



Institut de radiophysique

RADIOPHARMAZIE KURS

Qualitätskontrolle von Radiopharmazeutischen Zubereitungen (Kits)

CHUV
Institut de radiophysique
Rue du Grand-Pré 1
CH – 1007 **Lausanne**
<http://www.chuv.ch/ira>

Kursinhalt

Kapitel • 1	5
Einführung	5
1. Definitionen	5
2. Wieso braucht es Qualitätskontrollen in der Radiopharmazie?	5
Kapitel • 2	6
Rechtslage	6
1. Wegleitung L-10-06: Anforderungen an die Zubereitung von Radiopharmazeutika	6
2. Arzneibücher (Pharmakopöe)	7
3. Fachinformation	7
4. Weitere regulatorische Texte	7
4.1. Texte in Bezug auf medizinische Anwendungen und Radiopharmazeutika	7
4.2. Texte zur Strahlensicherheit	8
Kapitel • 3	9
Verschieden Typen der Qualitätskontrollen	9
1. Physikalische Kontrollen	9
1.1. Identifizierung des Isotopes	9
1.2. Radionuklidreinheit	9
1.3. Aktivität der Quelle	9
1.4. Radioaktivitätskonzentration	9
1.5. Spezifische Radioaktivität	10
2. Chemische Kontrollen	10
2.1. Radiochemische Reinheit	10
2.2. Chemische Reinheit	11
2.3. pH	11
2.4. Isotonie	11
3. Biologische Kontrollen	11
3.1. Sterilität	11
3.2. Apyrogenität	12
4. Galenische Kontrollen	12
4.1. Visuelle Kontrolle	12
4.2. Galenische Form	12
5. Zusammenfassung	13
Kapitel • 4	15
Qualitätskontrollen in der Praxis	15
1. Gebrauchsfertige Radiopharmazeutika	15
2. Radiochemische Reinheitsprüfung von Kit-Radiopharmazeutika	15
2.1. Messung der Radiochemischen Reinheit	16
2.2. Durchführung der Chromatographie	17
2.3. Wirkung von nicht radioaktiv markierten Komponenten	23
3. Qualitätskontrolle eines Generators	24
3.1. Soll ich das erste Eluat meines Generators verwenden?	24
3.2. Spezifikationen einer Generatorlösung	24
4. Zusammenfassung	25
5. Schlusswort	25
Bibliographie	26

KAPITEL • 1

EINFÜHRUNG

Ziel

- *Sie kennen die verschiedenen Arten von Produkten, die in der Radiopharmazie verwendet werden*
 - *Sie verstehen den Zweck von Qualitätskontrolle*
-

1. Definitionen

Die Radiopharmazie wird definiert durch die Verwendung von offenen radioaktiven Quellen zur Herstellung von Radiopharmazeutika/Radiopharmaka (RPH) für die Nuklearmedizin.

Swissmedic definiert Radiopharmaka als "Arzneimittel, die Radionuklide enthalten, deren Strahlung für diagnostische oder therapeutische Zwecke verwendet wird" [1].

In der Schweiz kann davon ausgegangen werden, dass 3 Arten von Radiopharmaka eingesetzt werden:

- **gebrauchsfertige RPHs** (z. B. Datscan®), die in der Schweiz zugelassen sind oder aufgrund einer besonderen Genehmigung von Swissmedic eingeführt wurden;
- **Zubereitungen** (Kits oder Kits), die in der Schweiz zugelassen sind (z. B. Nanocoll®) oder mit einer von Swissmedic erteilten Sondergenehmigung eingeführt wurden;
- **Herstellung oder Synthese** mit Produkten, die nicht in der Schweiz registriert sind und einer von Swissmedic erteilten Herstellungsgenehmigung unterliegen ("Formula" gemäß Artikel 9, Absatz 2 HMG, zum Beispiel "formula magistralis").

2. Wieso braucht es Qualitätskontrollen in der Radiopharmazie?

Die in der Radiopharmazie durchgeführten Qualitätskontrollen ermöglichen es, die Qualität des in den Patienten injizierten Produkts zu garantieren. Zu diesem Zweck variieren die durchzuführenden Kontrollen in Abhängigkeit von der Art des verwendeten RPH.

Zum Beispiel wird bei gebrauchsfertigen Produkten die Qualität des Produkts vom Lieferanten garantiert. Der Zweck der Überprüfung ist daher zu überprüfen, dass der Lieferant das richtige Produkt gesendet hat und dass die bereitgestellten Informationen korrekt sind. Überprüfen Sie zum Beispiel die Chargennummer, das Ablaufdatum und die Aktivität.

Bei den zu markierenden Kits soll überprüft werden, ob die Radiomarkierung gut abgelaufen ist. Zum Beispiel wird die radiochemische Reinheit und auch der pH-Wert (falls gefordert) überprüft.

KAPITEL • 2

RECHTSLAGE

Ziel

- *Sie kennen die verschiedenen Texte in Bezug auf Qualitätskontrollen*
 - *Sie wissen, wo Sie die Informationen finden, die zur Durchführung von Qualitätskontrollen erforderlich sind*
-

1. Wegleitung L-10-06: Anforderungen an die Zubereitung von Radiopharmazeutika

Die Wegleitung betrifft in der Schweiz registrierte Produkte, d.h. gebrauchsfertige RPHs und Zubereitungen (Kits). Ein Absatz darin ist der Qualitätskontrolle gewidmet.

Lassen Sie uns alle Punkte der Richtlinie L-10-06 [2] durchgehen und sie erklären:

1. "Für jedes Radiopharmazeutikum muss eine Vorschrift für die Zubereitungsschritte sowie zur Qualitätskontrolle vorliegen. Diese besteht aus der zugelassenen Fachinformation und gegebenenfalls zusätzlichen betriebsinternen Vorgaben" [2].
➔ *Dies bedeutet, dass der Lieferant in der Packungsbeilage seines Produkts beschreiben muss, wie die Vorbereitung und Qualitätskontrolle durchzuführen ist. Diese Information kann durch interne Anweisungen ergänzt werden.*
2. "Die Qualitätskontrolle ist nach Angaben der Fachinformation oder der Pharmakopöe [5] durchzuführen." [2]
➔ *Nur die Methoden der Vorbereitung und Qualitätskontrolle, die in den Fachinformationen vorgeschlagen werden (dieser Punkt wird im Folgenden beschrieben) und die Pharmakopöen sind validiert. Zentren ohne Swissmedic Herstellungsbewilligung müssen diese einhalten.*
➔ *Zentren mit einer Swissmedic Herstellungsbewilligung können eine andere Methode verwenden. Diese Methode muss validiert werden und Ergebnisse liefern, die mindestens der offiziellen Methode entsprechen.*
3. "Es muss ein Qualitätssicherungssystem festgelegt und für die Qualität der Radiopharmazeutika verantwortliche Personen bezeichnet werden. Diese sind für die Überprüfung des Markierungsvorgangs und die Freigabe des Produkts zur Applikation zuständig. "

4. "Die Freigabe jeder Zubereitung basiert auf einem Protokoll der Zubereitung inkl. dem Resultat der Qualitätskontrolle."

