الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie

N° D'ordre : ⵜⴰⵙⴷⵉⵍⵜ ⵏ ⵓⵙⵉⵍⵜⵉⵏ ⵏ ⵜⵎⵓⵜⵜⵉⵏ

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.
Le : 26/06/2024

Sous le Thème

Evaluation de la stabilité du 2-[18F]fluoro-2-déoxy-D-glucose ^{18}F[FDG] : Revue de littérature et étude de stabilité à température ambiante au sein de l'unité de production des radiopharmaceutiques OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY.

Réalisé par :

AFFOUN Imane KHOBIZI Meriem MEZANI Benali Yaniss

Encadré par :

Promotrice: Dr A.BELAICH **Co-promotrice:** Dr M.S.KHELIF

Membres du jury :

Pr M.MAMOU	PHU	Faculté de médecine UMMTO	Président
Pr EM.NEBCHI	PHU	Faculté de médecine d'Alger	Examinatrice
Dr K.DOUFENE	MCB	Faculté de médecine UMMTO	Examinateur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023/2024

Résumé

Le 2-[18F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (^{18}F[FDG]) est un médicament radiopharmaceutique essentiel utilisé en tomographie par émission de positons (TEP).La courte demi-vie et la radiolyse posent des défis majeurs , nécessitant une évaluation de sa conformité aux spécifications à température ambiante (15-25 °C) et une analyse de l'impact des températures élevées (35-45 °C) sur sa stabilité pour garantir l'efficacité clinique.

Pour ce faire, nous avons mené deux volets d'analyse distincts. Dans la première partie, à température ambiante au sein de l'établissement OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY, trois lots de ^{18}F[FDG] ont été étudiés pendant 12 heures, avec une analyse des paramètres physico-chimiques (apparence visuelle, pH, identité et pureté radiochimique, identité et pureté radionucléidique, pureté chimique), ainsi que des paramètres microbiologiques (endotoxines bactériennes et stérilité), conformément aux normes de la pharmacopée européenne et la pharmacopée des États-Unis. Dans la deuxième partie, nous avons exploité les données de la littérature pour examiner l'impact de la température élevée sur la stabilité du ^{18}F[FDG].

Les résultats des essais de stabilité à température ambiante ont montré que le produit du ^{18}F[FDG] reste stable pendant 12 heures, relevant une pureté radiochimique et radionucléidique de 100% , absence de toute croissance microbienne et les tests des endotoxines bactériennes sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne , concernant la revue de littérature, les articles consultés ont confirmé que la température n'avait pas d'effet significatif sur la stabilité du ^{18}F[FDG]. Pour renforcer ces conclusions et améliorer les pratiques cliniques, il est recommandé de mener d'autres études ultérieures incluant des essais directs à température élevée.

Mots clés: 2-[18F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (^{18}F[FDG]) ; Stabilité ; Température ; Radiopharmaceutique ; Tomographie par Emission de Positons (TEP).

Abstract

The 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F[FDG]), is a crucial radio-pharmaceutical in positron emission tomography (PET) imaging. Its short half-life and radiolysis pose significant challenges, requiring an evaluation of its compliance with specifications at room temperature (15-25°C) and an analysis of the impact of elevated temperatures (35-45°C) on its stability to ensure clinical efficacy.

Two distinct analysis phases were conducted. In the first phase, at room temperature within OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY, three batches of ^{18}F[FDG].were studied for 12 hours, with an analysis of physico-chemical parameters (visual appearance, pH,radiochemical and radionuclidic identity and purity, chemical purity), as well as microbiological parameters (bacterial endotoxins and sterility), in accordance with European and United States Pharmacopeia(USP) standards. In the second phase, literature data was exploited to examine the impact of elevated temperature on the stability of ^{18}F[FDG].

The results of the room temperature stability tests showed that the ^{18}F[FDG] product remains stable for 12 hours, demonstrating 100% radiochemical and radionuclidic purity, absence of any microbial growth, and bacterial endotoxin tests conforming to European pharmacopoeial standards. Regarding the literature review, the consulted articles confirmed that temperature had no significant effect on the stability of ^{18}F[FDG] .To strengthen these conclusions and improve clinical practices, it is recommended to conduct further studies, including direct elevated temperature trials.

Keywords: 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F[FDG]) ; stability ; Temperature ; radiopharmaceutical ; Positron Emission Tomography (PET).

Introduction

L'avènement du ^{18}F[FDG] a révélé une innovation prépondérante dans le domaine de l'imagerie médicale ; depuis 1976, le^{18}F[FDG] a été le radiopharmaceutique de diagnostic le plus largement utilisé pour les études en tomographie par émission de positrons en neurosciences, cardiologie et oncologie (1,2).

Il a été rapporté que le ^{18}F[FDG] se décompose in vitro en raison de sa demi-vie courte et de sa capacité à émettre des rayonnements ionisants. Cette dégradation est attribuée aux effets de la radiolyse, qui peuvent entraîner des altérations de sa structure et de son métabolisme dans le corps, affectant ainsi sa stabilité (3).

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) définit la stabilité du médicament comme étant son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité (4,5).

L'aspect crucial de l'utilisation du ^{18}F[FDG] réside dans son efficacité, sa qualité et sa stabilité; cette dernière diffère de celle des médicaments conventionnels car les tests accélérés (6 mois), intermédiaires et réels (12 mois) ne sont pas adaptées aux médicaments radiopharmaceutiques diagnostiques présentant une courte demi-vie physique. De plus, le ^{18}F[FDG] est administré immédiatement après sa préparation et il n'est pas stocké pendant de longues périodes (6).

L'étude de stabilité du ^{18}F[FDG] revêt une importance particulière pour garantir sa sécurité et son efficacité, elle implique des tests rigoureux dans des conditions contrôlées, examinant des paramètres tels que l'apparence visuelle, l'identité et la pureté radionucléidique, l'identité et la pureté radiochimique, la pureté chimique, le pH, stérilité et les niveaux d'endotoxines bactériennes. Ces tests, similaires aux critères de contrôle qualité, qui constitue l'étape initiale de l'étude de stabilité (2,8).

Face aux défis posés par la courte demi-vie et la sensibilité à la radiolyse du ^{18}F[FDG], assurer sa sécurité et son efficacité constitue un enjeu majeur ; c'est pour cela, il est impératif d'évaluer la stabilité du ^{18}F[FDG] à différentes températures, notamment à température ambiante et à température élevée.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la conformité des échantillons du ^{18}F[FDG] à température ambiante (15 - 25°C) sur une période de 12 heures, simulant le délai entre sa synthèse et son administration au patient, transport inclus. Une analyse secondaire a été menée pour étudier l'impact d'une température élevée (35 - 45°C) sur la stabilité du ^{18}F[FDG], en se basant sur une revue de la littérature.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude expérimentale menée au sein de l'établissement pharmaceutique OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY à Tizi Ouzou afin d'évaluer la stabilité du ^{18}F[FDG] à température ambiante (15-25°C), complétée par une étude bibliographique de la stabilité à température élevée (35-40°C).

La durée de l'étude s'est étendue de janvier 2024 à mai 2024.

Les locaux dédiés aux tests de stabilité sont adéquats, entretenus, équipés et désinfectés pour minimiser la contamination croisée (8).

Matériel

Les appareils utilisés lors de l'étude de stabilité sont répertoriés dans le tableau 1.

Tableau 1: Présentation des appareils et leurs usages.

Appareils	Référence	Usage
Activimètre	**CRC-55 tR**	Mesure de la radioactivité.
Spectromètre gamma	**Canberra Ospray**	Détermination de l'identité et la pureté radionucléidique.
Chromatographe sur couche mince (CCM)	**Ez-scan Caroll Ramzy**	Détermination de l'identité radiochimique.
Chromatographe Liquide à Haute Performance (CLHP) couplée à un détecteur à ionisation de flamme (FID)	**DIONEX ICS-500 DC Thermo scientific**	Détermination de la pureté radiochimique.
Chromatographe en phase gazeuse (CPG) avec une colonne DB-624 (30m*0,530mm*3,00µm)	**Agilent technologies 6850 network Gc system**	Evaluation de la pureté chimique (Solvants résiduels).
Hotte blindée à flux d'air laminaire	**Tema Sinergie**	Fournir une protection supplémentaire contre les radiations lors de l'évaluation de la coloration, pH, de la CCM et le spot test.
Testeur Lysat d'amoebocytes de Limulus (LAL)	**Endosafe PTS Charles river laboratoires**	Détection et quantification des endotoxines bactériennes.
Chronomètre		Mesure du temps dans le but de déterminer la demi-vie.
Dosimètre	**CRNA**	Surveillance de l'exposition aux radiations.

➢ Réactifs

- Echantillon du ^{18}F[FDG] à analyser.
- Eau pour préparations injectables (EPPI) utilisée pour le Test des endotoxines LAL.

✓ **Les réactifs utilisés pour évaluer la pureté chimique par CCM**

- Solution standard de FDG non radioactif.
- Phase mobile [Méthanol ; ammoniaque] : (1:9) V/V

✓ **Réactifs pour la CPG**

-Gaz vecteur : hélium 300mL/min.

- Standard [éthanol] : 0,1 g/ 100 mL.
- Standard [acétonitrile] : 0,01g/100mL.

✓ **Les solutions utilisées pour la CLHP**

Les solutions de références :

- Solution (a) de FDG.

[18F] fluoro-2- désoxy-D-glucose.

- Solution (b) de FDM[18F] fluoro-2- désoxy-D-mannose.
- Solution finale FDG/FDM (c).
- La phase mobile [Hydroxyde de sodium] : 4g/L.

✓ **Les solutions utilisées pour le spot test**

- Standard [kryptofix] :0,44mg/mL.
- Solution de révélation à l'iode.

Autre

- Papier pH Mcolorphast (bandelettes réactives).
- Papier blanc.
- Chambre de migration transparente.
- Cartouche commerciale à quatre puits
- Les milieux de culture :

1/ Bouillon cœur-cervelle (BHIB) utilisé pour favoriser la croissance de micro-organismes exigeants et non exigeants, y compris les bactéries aérobies et anaérobies.

2/ Bouillon glucosé tamponné (BGT), ce milieu est tamponné pour maintenir un pH stable et favoriser la croissance des micro- organismes exigeants.

Méthodes

✓ Evaluation de la stabilité à température ambiante (15 - 25 °C)

➢ Echantillonnage

L'étude de stabilité a été réalisée sur le produit final, impliquant l'utilisation de trois lots : 704, 706 et 711. Des échantillons représentatifs de 2ml ont été prélevés dans un flacon de 22 ml et analysés à des intervalles réguliers de 0, 3, 6, 9 et 12 heures après la synthèse. Tous les tests de stabilité ont été effectués à T0 et T12 à température ambiante (15 - 25°C) à l'exception du contrôle de la stérilité quant à lui,il a été réalisé uniquement à T0.

Pour les intervalles T3, T6 et T9, seuls les paramètres d'identité radionucléidique, de demi-vie, d'identité radiochimique et de pureté ont été évalués, les échantillons ont été dilués deux fois pour ces analyses. En revanche, pour le test d'endotoxines bactériennes, les échantillons ont été dilués cinquante fois. Les tests d'apparence, de pH et de stérilité ont été effectués sans dilution.

➢ Considérations additionnelles

L'humidité ambiante n'a pas été considérée dans l'analyse en raison de l'utilisation de récipients imperméables (flacons de verre) pour l'emballage. De même, la photostabilité est jugée non pertinente selon l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA), car le produit est conservé dans un contenant (plomb / tungstène) à l'abri de la lumière (2).

➢ Les paramètres

Les essais de stabilité sont basés sur les normes des pharmacopées (Ph. Int., Ph. Euro, USP), et ils se répartissent en tests physico-chimiques (pH, ap- parence visuelle, pureté radiochimique, pureté chimique et pureté radionucléidique) et biolo- giques (stérilité et endotoxines bactériennes) (2,7,9).

✓ Les tests physico-chimiques

- **L'apparence visuelle**

Ce test consiste à examiner l'état de conservation de la préparation injectable du ^{18}F[FDG] et de déceler toute éventuelle altération.

Sous hotte blindée, le flacon d'échantillon était maintenu contre un faisceau lumineux à l'aide de pinces. Une légère agitation était réalisée pour vérifier la présence de toute matière particulaire. Ensuite, le flacon était positionné devant un papier blanc et la couleur de la solution était rapidement examinée.

