

FIOLES VIDES STÉRILES ALK :  
RESUMÉ DES SPECIFICATIONS  
ACTUELLES ET IMPLICATIONS DE  
LA MISE À JOUR DU CHAPITRE  
GENERAL <825> DE L'USP

## Présentation

L'United States Pharmacopeia (USP) est une organisation scientifique indépendante à but non lucratif qui élabore des normes de qualité pour la production mondiale de médicaments, de compléments alimentaires et d'aliments. À l'appui de ces efforts continus, le *General Chapter <825>* de l'USP a été élaboré en 2019 pour guider la préparation, la composition, la distribution et le reconditionnement des produits radiopharmaceutiques. L'USP définit un produit radiopharmaceutique comme « [Traduction] une forme posologique finie qui contient une substance radioactive en association avec un ou plusieurs ingrédients et qui est destinée à diagnostiquer, à mettre en évidence une maladie, à surveiller un traitement ou à fournir une thérapie ». Cela comprend toute trousse de réactifs non radioactifs ou tout générateur de radionucléides destiné à être utilisé dans la préparation d'une telle substance<sup>1</sup>. Les milieux de pratique influencés par les directives du *General Chapter <825>* comprennent les pharmacies nucléaires autorisées par l'État, les installations de pharmacie nucléaire fédérales et une variété d'établissements de soins de santé pertinents, comme les services de médecine nucléaire des hôpitaux et des cliniques, les cliniques de cardiologie nucléaire et d'autres cliniques spécialisées<sup>2</sup>.

## Développement et mise en application du *General Chapter <825>* de l'USP

L'USP réunit des experts pour développer et maintenir des normes de qualité. À l'appui de ces efforts continus, le Chemical Medicines Monographs 4 Expert Committee de l'USP a élaboré *General Chapter <825> Radiopharmaceuticals – Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging* (chapitre général <825>) (petites molécules 4) et a publié le document résultant le 1er juin 2019, avec une date officielle prévue au 1 décembre 2019<sup>2</sup>. Toutefois, en réponse à un appel concernant le contenu du chapitre, cette date officielle avait été reportée jusqu'à la résolution. Après avoir finalement rejeté l'appel, une nouvelle date officielle a été fixée au 1er décembre 2020. En dépit de son statut officiel, le chapitre général <825> est actuellement considéré comme informatif, car il ne répond à aucun des critères requis pour qu'un chapitre général numéroté en dessous de 1 000 soit applicable de manière compendieuse<sup>3</sup> :

1. Le chapitre est référencé dans une monographie;
2. Le chapitre est référencé dans un autre chapitre général en dessous de 1000; ou
3. Le chapitre est référencé dans les avis généraux.

Bien que le chapitre général <825> soit classé par l'USP comme informatif pour le moment, les organismes de réglementation des États peuvent déterminer de façon indépendante si les directives énoncées dans les chapitres généraux de l'USP, y compris celles du chapitre général <825>, sont applicables et exécutoires par les établissements qu'ils supervisent<sup>3</sup>. De plus, l'USP encourage l'adoption rapide des directives énoncées dans le chapitre général <825> afin de « [Traduction] contribuer à garantir un

environnement sûr et la protection des professionnels de la santé et des autres personnes lors de la manipulation de produits radiopharmaceutiques »<sup>4</sup>.

