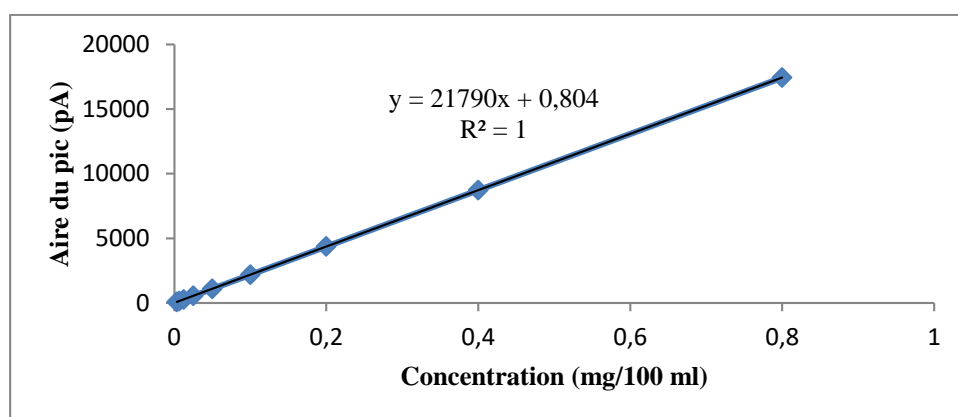
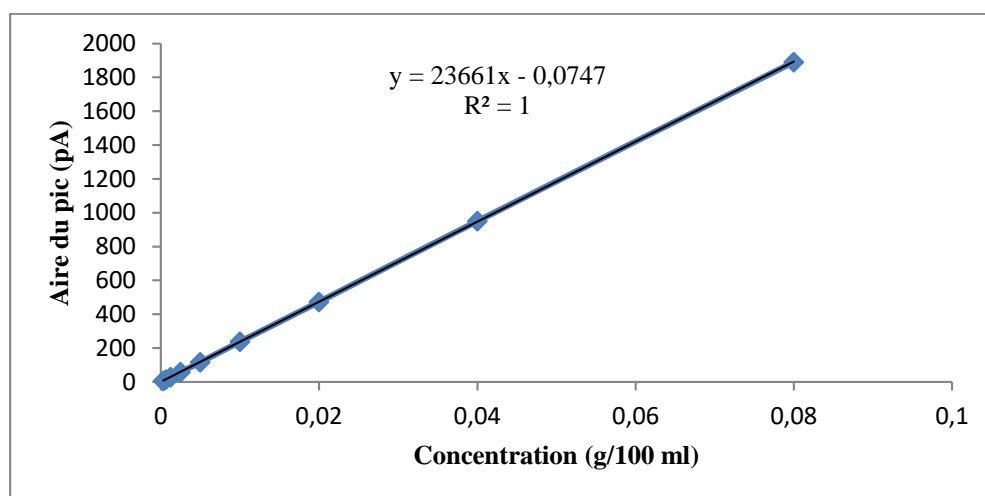


Figure V.9 : Droite de régression linéaire de l'éthanol.**Figure V.10 :** Droite de régression linéaire de l'acétonitrile.

➤ Série 02

Tableau V.5 : Tableau des aires des pics en fonction de la concentration pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 2).

Cas de l'éthanol		Cas de l'acétonitrile	
Concentration (g/100ml)	Aire du pic (pA)	Concentration (g/100 ml)	Aire du pic (pA)
0,003125	66,899	0,0003125	6,945
0,00625	137,977	0,000625	15,759
0,0125	274,510	0,00125	28,524
0,025	545,798	0,0025	60,370
0,05	1090,268	0,005	116,249
0,1	2179,079	0,01	236,580
0,2	4360,650	0,02	471,439
0,4	8718,623	0,04	944,181
0,8	17440,7	0,08	1892,947

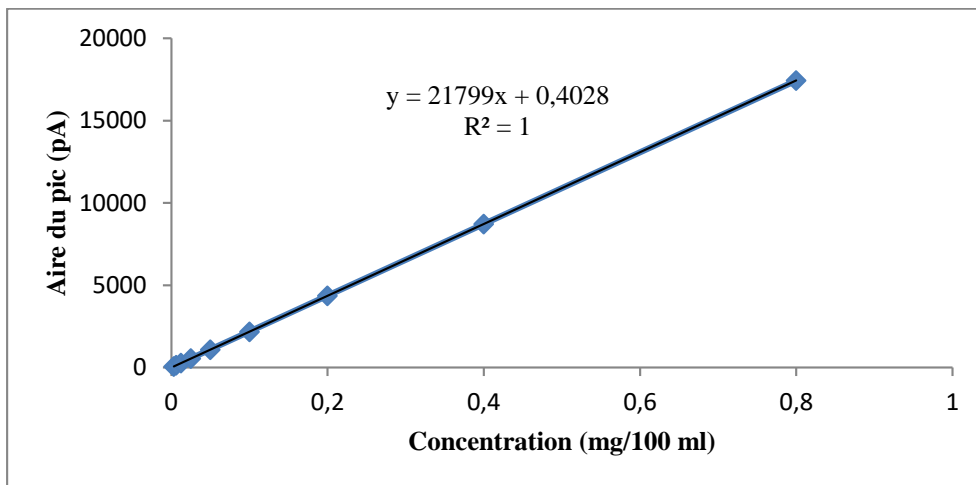


Figure V.11 : Droite de régression linéaire de l'éthanol.

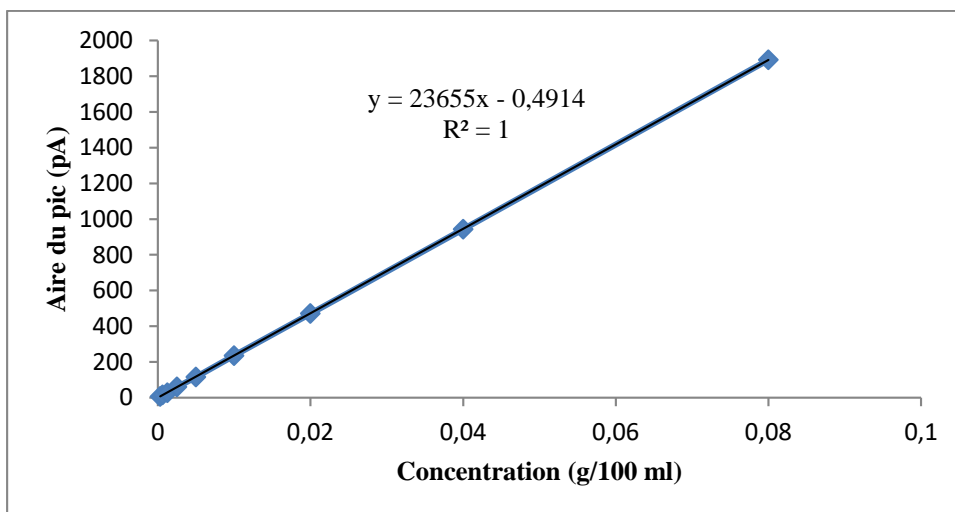


Figure V.12 : Droite de régression linéaire de l'acétonitrile.

➤ Série 3

Tableau V.6 : Tableau des aires des pics en fonction de la concentration pour l'éthanol et l'acétonitrile (séries 3).