La solution doit être limpide, incolore où légèrement jaunâtre, exempte de particules (10,11).

- **Le contrôle du pH**

L'essai a été réalisé à l'aide du papier pH de la manière suivante :

Sous hotte blindée, 25 µL de l'échantillon était déposé à l'aide d'une micropipette réglable sur une bandelette pH. Ensuite, les résultats étaient enregistrés après avoir laissé suffisamment de temps pour que la couleur se développe.

Le pH doit être compris entre 4,5 et 8,5 ,en raison de la capacité du tampon élevé du sang (10,12).

- **La mesure de la radioactivité**

La radioactivité, mesurée en becquerels (Bq), est une évaluation directe de la désintégration radioactive d'un échantillon. La mesure a été effectuée à l'aide d'un activimètre (10).

L'étiquette du flacon de produit devrait indiquer la radioactivité totale ainsi que la concentration (MBq/mL ou mCi/mL) du ^{18}F[FDG] au moment de la fin de la synthèse (7).

- **L'identité et la pureté radionucléidique**

L'identité radionucléidique du ^{18}F[FDG] est principalement déterminée par la présence de l'isotope radioactif fluor-18, qui permet d'étudier le métabolisme cellulaire dans diverses applications cliniques en médecine nucléaire (13).

La pureté radionucléidique est le ratio en pourcentage de la radioactivité du radionucléide spécifique à la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique.

Les impuretés radionucléiques, provenant de réactions nucléaires secondaires, peuvent affecter la dose de radiation et la qualité de l'image (2,13).

L'identité radionucléidique et la pureté sont évaluées selon la Pharmacopée Européenne par détermination de la demi-vie et spectrométrie gamma (10,14).

- Détermination de la demi-vie : C'est le temps pendant lequel la radioactivité diminue de moitié par rapport à sa valeur initiale, cette décroissance suit un modèle exponentiel avec une constante spécifique à chaque radionucléide (7).

La mesure de demi-vie était réalisée en trois étapes à l'aide d'un activimètre (CRC -55 tR). L'échantillon était d'abord déposé dans l'activimètre, l'activité et l'heure exacte pendant une période présélectionnée (20 min) étaient enregistrées. Trois mesures successives étaient prises, chacune séparée par un intervalle de 10 minutes, la demi-vie était déterminée selon la formule suivante :

$$T\frac{1}{2} = \frac{\ln(2)\times(\Delta t)}{\ln(Af / A0)}$$

Δt: la durée de la période de mesure ; A0: l'activité initiale ; Af :l'activité mesurée à la fin de la période de mesure.

La demi-vie physique mesurée doit être entre 105 et 115 minutes (10).

- Spectrométrie gamma : La spectrométrie gamma est utilisée pour obtenir le spectre caractéristique des radionucléides émetteurs des rayons gamma, ainsi leur identification et quantification dans une préparation radiopharmaceutique. Ce spectre permet également d'estimer le degré d'impureté radionucléidique (7,13).

La solution échantillon du ^{18}F[FDG] était diluée deux fois, puis 5 µL de cette dilution était transférée dans un spectromètre gamma qui a enregistré le spectre correspondant.

Le spectre gamma doit présenter un pic majeur à 511 keV et un pic somme à 1022 keV selon la géométrie et la sensibilité du détecteur, avec au moins 99 % des émissions gamma correspondant à 18F (7).

- **L'identité et la pureté radiochimique**

L'identité radiochimique peut être définie comme la structure moléculaire du composé qui contient le radionucléide émetteur de positrons(13).

La pureté radiochimique repose sur la recherche d'éventuelles impuretés radiomarquées qui incluent des composés tels que l'ion fluorure 18F-, des produits intermédiaires radiomarqués, et des sous-produits générés pendant la synthèse, tels que le 18F-2-fluoro-2-désoxy-D-mannose^{18}F[FDM] ainsi que des dérivés partiellement ou entièrement acétylés du ^{18}F[FDG] (7).

- L'identité radiochimique: Elle est déterminée par CCM (15).

le protocole est le suivant :

- Un mélange acétonitrile/eau en phase mobile était ajouté à la chambre CCM à l'aide d'une seringue de 5mL, jusqu'à saturation de la chambre transparente en phase mobile.
- Tout d'abord, sur une plaque CCM en gel de silice (10cm * 2cm),1µL d'échantillon d'essai était appliqué à l'aide d'une micropipette à côté d'un échantillon standard de ^{18}F[FDG].
- Les tâches étaient séchées à l'air libre.
-Après l'insertion de la plaque CCM dans la chambre, où le niveau du solvant doit être positionné en dessous de l'emplacement de l'essai, la frontière du solvant a migré vers le haut de la plaque CCM.
-Ensuite, elle était retirée et la frontière du solvant était marquée.
- Enfin, le rapport frontal était calculé de la manière suivante :

$$RF = \frac{L1}{L2}$$

L1 : la distance parcourue par l'échantillon ;
L2 : la distance parcourue par la phase mobile.

La radioactivité due au ^{18}F[FDG] doit représenter 90% de la radioactivité totale de l'échantillon, obtenue par un radiochromatogramme (CCMR) .

Le facteur de rétention (Rf) de l'échantillon doit correspondre à celui du ^{18}F[FDG] non radioactif (Rf ~ 0,4) (10).

- Pureté radiochimique: Elle est déterminée par CLHP couplée à un détecteur FID.

Dans un CLHP couplé avec un détecteur de FID, 1 ml la solution d'essai et un même volume de la solution de référence (c) étaient injectées séparément à l'aide d'une seringue. En utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution de référence (c), les pics relatifs au FDG et au FDM étaient identifiés par CLHP.

La pureté radiochimique doit représenter au moins 95 % de la radioactivité totale de l'échantillon (10,16).

- **La pureté chimique**

L'acétonitrile, l'éthanol et l'aminopolyéther, sont utilisés dans la production des médicaments, notamment pour la synthèse et la préparation du ^{18}F[FDG]. Cependant, il est possible que des traces de ces substances subsistent. Lors de la synthèse, d'autres sous-produits peuvent être générés tels que le ^{18}F[FDG] froid (non radioactif), le FDM et le glucose (17).

La pureté chimique est analysée à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse (CPG), CLHP, CCM et le spot test (16).

-Aminopolyéther (Kryptofix)

Il s'agit d'un catalyseur de transfert de phase utilisé dans la synthèse du ^{18}F[FDG]. Il représente l'impureté B selon la Pharmacopée Européenne, identifiée par spot test (10,18).

Le spot test est une méthode colorimétrique, qualitative, rapide et simple, qui utilise des spots colorés pour détecter l'absence d'impuretés notamment le kryptofix dans la préparation du ^{18}F[FDG] (2).

- Sur une plaque CCM en gel de silice, 5µL de la solution de référence (0,22mg/mL) et un même volume de l'échantillon étaient déposés, puis séchés à l'air libre.
- La plaque était ensuite immergée dans un récipient contenant un révélateur (l'iode).
- Le test est considéré comme positif si le spot de l'échantillon est plus sombre que celui de la référence.

La concentration du Kryptofix 2.2.2 doit être inférieure ou égale à 0,22mg/mL (10,19).

- Les solvants résiduels

Les radiopharmaceutiques pour la TEP, notamment le ^{18}F[FDG], présentent des niveaux réduits de solvants résiduels tels que l'acétonitrile (classe 2) et l'éthanol (classe 3) dans la solution finale, conformément aux directives de l' ICH (5).

Pour leur identification et quantification, l'utilisation d'une chromatographie en phase gazeuse (CPG) est préconisée (2,13).

La chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Un instrument CPG devrait être équipé d'un détecteur à ionisation de flamme FID et d'une colonne appropriée (colonne remplie ou colonne capillaire) aussi d'un intégrateur pour traiter et analyser les signaux provenant du détecteur chromatographique et d'un logiciel permettant d'identifier et de quantifier les solvants résiduels mentionnés (20).

-Tout d'abord, l'appareil était calibré afin d'obtenir une ligne de base stable.

-Les viales du CPG étaient remplis avec des solutions de référence et de l'échantillon. Par la suite, 1µL de l'échantillon était injecté et transporté dans une colonne par le gaz d'héli

-À la fin du processus de séparation, composés étaient détectés par un détecteur FID.

-Un chromatogramme était généré, montrant les pics correspondants aux différents composés présents dans l'échantillon, fournissant ainsi des informations sur leur présence et leur quantité.

La concentration de l'éthanol doit présenter une valeur inférieure à 0,5 g/100 mL (9,10).

La concentration de l'acétonitrile doit être inférieure à 0,04 g /100 mL (9,10).

✓ Les paramètres biologiques

- **Les endotoxines bactériennes**

Les endotoxines bactériennes (pyrogènes) sont des polysaccharides provenant des membranes de Gram négatif de bactéries, qui sont solubles dans l'eau, stables à la chaleur et filtrables, ce test est utilisé pour quantifier les endotoxines, il repose sur la réaction de coagulation sanguine qui se produit lorsque les endotoxines bactériennes activent le composant sanguin dérivé de lysat d'amoebocytes de limulus (21).

-Les puits de cartouches étaient remplis de 25 µLde solution diluée et incubés à 37 °C pendant 30 minutes, puis la détection et la quantification étaient effectuées automatiquement par l'appareil. La valeur mesurée doit être inférieure à 175 EU/mL (9,10).

- **La stérilité**

Le contrôle de la stérilité de la préparation du ^{18}F[FDG] peut être effectué après la libération du lot en vue de son utilisation clinique afin de garantir l'innocuité lors de l'injection. Les résultats des tests étant rétrospectifs servent également à surveiller le processus de fabrication (7).

-L'ensemencement d'un échantillon du ^{18}F[FDG] de la préparation sur les deux milieux liquides et incubation d'un volume d'échantillon dans un milieu de culture approprié ; BHIB et BGT suivi d'une incubation 35 °C et 37°C respectivement pendant 14 jours.

-Un examen macroscopique était réalisé pendant la période de l'incubation à des intervalles réguliers.

La préparation du ^{18}F[FDG] ne doit contenir aucune croissance microbienne (10).

✓ Evaluation de la stabilité à température élevée (35 - 45 °C)

En raison des limitations techniques, une étude de stabilité à température élevée n'a pas pu être réalisée. Par conséquent une revue de la littérature sur la stabilité à température élevée a été menée pour fournir des informations supplémentaires, ces études étaient effectuées dans des conditions similaires à celles de l'étude de stabilité à température ambiante .

Dantas (2013) ; Cette étude a évalué l'impact de la concentration d'éthanol (0,1-0,4 %) sur la stabilité du ^{18}F[FDG] en stockage pendant 16 heures à différentes températures (5, 25 et 40°C). Les échantillons de ^{18}F[FDG] ont été analysés toutes les deux heures pour évaluer leur pureté radionucléidique, pH, identité et pureté radiochimique et chimique. L'analyse de la pureté radiochimique a été effectuée par CLHP, utilisant une solution de NaOH 0,1M comme phase mobile. Pour la chromatographie en phase gazeuse CPG, une colonne capillaire en silice a été utilisée avec de l'hélium comme gaz vecteur (3).

Rahmani (2017) ; L'étude visait à évaluer la stabilité physico-chimique et microbiologique du ^{18}F[FDG], entreposée à différentes températures (18 - 23 °C et 35 - 40 °C) , conformément aux méthodes et aux critères de la Pharmacopée européenne 7e édition. Les paramètres contrôlés incluant ainsi l'apparence visuelle, la radioactivité était mesurée avec un calibrateur de dose , le pH à l'aide de papier pH, l'identité et la pureté radionucléidiques étaient évaluées par spectrométrie gamma et détermination de la demi-vie, la pureté et l'identité radiochimiques par CCM et CLHP, la pureté chimique incluant les solvants résiduels déterminée par CPG , la quantification des endotoxines bactériennes par une méthode chromogénique utilisant le système PTS® (Endosafe), et le contrôle de la stérilité par incubation avec différents milieux de croissance (14,22).

Jes G. Holler (2022) ; L'étude visait à formuler des recommandations pour la durée de conservation du ^{18}F[FDG], en se basant sur des études de stabilité menées dans deux centres TEP à température ambiante et des données de la littérature. Le ^{18}F[FDG] a été testé à 0, 3, 6, 9 et 12 heures, respectant tous les critères d'acceptation. Aux points intermédiaires, un contrôle réduit incluait des tests CLHP, pH, solvants résiduels, stérilité et apparence visuelle, tandis que certains tests jugés redondants (demi-vie, kryptofix, endotoxines) ont été exclus.