➔ *Die Freigabe einer Zubereitung muss schriftlich erfolgen. Es muss die Ergebnisse der Qualitätskontrolle erwähnen.*

2. Arzneibücher (Pharmakopöe)

Es gibt 2 Arten von Arzneibüchern, die in der Schweiz gültig sind:

- das Europäische Arzneibuch (Pharmakopöe);
- das Schweizerische Arzneibuch (Pharmakopöe Helvetica).

3. Fachinformation

Dies ist die Information (Packungsbeilage) in der Packung, die das Produkt enthält. Die Fachinformation (FI) heißt auch SPC (Summary of Product Characteristics). Die FI enthält alle Informationen zur Zubereitung des Produkts, seiner Konservierung vor und nach der Markierung, der Methode zur Durchführung der Qualitätskontrolle, sowie den Anforderungen zur Freigabe des Produkts. Die in der FI enthaltenen Informationen finden wir auch auf:

- Der Swissmedic Website: <http://www.swissmedicinfo.ch/default.aspx>;
- auf Swiss Compendium of Medicines: <https://compendium.ch>;
- auf der Webpage des Herstellers.



Stellen Sie immer sicher, dass die Version, auf die Sie sich verlassen, die neueste Version des Herstellers ist!

4. Weitere regulatorische Texte

4.1. Texte in Bezug auf medizinische Anwendungen und Radiopharmazeutika

- Verordnung über die Bewilligung im Arzneimittelbereich, AMBV (812.212.1).
- Verordnung über die Arzneimittel VAM (812.212.21).
- Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, HMG (812.21)
- Guide to Good Practice for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments PE 010-4.
- PICS GMP Guides: <https://www.picscheme.org>
- Guidelines on current Good Radiopharmacy Practice in the Production of Radiopharmaceuticals; European Association of Nuclear Medicine.
- EU Guidelines to Good Manufacturing Practice; Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (25-11-2008), http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
- Monographien der Europäischen Pharmakopöe

4.2. Texte zur Strahlensicherheit

- Wegleitung L-06-01. Dosimetrie beim Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen.
- Verordnung des EDI über die Personen- und Umgebungsdosimetrie (Dosimetrieverordnung) 814.501.43
- Strahlenschutzverordnung, 814.501

KAPITEL • 3

VERSCHIEDEN TYPEN DER QUALITÄTSKONTROLLEN

Ziele

- *Kenntnis der verschiedenen Arten von bestehenden Qualitätskontrollen und ihrer Zielsetzung(en)*
-

1. Physikalische Kontrollen

Das Ziel der physikalischen Kontrollen besteht darin, falsche Isotopen oder das Vorhandensein anderer radioaktiver Verunreinigungen hervorzuheben, was im ersten Fall dazu führen würde, dass die Untersuchung wiederholt werden müsste und im zweiten Fall eine ungewöhnlich hohe Bestrahlung des Patienten und Bilder von schlechterer Qualität zur Folge hätte.

1.1. Identifizierung des Isotopes

Die physikalische Periode ist charakteristisch für das Element. Ein Isotop kann durch Bestimmung der Zerfallskurve und Berechnung der Halbwertszeit des Isotops identifiziert werden. Das Isotop kann auch durch seine Energie und Strahlung identifiziert werden, beispielsweise durch Gammaspektrometrie.

1.2. Radionuklidreinheit

Die Radionuklidreinheit oder RNR ist in der Europäischen Pharmakopöe [3] definiert als das Verhältnis der Radioaktivität des Radionuklids zur Gesamtradioaktivität der Quelle in Prozent. Dies ist beispielsweise angewandt bei der Bestimmung von Molybdän in den Eluaten von Technetium.

1.3. Aktivität der Quelle

Aktivität ist die Anzahl der Zerfälle oder Umwandlungen, die pro Zeiteinheit auftreten. Es wird in Becquerel (Bq) ausgedrückt, was einem Zerfall pro Sekunde entspricht. Die Aktivität wird mit einem kalibrierten und regelmäßig überprüfem Aktivimeter gemessen. Das Messen einer Aktivität ist immer mit einem Datum und einer Uhrzeit verknüpft.

Vorschriften für Aktivimeter und deren Qualitätskontrollen

- Wegleitung L-09-01, Qualitätssicherung von Aktivimetern.
- Verordnung des EJPD über Messmittel für ionisierende Strahlung, StMmV (941.210.5).

1.4. Radioaktivitätskonzentration

Die radioaktive Konzentration ist die Radioaktivität eines Nuklids relativ zur Volumeneinheit der Lösung. Sie wird in Bq/l ausgedrückt.

1.5. Spezifische Radioaktivität

Die spezifische Radioaktivität ist die Radioaktivität eines Nuklids relativ zur Masseneinheit des betrachteten Elements oder der chemischen Form (Bq/kg oder Bq/mol). Die spezifische Aktivität ist ein Schlüsselfaktor für funktionelle Untersuchungen zur Quantifizierung von Rezeptorstellen, Transportern und Enzymen.

2. Chemische Kontrollen

2.1. Radiochemische Reinheit

Radiochemische Reinheit oder RCR ist in der Europäischen Pharmakopöe definiert als: für ein gegebenes Radionuklid, ist die radiochemische Reinheit das prozentuale Verhältnis zwischen der Radioaktivität, die der angegebenen chemischen Form zuzuschreiben ist, und der Gesamtradioaktivität, die diesem Radionuklid im radiopharmazeutischen Präparat zuzuschreiben ist. Die Liste der möglichen radiochemischen Verunreinigungen, die berücksichtigt werden müssen, ist in jeder spezifischen Monographie mit den entsprechenden Grenzwerten angegeben [3].

→ Dies ist der Anteil eines gegebenen Radionuklids, der in der erwarteten chemischen Form vorliegt, bezogen auf die Gesamtaktivität desselben Radionuklids in der Quelle.

Die RCR wird folgendermassen berechnet:

$$RCP (\%) = \frac{\text{Aktivität aufgrund des Isotops in der erwarteten chemischen Form}}{\text{Gesamtaktivität aufgrund des Isotops in der Quelle}} \times 100$$

Zum Beispiel ist es im Fall von Kits, die mit Technetium markiert sind, insbesondere nach freiem Pertechnetat (TcO_4^-) und hydrolysiertem reduziertem Technetium (Tc-R, TcO_2) zu suchen.

Um die Berechnung besser zu verstehen, können wir die Formel folgendermassen schreiben:

$$RCR (\%) = \frac{\text{Radiopharmazeutikum}}{\text{Radiopharmazeutikum} + TcO_4^{2-}(\text{frei}) + TcO_4^- + TcO_2} \times 100$$

Markiertes Radiopharmazeutikum
(markiertes TcO_4^{2-})

Gesamt Aktivität der
Quelle

Es ist wichtig, die radiochemische Reinheit zu messen, denn wenn das Radionuklid nicht in der erwarteten chemischen Form vorliegt, kann es ein anderes biologisches Verhalten als das Radiopharmazeutikum aufweisen. Dies kann zu unerwünschter Bestrahlung des Patienten und Bildern schlechter Qualität führen.

Zum Beispiel wird freies Per technetium-Ion (TcO^{4-}) an die Schilddrüse, die Magen- und Speicheldrüsen und reduziertes hydrolysiertes Technetium (TcO_2) in der Leber und Milz binden. Dies sind die zwei Hauptarten, die für Technetium-Kits gesucht werden.