### **Pratiques ALK et conformité USP**

ALK Life Science Solutions fabrique des fioles vides stériles (SEV) composées de verre borosilicaté USP de type 1 dans une variété de tailles, allant de 2 à 100 centimètres cubes (cc). Le processus de fabrication de ces fioles répond aux exigences fixées par le General Chapter <660> Containers-Glass de l'USP<sup>5, 6</sup>. Tous les éléments du processus de fabrication sont régis par un système qualité robuste qui s'applique à toutes les fonctions et à tout le personnel au niveau mondial. Ce système qualité est supervisé et maintenu par une équipe de gestion de la qualité qui garantit que tous les produits pharmaceutiques, diluants et SEV produits par ALK répondent aux exigences de la Current Good Manufacturing Practice (CGMP) décrites par le Code of Federal Regulations (CFR) de la Food and Drug Administration (FDA), Titre 21, parties 210, 211 et 600, ainsi que la directive Q10 de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) pour la sécurité, la qualité, l'identité, la puissance et la pureté. L'équipe de direction organise des réunions de revue semestrielles pour évaluer l'efficacité des pratiques actuelles. Des audits internes sont également menés sur une base annuelle, conformément aux procédures d'audit interne et aux réglementations de la FDA, par un auditeur certifié non directement responsable du domaine soumis à l'audit<sup>6</sup>. Les SEV sont régulièrement

testées selon les exigences de l'USP pour la stérilité et les endotoxines et sont assemblées dans une salle blanche ISO 5 (classe 100)<sup>7</sup>.

ALK Life Science Solutions fournit sur demande un certificat d'analyse pour ses produits SEV, qui résume les résultats des tests de validation de la qualité<sup>10</sup>. Cela inclut les résultats de stérilité conformément au *General Chapter <71> Sterility tests* de l'USP<sup>8</sup> et les limites d'endotoxines bactériennes conformément aux normes du *General Chapter <85> Bacterial Endotoxins* ( $\leq 0,25$  EU/mL) de l'USP<sup>9, 10</sup>.

### Bouchons et joints

Les SEV sont assemblées en verre moulé et fermées par un bouchon et un joint en aluminium. La majorité du verre brut et des bouchons sont fabriqués aux États-Unis et ne sont pas soumis aux droits d'importation. Les bouchons gris utilisés pour obturer les SEV d'ALK sont constitués d'une formulation de chlorobutyle, sont exempts de caoutchouc naturel ou de latex et sont conformes aux limites de stérilité et d'endotoxine bactérienne fixées par le *General Chapter <71> Sterility Tests*<sup>8</sup> et le *General Chapter <85>* de l'USP<sup>6, 9, 10</sup>. Les joints utilisés pour fixer les bouchons aux fioles sont composés d'aluminium<sup>6</sup>. Le film de protection FluroTec<sup>®</sup> est disponible pour les SEV de 10, 30, 50 et 100 cc afin de réduire davantage le risque d'impuretés, les interactions et la dégradation des médicaments<sup>7</sup>. Les bouchons de SEV d'ALK satisfont aux exigences officinales d'intégrité de fermeture pour les bouchons de type 1 établies par le *General Chapter <381> Elastomeric Closures for Injections*<sup>6, 11</sup>. ALK Life Science Solutions assure un approvisionnement fiable et constant de bouchons pour ses produits SEV. En résumé, les produits de SEV fournis par ALK Life Science Solutions répondent aux

exigences applicables au niveau officinal fixées par les chapitres <660>, <71>, <85> et <381> de l'USP.

### **Stabilité de la fiole et date limite d'utilisation (DLU)**

Les dates limites d'utilisation (DLU) des préparations radiopharmaceutiques reflètent le risque de contamination microbienne et sont attribuées en supposant que le produit doit « [Traduction] reste chimiquement et physiquement stable, et son système de fermeture du conteneur doit conserver son intégrité pendant toute la durée de la DLU », comme le décrit le chapitre général <825> de l'USP<sup>2</sup>. La synchronisation de la DLU commence au moment de la première ponction de la fiole stérile ou de l'exposition d'un site critique (p. ex., pointe de seringue, centre d'aiguille ou aiguille) et dépend des conditions environnantes. La personne responsable de la manipulation est responsable d'attribuer une DLU (basé sur les données de test provenant d'études internes pour la stérilité ou de la littérature évaluée par des pairs pour la stabilité). Des DLU maximales en l'absence de tests de stérilité ont été attribuées par le chapitre général <825> de l'USP dans diverses conditions de préparation, comme le résume le tableau 1. La DLU est influencée par les conditions de préparation, y compris le niveau de manipulation, ainsi que par le contrôle technique primaire (PEC) et le contrôle technique secondaire (SEC) utilisés. Lors de la préparation de produits radiopharmaceutiques, la DLU de la préparation composée doit être validée, en tenant compte de la stabilité de l'ingrédient, ainsi que des conditions de tout contenant intermédiaire, du contenant final et des conditions de conservation<sup>2</sup>.