La recherche de la littérature a inclus des articles pertinents sur l'activité, la teneur en éthanol, la température de l'étude de stabilité, et les critères d'acceptation et résultats (23,24).

Tableau 2 : Les principales études bibliographiques sur la stabilité du ^{18}F[FDG] à température élevée et leurs références.

Etude	Année	Titre
Dantas	**2013**	Radiolysis of 2-[18F]fuoro-2-deoxy-D-glucose ^{18}F[FDG] and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage.
Rahmani	**2017**	Synthesis, quality control and stability studies of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose^{18}F[FDG] at diferent conditions of temperature by physicochemical and microbiological assays
Jes G. Holler	**2022**	Stability evaluation of^{18}F[FDG] : literature study, stability studiefrom two diferent PET centres and future recommendations.

Résultats

Les résultats des évaluations de stabilité du ^{18}F]FDG à température ambiante ont été présentés sous forme de tableaux (3-5) et de graphiques (figures 1-20). De plus, les recherches de la littérature sur la stabilité à température élevée ont été étudiées à travers des figures (21- 23).

✓ A température ambiante (15 - 25°C)

➢ Premier lot : 704 à 22,5°C

Les résultats du lot 704 obtenus à des intervalles réguliers sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Résultats des paramètres de stabilité du ^{18}F[FDG] du lot 704 .

Paramètres		Résultats				
		0h	**3h**	**6h**	**9h**	**12h**
Apparence visuelle		Limpide, incolore, exempte de particules.				
Demi-vie (min)		110,50	110,01	108,35	110,61	112,34
Identité radionucléidique (kev)		505,70	507,80	507,80	507,80	507,80
Pureté radionucléidique (%)		100	100	100	100	100
Identité radiochimique	**RF**	0,60	0,57	0,62	0,51	0,40
	CCMR (%)	99,62	99,13	98,93	96,80	95,90
Pureté radiochimique	**CLHP (%)**	100	100	100	100	100
PH		5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Pureté chimique	**Kryptofix (≤2,2mg/mL)**	≤ 2,2	_	_	_	≤ 2,2
	Ethanol (g/100mL)	0,064	_	_	_	0,072
	Acétonitrile (g/100mL)	< 0,04	_	_	_	< 0,04
Endotoxines bactériennes(EU/V(mL))		< 2,5	_	_	_	< 2,5
Stérilité		Stérile	_	_	_	_

- Les résultats du spectre gamma de l'échantillon ^{18}F[FDG] issu du lot 704 obtenus à T0 (A) et 12 heure plus tard (B) sont représentés dans la figure 1.

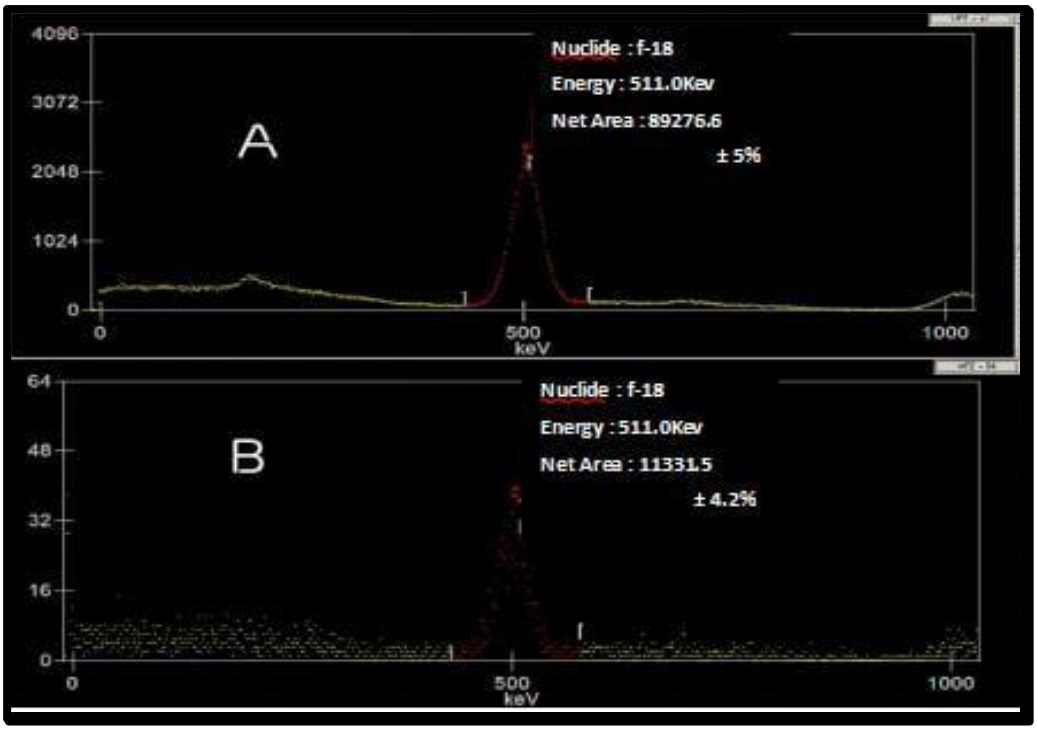


Figure 1: spectre gamma du ^{18}F[FDG] du lot 704.

- Les figure (2 - 4) représentent respectivement les radiochromatogrammes CCM, les chromatogrammes CLHP, et les chromatogrammes CPG de l'échantillon ^{18}F[FDG] du lot 704 obtenus à T0 (A) et 12heures plus tard (B).

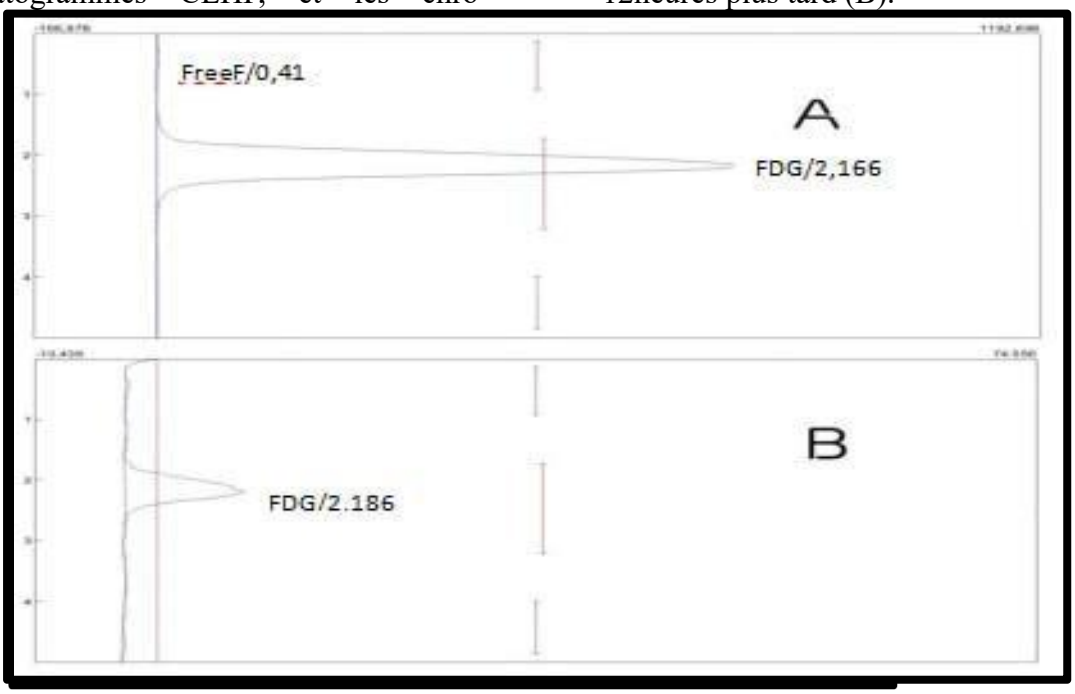


Figure 2: Radiochromatogrammes CCM du ^{18}F[FDG] du lot 704.

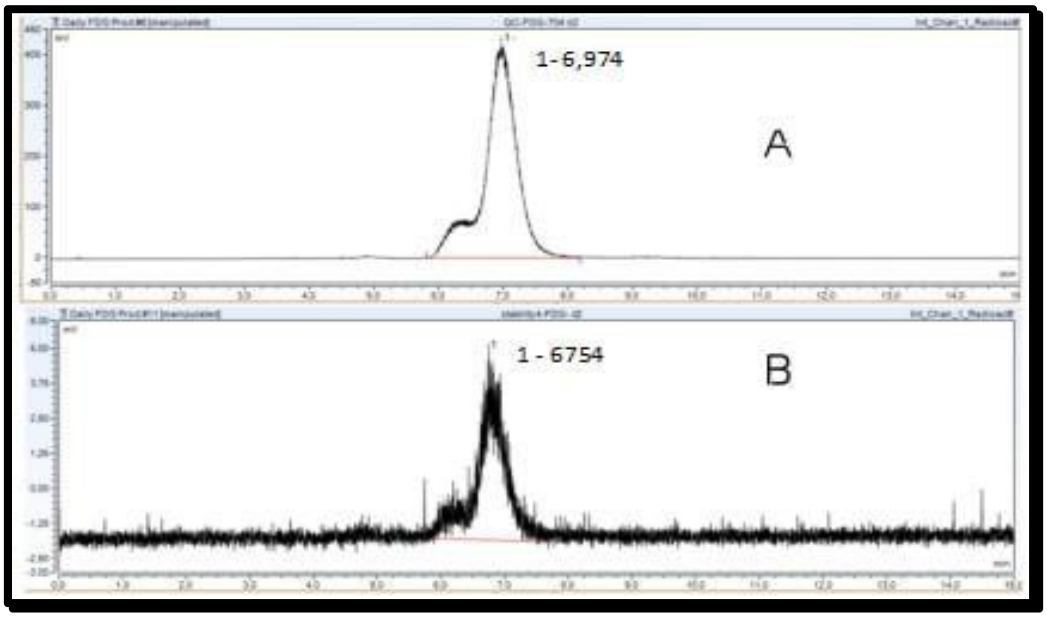


Figure 3: Chromatogrammes CLHP du ^{18}F[FDG] du lot 704.

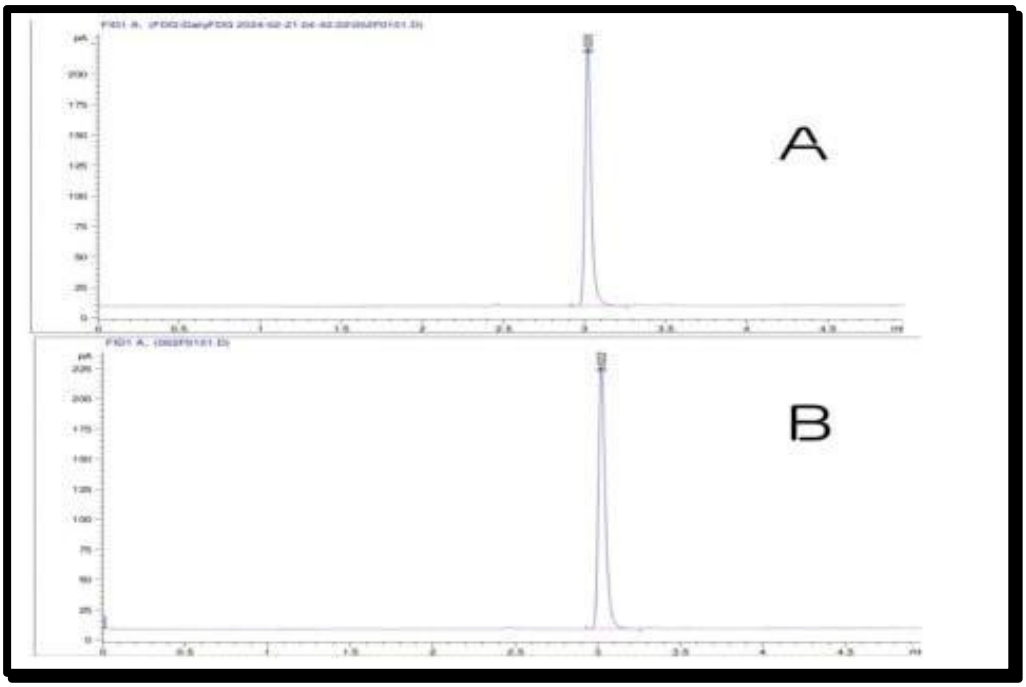


Figure 4: Chromatogrammes CPG du ^{18}F[FDG] du lot 704 .