Cas de l'éthanol		Cas de l'acétonitrile	
Concentration	Aire du pic	Concentration	Aire du pic

(g/100ml)	(pA)	(g/100 ml)	(pA)
0,003125	70,553	0,0003125	7,37
0,00625	139,099	0,000625	15,97
0,0125	274,211	0,00125	31,052
0,025	548,294	0,0025	61,215
0,05	1090,071	0,005	120,326
0,1	2179,531	0,01	237,467
0,2	4360,19	0,02	473,219
0,4	8725,36	0,04	950,32
0,8	17439,6	0,08	1890,802

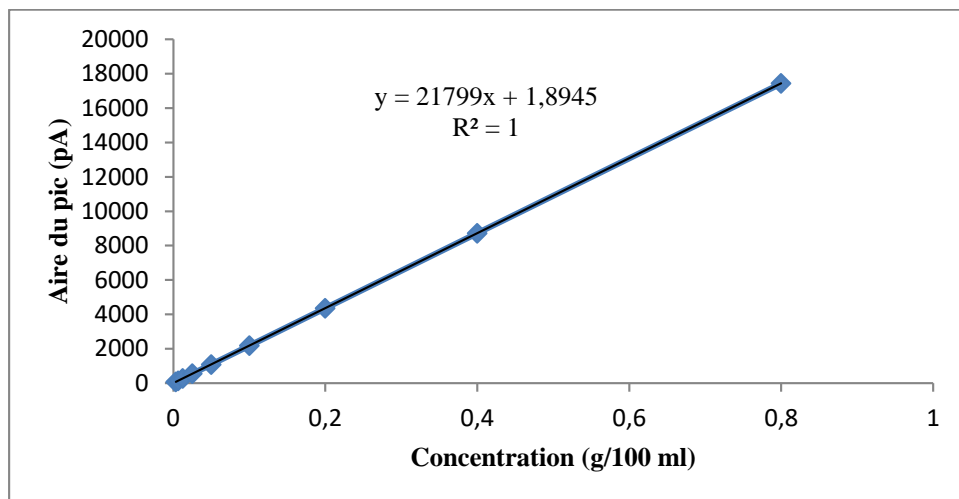


Figure V.13 : Droite de régression linéaire de l'éthanol.

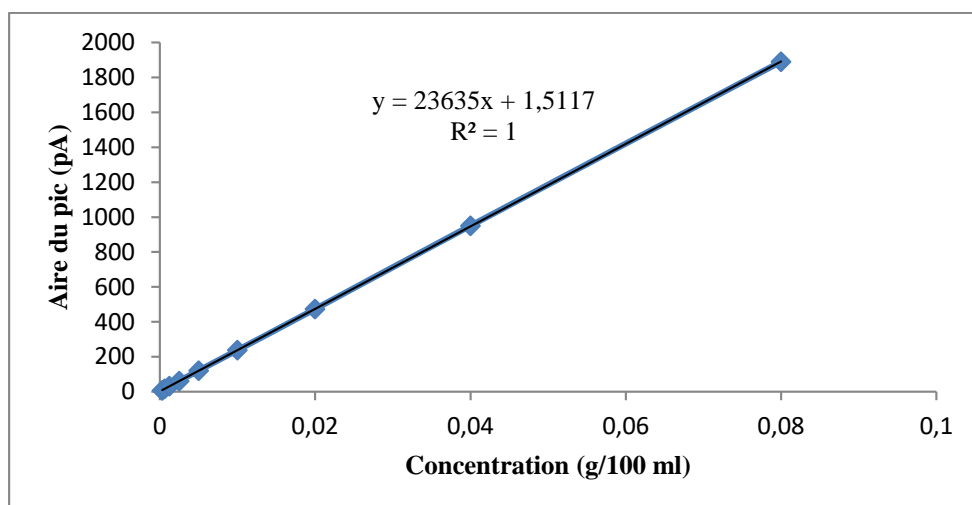


Figure V.14 : Droite de régression linéaire de l'acétonitrile

La linéarité a été évaluée par comparaison visuelle des représentations graphiques des réponses instrumentales (Y) en fonction des concentrations introduites (x) selon la fonction $Y=f(x)$ pour l'acétonitrile et l'éthanol.

Effectivement les résultats de notre étude présentent une courbe linéaire sur toute la gamme de concentration. L'équation de la droite de régression est de la forme $Y = ax+b$ ou Y représente l'aire de pic et x représente la concentration introduite en g/100 ml. Le a et b représente respectivement la pente et l'ordonnée à l'origine.

Le coefficient de détermination R^2 vaut 1, ce qui signifie que la variabilité totale de l'aire du pic est expliquée à 100 %.

Par conséquent, la méthode d'analyse présente ainsi un profil linéaire.

Tableau V.7 : Tableau représentant les équations et le coefficient de corrélation pour les trois séries.

	Analyte	Equation	Coefficient de corrélation
Série 1	Ethanol	$Y = 21790x + 0,804$	$R^2 = 1$
	Acétonitrile	$Y = 23661x - 0,074$	$R^2 = 1$
Série 2	Ethanol	$Y = 21799x + 0,402$	$R^2 = 1$
	Acétonitrile	$Y = 23655x - 0,491$	$R^2 = 1$
Série 3	Ethanol	$Y = 21799x + 1,894$	$R^2 = 1$
	Acétonitrile	$Y = 23628x + 1,843$	$R^2 = 1$

II.3. Précision

II.3.1. Répétabilité

La répétabilité été évaluée à partir de l'injection de la même solution standard(1X) sept fois pour chaque série. Les tableaux ci-dessous (**Tableau V.8 à 10**) regroupent les résultats obtenus pour la répétabilité.

Tableau V.8: Les résultats de la répétabilité pour la série 1.

Série 1	
Ethanol	Acétonitrile

Répétition	Aire du pic (pA)	Tr (min)	Répétition	Aire du pic (pA)	Tr (min)
1	2180,830	3,095	1	236,088	3,588
2	2175,103	3,039	2	233,378	3,508
3	2180,867	3,035	3	239,79	3,504
4	2181,661	3,039	4	240,121	3,509
5	2172,924	3,035	5	232,356	3,504
6	2176,930	3,033	6	240,182	3,501
7	2185,453	3,164	7	241,687	3,644
moyenne	2179,109	3,062	moyenne	237,657	3,536
écart type	4,317	0,049	écart type	3,699	0,056
% écart	0,198	1,623	% écart	1,556	1,597

Tr : Temps de rétention

Tableau V.9 : Les résultats de la répétabilité pour la série 2.

Série 2					
Éthanol			Acétonitrile		
Répétition	Aire du pic(pA)	Tr (min)	Répétition	Aire du pic(pA)	Tr (min)
1	2180,307	3,027	1	238,037	3,518
2	2176,701	3,012	2	233,000	3,504
3	2174,983	3,020	3	235,636	3,511
4	2181,880	3,036	4	239,220	3,523
5	2182,295	3,009	5	235,139	3,501
6	2176,836	3,033	6	236,043	3,521
7	2180,554	3,036	7	238,987	3,523
moyenne	2179,079	3,024	moyenne	236,580	3,514
Écart type	2,867	0,011	Écart type	2,271	0,007
% écart	0,131	0,371	% écart	0,960	0,221

Tr : Temps de rétention

Tableau V.10: Les résultats de la répétabilité pour la série 3

Série 3					
Ethanol			Acétonitrile		
Répétition	Aire du pic (pA)	Tr (min)	Répétition	Aire du pic (pA)	Tr (min)
1	2181,352	3,017	1	238,033	3,508
2	2175,970	3,016	2	239,119	3,507
3	2180,693	3,030	3	236,393	3,518
4	2176,975	3,024	4	237,722	3,514
5	2180,854	3,033	5	235,234	3,52
6	2181,098	3,016	6	240,867	3,506
7	2179,776	3,032	7	237,467	3,519
moyenne	2179,531	3,024	moyenne	237,833	3,513
Écart type	2,165	0,007	Écart type	1,819	0,006
% écart	0,099	0,255	% écart	0,765	0,998

Tr : Temps de rétention

A partir des tableaux V.8 à V.10, on constate que le standard de déviation (% écart) est inférieur à 5% pour chaque série. Donc la méthode d'analyse utilisée est répétable.

II.3.2. Précision intermédiaire

La précision intermédiaire a été évaluée à partir de l'injection de la même solution standard (1X) sept fois pour les trois séries.

Tableau V.11: Les résultats de la précision intermédiaire.

	Ethanol		Acétonitrile	
	Aire du pic (pA)	Tr (min)	Aire du pic (pA)	Tr (min)
Moyenne série 1	2179,109	3,024	237,657	3,536
Moyenne série 2	2179,079	3,024	236,58	3,514
Moyenne série 3	2179,531	3,062	237,833	3,513
Moyenne générale	2179,239	3,036	237,356	3,521
Ecart type	0,252	0,021	0,678	0,013
% Ecart	0,011	0,722	0,285	0,369

A partir des tableaux V.11, on constate que le standard de déviation (% écart) pour les trois séries est inférieur à 5%. Donc la méthode d'analyse utilisée possède une précision intermédiaire.