*Autres facteurs qui influent la DLU*

La DLU attribuée à un produit radiopharmaceutique est influencée par de multiples facteurs comme établi dans le chapitre général <825> de l'USP, qui peuvent inclure, sans s'y limiter, le maintien de la stérilité, la pureté radiochimique, la pureté radionucléide, l'âge de l'éluat du générateur, le nombre de particules radiomarquées, l'activité spécifique, le type de contenant et la viabilité cellulaire<sup>2</sup>. La stabilité radiochimique et d'autres qualités peuvent être modifiées par le contenant, de sorte que les pharmacies nucléaires utilisant des SEV d'ALK Life Science Solutions ou des contenants d'autres fabricants doivent effectuer des tests indépendants pour déterminer la DLU en fonction de toutes les conditions de conservation, y compris le type de contenant. Pour les radiopharmaceutiques qui sont traditionnellement fabriqués et distribués à une installation ou une pharmacie pour distribution, la DLU ne peut pas dépasser la date/l'heure d'expiration du produit radiopharmaceutique fabriqué. Pour les produits radiopharmaceutiques préparés à partir de trousse, la DLU de la dose unitaire distribuée ne peut pas dépasser la DLU attribuée de la préparation de la trousse finie<sup>2</sup>.

### **Autres questions relatives aux contenants traitées dans le chapitre général**

#### **<825>**

Les directives supplémentaires du chapitre général <825> relatives à la conservation des produits radiopharmaceutiques concernent la documentation, l'étiquetage et le reconditionnement des produits.

Documentation

Conformément au chapitre général <825>, les registres applicables (sur support papier ou électronique) doivent être conservés « [Traduction] pour toutes les activités liées au reconditionnement, à la préparation, à la préparation avec des écarts mineurs, à la composition et à la distribution de produits radiopharmaceutiques »<sup>2</sup>. En outre, un registre principal de formulation (MFR) est requis pour les préparations avec déviations mineures ou les compositions. Un MFR n'est pas requis pour les produits radiopharmaceutiques préparés selon les instructions du fabricant<sup>2</sup>.

Les données qui doivent être saisies dans le MFR conformément au chapitre général <825> sont notamment les suivantes<sup>2</sup> :

- Nom du radiopharmaceutique
- Nom, identité, concentration, pureté, qualité et quantité des ingrédients avec documentation validée (par ex., certificat d'analyse [CoA])
- Procédure détaillée (p. ex. chauffage, composants, temps d'incubation)
- Gamme de radioactivité
- Gamme de volume
- Équipement à utiliser
- PEC et SEC à utiliser, le cas échéant
- Tests de contrôle de la qualité à effectuer pour la libération finale (p. ex. pureté radiochimique, pH)
- Procédures de dépyrogénéation et de stérilité et validations, le cas échéant, y compris les limites
- Personnel entraîné



- Procédure d'habillage, si différente de la procédure standard
- Contenant(s)
- Source de référence de la détermination de la DLU et des conditions de conservation

Les registres sont également nécessaires pour la préparation avec des écarts mineurs ou la composition de produits radiopharmaceutiques, et doivent inclure les éléments suivants<sup>2</sup> :