- Les figure (5-6) montrent les rapports des résultats des endotoxines bactériennes et de stérilité du lot 704 à température ambiante.

```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 21/02/24 04:29
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ......................... KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits: >767 242 >767 262
Limite d'endotoxine: ......... 175 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ......................... 1:50
Lot échantillon: ................... 704
Nom de l'échantillon:  18-FDG.stability1
CV temps Echantillon: ..... 0.0% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 0.943 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 5.6% Réussir
% de Recouvrement: ........ 122% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
.............................
Conc. Endotoxine: .........  <2.50 EU/mL
$535e81b20e7edc7ef8302f40da
```

A

```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 21/02/24 17:10
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ......................... KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits: >767 238 >767 250
Limite d'endotoxine: ......... 175 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ......................... 1:50
Lot échantillon: ................... 704
Nom de l'échantillon:  18-FDG.stability4
CV temps Echantillon: ..... 0.0% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 1.03 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 3.5% Réussir
% de Recouvrement: ........ 134% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
.............................
Conc. Endotoxine: .........  <2.50 EU/mL
$4096fa53c9903e5b262cad2122
```

B

Figure 5: Endotoxines bactériennes du ^{18}F[FDG] du lot 704 à T0 (A) et 12 heures plus tard (B) à température ambiante

2-[18F]fluoro-2-désoxy-D-glucose, Numéro de Lot : n°704

Test de Stérilité
Fiche Produit final

Incubation: + = Croissance Positive = Pas de croissance.

Échantillon	Media	Jours 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Neg. Control	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neg. Control	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BOUILLON CŒUR FER CERVEAU (BHIB)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

BOUILLON GLUCOSE TAMPONNEE (BGT)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon: ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Figure 6 : La stérilité du ^{18}F[FDG] du lot 704 contrôlée à T0 obtenue après 14 jours d'incubation.

➢ Deuxième lot : 706 à 21,5°C

Les résultats du lot 706 obtenus à des intervalles réguliers et à température ambiante sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats des paramètres de stabilité du ^{18}F[FDG] du lot 706 .

Paramètres		Résultats				
		0h	3h	6h	9h	12h
Apparence visuelle		Limpide, incolore, exempte de particules.				
Demi-vie (min)		110,00	109,91	109,78	105,76	103
Identité radionucléidique (kev)		507,8	507,8	507,8	507,8	507,8
Pureté radionucléidique (%)		100	100	100	100	100
Identité radiochmique	Rf	0,55	0,64	0,64	0,58	0,65
	CCMR (%)	99.64	98.33	98.45	100	100
Pureté radiochimique	CLHP (%)	100	100	100	100	100
PH		5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Pureté chimique	Kryptofix (≤ 2,2mg/mL)	≤ 2,2	–	–	–	≤ 2,2
	Ethanol (g/100mL)	0.026	–	–	–	0,083
	Acétonitrile (g/100mL)	< 0,04	–	–	–	< 0,04
Endotoxines bactériennes (EU/V(mL))		< 3,15	–	–	–	< 2,50
Stérilité		Stérile	–	–	–	–

- Les résultats du spectre gamma de l'échantillon ^{18}F[FDG] issu du lot 706 obtenus à T0 (A) et 12 heure plus tard (B) sont représentés dans la figure 7 .

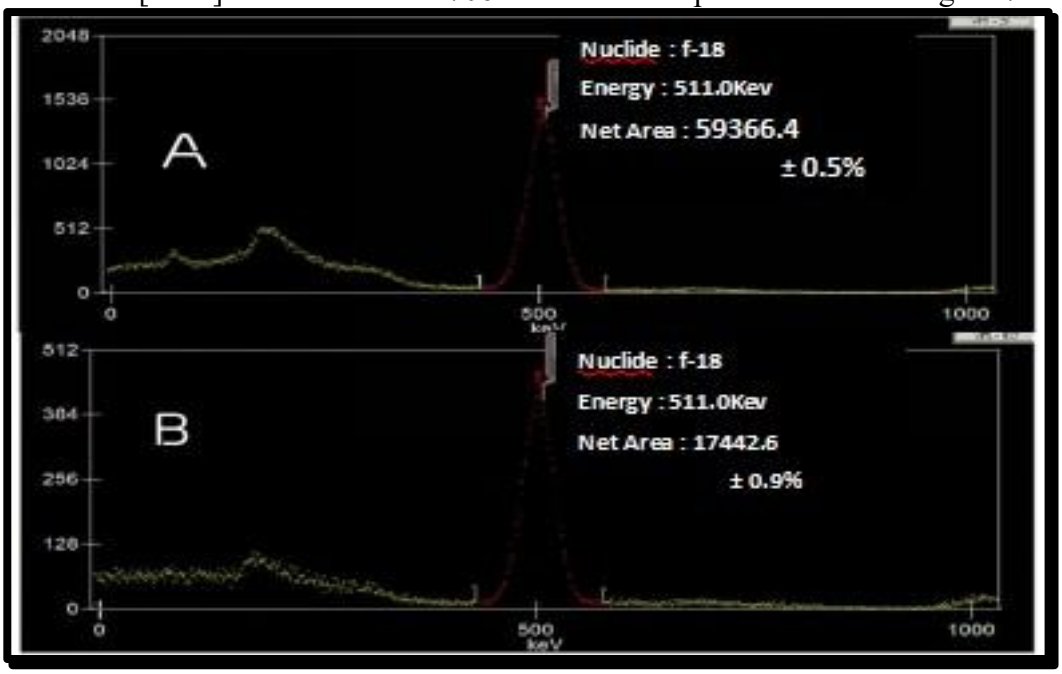


Figure 7 :spectre gamma du ^{18}F[FDG] du lot 706 .

- Les figure (8-10) représentent respectivement les radiochromatogrammes CCM,les chromatogrammes CLHP et les chromatogrammes CPG de l'échantillon ^{18}F[FDG] du lot 706 obtenus à T0 (A) et 12heures plus tard (B).

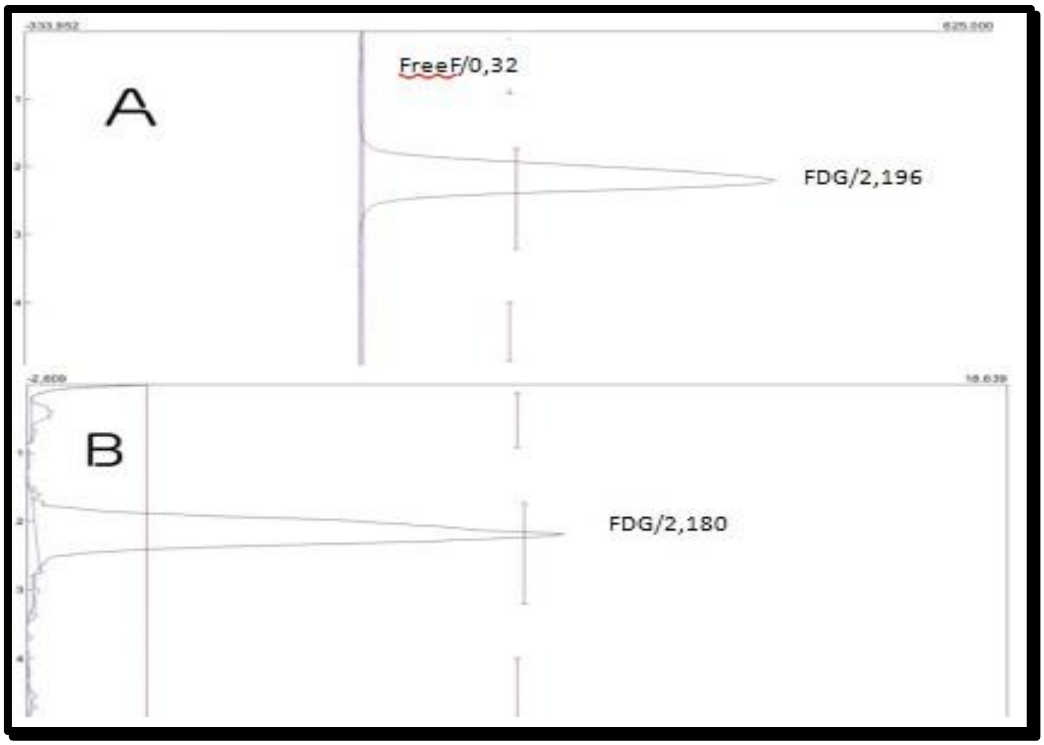


Figure 8: Radiochromatogrammes CCM du ^{18}F[FDG] du lot 706 .

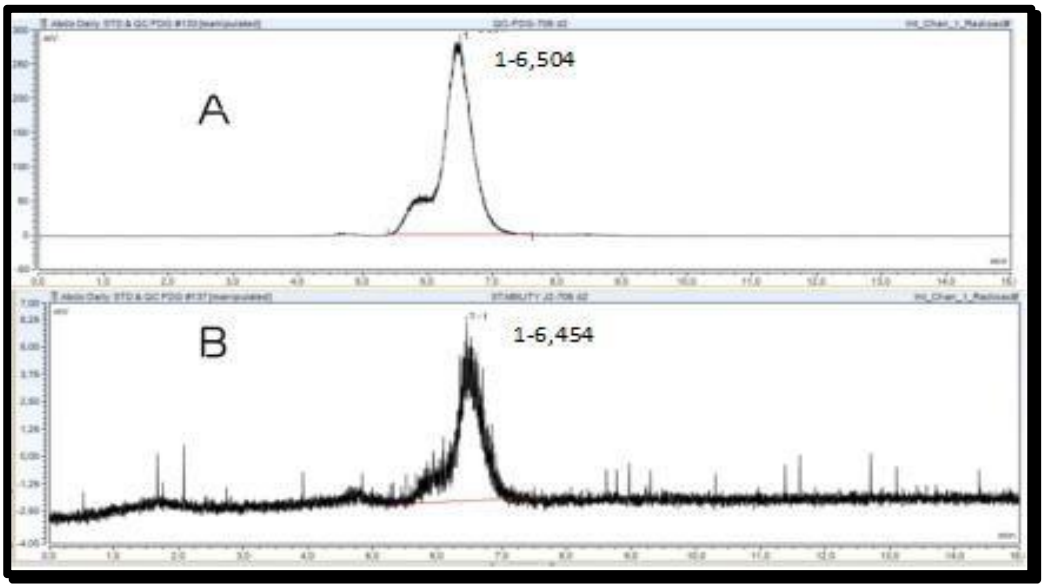


Figure 9 : Chromatogrammes CLHP du ^{18}F[FDG] du lot 706.