2.2. Chemische Reinheit

Chemische Reinheit ist das prozentuale Verhältnis der Masse des in der chemischen Form vorliegenden Materials zur Gesamtmasse des in der Quelle enthaltenen Materials.

Dies ist beispielsweise die Quantifizierung von Aluminium in den Technetium-Eluaten. Aluminium ist problematisch, da es toxisch ist, die Qualität der Präparate verändern und die Bioverteilung des Radiopharmazeutikums modifizieren kann. Zur Durchführung dieser Überprüfung stehen Quick-Kits zur Verfügung, zum Beispiel das Kit Aluminium Breakthrough Kit Labor Biodex®. Letzteres schlägt vor, einen Tropfen Eluat auf ein Indikatorpapier aufzutragen, das eine farbige Reaktion verursacht. Parallel dazu wird auch eine Standard Lösung gemessen, die die Grenzkonzentration von Aluminium enthält. Das Ergebnis wird durch Vergleich der Färbung der 2 Tropfen abgelesen.

2.3. pH

Für jedes Radiopharmazeutikum gibt es einen pH-Bereich, innerhalb dessen Stabilität und Markierung optimal sind. Die pH-Messung wird einfach und schnell durchgeführt, indem ein Tropfen Radiopharmazeutikums auf pH-Papier gegeben und das Ergebnis sofort abgelesen wird. Dieser Test ist nicht immer zwingend erforderlich. Er ist jedoch einfach und leicht durchzuführen. Er kann Produkt-Inversionen erkennen (die Kits haben nicht alle den gleichen pH-Wert), mögliche Diskontinuitäten des Kits erkennen und in einigen Fällen den Mangel an bestimmten Reagenzien hervorheben.

Im Falle von Certec beispielsweise liegt der pH-Wert der Lösung, wenn die Kobaltlösung eingeführt wurde, zwischen 5,0 und 8,0, und die Lösung ist blass strohgelb. Das unstabilisierte Produkt (vor Einführung der Kobaltlösung) hat einen pH-Wert zwischen 9,0 und 9,8.

2.4. Isotonie

Eine Lösung ist isotonisch, wenn sie den gleichen osmotischen Druck wie das Blut hat. Physiologisch wird das in einem Medium enthaltene Wasser immer das konzentrierteste Medium verdünnen. Wenn eine hypertensive Flüssigkeit intravenös injiziert wird, wird das umgebende Gewebe in das Plasma-Kompartiment wandern, was eine Dehydratation der umgebenden Umwelt erzeugt. Wenn die Flüssigkeit hypotonisch ist, wird das Wasser das Plasmamedium verlassen, um in das umgebende Gewebe zu gelangen und Ödeme zu erzeugen. Dieser Test wird vom Benutzer in der gegenwärtigen Praxis nicht durchgeführt, die Isotonie wird vom Unternehmen garantiert.

3. Biologische Kontrollen

3.1. Sterilität

Eine injektierbare Lösung muß steril sein. Die Durchführung einer Sterilitätskontrolle vor der Injektion ist unter Berücksichtigung der Halbwertszeit des Produkts unmöglich. Die Sterilität wird vom Hersteller für gebrauchsfertige Kits und Radiopharmazeutika bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer des markierten Produkts garantiert.

Die Sterilität ist deshalb durch die Validierung des Prozesses der Vorbereitung und der aseptischen Arbeitsweise der Angestellten (durch sogenannte Media Fill Tests) überprüft. Mikrobiologische Kontrollen des Arbeitsplatzes werden regelmäßig durchgeführt: Luftklasse A, Proben der Oberflächen und Luft, Partikelzählungen).

3.2. Apyrogenität

Ein pyrogenfreies Produkt ist ein Produkt, das kein Fieber verursacht. Der Test besteht darin, alle bakteriellen Endotoxine hervorzuheben. Dies sind Teile aus der äußeren Membran gramnegativer Bakterien. Dies sind Lipopolysaccharide, die während des Absterbens und der Zersetzung des Bakteriums zum Beispiel unter der Wirkung der Sterilisation freigesetzt werden können. Endotoxine können, wenn sie injiziert werden, eine toxische Reaktion beim Menschen (Entzündung, Übelkeit ...) oder, im schlimmsten Fall, sogar einen anaphylaktischen Schock verursachen.

Der Referenztest für Endotoxine ist der LAL-Test (Limulus Amoebocyte Lysate) [3], der aus der Bildung eines Gels besteht, wenn das Lysat mit Endotoxinen in Kontakt gebracht wird. Dieser Test ist nicht sehr praktisch durchzuführen, es gibt viele falsche Positive und falsche Negative. In der Praxis wird er schlecht umgesetzt. Andere Systeme wurden eingeführt, um Endotoxine zu detektieren, jedoch bleibt der LAL-Test die Referenz. Die Apyrogenität wird vom Lieferanten für gebrauchsfertige Radiopharmaka und Kits garantiert.

4. Galenische Kontrollen

4.1. Visuelle Kontrolle

Visuelle Kontrollen umfassen Farbe, Aussehen, abnormale Anwesenheit von Partikeln. Injizierbare Lösungen müssen klar und partikelfrei sein. Die einfache visuelle Überprüfung der Zubereitung macht es möglich, das Vorhandensein von Teilchen in der Lösung hervorzuheben, beispielsweise Polymerteilchen, die von der Durchstechung des Septums stammen.

Die Farbe des Produkts kann auch Informationen über eine erfolgreiche Zubereitung geben. Zum Beispiel ist Certec® eine farblose Lösung. Wenn sie mit Kobalt stabilisiert wird, nimmt sie eine blassgelbe Farbe an. Ceretec® ohne Stabilisierung ist nach 30 Minuten nicht mehr brauchbar, stabilisiertes Ceretec® (Cerestab®) verfällt erst nach 5 Stunden.

In der Radiopharmazie kann die Beobachtung der Lösung angesichts der verwendeten Strahlenschutzrüstung (farbiges Bleiglas) schwierig sein. Wenn diese Kontrolle in der täglichen Praxis eingeführt wird, muss man sich bewusst sein, dass sie den Mitarbeiter Strahlung aussetzt und dass Strahlenschutzmaßnahmen ergriffen werden müssen (Beobachtung hinter einer Bleiabschirmung, Manipulation mit Hilfe einer Pinzette, etc.).

4.2. Galenische Form

Verschiedene pharmazeutische Formen werden in der Radiopharmazie verwendet. Zum Beispiel werden Nanokolloide verwendet für sogenannte Radiosynoviorthesen, Suspensionen für Sirspheres und Terasphären, und schließlich Makroaggregate von Humanalbumin um eine

Lungenuntersuchung durchzuführen. Für letztere bestimmt die Größe des in der Lösung vorhandenen Makroaggregats direkt die Qualität der Untersuchung.

5. Zusammenfassung

Table 1. Übersichtstabelle der verschiedenen in der Radiopharmazie durchgeführten Qualitätskontrollen.