- Nom du radiopharmaceutique
- Forme physique (p. ex. capsule ou solution)
- Nom et quantité des ingrédients, y compris le temps d'étalonnage des ingrédients radioactifs
- Volume total
- Référence au MFR
- Tout écart par rapport au MFR, le cas échéant
- Nom du fournisseur ou du fabricant, numéros de lot et dates de péremption de tous les ingrédients et composants
- Nom de la personne qui a préparé le produit et le nom du personnel de supervision (par ex., pharmacien nucléaire autorisé ou médecin utilisateur autorisé)
- Date et heure de préparation
- Numéro d'identification interne attribué (par ex., numéro de lot)
- Référence unique (par ex., prescription, numéro de commande)

- DLU assignée et exigences d'entreposage
- Documentation des résultats du contrôle qualité (CQ)

Afin de remplir et de maintenir ces registres, ALK Life Science Solutions fournit une documentation CoA pour leurs SEV qui est disponibles sur demande sur [www.sterilevialsolutions.com](http://www.sterilevialsolutions.com).

### *Préparation avec des écarts mineurs*

Les produits radiopharmaceutiques sont parfois préparés avec des écarts mineurs par rapport aux instructions du fabricant pour s'adapter à des situations cliniques qui ne sont pas prises en compte dans l'étiquetage approuvé par la FDA. Comme indiqué dans le chapitre général <825>, la FDA tient compte de ces écarts aux termes de l'USP General Notices and Requirements, *article 5.20.20.1, In Compounded Preparations*, qui stipule : « [Traduction] un écart par rapport aux procédés ou méthodes de préparation spécifiés, bien que non par rapport aux ingrédients ou aux proportions de ceux-ci peut se produire à condition que la préparation finie soit conforme aux normes applicables et aux préparations produites en suivant le procédé spécifié »<sup>12</sup>. Mis à part quelques produits radiopharmaceutiques à base de récepteurs pour lesquels une activité spécifique est importante, le chapitre général <825> reconnaît qu'il existe « [Traduction] une vaste gamme » des valeurs acceptables pour une activité spécifique et des proportions d'ingrédients dans les produits radiopharmaceutiques<sup>2</sup>. Des écarts mineurs peuvent comprendre la modification de la quantité de radioactivité ou du

volume ajoutés à une fiole, ce qui peut influencer le choix de la taille de la fiole lors de l'utilisation de SEV pendant la préparation.

## Conclusions

La publication du chapitre général <825> de l'USP a été entreprise dans le but de fournir des normes minimales uniformes pour la préparation, la composition, la distribution et le reconditionnement des produits radiopharmaceutiques stériles et non stériles. Bien que les lignes directrices énoncées dans le chapitre général <825> soient actuellement classées comme étant informatives et non applicables de façon normative, l'USP encourage l'adoption de ces mesures pour assurer le traitement sécuritaire des produits radiopharmaceutiques stériles et non stériles destinés aux humains et aux animaux. ALK Life Science Solutions maintient un approvisionnement fiable et constant de fioles en verre, de bouchons et de joints conformes aux chapitres de l'USP applicables décrivant les pratiques de fabrication sûres, notamment les chapitres <660>, <71>, <85> et <381>. Les SEV d'ALK Life Science Solutions adhèrent à toutes les normes USP applicables, y compris celles récemment détaillées dans le chapitre général <825> de l'USP qui traitent spécifiquement de la préparation, de la composition, de la distribution et du reconditionnement des produits radiopharmaceutiques.

## Références

1. Foire aux questions : <825> *Radiopharmaceuticals*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/frequently-asked-questions/radiopharmaceuticals>