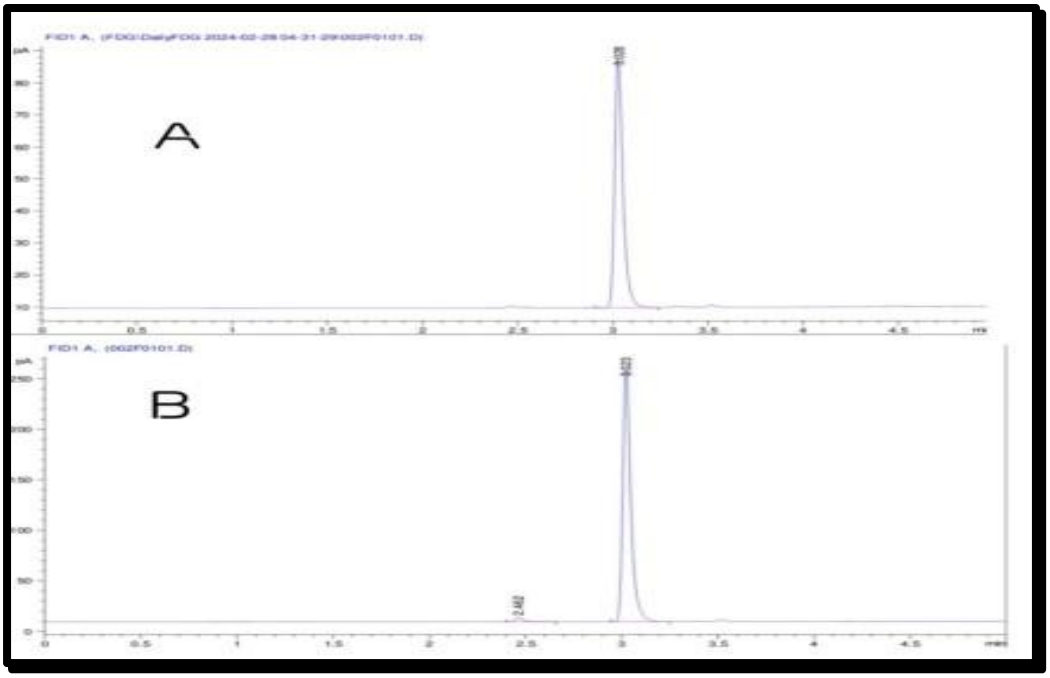
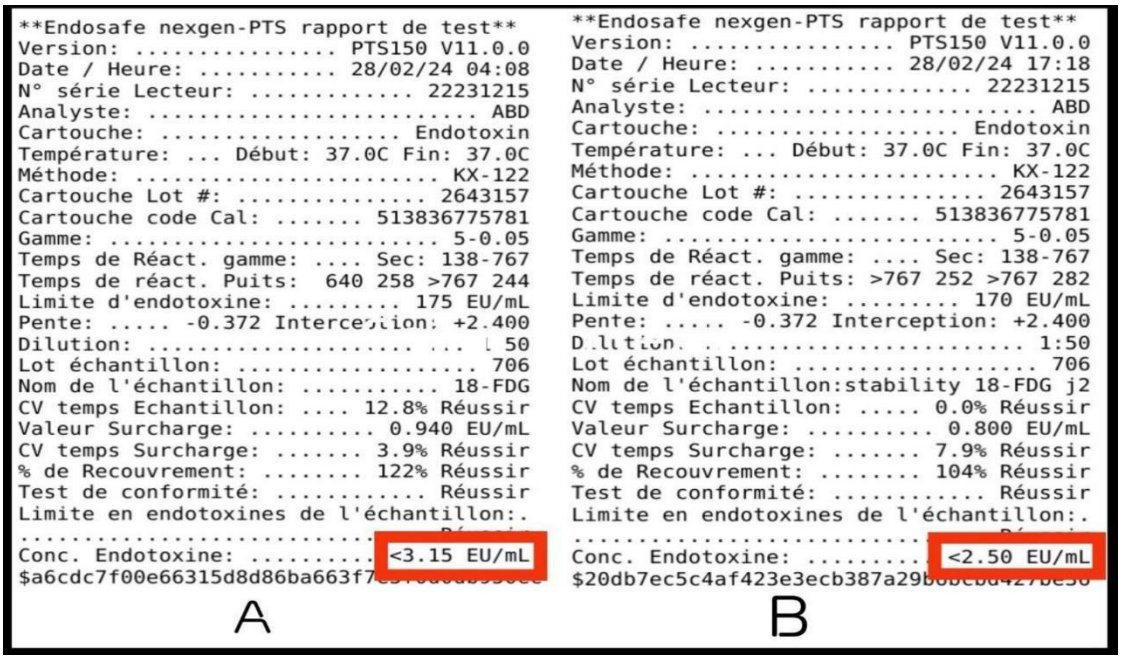


Figure 10 : Chromatogrammes CPG du[18]F[FDG] du lot 706.

- Les figure (11-12) montrent les rapports des résultats des endotoxines bactériennes et de stérilité du lot 706 à température ambiante.



```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 28/02/24 04:08
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ........................ KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits:  640 258 >767 244
Limite d'endotoxine: ......... 175 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ..................... ... 1:50
Lot échantillon: ................... 706
Nom de l'échantillon: ........... 18-FDG
CV temps Echantillon: .... 12.8% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 0.940 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 3.9% Réussir
% de Recouvrement: ........ 122% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
..............................
Conc. Endotoxine: ..........  <3.15 EU/mL
$a6cdc7f00e66315d8d86ba663f7
```

A

```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 28/02/24 17:18
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ........................ KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits: >767 252 >767 282
Limite d'endotoxine: ......... 170 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ..................... 1:50
Lot échantillon: ................... 706
Nom de l'échantillon:stability 18-FDG j2
CV temps Echantillon: ..... 0.0% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 0.800 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 7.9% Réussir
% de Recouvrement: ........ 104% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
..............................
Conc. Endotoxine: ..........  <2.50 EU/mL
$20db7ec5c4af423e3ecb387a29
```

B

Figure 11: Endotoxines bactériennes du [18]F[FDG] du lot 706 à T0 (A) et 12 heures plus tard (B) à température ambiante.

2-[18F]fluoro-2-désoxy-D-glucose, Numéro de Lot : n°706

Test de Stérilité
Fiche Produit final

Incubation: + = Croissance Positive = Pas de croissance.

Échantillon	Media	Jours 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Neg. Control	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neg. Control	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BOUILLON CŒUR FER CERVEAU (BHIB)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

BOUILLON GLUCOSE TAMPONNEE (BGT)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon: ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Figure 12 : La stérilité du ^{18}F[FDG] du lot 706 contrôlée à T0 obtenue après 14 jours d'incubation.

➢ Troisième lot : 711 à 21°C

Les résultats du lot 711 obtenus à des intervalles réguliers et à température ambiante sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Résultats des paramètres de stabilité du ^{18}F[FDG]du lot 711 .

Paramètres		Résultats				
		0h	3h	6h	9h	12h
Apparence visuelle		Limpide, incolore, exempte de particules.				
Demi-vie (min)		109,84	109,80	107,83	110,50	106,76
Identité radionucléidique (kev)		507,80	507,80	507,80	507,80	507,80
Pureté radionucléidique (%)		100	100	100	100	100
Identité radiochimique	**Rf**	0,42	0,56	0,57	0,58	0,40
	CCMR (%)	99.67	98.85	98.27	100	100
Pureté radiochimique	**CLHP (%)**	100	100	100	100	100
PH		5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Pureté chimique	**Kryptofix (≤2,2mg/mL)**	≤ 2,2	_	_	_	≤ 2,2
	Ethanol (g/100mL)	0,039	_	_	_	0,036
	Acétonitrile (g/100mL)	< 0,04	_	_	_	< 0,04
Endotoxines bactériennes (EU/V(mL))		< 2,5	_	_	_	< 9,31
Stérilité		Stérile	_	_	_	_

- Les résultats du spectre gamma de l'échantillon ^{18}F[FDG] issu du lot 711 obtenus à T0 (A) et 12 heure plus tard (B) sont représentés dans la figure 13.

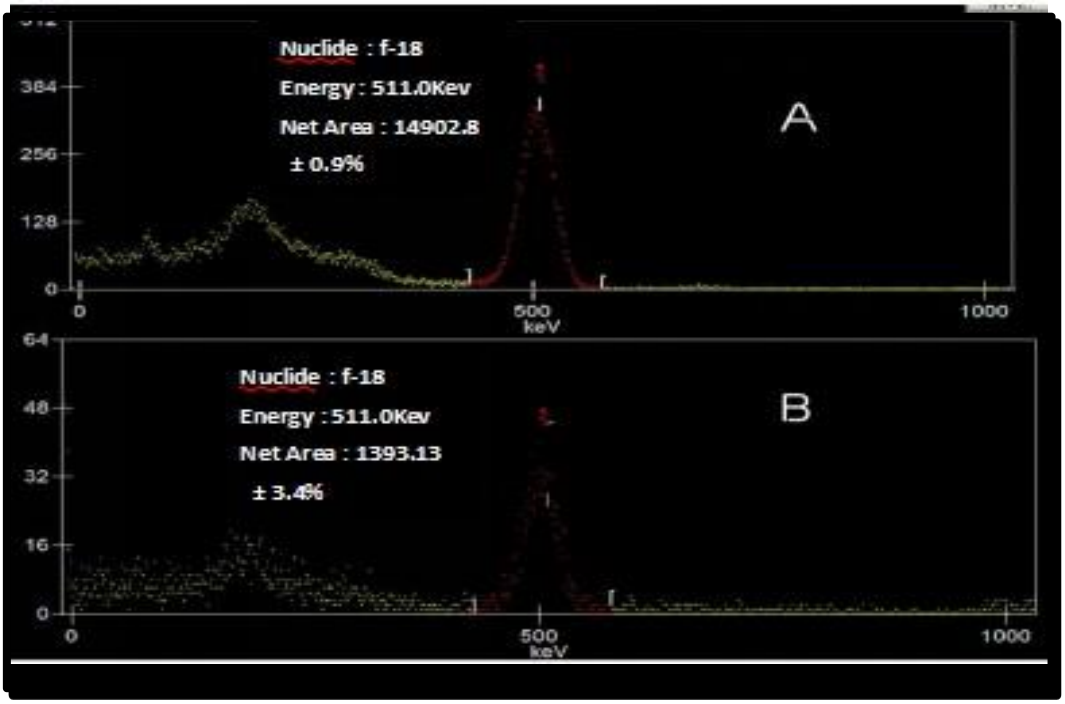


Figure 13: spectre gamma du ^{18}F[FDG] du lot 711 .

- Les figure (14-16) représentent respectivement les radiochromatogrammes CCM, les chromatogrammes CLHP et les chromatogrammes CPG de l'échantillon ^{18}F[FDG] du lot 711 obtenus à T0 (A) et 12heures plus tard (B).

Figure 14: Radiochromatogrammes CCM du ^{18}F[FDG] du lot 711.

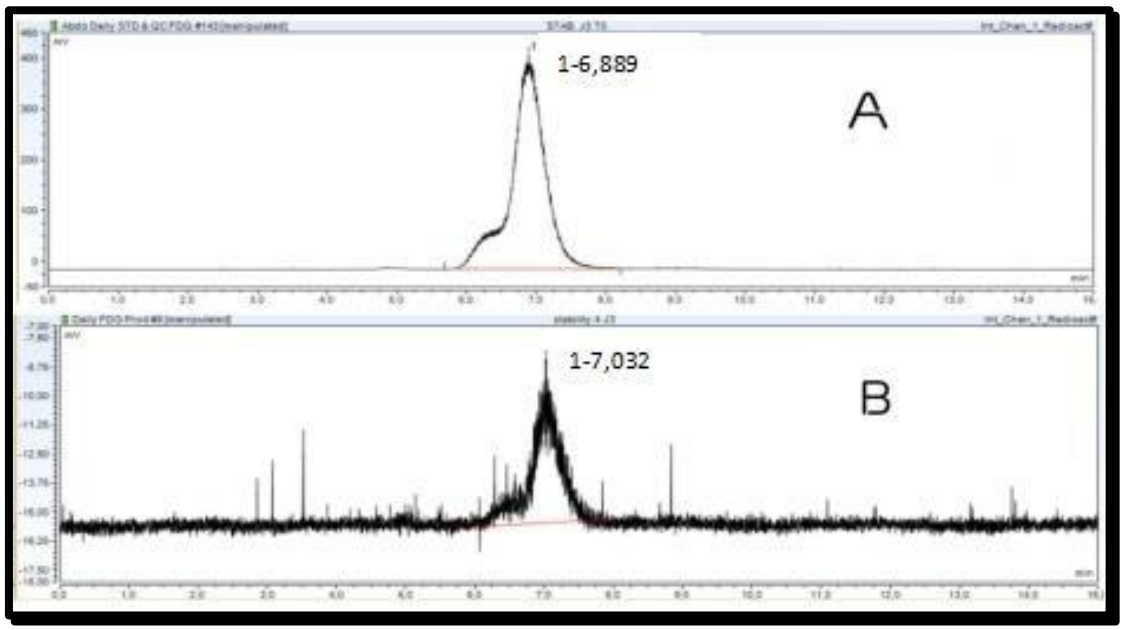


Figure 15: Chromatogrammes CLHP du ^{18}F[FDG] du lot 711 .