La méthode utilisée pour le dosage des solvants résiduels dans le ^{18}F -FDG est répétable et possède une précision intermédiaire. On peut conclure que la méthode est précise.

II.4. Résolution

Les tableaux ci-dessous (**Tableau V.12 à V.14**) regroupent les résultats de la résolution, des deux solvants, obtenus à partir de l'injection de la même solution standard (1X) sept fois pour les trois séries.

Tableau V.12 : Facteur de résolution des septes injections de standard 1X (série 1).

	Tr éthanol (min)	W éthanol (min)	Tr acétonitrile (min)	W acétonitrile (min)	R
1	3,095	0,120	3,588	0,081	4,90
2	3,039	0,074	3,508	0,051	7,48
3	3,035	0,070	3,504	0,056	7,44
4	3,039	0,070	3,509	0,055	7,52
5	3,035	0,069	3,504	0,055	7,58
6	3,033	0,074	3,501	0,060	7,01
7	3,164	0,136	3,644	0,104	4,00

Tr : Temps de rétention

W : largeur du pic à la base

Tableau V.13 : Facteur de résolution des septes injections de standard 1X (série 2).

	Tr éthanol (min)	W éthanol (min)	Tr acétonitrile (min)	W acétonitrile (min)	R
1	3,027	0,692	3,518	0,055	1,313
2	3,012	0,039	3,504	0,036	12,862
3	3,02	0,063	3,511	0,052	8,480

4	3,036	0,086	3,523	0,064	6,437
5	3,009	0,037	3,501	0,036	13,261
6	3,033	0,083	3,521	0,063	6,662
7	3,036	0,082	3,523	0,064	6,653

Tr : Temps de rétention

W : largeur du pic à la base

Tableau V.14 : Facteur de résolution des septes injections de standard 1X (série 3).

	Tr éthanol (min)	W éthanol (min)	Tr acétonitrile (min)	W acétonitrile (min)	R
1	3,017	0,04	3,508	0,037	12,753
2	3,016	0,043	3,507	0,038	12,123
3	3,03	0,073	3,518	0,055	7,625
4	3,024	0,064	3,514	0,052	8,448
5	3,033	0,082	3,52	0,06	6,859
6	3,016	0,042	3,506	0,037	12,405
7	3,032	0,074	3,519	0,057	7,435

Tr : Temps de rétention

W : largeur du pic à la base

A partir des tableaux V.12 à V.14, on a un facteur de résolution $R \geq 1$ pour les trois séries. Donc la méthode d'analyse utilisée pour le dosage des solvants résiduels dans le ^{18}F -FDG donne une bonne séparation des pics.

II.5. Exactitude

Les tableaux ci-dessous regroupent le pourcentage d'erreur calculé, pour l'éthanol et l'acétonitrile, pour chaque niveau de concentration pour les trois séries.

➤ Série 1

Tableau V.15: Pourcentage d'erreur de l'exactitude de l'éthanol et de l'acétonitrile (série 1)

Ethanol	Acétonitrile
----------------	---------------------

[C] calculée	[C] mesurée	% erreur	[C] calculée	[C] mesurée	% erreur
0,003125	0,0032	-1,17	0,0003125	0,00029	5,98
0,00625	0,0063	-1,33	0,000625	0,00062	0,80
0,0125	0,0125	0,15	0,00125	0,00122	2,38
0,025	0,0250	-0,03	0,0025	0,00248	0,87
0,05	0,0499	0,14	0,005	0,00489	2,24
0,1	0,1000	0,00	0,01	0,01000	0,00
0,2	0,2001	-0,07	0,02	0,01992	0,42
0,4	0,4002	-0,04	0,04	0,03997	0,07
0,8	0,7999	0,01	0,08	0,07957	0,54

[C] : Concentration

➤ Série2

Tableau V.16: Pourcentage d'erreur de l'exactitude de l'éthanol et de l'acétonitrile (série 2).

Ethanol			Acétonitrile		
[C] calculée	[C] mesurée	% erreur	[C] calculée	[C] mesurée	% erreur
0,003125	0,0031	1,76	0,0003125	0,00029	6,05
0,00625	0,0063	-1,31	0,000625	0,00067	-6,58
0,0125	0,0126	-0,78	0,00125	0,00121	3,54
0,025	0,0250	-0,19	0,0025	0,00255	-2,07
0,05	0,0500	-0,07	0,005	0,00491	1,73
0,1	0,1000	0,00	0,01	0,01000	0,00
0,2	0,2001	-0,06	0,02	0,01993	0,36
0,4	0,4001	-0,03	0,04	0,03991	0,23
0,8	0,8004	-0,05	0,08	0,08001	-0,02

[C] : Concentration

➤ Série 3

Tableau V.17 : Pourcentage d'erreur de l'exactitude de l'éthanol et de l'acétonitrile (série 3).

Ethanol			Acétonitrile		
[C] calculée	[C] mesurée	% erreur	[C] calculée	[C] mesurée	% erreur
0,003125	0,0032	-3,59	0,0003125	0,00039	0.66

0,00625	0,0064	-2,11	0,000625	0,00067	-7,60
0,0125	0,0126	-0,65	0,00125	0,00131	-4,61
0,025	0,0252	-0,63	0,0025	0,00258	-3,11
0,05	0,0500	-0,03	0,005	0,00507	-1,34
0,1	0,1000	0,00	0,01	0,01000	0,00
0,2	0,2001	-0,03	0,02	0,01993	0,36
0,4	0,4003	-0,08	0,04	0,04002	-0,05
0,8	0,8002	-0,02	0,08	0,07962	0,47

[C] : Concentration

A partir des tableaux V.15 à V.17, on constate que le pourcentage d'erreur de l'exactitude est inférieur à 5% pour l'éthanol et inférieur à 15% pour l'acétonitrile. Donc la méthode d'analyse utilisée pour le dosage des solvants résiduels dans le ^{18}F -FDG est exacte.

II.6. Sensibilité

Le tableau ci-dessous représente le pourcentage de la sensibilité des deux solvants pour les trois séries.

Tableau V.18 : Pourcentage de la sensibilité des deux solvants pour les trois séries.

Série 1		Série 2		Série 3	
éthanol	acétonitrile	éthanol	acétonitrile	éthanol	acétonitrile
98,83	94,02	98,24	93,95	96,41	99,34
98,67	99,20	98,69	93,42	97,89	92,40
99,85	97,62	99,22	96,46	99,35	95,39
99,97	99,13	99,81	97,93	99,37	96,89
99,86	97,76	99,93	98,27	99,97	98,66
-	-	-	-	-	-
99,93	99,58	99,94	99,64	99,97	99,64
99,96	99,93	99,97	99,77	99,92	99,95
99,99	99,46	99,95	99,98	99,98	99,53

Les résultats de tableau V.18 montrent que la méthode est valide pour le dosage de l'éthanol dans l'intervalle de concentration (0,00315-0,8) g/100ml et de l'acétonitrile dans l'intervalle de concentration (0,000315-0,08) g/100ml.

Les valeurs de la sensibilité pour les concentrations inférieures à 1/10 de la concentration du standard usuel 1X est > 90%, donc la méthode est sensible.

Après avoir évalué la méthode de dosage des solvants résiduels de radiopharmaceutique ^{18}F -FDG de l'Hôpital Chahids Mahmoudi, on peut conclure à la fin de l'étude que cette méthode est valide. Les critères qui ont été évalués sont regroupés dans le tableau V.19.

Tableau V.19 : Les critères à considérer lors de l'évaluation de la méthode.

Les caractéristiques	Evaluation
Spécificité/Sélectivité	+
Linéarité	+
Précision	
Répétabilité	+
Précision intermédiaire	+
Résolution	+
Exactitude	+
Sensibilité	+

+signifie que ce test est normalement évalué

La méthode utilisée pour le dosage des solvants résiduels (éthanol et acétonitrile) dans le produit fini ^{18}F -FDG par CPG s'est révélée spécifique, linéaire, précise et exacte.