2. *USP General Chapter <825> Radiopharmaceuticals—Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 12 mars 2020. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/chemical-medicines/general-chapter-825>
3. *Role and Applicability of USP General Chapter Related to Radiopharmaceuticals*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 12 mars 2020. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/applicability-gc825-fs.pdf>
4. *Revision Bulletin: USP General Chapter <825> Radiopharmaceuticals—Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 1er juin 2020. Consulté le 26 janvier 2021. [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/2020-03-24\\_revision\\_bulletin\\_notice\\_gc825\\_.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/2020-03-24_revision_bulletin_notice_gc825_.pdf)
5. *USP General Chapter <660> Containers—Glass*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 23 avril 2017. Consulté le 26 janvier 2021. [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/workshops/660\\_glass\\_containers\\_used\\_in\\_pharmaceutical\\_packaging\\_delivery\\_systems\\_pf\\_43\\_3.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/workshops/660_glass_containers_used_in_pharmaceutical_packaging_delivery_systems_pf_43_3.pdf)
6. *ALK-Abelló OKC Allergy Supplies, Inc. Quality System Informational* Packet. Mai 2018.
7. ALK Life Science Solutions; 2020. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.sterilevialsolutions.com>
8. *USP General Chapter <71> Sterility Test*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 10 juin 2009. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-methods/sterility-test>
9. *USP General Chapter <85> Bacterial Endotoxins*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 1er décembre 2012. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-methods/bacterial-endotoxins>
10. *Certificate of Analysis: Fiole vide stérile SEV*. ALK-Abelló, Inc; 2020. Disponible sur demande à : <https://sterilevialsolutions.com>
11. *USP General Chapter <381> Elastomeric Closure for Injections*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 1er janvier 2018. Consulté le 26 janvier 2021. [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/381\\_elastomeric\\_closure\\_for\\_injections\\_rb\\_notice.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/381_elastomeric_closure_for_injections_rb_notice.pdf)
12. *General Notices and Requirements Applying to Standards, Tests, Assays, and Other Specifications of the United States Pharmacopeia*. United States Pharmacopeia (USP); 2020. Mis à jour le 1er mai 2009. Consulté le 26 janvier 2021. [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/generalNoticesandRequirementsFinal.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalNoticesandRequirementsFinal.pdf)

**Tableau 1. DLU maximums attribuées par le chapitre général <825> de l'USP, basées sur les conditions de préparation des produits radiopharmaceutiques.**

Manipulation	Preparation Conditions		BUD (hours)
	PEC	SEC	
Immediate use	---	---	1
Direct infusion system, one puncture only (e.g., PET patient infusion system, Rb-82 generator)	---	---	10
Dispensing, repackaging, preparation, and preparation with minor deviations	ISO Class 5	SRPA	12
Radionuclide generator storage/elution (e.g., non-direct infusion system; Tc-99m or Ga-68)	---	SRPA with ISO Class 8 total airborne particle count	12
Radionuclide generator storage/elution (e.g., non-direct infusion system; Tc-99m or Ga-68)	---	ISO Class 8 or better buffer area with ISO Class 8 or better ante-room	24
Dispensing, repackaging, preparation, and preparation with minor deviations	ISO Class 5	ISO Class 8 or better buffer area with ISO Class 8 or better ante-room	24
Dispensing, repackaging, preparation, preparation with minor deviations, and compounding using sterile components	ISO Class 5	ISO Class 7 or better buffer area with ISO Class 8 or better ante-room	96
Dispensing, repackaging, preparation, preparation with minor deviations, and compounding using a nonsterile component and performing sterilization procedure (e.g., filtration with bubble point testing) but without performing Sterility Tests (71) testing	ISO Class 5	ISO Class 7 or better buffer area with ISO Class 8 or better ante-room	24
Radilabeled blood components for immediate use [e.g., Tc-99m red blood cells (RBC)]	---	---	1
Radilabeled blood components (e.g., radilabeled leukocytes)	ISO Class 5 BSC	ISO Class 7 or better buffer area with ISO Class 8 or better ante-room	6 h after the blood sample is obtained

DLU, date limite d'utilisation; PEC, contrôle technique primaire; SEC, contrôle technique secondaire.

Réimprimé de l'USP 42-NF 37, USP General Chapter <825> *Radiopharmaceuticals—Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging*.

© 2019 United States Pharmacopeial (USP); 2020. Mis à jour le 12 mars 2020. Consulté le 26 janvier 2021. <https://www.usp.org/chemical-medicines/general-chapter-825>