

INTRODUCTION

La solution injectable de 2-[¹⁸F]fluoro-2-désoxy-D-glucopyranose ([¹⁸F]FDG) Ph. Eur. est un radio-pharmaceutique dont la période de 2 heures demande une production proche de son lieu d'utilisation. Il permet une approche fonctionnelle par la Tomographie par Emission de Positrons des pathologies au niveau d'organes ou de tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée (détection et suivi des tumeurs, recherche et localisation des foyers épileptogènes, imagerie du myocarde).

PRODUCTION

1. Cyclotron

Formation du radio-isotope ¹⁸F- par irradiation d'une matière cible par un faisceau de particules chargées

2. Synthèse

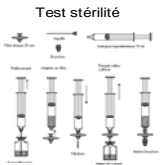
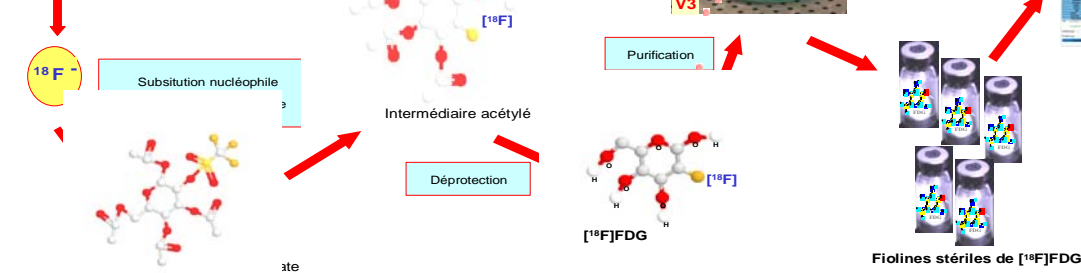
Remplacement d'un OH- du glucose par un ¹⁸F radioactif

3. Distribution

Filtration sur 0,22 µm et distribution dans des fioles sous flux laminaire

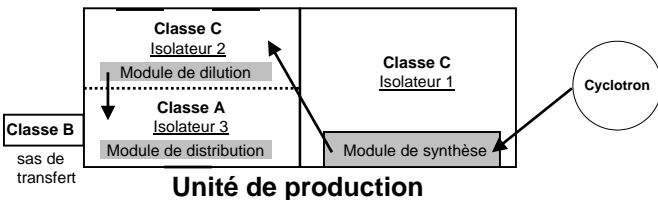
4. Contrôle qualité

Physicochimique: pH, HPLC (pureté radiochimique, dosage), GC (solvants), CCM (pureté radiochimique, dosage)
 Bactériologique: stérilité, LAL



QUALIFICATION DE L'UNITE DE PRODUCTION SELON LES BPF

- Qualification des isolateurs blindés et du module de synthèse (qualifications d'installation, opérationnelle et de performance).
- Procédé de fabrication :
 - validation de chaque étape du processus,
 - validation aseptique (tests Media-Fill, Bio-Burden des lignes de transfert, du module de synthèse, du module de distribution,...)
 - validation du processus dans son ensemble (3 lots de validation + étude de stabilité du produit jusqu'à T+10h).



Equipement testé	Méthode			Nombre de fioles analysées	Nombre d'ufc
	Stérilité	BioBurden	MediaFill		
1^{ère} étape (V1)					
Lignes de transfert ¹⁸ F-fluorure	-	8	8	16	0
2^{ème} étape (V2)					
TRACERLAB-FX_FDG	FDG-1	-	5	3	8
	FDG-2	-	3	3	6
Lignes de transfert du produit	FDG-1	-	4	3	7
	FDG-2	-	3	3	6
3^{ème} étape (V3)					
Distributeur de doses	KIT-1	-	10	10	20
	KIT-2	-	10	10	20
dernière étape					
Production complète (3 lots de validation)	GLUPET-1	23	-	14	37
	GLUPET-2	17	-	14	31
TOTAL		40	43	68	151
				0	0

ANALYSES DE RISQUE

- Une analyse **AMDEC** (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) a permis d'identifier les étapes les plus à risque lors de la production du [¹⁸F]FDG et de les sécuriser.
- Une analyse **HACCP** (Hazard Analysis and Critical Control Point) a démontré que toutes les défaillances risquant de survenir lors de la synthèse du [¹⁸F]FDG peuvent être détectées avant la libération du produit fini.

DISCUSSION ET CONCLUSION

- L'installation d'un nouvel équipement comprenant un module de synthèse, un module de dilution et un module de distribution a permis d'obtenir une réduction des risques tout en augmentant la capacité de production.
- La réunion d'une équipe multidisciplinaire permet la production sécurisée du [¹⁸F]FDG, grâce aux connaissances spécifiques en radio-chimie, en physique nucléaire, ainsi que dans les domaines pharmaceutiques, tels que les BPF et l'assurance qualité.
- Le [¹⁸F]FDG ou GLUPET® produit par l'Unité cyclotron vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) suisse.