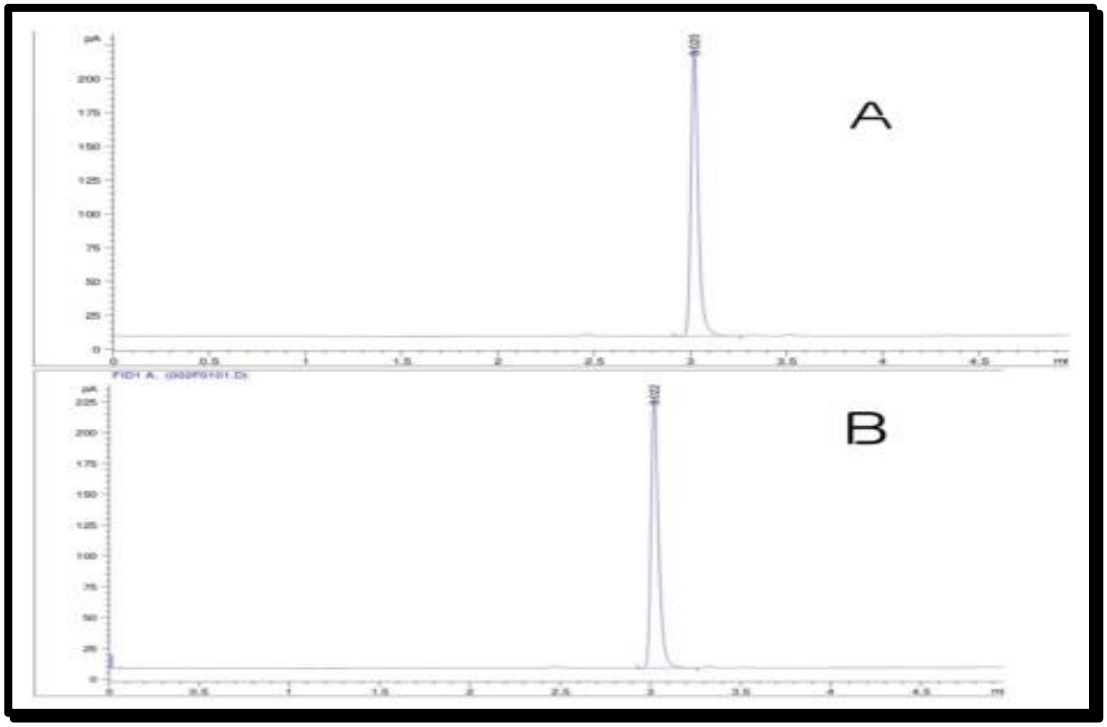


Figure 16 : Chromatogrammes CPG du ^{18}F[FDG] du lot 711.

- Les figure (17-18) montrent les rapports de résultats des endotoxines bactériennes et de stérilité du lot 711 à température ambiante.

```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 13/03/24 04:14
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ........................ KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits: >767 260 >767 274
Limite d'endotoxine: ......... 175 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ......................... 1:50
Lot échantillon: ................... 711
Nom de l'échantillon: ........... 18-FDG
CV temps Echantillon: ..... 0.0% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 0.800 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 3.7% Réussir
% de Recouvrement: ........ 104% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
.............................
Conc. Endotoxine: ........... <2.50 EU/mL
$21de7e5a25b7ebf42eca0983f52
```

A

```
**Endosafe nexgen-PTS rapport de test**
Version: ................ PTS150 V11.0.0
Date / Heure: ........... 13/03/24 17:10
N° série Lecteur: ............ 22231215
Analyste: ........................... ABD
Cartouche: ................... Endotoxin
Température: ... Début: 37.0C Fin: 37.0C
Méthode: ........................ KX-122
Cartouche Lot #: ............... 2643157
Cartouche code Cal: ....... 513836775781
Gamme: ........................... 5-0.05
Temps de Réact. gamme: .... Sec: 138-767
Temps de réact. Puits: . 478 260 462 254
Limite d'endotoxine: ......... 175 EU/mL
Pente: ..... -0.372 Interception: +2.400
Dilution: ......................... 1:50
Lot échantillon: ................... 711
Nom de l'échantillon: 18-FDG_stab. j3.T4
CV temps Echantillon: ..... 2.4% Réussir
Valeur Surcharge: ........... 0.755 EU/mL
CV temps Surcharge: ....... 1.7% Réussir
% de Recouvrement: ......... 98% Réussir
Test de conformité: ............ Réussir
Limite en endotoxines de l'échantillon:.
.............................
Conc. Endotoxine: ........... 9.31 EU/mL
$9d01faea1332c11571502a518543
```

B

Figure 17 : Endotoxines bactériennes du ^{18}F[FDG] du lot 711 à T0 (A) et 12 heures plus tard (B) à température ambiante.

2-[18F]fluoro-2-désoxy-D-glucose, Numéro de Lot : n°711
Test de Stérilité
Fiche Produit final

Incubation: + = Croissance Positive = Pas de croissance.

Échantillon	Media	Jours 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Neg. Control	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BHIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neg. Control	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Product Sample	BGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BOUILLON CŒUR FER CERVEAU (BHIB)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

BOUILLON GLUCOSE TAMPONNEE (BGT)

Contrôle Négatif : ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Échantillon: ITN # NEGATIF Date d'Expiration : _____

Figure 18 : La stérilité du ^{18}F[FDG] du lot 711 contrôlée à T0 obtenue après 14 jours d'incubation.

- Les figures (19,20) résument la variation de la demi vie et de l'identité radiochimique d'échantillons du ^{18}F[FDG] des lots (704,706,711) jusqu'à 12 heures aprés la synthèse .

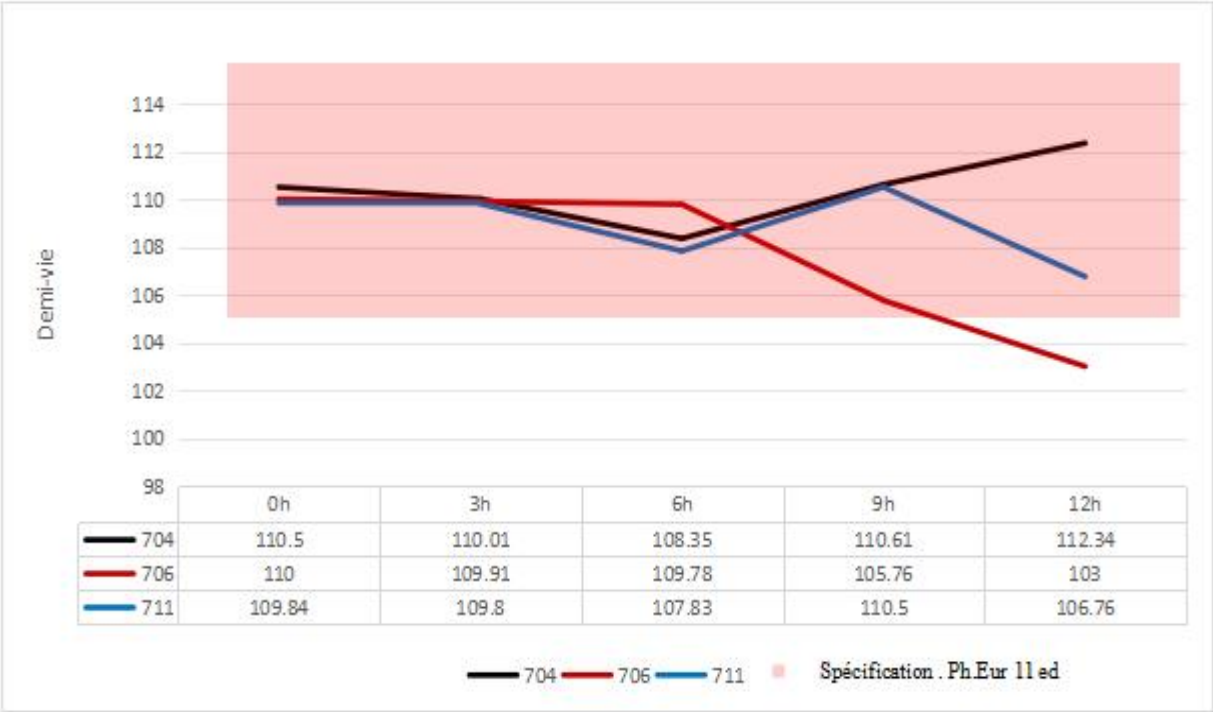


Figure 19: Variation des demi-vies des trois lots sur différents intervalles temporels.

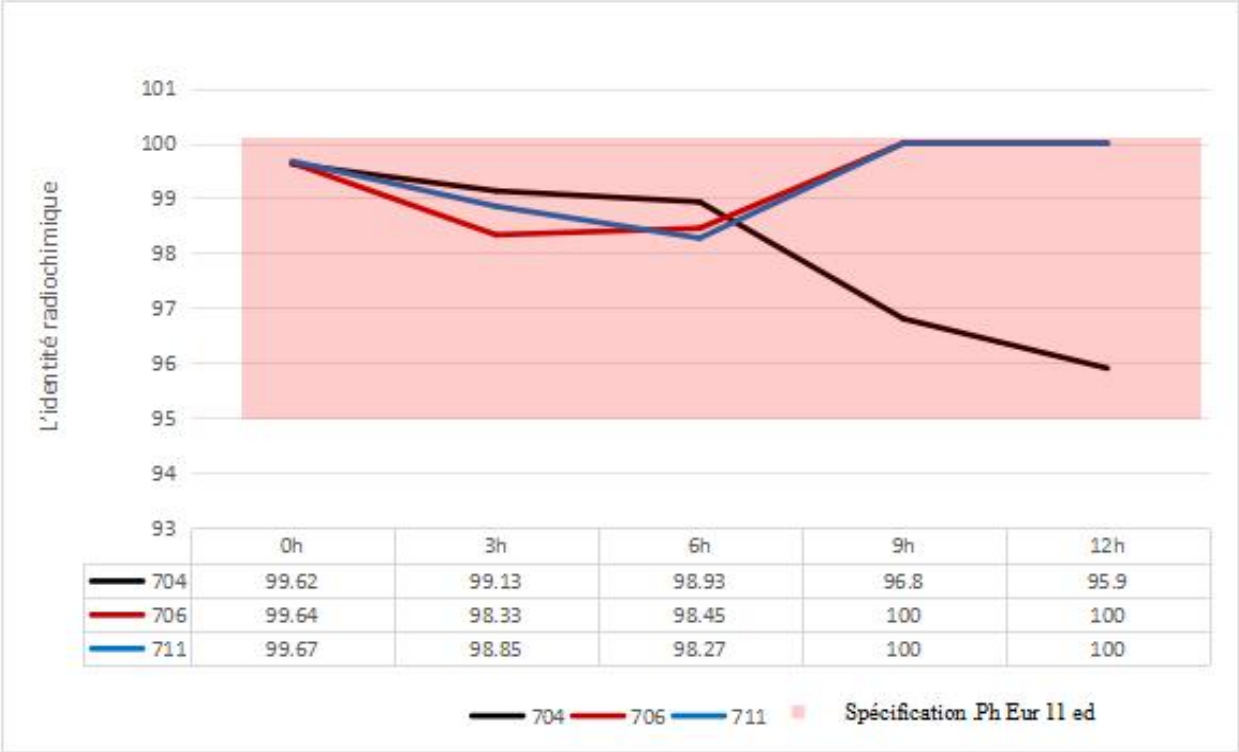


Figure 20: L'identité radiochimique des trois lots sur différents intervalles temporels.

✓ A température élevée (35 - 45 °C)

Les résultats des études à des températures élevées sont résumés comme suit :

Dantas (2013) ; Les concentrations d'activité de 18F, ^{18}F[FDM], ^{18}F[FDG] des échantillons de^{18}F[FDG] a été évalué à différentes concentrations d'éthanol à 5°C , 25°Cet 40°C.Les résultats sont présentés dans la figure 21.