III. Dosage de l'éthanol et de l'acétonitrile dans le produit fini ^{18}F -FDG

L'échantillon du ^{18}F -FDG analysé est produit dans l'unité de production des radiopharmaceutiques de l'Hôpital Chahids Mahmoudi sous le numéro de lot : FDG-468, le lundi 06 juin 2022, l'échantillon a été utilisé sans facteur de dilution et les conditions d'analyse sont identiques aux conditions de l'évaluation de la méthode. Le chromatogramme de dosage obtenu est présenté en **Figure V.15**.

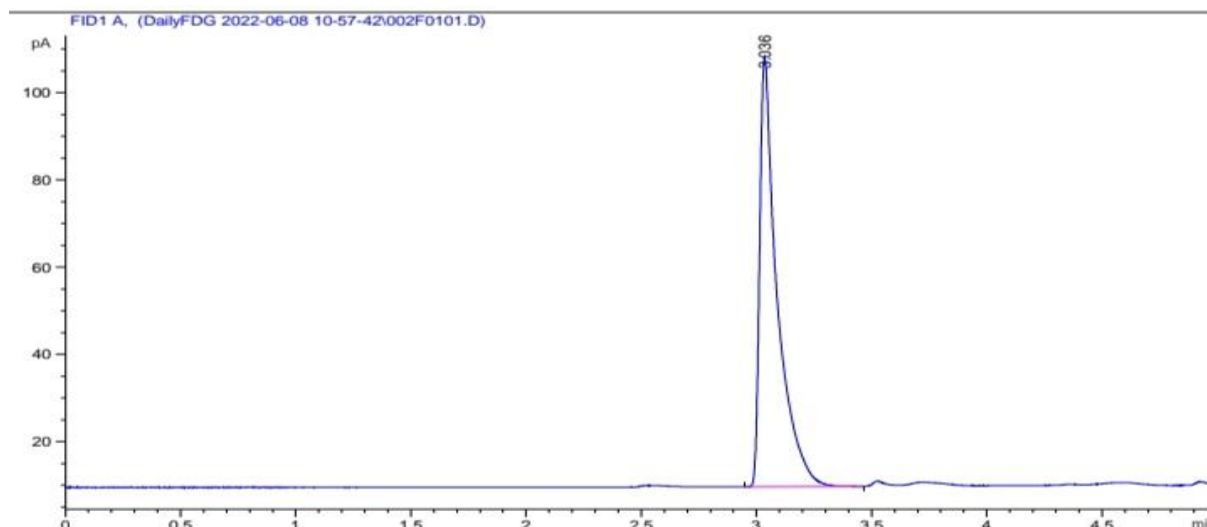


Figure V.15 : Chromatogramme de dosage de l'éthanol et d'acétonitrile dans ^{18}F FDG.

Les données nécessaires pour le calcul des concentrations des deux solvants sont regroupées dans le **Tableau V.20**. Les valeurs des aires des pics et les temps de rétention sont obtenus par la moyenne des trois séries pour le standard 1X.

Tableau V.20 : Données de standard 1X et duFDG-468.

	Aire du pic (pA)	Temps de rétention (min)
Ethanol dans le 1X	2 179,239	3.036
Acétonitrile dans 1X	237,356	3.521
Ethanol dans FDG-468	520,620	3.036
Acétonitrile dans FDG-468	n.d	n.d

n.d: non détecté

La concentration obtenue de l'éthanol dans l'échantillon du FDG-468 est de 0,024 g /100ml. Cette valeur obtenu est inférieure celle exigée dans les pharmacopées (0.5g/100ml pour l'éthanol).

L'acétonitrile n'a pas été détecté dans le produit fini du FDG-468. Donc cet échantillon ne contient pas de résidus d'acétonitrile, il a été complètement éliminé.

Les concentrations en solvants résiduels dans l'échantillon de FDG-468 est inférieure aux normes exigées par les pharmacopées, par conséquent le produit est valide pour l'utilisation en diagnostic médical.

Conclusion

Conclusion générale

Les solvants résiduels ont été classés comme des impuretés et leur présence doit être absolument limitée dans les produits d'usages pharmaceutiques. Le dosage de ces deux solvants est une étape essentielle pour assurer une bonne qualité du produit fini.

Dans ce travail nous avons réalisé un dosage du médicament radiopharmaceutique ^{18}F -FDG dans le but de déterminer la teneur d'éthanol et d'acétonitrile résiduel par CPG.

Nous avons réalisé la synthèse de ^{18}F -FDG et nous avons démontré dans quelle étape l'acétonitrile et l'éthanol sont utilisés ainsi que leurs éliminations.

Dans le but de dosage de ces solvants nous avons opté pour l'évaluation et la validation de la méthode selon les directives de la ligne directrice Q2(R2) de l'Internationale Conférence sur l'Harmonisation (ICH) 2022, la méthode analytique a été mise en œuvre avec succès pour la détermination des solvants.

Le médicament radiopharmaceutique ^{18}F -FDG remplit les exigences de la Ph.Eur, et la teneur des solvants résiduels se situait dans la plage d'acceptabilité.

Références

Références

- [1] M.BAUER, G.BURGOT, analyse des solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques, Technique de l'ingénieur, 2020.
- [2] Analytice, Détermination des solvants résiduels selon la Pharmacopée européenne 2.4.24, 2020.
- [3] E. Abe et. S.G.Delyle, J. C.Alvarez, Extraction liquide liquide ; théorie, applications, difficultés, ANNLALES DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE, 2010.
- [4] H. BENABDALLAH, Techniques d'extraction, de purification et de conservation, Polycopié du Cours, Université Ferhat Abbas, Sétif , 2015/2016.
- [5] CHIMIE PCSI, molécules et solvants, force intermoléculaire et solvants p 17.
- [6] Chemical Tests / h467i Residual Solvents, USP 30, 1 juillet 2007. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf consulter le (29 avril 2022).
- [7] Eu.Ph.10.0, 5.4 residual solvents, p 718 (07/2018:50400).
- [8] Ligne direction des médicaments vétérinaires .ligne directrice à l'intention de l'industrie, impuretés : directive sur les solvants dans les nouveaux produits médicamenteux vétérinaire, substance active et les excipients, p 5-19, 2003.
- [9] ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents p 11-13, 2021.
- [10] Edouard PONT, contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée européenne : évolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle, (thèse), université de LIMOGES, France, 2011.
- [11] F. Dollé, C. Perrio, L.Barré, M.C . LASNE Didier le Bars, la molécule marquées au fluor-18, fluor et santé, p 96 l'actualité chimique – octobre – novembre 2006 N ° 301 302.
- [12] F. BLANC-BÉGUIN, V .GUILLOUX, A. FIEDLER, journée d' étude de la société de la médecine nucléaire de l'ouest Circuit du médicament radiopharmaceutique ,centre hospitalière régional universitaire ,BREST ,p 2-11, 27-28-29 juin 2013 [[consulter le 04/05/2022] [\[https://www.smno.fr/IMG/pdf/circuit_du_medicament_radiopharmaceutique.pdf \]](https://www.smno.fr/IMG/pdf/circuit_du_medicament_radiopharmaceutique.pdf).