Art der Qualitätskontrolle	Durchzuführender Test
Physikalische Kontrollen	Identifikation des Isotopes
	Radionuklidreinheit (RNR)
	Aktivität der Quelle
	Radioaktivitätskonzentration
	Spezifische Radioaktivität
Chemische Kontrollen	Radiochemische Reinheit (RCR)
	Chemische Reinheit
	pH
	Isotonie
Biologische Kontrollen	Sterilität
	Apyrogenität
Galenische Kontrollen	Visuelle Kontrolle
	Galenische Form

Zusammenfassung der in den nuklearmedizinischen Zentren routinemäßig durchzuführenden Kontrollen:

Table 2. Qualitätskontrolle in der täglichen Praxis

Produktart	Kontrolle	Vom Hersteller garantiert
Kit	pH (falls gefordert) Visuelle Kontrolle Aktivitätsmessung Radiochemische Reinheit	Sterilität, Apyrogenität, Chemische Reinheit
Gebrauchsfertige Radiopharmazeutika	Produktüberprüfung bei Erhalt Visuelle Kontrolle Identifizierung des Isotopes Aktivität	Identifizierung des Isotopes Sterilität, Apyrogenität, Chemische Reinheit Radionuklidreinheit
Generator Eluat	Visuelle Kontrolle pH (falls gefordert) Aktivität Elution Ausbeute Aluminium (falls gefordert) * Radionuklidreinheit (zum Beispiel Molybdän Anteil)	Sterilität, Apyrogenität, Aluminium

(* Wird auch von dem Hersteller durchgeführt)

Anmerkung:

- *Diese Tabelle ist an die von Ihnen verwendeten Produkte anzupassen. Obligatorische Qualitätsprüfungen sind in der SPC für jedes Produkt angegeben.*
- *Fett gedruckte Qualitätskontrollen sind diejenigen, die wir für jedes Produkt empfehlen.*
- *Die Überprüfung der optischen Eigenschaften (visuelle Überprüfung) und die Messung des pH-Wertes führen zur Bestrahlung des Bedieners. Eine Reflexion basierend auf dem Nutzen / Risiko-Verhältnis dieser Kontrollen muss realisiert werden.*
- *Die Sterilität und Apyrogenität des Kits werden vom Lieferanten garantiert. Dies garantiert aber nicht die Einhaltung der Bedingung für die endgültige Zubereitung. Aus diesem Grund sind die Schulung Mitarbeiter, die Validierung der Zubereitung und der Mitarbeiter, sowie die Kontrolle der Vorbereitungs Umgebung (inkl. Reinigungen und regelmäßige Überprüfung) für die Radiopharmazie unerlässlich.*

KAPITEL • 4

QUALITÄTSKONTROLLEN IN DER PRAXIS

Ziele

- *Kenntnis erlangen, für welche Art Radiopharmazeutika welche Kontrollen notwendig sind*
-

In diesem Kapitel werden die verschiedenen Kontrollen für die häufigsten gebrauchten Radiopharmazeutika beschrieben. Kurz zusammen gefasst gilt:

Bei gebrauchsfertigen Radiopharmazeutika müssen Sie die vom Unternehmen angegebenen Informationen auf Übereinstimmung mit dem gelieferten Produkt überprüfen.

Für Kits sollten folgende Kontrollen durchgeführt werden:

- Radioisotop: Identifizierung und Aktivität;
- Radiopharmazeutikum: visuelle Eigenschaften, pH-Wert, Aktivität und radiochemische Reinheit.

1. Gebrauchsfertige Radiopharmazeutika

Die Kontrolle besteht darin, zu überprüfen, ob das gelieferte Produkt dem Lieferauftrag und der Bestellung entspricht.

Wir prüfen:

- der Produkttyp;
- die Chargennummer;
- das Ablaufdatum;
- die theoretische Aktivität, die auf dem Produkt und auf dem Lieferschein angegeben ist.

Wir müssen auch eine Messung der Aktivität durchführen. Per Konvention wird eine Abweichung von bis zu 10% von der Kalibrierungsaktivität akzeptiert.

2. Radiochemische Reinheitsprüfung von Kit-Radiopharmazeutika

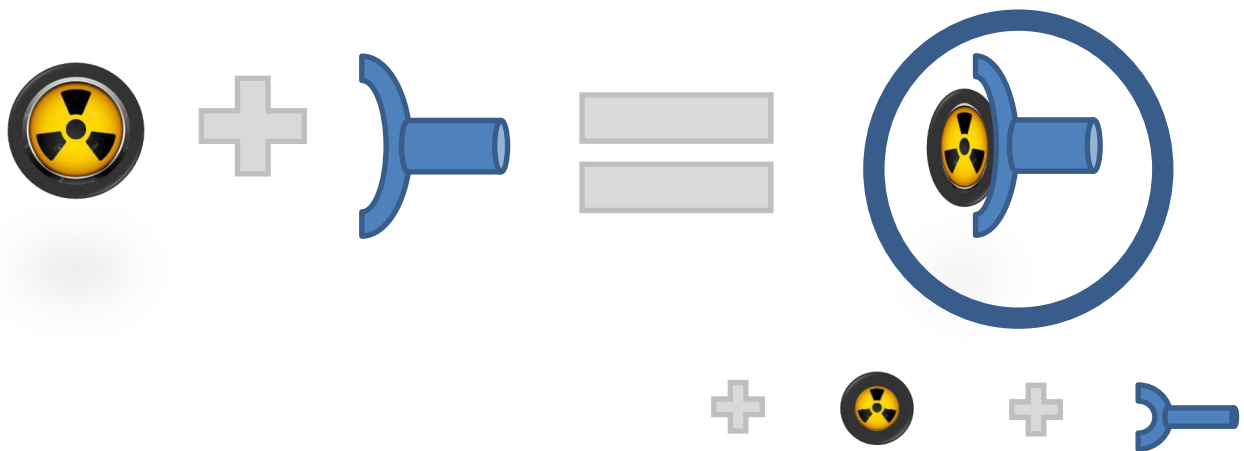
Bei einer Zubereitung wird ein vom Lieferanten geliefertes Kit im Service mit einem Radioisotop-Eluat markiert (normalerweise ^{99m}Tc von einem Generator).

Die Kits müssen zum Zeitpunkt des Eingangs überprüft werden: Die Übereinstimmung zwischen den erhaltenen Informationen, den Angaben auf dem Lieferschein und dem Bestellvorgang muss überprüft werden: Produkttyp, Chargennummer, Ablaufdatum müssen überprüft werden.

Bei der Überprüfung der danach folgenden Zubereitung ist zu prüfen, ob das richtige Produkt markiert wurde, ob die Markierung gut verläuft und zu garantieren, dass die Resultate rückverfolgbar sind. Die visuellen Eigenschaften der Zubereitung sollen ebenfalls überprüft werden: Farbe, Aussehen, Klarheit und Anwesenheit von Teilchen, sowie auch pH und radiochemische Reinheit.

Warum überprüfen wir die radiochemische Reinheit?