TEMP.	SAMPLES	Ethanol concentration (%wt/vol)	Radioactive concentration at EOS (mCi/mL)	Contents at EOS (%)			Contents at 8 hours (%)			Contents at 16 hours (%)		
				FDG-^{18}F	FDM-^{18}F	^{18}F	FDG-^{18}F	FDM-^{18}F	^{18}F	FDG-^{18}F	FDM-^{18}F	^{18}F
5°C	L4	0.10	20	99.47	0.42	0.11	99.54	0.34	0.12	99.54	0.32	0.14
	L5	0.40	20	99.05	0.31	0.65	98867,00	0.31	0.82	98.56	0,00	1.44
	L6, L7, L8	0.25	75	99.05±0.11	0.46±0.13	0.49±0.23	98.49±0.35	0.47±0.13	1.04±0.38	98.56±0.37	0.50±0.16	0.95±0.44
	L9	0.10	130	99.41	0.31	0.28	98.39	0.35	1.26	98.42	0.35	1.23
	L10	0.40	130	99.37	0.43	0.21	98.72	0.52	0.76	98.8	0.52	0.68
25°C	L4	0.10	20	99.47	0.42	0.11	99.4	0.39	0.21	99.68	0.24	0.08
	L5	0.40	20	99.05	0.31	0.65	98.88	0.36	0.76	100,00	0,00	0,00
	L6, L7, L8	0.25	75	99.05±0.11	0.46±0.13	0.49±0.23	98.49±0.34	0.49±0.15	1.02±0.39	98.46±0.40	0.48±0.14	1.05±0.40
	L9	0.10	130	99.41	0.31	0.28	98.29	0.34	1.38	98.24	0.43	1.33
	L10	0.40	130	99.37	0.43	0.21	98.56	0.51	0.93	98.61	0.59	0.8
40°C	L4	0.10	20	99.47	0.42	0.11	99.5	0.4	0.11	99.62	0.34	0,04
	L5	0.40	20	99.05	0.31	0.65	99.1	0.19	0.71	99,00	0.33	0.67
	L6, L7, L8	0.25	75	99.05±0.11	0.46±0.13	0.49±0.23	98.40±0.33	0.52±0.17	1.08±0.34	98.26±0.37	0.70±0.15	1.04±0.42
	L9	0.10	130	99.41	0.31	0.28	98.05	0.38	1.57	97.86	0.52	1.62
	L10	0.40	130	99.37	0.43	0.21	98.77	0.52	0.72	98.47	0.75	0.78

Abbreviation: Temp. = temperature; EOS= end of synthesis.

Figure 21: La concentration de l'éthanol et de l'activité du ^{18}F[FDG].

Rahmani et al. (2017) ; Les mêmes paramètres physico-chimiques et microbiologiques spécifiques du ^{18}F[FDG] ont été évalués à température ambiante et à température élevées (35-40 °C),

les résultats des tests physico-chimiques et microbiologiques sont présentés dans la figure 22.

Parameters	Results					
	0h	2h	4h	6h	8h	10h
Half-life(min)	109.3	108.5	109.2	109.5	109.9	109.6
Radionuclidic identity(keV)	513 ± 1	511 ± 1	510 ± 1	511 ± 1	514 ± 1	512 ± 1
Radiochemical identity (R_f)	0.48	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49
Radiochemical purity	98	98	99	98	96	98
pH	5.5±0.5	-	-	-	-	5.5±0.5
Chemical purity	Kryptofix: ≤ 2.2 mg/3mL Ethanol: 0.0034 mg/3mL Acetonitrile: 0.0021 mg/3mL	-	-	-	-	Kryptofix: ≤ 2.2 mg/3mL Ethanol: 0.012 mg/3mL Acetonitrile: 0.0017 mg/3mL
Bacterial endotoxins	<1 EU/V(mL)	-	-	-	-	<1 EU/V(mL)
Sterility	Sterile	-	-	-	-	Sterile

Figure 22: les résultats des tests physico-chimiques et microbiologiques à (35 - 40 °C).

Jes G. Holler (2022) ; Le ^{18}F[FDG] produit dans les deux centres TEP différents a été testé pour sa stabilité, comme décrit précédemment aux points temporels suivants : 0, 3, 6, 9 et 12 heures.

Les paramètres physico-chimiques et microbiologiques ont été évalués.La recherche bibliographique a inclus des articles évaluant divers paramètres de stabilité des lots à différents intervalles de température. Les études sont présentées dans la figure 23.

Study	Activity GBq/mL	Temperature	Ethanol (%)	Quality references	Shelf life
Ferreira et al. (2009)	0.3–0.7	RT (22 °C)	≈ 0.04	USP 31	10 h
Walters et al. (2011)	19.7–22.6 EOS	–	0.2	USP 34	12 h
Dantas et al. (2013)	0.7–4.8	5, 25, 40 °C	0.1-0.4	Ph. Eur. 7ed	16 h
Rahmani et al. (2017)	0.3–0.5	18–23 °C, 35–40 °C	0.012 mg/mL	Ph. Eur. 7ed	10 h
Jószai et al. (2019)	2 and 15	RT	50 mmol/L	Ph. Eur. 9ed	210 min or 15 h
Kiselev et al. (2006)	–	–	min. 0.01%/GBq/mL	–	–
Fawdry (2007)	6.3 and 11.5	RT	0.1	BP 2005	14 h
Jacobson et al. (2009)	up to 14.2	–	0.1	Ph. Eur. 6ed	10 h
Rensch et al. (2012)	4–23	–	–	–	14 h
Long et al. (2013)	2.26–8.8	–	0.2 ± 0.07	USP 34	–

Figure 23: Liste des études de stabilité incluses dans la recherche bibliographique.

Discussion

Pour garantir la stabilité et la conservation du ^{18}F[FDG] au cours de sa période de validité, ainsi que pour évaluer l'impact de la radiolyse sur sa qualité, les résultats obtenus à partir de l'étude de stabilité à température ambiante ont été interprétés conformément aux normes de la pharmacopée européenne et aux autres directives pertinentes. Secondairement, une revue de la littérature a été exploitée afin d'analyser l'effet de la température élevée sur la stabilité du ^{18}F[FDG] .

✓ A température ambiante (15-25°C)

● L'apparence visuelle

Selon les normes de la Pharmacopée Européenne, la préparation injectable du ^{18}F[FDG] est généralement incolore ; cependant, une légère coloration jaunâtre est acceptable. Une telle coloration doit être traitée avec prudence car elle peut indiquer des impuretés dues à une erreur de fabrication.

Les échantillons des lots 704, 706 et 711 étaient limpides, incolores et exempts de particules (tableaux 3-5) , donc conformes aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

La couleur jaunâtre du verre blindé peut altérer la perception des résultats. Pour une analyse précise, il est recommandé d'installer une visionneuse à l'intérieur de la cellule chaude, enceinte blindée dédiée à la synthèse et au traitement du 18 FDG. Cela permet d'écarter toute interprétation erronée.

● Le pH

La pharmacopée européenne définit un large intervalle de pH. Les trois lots mesurant un pH de 5,5 ± 0,2 (tableaux 3-5) étaient conformes aux spécifications.

La pharmacopée européenne recommande l'utilisation du pH-mètre, car il est plus précis et spécifique. Toutefois, il nécessite un volume d'échantillon plus important et expose l'utilisateur à un risque d'exposition aux radiations. En revanche, le papier pH, qui utilise un volume réduit de ^{18}F[FDG], est suffisant pour les mesures étant donné la large plage de pH acceptable.

La valeur de pH est cruciale pour prévenir la radiolyse du ^{18}F[FDG] dans des solutions concentrées. Il a été rapporté qu'un pH légèrement acide (entre 5,5 et6) réduit significativement la radiolyse et permet d'optimiser la durée de conservation et la qualité du ^{18}F[FDG] ; cela est en corrélation avec notre étude , puisquela solution du 18 FDG est restée stable pendant 12 heures (24).

● La radioactivité

L'étiquetage précis de l'activité garantit que les utilisateurs sont bien informés sa concentration radioactive, assurant ainsi une administration correcte et sûre, ce qui est crucial pour garantir la stabilité et l'efficacité du ^{18}F[FDG] au cours de son utilisation clinique.

Les lots 704, 706 et 711 de ^{18}F[FDG] répondaient aux exigences de la Pharmacopée Européenne en termes de radioactivité. Les informations pertinentes sur la concentration et la radioactivité totale étaient clairement indiquées sur l'étiquette de chaque flacon, et chaque lot était rigoureusement testé avant sa mise à disposition.

● L'identité et la pureté radionucléidique

La demi-vie

La variabilité des demi-vies entre différents échantillons du même radionucléide peut signaler la présence d'impuretés qui influencent la demi-vie du radionucléide principal, entraînant des fluctuations dans les résultats de la pureté radionucléidique.

la pharmacopée européenne stipule que la demi vie du ^{18}F[FDG] doit se situer entre 105 et 115 minutes, les trois lots de ^{18}F[FDG] étaient conformes aux spécifications (tableaux 3-5) tandis que La demi-vie du lot 706 mesurée à T12 est inférieure aux normes pharmacopées . Cette valeur pourrait s'expliquer par une imprécision de la mesure, d'autant plus que l'activité du lot est faible à ce stade.

spectrométrie gamma

Les pics gamma avec une énergie de 511 keV et un pic somme à 1022 keV, en fonction de la géométrie et de l'efficacité du détecteur, sont une caractéristique commune des émetteurs de positrons. Selon les figures 1, 7, 13 les résultats de la spectrométrie gamma obtenus à partir de ^{18}F[FDG] ont montré un pic unique observé à 511 keV, avec une activité du Fluor-18 à 100 %

de la radioactivité totale.
La spectrométrie gamma permet d' identifier les radionucléides en se basant sur l'énergie et l'intensité des photons gamma qu'ils émettent. Cependant, elle ne permet pas de différencier les émetteurs bêta plus , car ils partagent un pic caractéristique similaire. La demi-vie, quant à elle, offre un moyen de détecter la présence d'impuretés radioactives, mais sans les identifier précisément.
L'analyse combinée de la spectrométrie gamma et de la demi-vie a confirmé la pureté et l'identité radionucléidique du ^{18}F[FDG] dans les trois lots étudiés. Seul le lot 706 a présenté une valeur de demi-vie basse (figure 19). Néanmoins, la spectrométrie gamma n'a révélé aucune impureté radioactive dans ce lot, ce qui suggère qu'il peut être considéré comme pur .

- **L'identité et la pureté radiochimique**

L'identité radiochimique

Selon la Pharmacopée Européenne, l'activité du ^{18}F[FDG] représente 90% de la radioactivité totale de l'échantillon. Le rapport frontal de l'échantillon est comparable à celui du FDG non radioactif (Rf ~ 0,4).
Les échantillons des lots 704, 706 et 711 du ^{18}F[FDG] ont présenté des rapports frontaux conformes aux normes établies de la pharmacopée européenne. Selon les figures 2, 8 ,14 les résultats obtenus à partir du CCMR ont montré des radiochromatogrammes typiques des échantillons de ^{18}F[FDG] juste après la synthèse et 12 heures plus tard, avec une activité supérieure à 90 % à température ambiante , comme les tableaux (3-5) et la figure 20 l'illustrent ,ce qui a confirmé l'identité radiochimique de ces échantillons.

La pureté radiochimique

Conformément à la Pharmacopée Européenne, la radioactivité doit représenter au moins 95% de la radioactivité totale de l'échantillon. Les résultats obtenus ont démontré une pureté radiochimique de 100% pour les trois lots d'échantillons selon les tableaux (3-5) ce qui signifie que ceux-ci ne contenaient pas d'impuretés radioactives. Les chromatogrammes typiques (figures 3, 9, 15) des échantillons de ^{18}F[FDG] obtenus par CLHP ont montré que la formation de fluorure libre était insignifiante, car un seul pic principal a été identifié dans chaque chromatogramme.

- **La pureté chimique**

Kryptofix 2.2.2

La Pharmacopée Européenne fixe la limite maximale de Kryptofix 2.2.2 dans la préparation du ^{18}F[FDG] à 0,22 mg/mL.
Les résultats des échantillons des lots 704, 706 et 711 ont montré que les concentrations étaient toujours < 0,22 mg/mL comme le montrent les tableaux (3-5),aussi bien au moment de la production T0 que 12h après, attestant la conformité des trois lots .
Le résultat conforme aux exigences de la pharmacopée européenne contribue à la qualité et la sécurité du produit fini.

Les solvants résiduels

Les concentrations d'éthanol et d'acétonitrile doivent être respectivement inférieures à 0,5 g/mL et à 0,04 g/mL. Les chromatogrammes obtenus par CPG présents dans les figures 4, 10 et 16 ont révélé la présence de pics d'éthanol, ce qui a permis de calculer sa concentration, mentionnée dans les tableaux 3, 4 et 5, qui était conforme aux normes établies par la Pharmacopée Européenne.
L'ajout d'éthanol comme agent stabilisateur permet de réduire la radiolyse du ^{18}F[FDG] et de prolonger sa durée de stabilité , si l'activité de l'échantillon est de 4 GBq/mL ,dans ce cas particulier L'éthanol est considéré comme un excipient présent dans le produit fini avec une concentration précise, qui devrait figurer sur l'étiquette (3).
En revanche, la concentration d'acétonitrile était inférieure à la limite de détection, ce qui a conduit à l'absence de son pic sur les chromatogrammes. Cela suggère que les échantillons de ^{18}F[FDG] ont été préparés avec une qualité et une sécurité adéquates, conformément aux normes établies.