Références

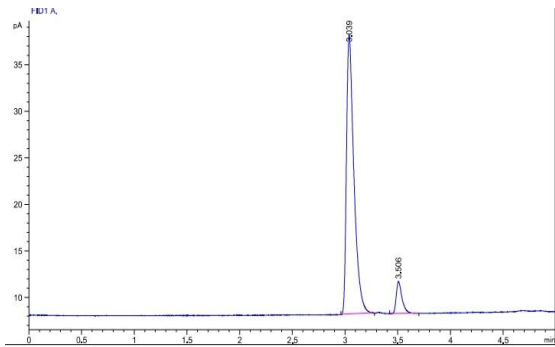
- [13] Théma Radiologie (*Paco Carmine*) Le premier PET scan d'Algérie vient d'être inauguré 2016. « <https://www.thema-radiologie.fr/actualites/1606/le-premier-pet-scan-d-algerie-vient-d-etre-inaugure.html> » [consulter le 06/06/2022] (
- [14] Eu. Ph. 5.0, 578 (01/2014: 1325).
- [15] Eu. Ph. 10.0, 1190-1192 (01/2005: 0125).
- [16] S.YU, Review of 18F-FDG synthesis and quality control, Biomedical and intervention journal, 2006. « <http://www.bijj.org/2006/4/e57/>». [Consulter le 03/mai/2022]
- [17] PubChem National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information « <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluorodeoxyglucose-F18> » [consulter le 05/05/2022].
- [18] Larousse Médical, fluorodéoxyglucose, «[https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/fluorod%C3%A9oxyglucose/185273#:~:text=Cet%20article%20est%20extrait%20de,fluor%20radioactif%20\(18F\)](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/fluorod%C3%A9oxyglucose/185273#:~:text=Cet%20article%20est%20extrait%20de,fluor%20radioactif%20(18F)) » [consulter le 04/05/2022]
- [19] Résumés des caractéristiques du produit ANSM Mis à jour le : 08/07/2009, « <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157439.htm> » [consulter le 07/Mai/2022].
- [20] Younes GASEM, Kouceila BELAIDI, Ouissam MAHDID, étude et évaluation du système qualité mis en place au sein de l'unité de production de radiopharmaceutique de l'Hôpital Chahids Mahmoudi et son impact sur la qualité du produit fini 18F FDG ,(mémoire) UMMTO, 2020-2021.
- [21] Mélanie Roche, stratégie innovantes pour le radiomarquage de macrobiomolécules au fluor-18 pour des applications en imagerie moléculaire *in vivo*, (thèse), université Paris Saclay le 6 février 2018.
- [22] Current Good Manufacturing Practice (CGMP), PET Drugs, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2009.
- [23] M. AMMERICH, P.FROT, D.J GAMBINI, C.GAURON G. HERBELET, T. LAHAYE, P. MOUREAUX, P. PIHET, A. RANNOU, E.VIAL, institue national de recherche et de sécurité, radioprotection ED 4311, MARS 2013.

Références

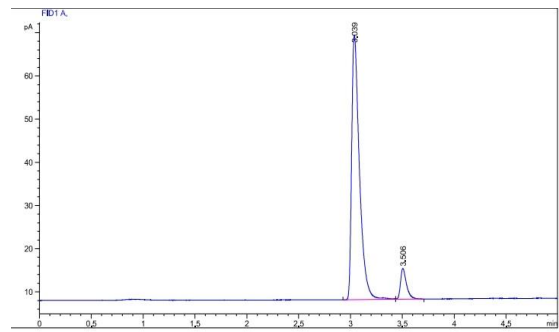
- [24] Emmanuel Noémie, marquage de cycle aromatique au 18F à partir de sels d'iodonium pour la tomographie par émission de positons, (mémoire), université de liège, 2015/2016.
- [25] Madjdouline El HOURMAOUI, les radiopharmaceutique de la production à l'injection au patient : l'exemple de 18 FDG (thèse) Université MOHAMMED V - SOUSSI, RABAT. 2014.
- [26] Rouessac F, Rouessac A, Cruché D Analyse Chimique; Méthodes et techniques instrumentales modernes, Dunod, Paris, 6e édition, 2004.
- [27] ANNE DROUET, validation d'une méthode de recherche de traces de solvants résiduels en chromatographie en phase gazeuse couplée à l'espace de tête, (thèse), université NANTES, France, 2015.
- [28] J. Vial, définition de la validation de méthode et outils associés. Laboratoire Environnement et Chimie Analytique de L'ESPCI. Journée de la formation Scientifique en spectrométrie Atomique ,2006.
- [29] P. Hubert, J-J. Nguyen, Boulanger, E.Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen et Al. Validation des procédures analytiques quantitative, harmonisation des démarches. SFSTP (2003).
- [30] ICH guideline Q2 (R2) on validation of analytical procedures, page 3, (EMA/CHMP/ICH/82072/2006), 31 March 2022.
- [31] Fast lab FDG citrate application manual, GE Healthcare, chapitre 3 Description of the chemical process
- [32] Allache Mbarek, Chabane M^{ed} Amine, Cheballah Mehdi, mise au point et validation d'une méthode de dosage du piroxicam dans des comprimés de 20 mg par chromatographie liquide à haute performance, (mémoire), ummto, 2019-2020.
- [33] related documentation : E003 GC Suitability, Rev.1.2, 2022.

Annexe

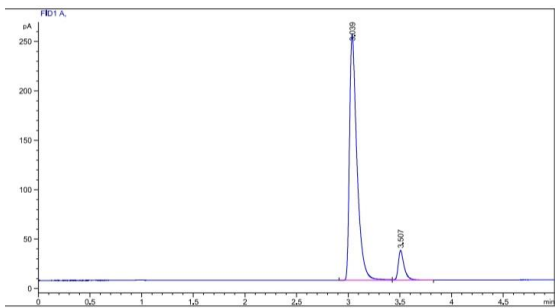
I.1. Chromatogrammes des dilutions de la Série 1 :