Die Zubereitung eines Kits ist ein chemischer Prozess, der wie folgt dargestellt werden kann:



Ein Molekül wird mit einem Radioisotop markiert, um das Radiopharmazeutikum zu erhalten. Das Kit enthält alle nicht-radioaktiven Komponenten, die für die Bildung des Radiopharmazeutikums und eine erfolgreiche Markierung nötig sind. Es enthält das Trägermolekül (Peptide, Antikörper usw.) und andere Substanzen, die eine korrekte Markierung ermöglichen: Reduktionsmittel (Zinnchlorid), Antioxidationsmittel (Ascorbinsäure/Gentisinsäure), Puffer und Chelatbildner; Solubilisierungsmittel und Gefriertrocknungsmittel. Am Ende der Markierung erhalten wir das radiopharmazeutische Arzneimittel (Vektormolekül + Radioisotop), aber manchmal auch das freie Isotop, weil es nicht vollständig komplexiert ist, und das freie Vektormolekül. Die Bestimmung der radiochemischen Reinheit während der Qualitätskontrolle ermöglicht es, den Anteil jeder Spezies in der Endpräparation zu bestimmen und zu überprüfen, dass die Markierung korrekt und vollständig erfolgt ist.

2.1. Messung der Radiochemischen Reinheit

Die radiochemische Reinheit kann durch HPLC oder Fest-Flüssig-Chromatographie (Dünnschicht Chromatographie) bestimmt werden. Nur Letzteres wird in diesem Kurs angesprochen.

Fest-Flüssig-Chromatographie besteht aus der Trennung der Bestandteile eines Präparats entsprechend ihrer Affinität für entweder die mobile Phase oder die stationäre Phase. Dies findet in zwei Schritten statt:

- die Durchführung der Chromatographie;
- Für die Messung gibt es 2 Methoden: Scherenschnitt mit Messen in einem Aktivimeter oder Auswertung mit einem Radioaktivitätsscanner (TLC Scanner).

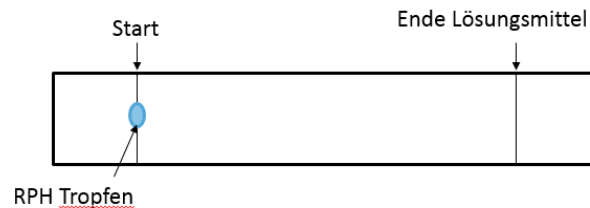
2.2. Durchführung der Chromatographie

Schritt 1: Konditionierung des Chromatographie Tanks

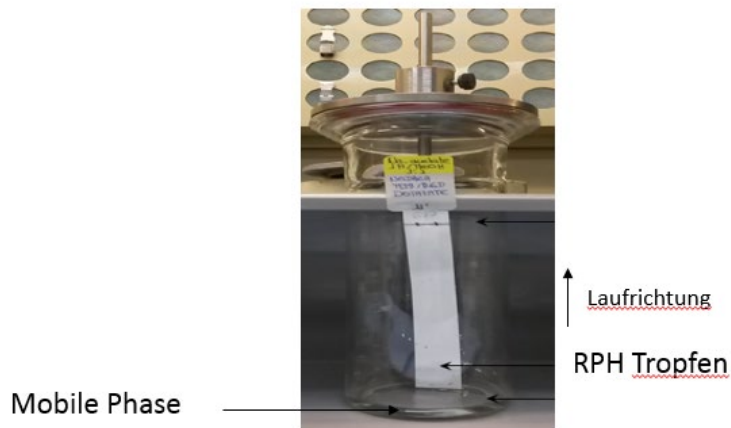
- Füllen Sie ca. 0,5 cm Lösungsmittel ein
- Schließen Sie den Tank
- Lassen Sie den Tank etwa 15 Minuten stehen

Schritt 2: Migration

- Verwenden Sie das entsprechende Papier (gemäß FI)
- Geben Sie einen Tropfen des zu untersuchenden Radiopharmazeutikums auf die Startlinie des Papiers (arbeiten Sie hinter einer Bleiabschirmung)



- Trocknen lassen oder nicht (gemäß FI)
- Setzen Sie die Halterung mit dem Papier in den Tank ein
- Die Startlinie darf nicht mit der mobilen Phase in Verbindung kommen
- Lassen Sie die Lösung migrieren



Bei dieser Kontrolle müssen Sie mit Chemikalien und radioaktiven Produkten umgehen, immer Handschuhe tragen, eine Pinzette verwenden, um die Chromatographie-Platten zu manipulieren, und eine Bleiabschirmung, um sich gegen äußere Strahlung zu schützen.

Schritt 3: Auswertung

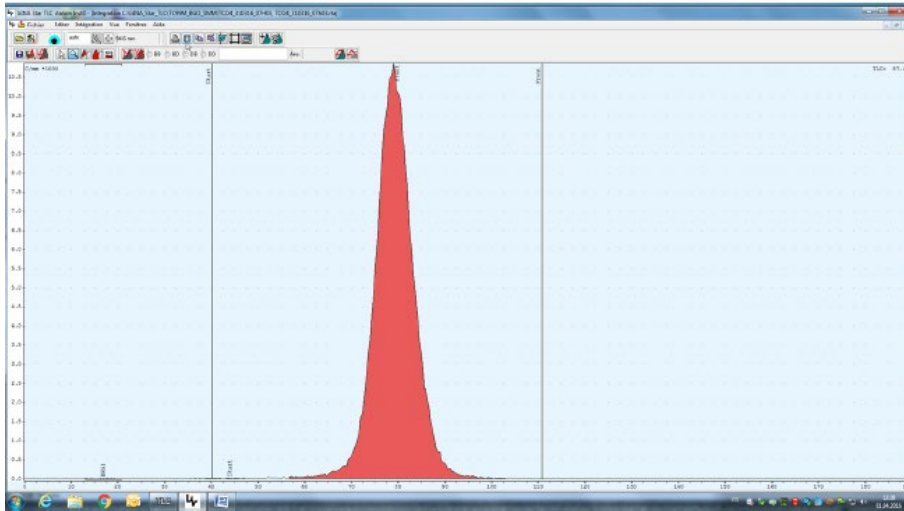
Das Ablesen der Chromatographie kann mittels eines Radioaktivitätsscanners (TLC-Scanner) oder nach dem "Scherenschnittverfahren" mit einem Aktivimeter erfolgen.

Leseverfahren mit einem Radioaktivitätsscanner (TLC-Scanner)

Die Chromatographie wird auf eine sich bewegende Platte gelegt. Dann wird über die gesamte Länge von der Sonde gelesen, ein Spektrum wird aufgezeichnet.



Figur 1. Ablesen des Chromatographiestreifens



Figur 2. Spektrum, erhalten durch Lesen einer Chromatographie zur Messung der radiochemischen Reinheit mit einem TLC-Scanner.