- **Endotoxines bactériennes**

Les résultats des tests d'endotoxines bactériennes pour les lots 704, 706 et 711 (figures 5,11,17), respectaient les critères de la Pharmacopée Européenne.
Garantissant ainsi que les niveaux d'endotoxines

dans les échantillons étaient bien en dessous des limites réglementaires. (<175 EU/ml).

- **La stérilité**

Les recommandations préconisent le thioglycolate et l'hydrolysat de caséine pour les tests de stérilité, mais le BGT et le BHIB ont été utilisés dans notre étude .

BGT et BHIB favorisent la croissance d'une plus grande variété de micro-organismes et offrent une meilleure sensibilité. Ils sont prêts à l'emploi, simplifiant la préparation et le contrôle de la qualité.

Les lots 704, 706 et 711 testés avec BGT et BHIB n'ont montré aucune croissance microbienne après 14 jours d'incubation (figures 6,12,18), ce qui a confirmé l'efficacité de ces milieux alternatifs pour détecter la contamination microbienne dans les préparations parentérales.

L'étude a révélé que le^{18}F[FDG], produit selon les normes de la Pharmacopée européenne, conserve sa stabilité pendant au moins 12 heures à température ambiante. La demi-vie a été dans les limites d'acceptation, avec une pureté radionucléidique et radiochimique de 100%, confirmant que l'échantillon a contenu uniquement l'isotope ^{18}F[FDG], sans aucune contamination par d'autres radionucléides ou impuretés chimiques.

La gestion du pH légèrement acide entre 5,5 et 6 a minimisé la radiolyse prolongeant ainsi la durée de conservation. Des niveaux conformes de Kryptofix, de solvants résiduels, d'endotoxines et de stérilité assurant ainsi que le processus de fabrication a été préparé de manière adéquate.

- ✓ **A température élevée (35- 45°C)**

Des études antérieurs à la nôtre dont celles de Rahmani et al. (2017), Dantas (2013) et De Jesus Holler et al. (2019), ont démontré que le ^{18}F[FDG] conserve une stabilité physico-chimique et microbiologique notable après sa synthèse, sur une durée comparable à celle observée dans notre étude.

Dantas et al. (2013) Les résultats de cette étude ont montré que la température n'affecte pas la stabilité. L'apparence visuelle, le pH, l'identité, la pureté radiochimique et radionucléidique, ainsi que la teneur en solvants résiduels sont restés stables, même à 40°C. Selon la figure 21, la concentration de l'activité du ^{18}F[FDG] est restée stable dans toutes les conditions,l'éthanol stabilise le ^{18}F[FDG], même à de faibles concentrations (≥ 0,1 %) pour une activité allant jusqu'à 4 GBq/mL , car il absorbe les radicaux libres avant qu'ils ne brisent le lien entre le fluor et le désoxyglucose.

Cela réduit le taux de radiolyse et permet de prolonger la durée de conservation du produit. En facilitant son transport à des températures plus élevées.

Rahmani et al. (2017) ont constaté que le produit reste stable jusqu'à 10 heures à température ambiante et à température élevée (35-40°C), selon la Pharmacopée Européenne.

La figure 22 a présenté les résultats suivants : L'identité et la pureté radionucléidique ont montré un pic majeur à 511±3 keV, avec au moins 99% des émissions gamma correspondant à 18F dans les deux conditions de température. La demi-vie a été déterminée dans les limites spécifiées par la Pharmacopée européenne, quel que soit la température.L'identité radiochimique du produit a été confirmée par CCM avec un rapport frontal d'environ 0,4. La CLHP a permis d'obtenir une pureté radiochimique supérieure à 95 % . Les résultats de Kryptofix 2.2.2, les solvants résiduels, les tests d'endotoxines bactériennes et de stérilité ont été conformes aux normes de la pharmacopée Européenne assurant une bonne qualité et confirmant que le produit est exempt de micro- organismes.

Jesus Holler et al. (2019) Les études expérimentales effectuées sur les deux sites de production ont démontré que la stabilité du^{18}F[FDG] à température ambiante est satisfaisante et conforme aux normes pour les échantillons contrôlés à 0, 3, 6, 9 et 12 heures. Les demi-vies des échantillons étaient dans les limites d'acceptation. En outre, les résultats de la pureté radionucléidique ont montré 99% de la radioactivité conformément à la Pharmacopée Européenne, tandis que la pureté radiochimique atteignait 100%. Les paramètres de pureté microbiologiques répondaient également aux exigences de la Pharmacopée Européenne

L'éthanol a été ajouté pour maintenir une concentration d'au moins 0,1 % après 12 heures avec une activité de 4 GBq/mL afin de réduire la radiolyse.
Les résultats de la revue de littérature ont confirmé les données présentées dans la figure 23.
Les études qui ont examiné la stabilité de la substance à des températures élevées ont inclus :
Une étude qui a évalué la stabilité à trois températures (5, 25 et 40 °C) pendant 16 heures, toutes les deux heures. Les résultats ont montré que la température n'a pas d'impact sur la dégradation.
Une autre étude conformément à la Pharmacopée Européenne 7ed a démontré que la substance est stable pendant au moins 10 heures, à température ambiante et à température élevée (35-40 °C).

L'étude bibliographique a été menée pour évaluer l'impact de la température sur la stabilité et la conservation du ^{18}F[FDG].Les résultats de Dantas, Rahmani et autres études ont montré que la température n'avait pas d'effet significatif sur la qualité du produit, en accord avec les conclusions de l'étude de Jésus Holler qui a formulé des recommandations pour optimiser la qualité du produit, notamment l'ajout d'éthanol. Les valeurs de demi-vie obtenues sont dans les limites d'acceptation établies. Les spectres gamma typiques obtenus après analyse de l'identité et pureté radionucléidique ont confirmé une identité et une pureté nucléidiques satisfaisantes, tout comme la pureté radiochimique qui répondait aux exigences de la pharmacopée européenne. L'étude de stabilité à température ambiante a été comparée à des études
similaires réalisées à des températures élevées, et les résultats des paramètres évalués ont été identiques, ce qui suggère que le ^{18}F[FDG] conserve sa qualité à température ambiante et élevée.

Conclusion

L'étude de stabilité est cruciale afin d'assurer l'efficacité, la qualité, la sécurité du produit, ainsi que pour obtenir l'approbation réglementaire pour sa mise sur le marché. La dégradation du ^{18}F[FDG] peut avoir des impacts significatifs sur les résultats des TEP, notamment en termes de précision, de qualité des images, de diagnostic et du suivi du patient.
Cette étude a permis d'évaluer la stabilité du ^{18}F[FDG], à température ambiante (15 - 25 °C) et élevée (35 - 45 °C).
Les essais menés au sein de l'établissement OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY ont révélé que le ^{18}F[FDG] maintient sa stabilité physicochimique et microbiologique pendant une période de 12 heures à température ambiante. Les paramètres tels que l'apparence visuelle, le pH, l'identité, la pureté radiochimique et radionucléidique, ainsi que la pureté chimique et les endotoxines, stérilité ont tous été conformes aux exigences de la pharmacopée européenne.
nous avons utilisé des données issues de la littérature scientifique. En cohérence avec nos constatations à température ambiante, les résultats de ces études ont révélé également la stabilité du ^{18}F[FDG] à des températures élevées sur une durée similaire.
L'absence de recommandation explicite dans les référentiels ICH et AIEA concernant l'abandon des essais à haute température ne saurait justifier leur omission. La réalisation de ces essais demeure nécessaire afin d'étayer nos conclusions par des données expérimentales robustes et dûment documentées.
L'étude menée à température ambiante ouvre des perspectives prometteuses pour une meilleure compréhension de la stabilité du ^{18}F[FDG]. Des recherches ultérieures à haute température pourraient compléter ces résultats et contribuer à l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité de son utilisation clinique dans des conditions optimales. La poursuite de travaux approfondis est recommandée afin de conforter ces observations et d'optimiser les conditions de stockage et d'utilisation de l'éthanol, notamment en vue de minimiser la radiolyse et d'évaluer l'intérêt d'autres agents stabilisants.

Bibliographie

(1) .European Medicines Agency. Guideline on radiopharmaceuticals. Committee for human medicinal products. 2009. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/radiopharmaceuticals-scientific-guideline

(2) .International Atomic Energy Agency (IAEA). (October 2018, Amended February 2019). Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals (IAEA TECDOC Series No. 61856). Vienna, Austria: Author.ISBN: 978-92-0-107918-3 ISSN: 1011-4289 Email: official.mail@iaea.org

(3).Dantas NM, Nascimento JE, Santos-Magalhães NS, Oliveira ML. Radiolysis of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. Appl Radiat Isot. 2013;75:123-128.

(4) .International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Evaluation for stability data Q1E. 2003. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf

(5).Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). 2003. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf

(6).U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 212 current good manufacturing practice for positron emission tomography drugs. 2015. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=212

(7).International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018. [En ligne] Disponible sur : https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1515_web.pdf .

(8).U.S. Food and Drug Administration. PET drugs—current good manufacturing practice (CGMP), (Small Entity Compliance Guide). B. Guidance on Stability. August 2011. p. 27. Disponible sur : https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pet-drugs-current-good-manufacturing-practice-cgmp-small-entity-compliance-guide

(9).Fludeoxyglucose 18F injection. USP-NF,33(6),1-5. 2023. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021870s015lbl.pdf

(10). Fludeoxyglucose [18F] injection. Pharmacopoeia European 11th edition.(2014). Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

(11).Table of physical characteristics of radionuclides.Pharmacopoeia European 11th edition. (2014). [Chapter 5.7]. Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

(12).Potentiometric determination of pH. Pharmacopoeia European 11th edition. (2014). [Chapter2.2.3].Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

(13). Belaidi K, Gacem Y, Mahdid O. Etude et évaluation du système qualité mis en place de l'unité de production de radiopharmaceutiques de l'hôpital chahids mahmoudi et son impact sur la qualité du produit fini [18F] FDG [Mémoire]. Tizi-Ouzou, Algérie : Université Mouloud Mammeri ; 2021.

(14) .Fludeoxyglucose [18F] injection. Pharmacopoeia European 7th edition. Strasbourg, France: Uropean Directorate for the Quality of the Medicines. 2012;7:969-971.

(15).Thin-layer chromatography. Pharmacopoeia European 11th edition. (2014). [Chapter 2.2.27].Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

(16).Lodi F, Boschi S. Quality Control of PET Radiopharmaceuticals. In: PET/CT in Oncologic Diagnosis and Therapy. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014, pp 117-132.

(17).Residual Solvents .Pharmacopoeia European 11th edition.(2014). [Chapter 5.4]. Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare.

(18).Mock, BH, Winkle W, Vavrek MT. A color spot test for the detection of Kryp-tofix 2.2.2 in [18F]FDG preparations. Appl Radiat Isot. 1997;48(1-3):131-137.

(19).Vivian S. Loveless, Pharm.D., BCNP, FAPhA. Quality Control of Compounded Radiopharmaceuticals. [En ligne]. University of New Mexico College of Pharmacy; 2024 [2024 June 16]. Disponible sur :https://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/vol15lesson3.pdf

(20).Gas Chromatography.Pharmacopoeia European 11th edition.(2014). [Chapter 2.2.28]. Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare.

(21).Bacterial Endotoxins.Pharmacopoeia European 11th edition. (2014). [Chapter2.6.14].Strasbourg Cedex, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.

(22). Rahmani S, Shahhoseinia S, Mohamadi R, Vojdania M. Synthesis, Quality Control and Stability Studies of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose(18F-FDG) at Different Conditions of Temperature by Physicochemical and Microbiological Assays. Appl Radiat Isot. 2017;126:133-138.

(23). Holler JG, Renmælmo B, Fjellaksel R. Stability evaluation of [18F]FDG: literature study, stability studies from two different PET centres and future recommendations. Nucl Med Mol Imaging. 2022;56(2):154-163.

(24).Jacobson MS, Dankwart HR, Mahoney DW. Radiolysis of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG) and the role of ethanol and radioactive concentration. Appl Radiat Isot. 2009;67(1):100-105.