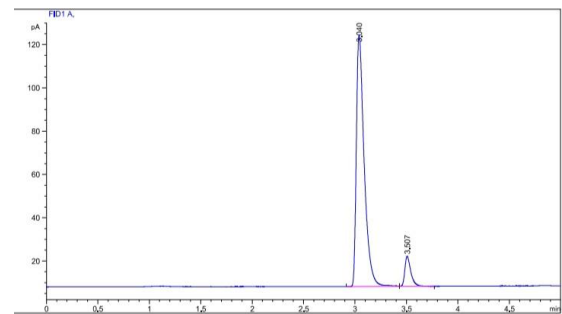
1X/32



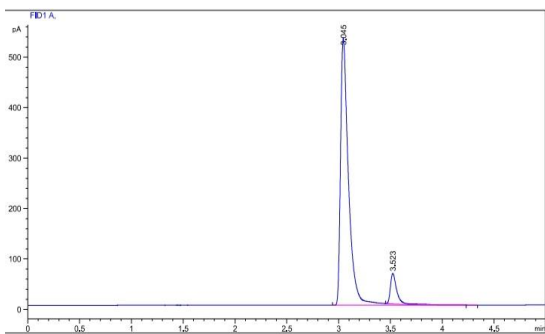
1X/16



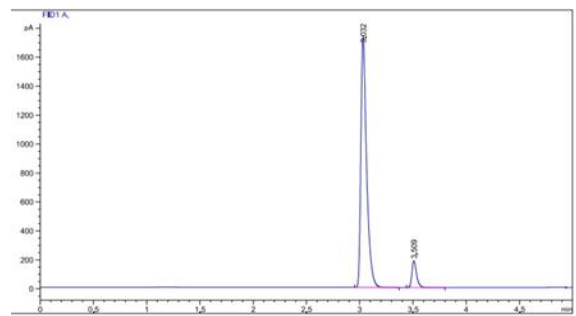
1X/8



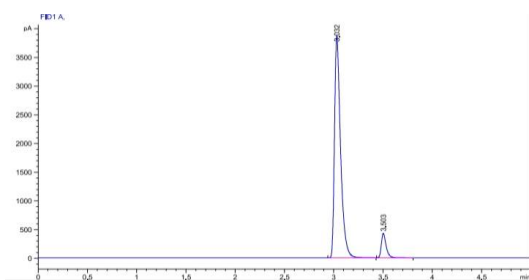
1X/4



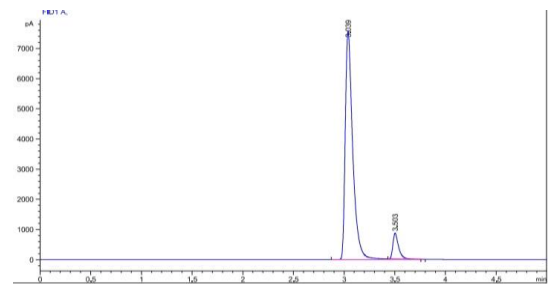
1X/2



2X

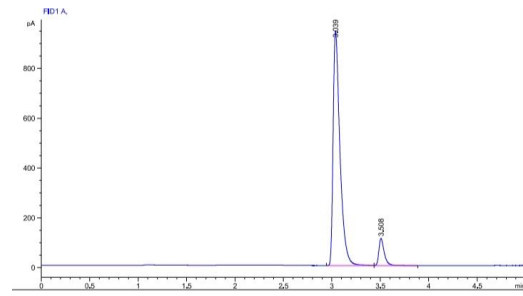


4X

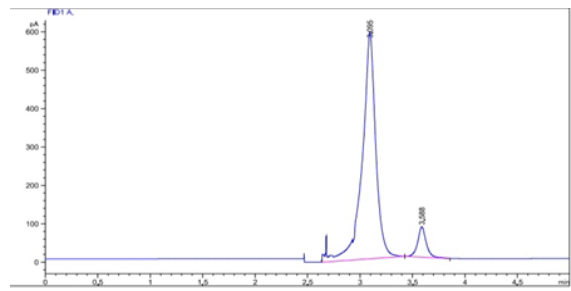


8X

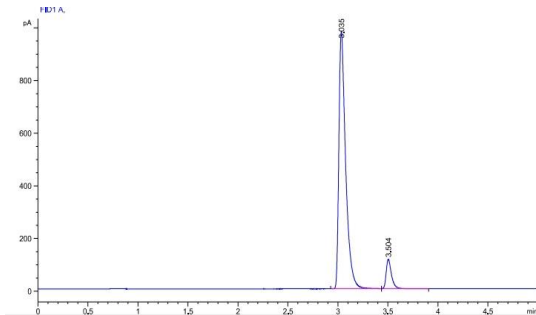
I.2. Chromatogrammes des sept répliques de la série 1 :



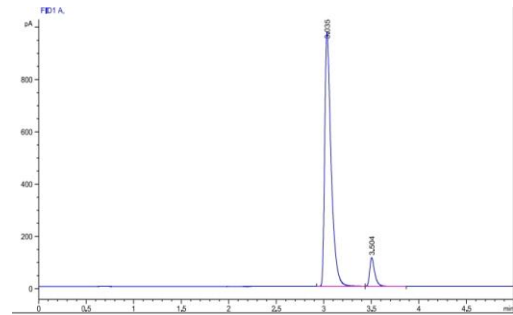
1-1



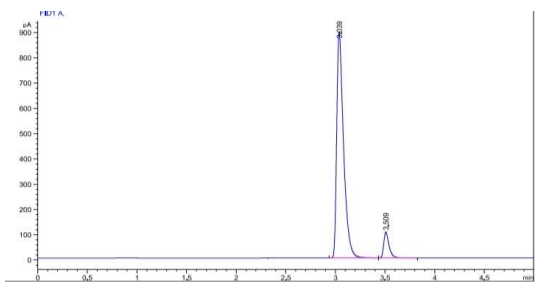
1-2



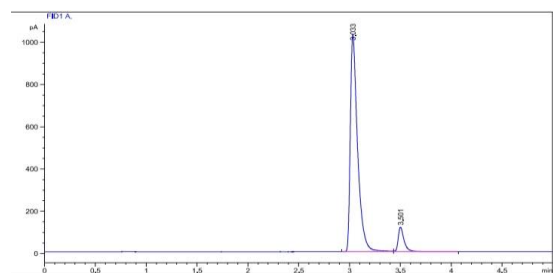
1-3



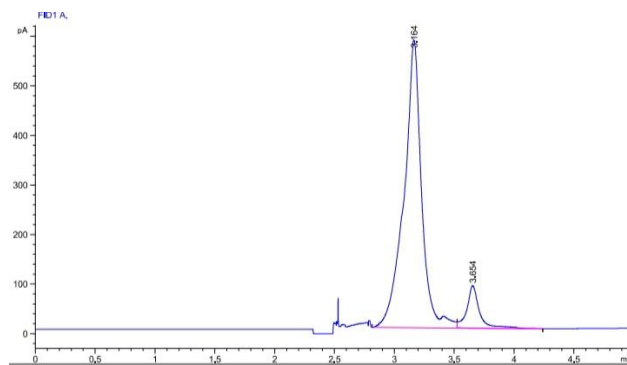
1-4



1-5

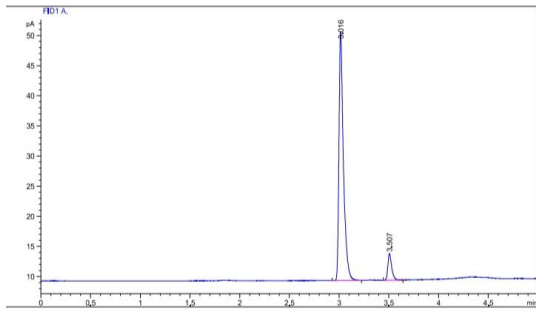


1-6

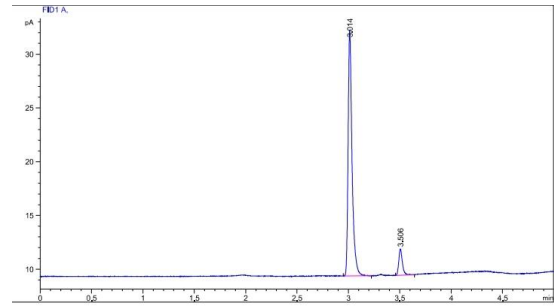


1-7

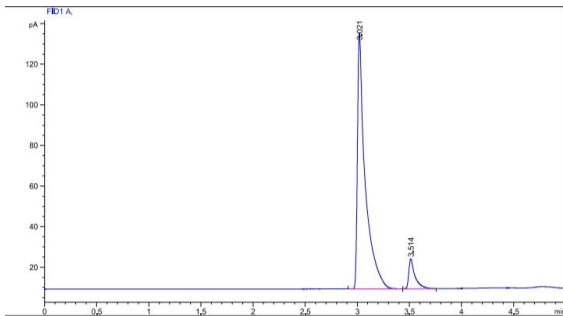
I.1. Chromatogrammes des dilutions de la Série 2 :