Um diese Chromatographie auszuwerten, genügt es, den Bereich auszuwählen, in dem die Aktivität aufgrund der Verunreinigungen auftritt, und den Bereich, in dem die Aktivität aufgrund des Radiopharmazeutikums gemessen wird. Der Scanner berechnet automatisch den Prozentsatz der Verunreinigung unter Anwendung der folgenden Formel:

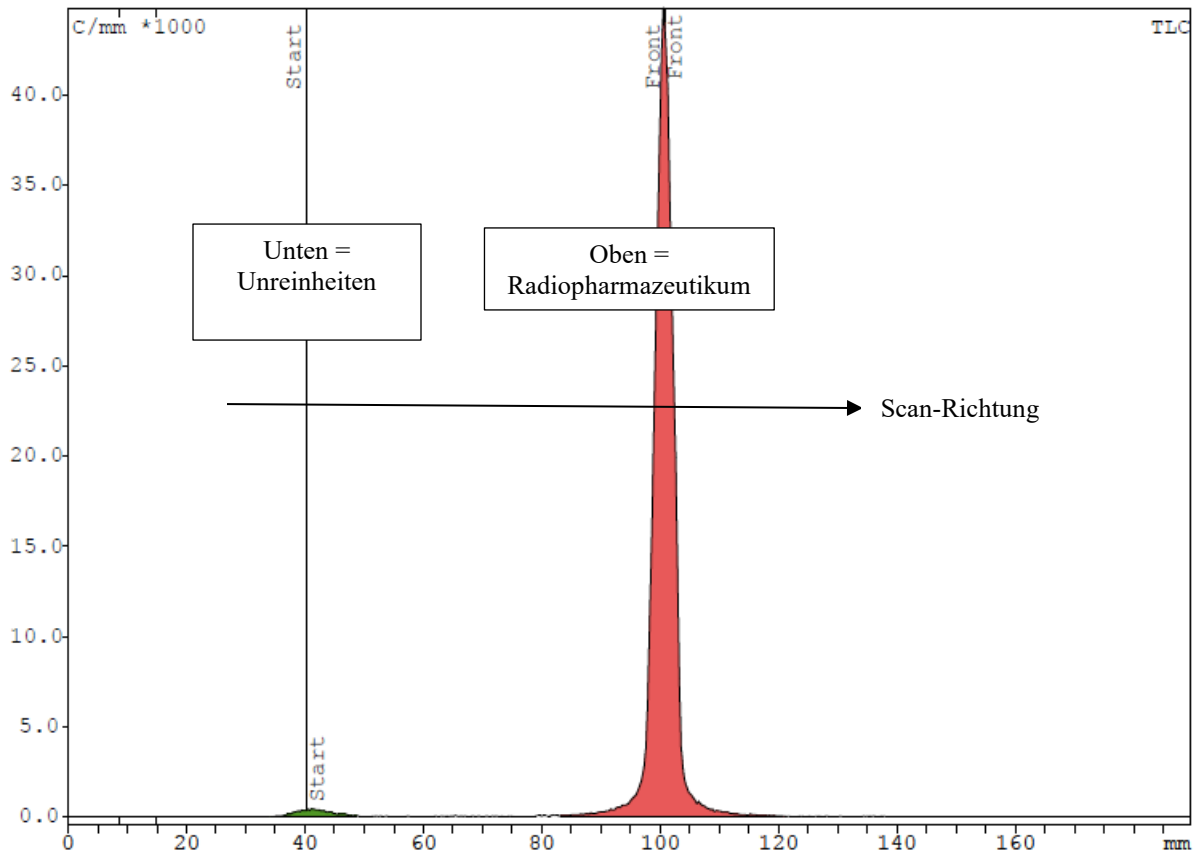
$$\text{RCR (\%)} = \frac{\text{Aktivität/Counts vom Radiopharmazeutikum}}{\text{Totale Aktivität/Counts auf der Chromatographie}} \times 100$$

Beispiel Technescan[®] Sestamibi:

Information von der Fachinformation [6]

$$\% \text{ Technetium } [^{99m}\text{Tc}]\text{-Sestamibi} = \frac{\text{Aktivität des oberen Teils}}{\text{Aktivität beider Teile}} \times 100$$

Hinweis: Die radiochemische Reinheit von Technetium [^{99m}Tc] Sestamibi sollte ≥ 94% sein. Wenn die radiochemische Reinheit weniger als 94% beträgt, sollte Technetium [^{99m}Tc] Sestamibi nicht injiziert werden und das Präparat sollte entsorgt werden [6].



Intégration TLC

Substance	T/R mm	R/F	Début mm	Fin mm	Can	%Total %	Type	Aire Counts	%Aire %
Start	41.83	0.027	34.19	48.80	TLC	1.73	DD(2965.9	1.75
Front	100.58	0.995	83.32	120.83	TLC	96.81	DD(166435.8	98.25

$$RCR(\%) = \frac{98.25}{98.25+1.75} \times 100 = 98.25\%$$

RCR ≥ 94% →
Produkt OK

Methode "Scherenschnitt" mit Aktivimeter

Bei dieser Methode wird vorgeschlagen, die Ergebnisse mit einem Aktivimeter zu lesen. In diesem Fall wird die Chromatographie nach der Migration in Übereinstimmung mit den SPC-Indikationen zerschnitten (in 2 Teile für die meisten Kits und in 3 für zum Beispiel Myoview), dann wird jeder Teil mit dem Aktivimeter gemessen. Die radiochemische Reinheit wird dann manuell berechnet:

$$RCP(\%) = \frac{\text{Aktivität des Radiopharmazeutikum Teils}}{\text{Totale Aktivität}} \times 100$$



Für jede der gemessenen Chromatographie ist es wichtig, die Stellen identifiziert zu haben, an die die Verunreinigungen und das RPH wandern. Um Fehler zu vermeiden, ist eine Markierung auf dem Papier anzubringen, um die Ober- und Unterseite zu identifizieren.

Für einige Radiopharmazeutika kann es notwendig sein, mehrere Chromatographie-Vorgänge parallel durchzuführen (z. B. DTPA).

Beispiel Nanocoll[®]

Informationen der Fachinformation [7]

Qualitätsprüfung

Die Markierungsausbeute wird mittels aufsteigender Chromatographie auf TLC- Varian SA geprüft:

Material: TLC- Varian SA (2× 12 cm stripes; dispose a small drop of preparation at 2,5 cm of the bottom).

Laufmittel: Methanol:Wasser, 85:15 v/v.

Dauer: 25 – 30 Min (approximately at 7 cm from the origin; remove strip from the tank and allow it to dry).

^{99m}Tc-Nanocolloid: ≥ 95 %.

Rf: 0,0 – 0,1.

Methode

Durchführung der Chromatographie

1. Die 85:15-Methanol-Wasser-Mischung bis 1 cm über dem Boden in die Chromatographiekammer einfüllen; Gefäß verschliessen, damit sich der Lösungsmitteldampf gleichmässig verteilen kann.
2. Einen ITL/SG-Streifen mit einem Bleistiftstrich 3 cm ab unterer Kante kennzeichnen; 15 cm über dieser Linie eine weitere Kennzeichnung mit Tintenmarker vornehmen. Der Bleistift zeigt einen Punkt an, an dem die Probe angesetzt wird. Der Tintenstrich zerfließt, wenn das Laufmittel die farbig markierte Linie erreicht und zeigt an, dass die Elution beendet werden sollte.
3. 12 cm oberhalb der ersten Bleistiftlinie (R_f 0,8) sollte eine weitere Bleistiftmarkierung (spätere Schnittstelle) angebracht werden.
4. Mit einer 1-ml-Spritze und Nadel 10 – 20 µl Probe der gebrauchsfertigen Injektionslösung an der ersten markierten Bleistiftlinie auftragen. Den Punkt nicht austrocknen lassen, sondern den Streifen sofort in die Chromatographiekammer geben und diese abdecken. Der Streifen darf an keiner Stelle mit der Wand der Chromatographiekammer in Berührung kommen.
Hinweis: 10 – 20 µl Probe sollten einen Punkt mit einem Durchmesser von 7 – 10 mm ergeben. Kleinere Probenvolumina würden unzuverlässige Werte für die radiochemische Reinheit ergeben.
5. Sobald das Laufmittel den Tintenstrich erreicht hat, den Streifen aus der Kammer herausnehmen und trocknen lassen.
6. Den Streifen an der mit Bleistift markierten Schnittstelle zerschneiden und die jeweilige Radioaktivität der 2 Teile mit einem geeigneten Messgerät messen. Die 2 Teile sollten unter möglichst gleichen Bedingungen innerhalb kürzester Zeit gemessen werden. Freies [^{99m}Tc]-Pertechnetat und andere Technetium-hydrophile Komplexe migrieren mit R_f 0,8–1,0.

