

RÉALISATION D'UNE VALIDATION DE MÉTHODE ANALYTIQUE DANS LE CADRE DU DÉVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE : LE ¹⁷⁷LU-PSMA-1

Marie Piquemal ⁽¹⁾ ; Pauline Orhon ⁽¹⁾ ; Julien Leenhardt ⁽¹⁾ ; Marie dominique Desruet ⁽¹⁾ ; Pierrick Bedouch ^(1,2,3)

(1) Radiopharmacie, Pôle Pharmacie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

(2) Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

(3) CNRS-UGA, TIMC-IMAG UMR 5525, ThEMAS, Grenoble, France

contact : marie.piquemal@chu-lyon.fr

INTRODUCTION

Dans le cadre de la rédaction d'un **dossier du médicament expérimental** d'un nouveau médicament radiopharmaceutique marqué au **Lutétiem-177** (¹⁷⁷Lu), nous avons réalisé un dossier de validation de nos méthodes analytiques (MA). Afin de répondre aux bonnes pratiques de préparation, la conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain a rédigé un mode opératoire d'aide à la réalisation de la validation d'une MA pour un produit pharmaceutique (ICH Q2). L'association européenne de médecine nucléaire s'en est inspirée pour transposer ces lignes directrices aux produits radiopharmaceutiques.

L'objectif de ce travail est de **valider une MA permettant d'évaluer la pureté radiochimique du ¹⁷⁷Lu-PSMA-1 en Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) et en Chromatographie sur Couche Mince (CCM).**

MATERIEL ET METHODE

Le **¹⁷⁷Lu-PSMA-1** obtenu après chaque lot de validation ainsi que du **¹⁷⁷Lu libre** ont été injectés en CLHP et en CCM selon les conditions définies par le fabricant. Les critères suivants ont été évalués : **spécificité, linéarité, exactitude, précision, fidélité intermédiaire, robustesse et limites de détection (LOD) et quantification (LOQ)**. Les calculs des moyennes, écart-types et coefficient de variation (CV) de la pureté radiochimique (PRC), du temps de rétention (Tr) et du facteur de rétention (Rf) ont été effectués. Les coefficients de régression linéaire (R2) ont également été calculés pour les calculs de linéarité et d'exactitude ainsi que le pourcentage de recouvrement (%) pour cette dernière.

RESULTATS ET DISCUSSION

3 synthèses semi-automatisées du marquage ¹⁷⁷Lu-PSMA-1 ont été réalisées **3 jours de suites** par **3 manipulateurs différents**.

La MA est spécifique pour séparer correctement les impuretés potentielles du radiopharmaceutique ¹⁷⁷Lu-PSMA-1 (résolutions Rs: 18 en CLHP; 3,14 en CCM).

Les résultats de précision concernant le Tr et la PRC sont corrects en CLHP (Tr: 17min32±1min, CV=0,12% et PRC: 98,78 %±0,72%, CV=0,73%) et en CCM (Rf: 0,918±0,03, CV=3,16% et PRC: 99,12%±0,89%, CV=0,90%).

L'exactitude de la méthode, évaluée en mélangeant du ¹⁷⁷Lutetium libre avec le ¹⁷⁷Lu-PSMA-1 permet d'obtenir un %r de 100,94% en CLHP et 99,91% en CCM.

La linéarité des radiodétecteurs a été évaluée en calculant les coefficients de régression linéaires (R2 CLHP= 0,9978 ; R2 radiochromatographe= 0,9997).

Pour chacune des conditions testées afin d'évaluer la robustesse de notre méthode nous observons une modification du Tr (13min24±8, CV=1,07% et 17min53±3, CV=0,28%) en CLHP et une modification du Rf (0,367±0,036, CV=9,68%) en CCM.

Après calculs du bruit de fond la LOD et la LOQ ont été définies à respectivement 12 et 34kBq en CLHP et 20 et 62 kBq en CCM.

CONCLUSION

L'ensemble des résultats obtenus a permis de valider une **méthode fiable et robuste concernant l'évaluation de la pureté radiochimique du ¹⁷⁷Lu-PSMA-1**. Ce travail sera intégré dans un dossier complet et soumis à l'ANSM afin d'obtenir l'autorisation de réaliser cette préparation dans notre centre.