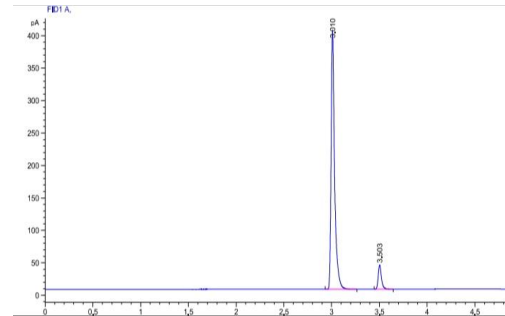
1X/32



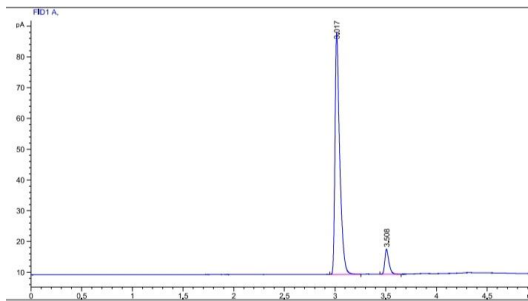
1X/16



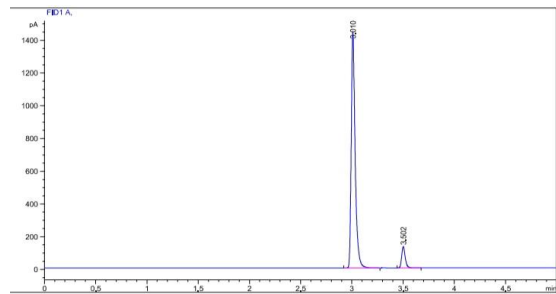
1X/8



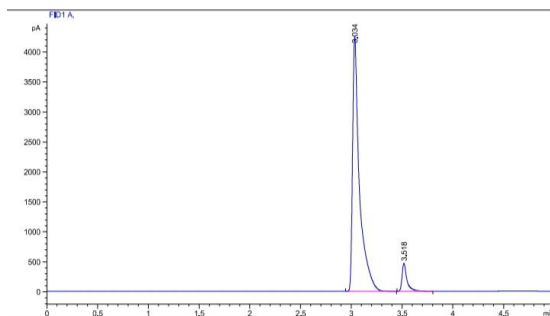
1X/4



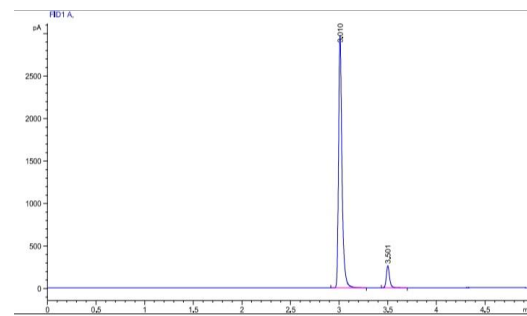
1X/2



2X

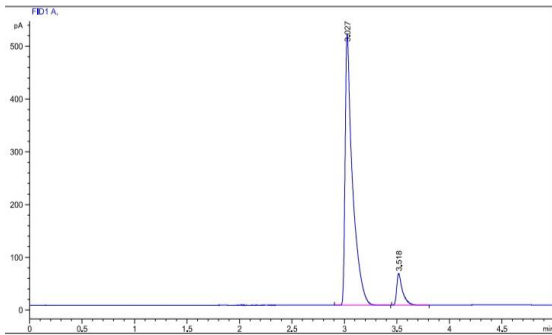


4X

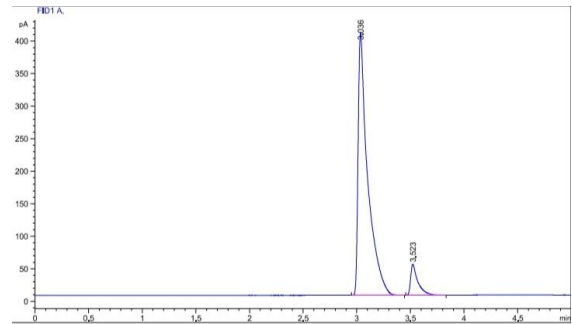


8X

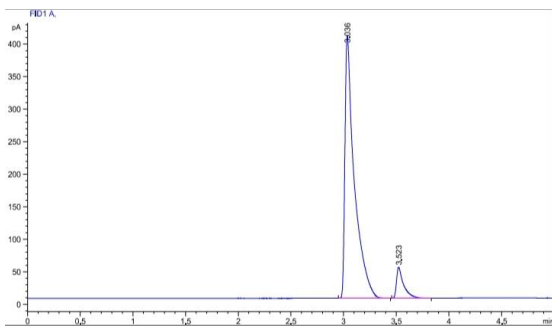
I.4. Chromatogrammes des sept répliques de la série 2 :



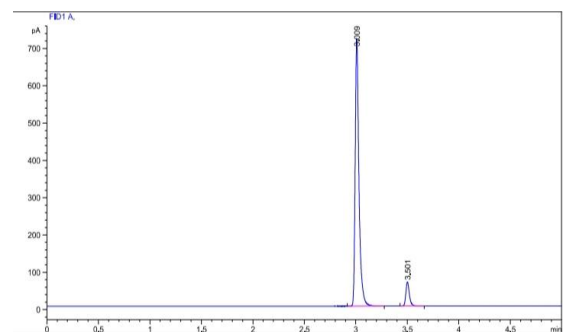
2-1



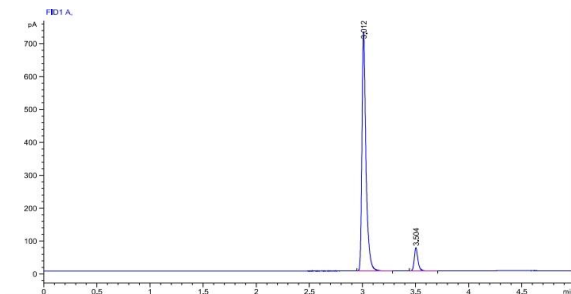
2-2



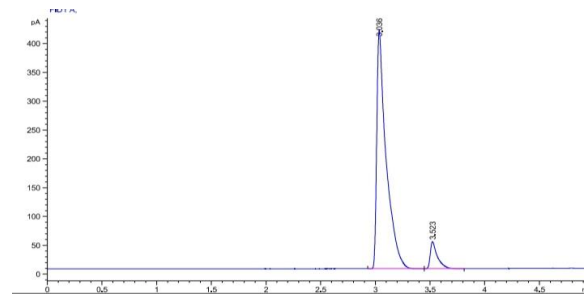
2-3



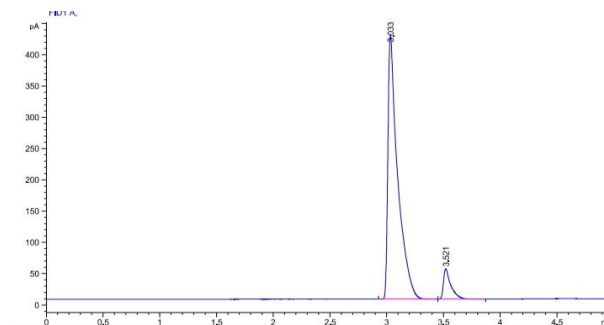
2-4



2-5

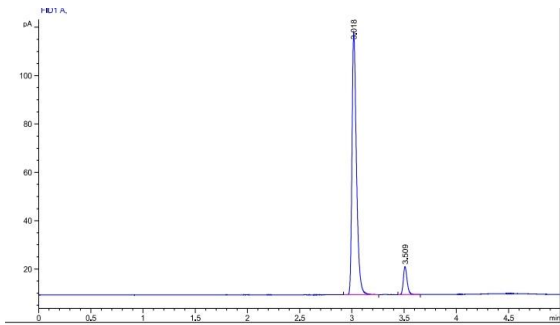


2-6

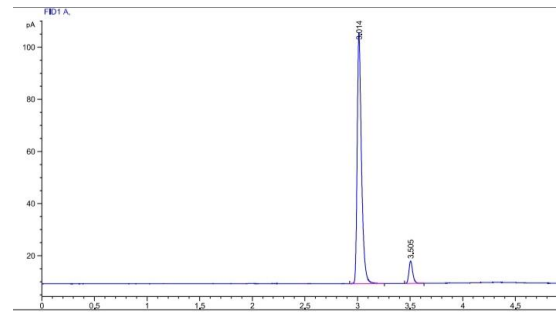


2-7

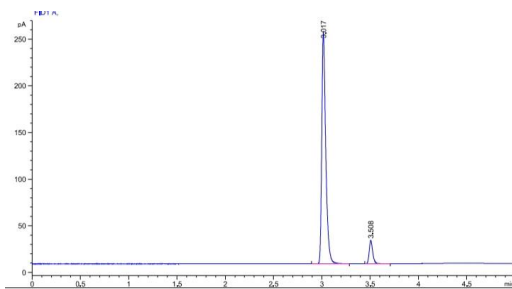
I.5. Chromatogrammes des dilutions de la Série 3 :