Die Markierungsausbeute mit Hilfe folgender Formel berechnen:

$$\% \text{ Markierungsausbeute} = (\text{Aktivität unterer Teil}) / (\text{Aktivität unterer Teil} + \text{oberer Teil} \times 100)$$

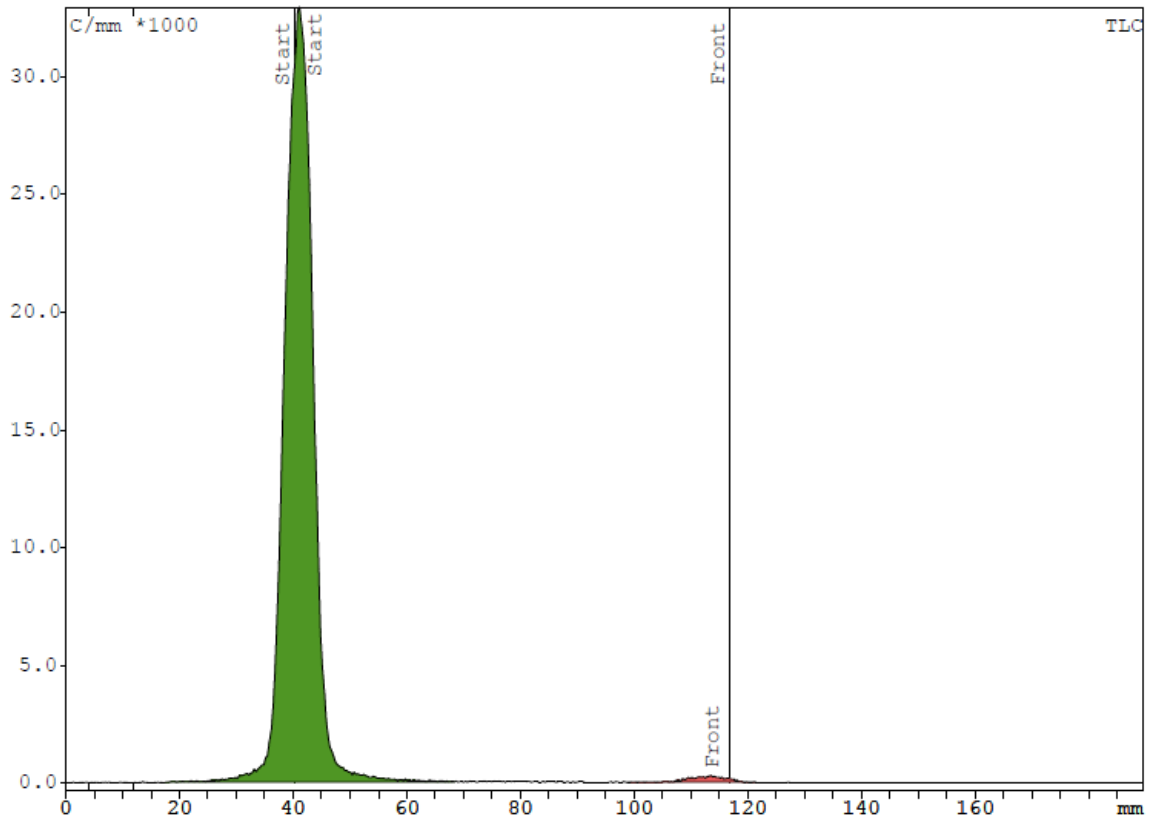
RCR Berechnung

Die Markierungsausbeute muss ≥ 95 % betragen.

Lösungen mit einer Markierungsausbeute von < 95 % dürfen nicht verwendet werden.

Vorgaben

Lesen mit einem TLC Scanner



Intégration TLC

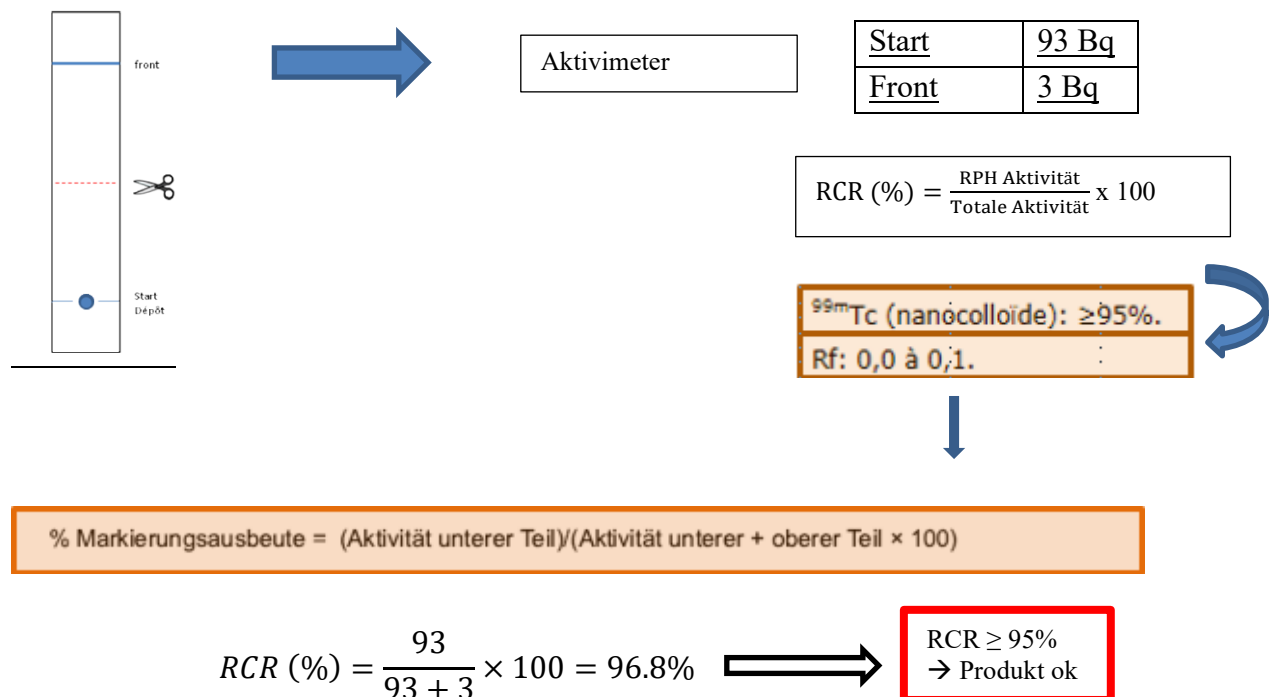
Substance	T/R mm	R/F	Début mm	Fin mm	Can	%Total %	Type	Aire Counts	%Aire %
Start	41.16	0.013	17.59	68.38	TLC	96.88	DD(190933.4	98.94
Front	113.53	0.957	98.92	121.49	TLC	1.04	DD(2046.8	1.06

$$RCP(\%) = \frac{98.94}{98.94 + 1.06} \times 100 = 98.94\%$$



RCR ≥ 95% →
Produkt ok

Messen mit "Scherenschnitt Methode"



2.3. Wirkung von nicht radioaktiv markierten Komponenten

In den meisten Fällen werden Kits mit Tc-99m zubereitet. Im Eluat des Generators liegt Tc-99m in Form von Natriumpertechnetat vor. Dieses hat selbst keine komplexbildenden Eigenschaften, es muss reduziert werden, um durch das in dem Kit enthaltene Vektormolekül komplexiert zu werden. Die im Handel erhältlichen Kits enthalten Zinnchlorid, das das Pertechnetat-Ion zu einem Technetat-Ion reduziert, das mit dem Trägermolekül komplexiert wird. Am Ende dieser Reaktion erhalten wir das radioaktiv markierte Radiopharmazeutikum, aber möglicherweise auch das nicht radioaktiv markierte Radiopharmazeutikum und das nicht komplexierte Isotop.

Das nicht komplexierte Isotop kann dann zu freiem Pertechnetat reoxidieren, das sich im Magen, in der Schilddrüse und den Speicheldrüsen ansammelt, oder es kann zu TcO₂ reduziert werden, das sich in Leber und Milz anreichert. Diese Spezies sind für unnötige Bestrahlung des Patienten verantwortlich und können die Qualität des Bildes beeinträchtigen. Nicht radiomarkiertes Radiopharmazeutikum konkurriert mit dem markierten Isotop und kann für sichtbare Bildanomalien und erhöhte Bildhintergründe verantwortlich sein. Die Prüfung der Radiochemischen Reinheit zielt darauf ab, mögliche Vorkommen dieser Unreinheiten hervorzuheben.

Industriekits wurden entwickelt, um eine korrekte Zubereitung zu gewährleisten. Die in der Fachinformation erwähnten Angaben für die Zubereitung müssen dafür strikt eingehalten werden.

3. Qualitätskontrolle eines Generators

3.1. Soll ich das erste Eluat meines Generators verwenden?

Für die Zubereitung einiger Radiopharmazeutika verlangen die Lieferanten, dass das Eluat von einem Generator stammt, dessen letzte Elution weniger als 24 Stunden zuvor durchgeführt wurde. Sie finden diese Informationen im Abschnitt Zubereitung der Fachinformation. Einige Lieferanten eluieren Generatoren, bevor sie sie an ihren Kunden senden. In diesen Fällen kann das erste Generatoreluat verwendet werden, um die Radiopharmazeutika zu markieren.

Wir weisen Sie auch darauf hin, dass es wichtig ist, sich mit dem Unternehmen über spezifische Versorgungssituationen (Urlaub und Feiertage) zu informieren.

3.2. Spezifikationen einer Generatorlösung

Beispiel: In der Fachinformation des Ultratechnekow®-Generators [8] sind die Spezifikationen des Eluats angegeben:

Spezifikationen

Spezifikationen des Eluats

^{99m}Tc -Pertechnetat als klare, farblose, sterile, isotonische Lösung (Aktivitätsmenge abhängig vom Elutionszeitpunkt und Nominalaktivität des Mutternuklids ^{99}Mo).

pH:	5,0 - 7,0
^{99}Mo -Gehalt:	normalerweise < 25 Bq/MBq ^{99m}Tc
Aluminium:	< 20 µg/ml
Oxidierende Substanzen:	keine

Wir können daher folgende Qualitätsprüfungen durchführen:

- Visuelle Überprüfung
- pH
- Messung des Molybdängehalts im Eluat (radionuklidische Reinheit)
- Aluminium-Limit-Test (chemische Reinheit)

Weitere wichtige Information in der Fachinformation [8]:

Eluate, die nicht klar und farblos sind dürfen nicht verwendet werden und sind zu verwerfen!

Obligatorische Kontrollen sind daher die visuellen Kontrollen. In der gegenwärtigen Praxis werden auch der Test des Molybdängehalts und der Aluminiumtest oft an dem ersten Eluat des Generators durchgeführt.

Die Elutionseffizienz des Generators liefert auch Informationen über die Qualität des Generators. Die Ausbeute wird sogar automatisch durch einige verfügbare Radiopharmazie-Softwares berechnet.

4. Zusammenfassung

Die Zubereitung von Radiopharmaka ist von vielen Parametern abhängig: Aktivität, spezifische Aktivität, Markierbedingungen, Temperatur und Erhitzungszeit müssen eingehalten werden, um den Erfolg der Markierung sicherzustellen. Daher ist es wichtig, die Qualitätskontrolle von radiopharmazeutischen Präparaten durchzuführen, um die Qualität der injizierten Produkte zu garantieren.

Wir dürfen jedoch nicht alle anderen Parameter vergessen, um die Qualität des Endprodukts zu gewährleisten:

- Aseptische Arbeitsmethode: Kontrolle der Umwelt, Kontrolle von Räumen und laminaren Isolatoren, Qualität der aseptischen Arbeit (Validierung des Verfahrens und des Mitarbeiters durch Mediafill-Tests)
- Kontrolle der Messgeräte: Aktivimeter (täglich QC, wöchentlich, linear, Vergleichsmessungen, Überprüfungen) und TLC-Scanner (Linearität und wöchentliche Qualitätskontrollen).



Die Strahlenschutzvorschriften müssen bei der Durchführung von Qualitätsprüfungen eingehalten werden.

5. Schlusswort

- *In diesem Kurs haben wir die verschiedenen Arten von Qualitätskontrollen für Radiopharmazeutika in der aktuellen Praxis diskutiert.*
 - *Die beschriebenen Qualitätskontrollen sind wichtig, um eine gute Qualität des injizierten Produkts (Radiopharmazeutikum) zu gewährleisten.*
 - *Die Messung der RCR und die eventuelle Messung des pH-Wertes (nicht immer obligatorisch) können als Indikator dafür verwendet werden, dass die Markierung gut verlaufen ist. Beachten Sie jedoch, dass hier auch andere Parameter eingehalten werden müssen, um die endgültige Qualität des Produkts zu gewährleisten. Zum Beispiel gibt RCR keine Informationen über Produktsterilität.*
 - *Ebenso sollten die erwähnten Qualitätskontrollen nicht für die Erlaubnis zur Injektion abgelaufener Produkte verwendet werden.*
-

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Swissmedic. HD-Guide complémentaire. Autorisation produit radiopharmaceutique ».
- [2] Wegleitung L-10-06: Anforderungen and die Zubereitung von Radiopharmazeutika
- [3] Pharmacopée Européenne. 5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques. Edition 8.7, 2016.
- [4] Dossier du CNHIM. Médicaments radio-pharmaceutiques : utilisation pratique. 1998, XIX, 5-6.
- [5] Galy. G., Fraysse. M. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. 07/2012.
- [6] Fachinformation Technescan[®] Sestamibi. Mai 2014.
- [7] Fachinformation professionnelle Nanocoll[®]. April 2018.
- [8] Fachinformation Ultratechnikow[®]. November 2004.