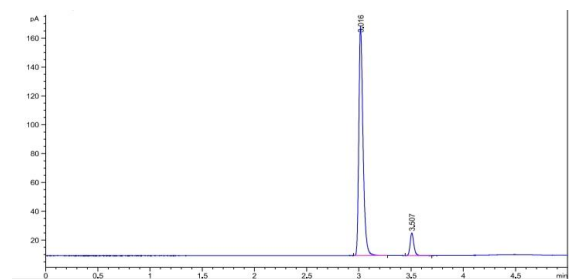
1X/32



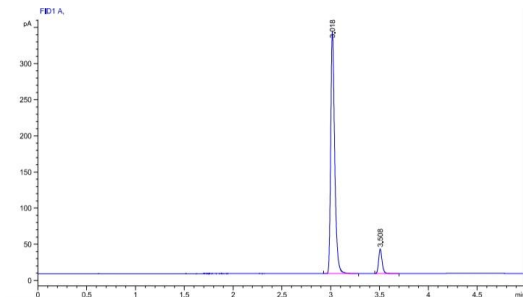
1X/16



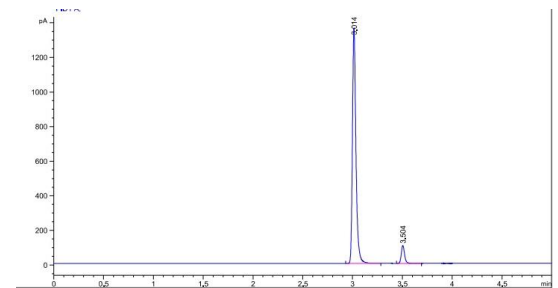
1X/8



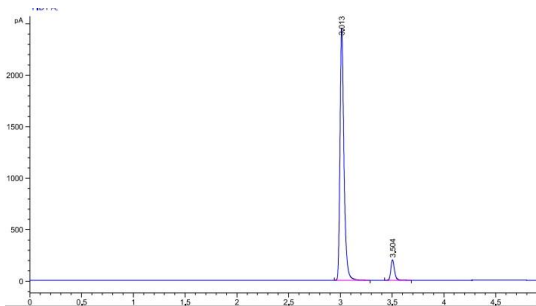
1X/4



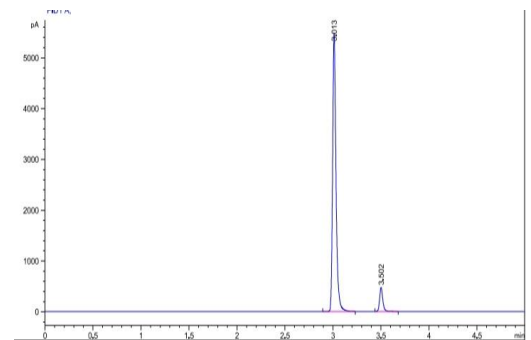
1X/2



2X

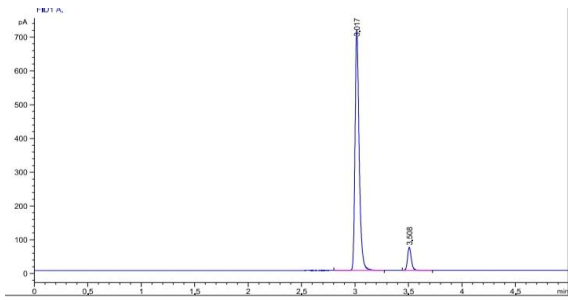


4X

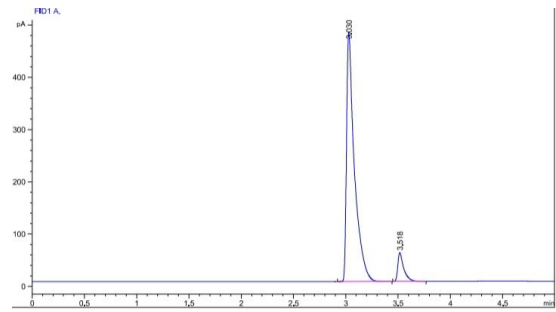


8X

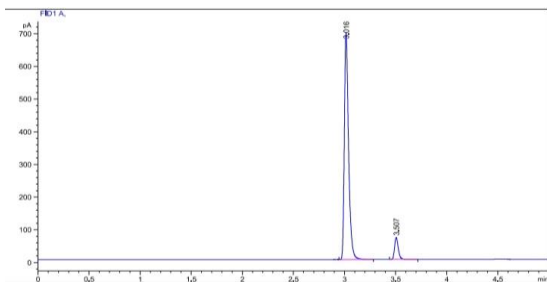
I.6. Chromatogrammes des sept répliques de la série 3 :



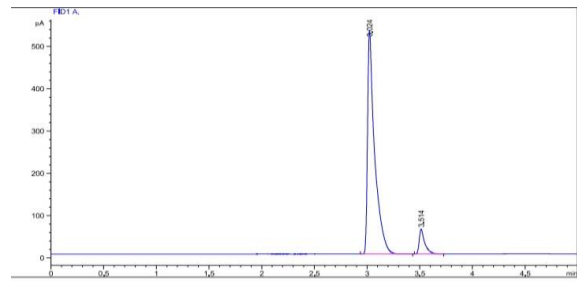
3-1



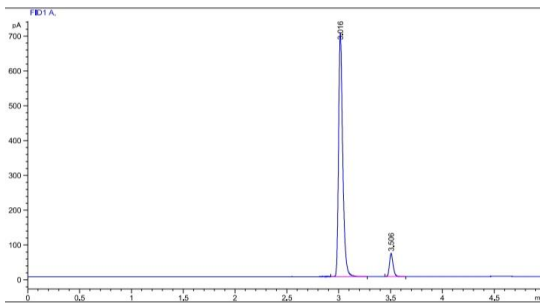
3-2



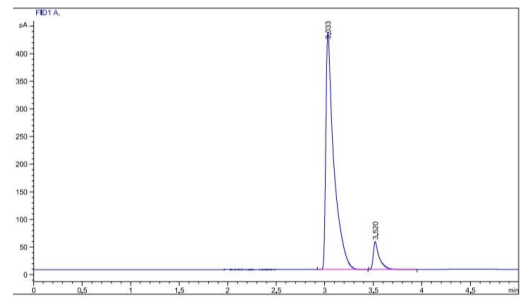
3-3



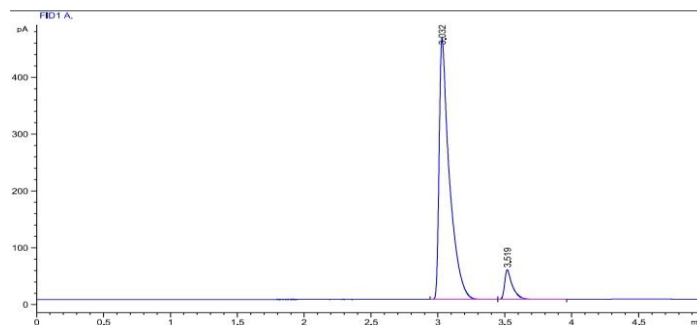
3-4



3-5



3-6



3-7



Chromatographie phase gazeuse (CPG)



Purificateur d'eau

Résumé

Depuis le 1^{er} juillet 2008, les pharmacopées européenne et américaines ont exigé que tous les produits et substances pharmaceutiques doivent subir une détermination de solvants résiduels, ces résidus sont des imputées provenant des processus de fabrication et de purification. Ils s'avèrent non seulement toxique mais également gênant pour la stabilité de produit fini. Le fluorodésoxyglucose¹⁸F abrégé en ¹⁸F-FDG est l'agent radio traceur d'imagerie médicale le plus efficace et le plus utilisés aujourd'hui. L'acétonitrile et l'éthanol sont utilisés lors de la synthèse de ¹⁸F-FDG. Comme réactif de préparation et pour le conditionnement des cartouches de purification. Des traces de ces solvants organiques peuvent potentiellement contaminer le FDG, et doivent donc être contrôlées. Ce travail présente la méthode d'analyse chromatographique gazeuse propre à déterminer et à mesurer la quantité d'acétonitrile et d'éthanol dans le ¹⁸F-FDG produit à l'hôpital Chahids Mahmoudi et également montre la validation de la méthode adaptée pour faire le choix de limites de solvants résiduels acceptables selon les pharmacopées.

Abstract

Since July 1, 2008, European and American pharmacopoeias have required that all pharmaceutical products and substances must undergo a determination of residual solvents; these residues are charges from manufacturing and purification processes. They are not only toxic but also embarrassing for finished product stability. Fluorodeoxyglucose abbreviated in ¹⁸F-FDG is the most efficient and used medical imaging agent today. Acetonitrile and ethanol are used during the synthesis of ¹⁸F-FDG as a reagent of preparation and for the conditioning of purification cartridges. Traces of these organic solvents can potentially contaminate FDG, and must therefore be checked. This work presents the method of gaseous chromatographic analysis proper to determine and measure the quantity of acetonitrile and ethanol in the ¹⁸F-FDG produced at the Chahids Mahmoudi hospital and also shows the validation of the suitable method to make the choice limits of residual solvents acceptable according to pharmacopoeias.