

# Synteza i kontrola jakości radiofarmaceutyków zgodnie z systemem GMP

Marcin Szydło

Zakład diagnostyki PET



# Koncepcja wytwarzania

- Produkcja radioizotopu na drodze reakcji jądrowej,
- przygotowanie materiałów,
- synteza radioznacznika,
- sterylizacja,
- rozdozowanie,
- transport,
- kontrola jakości.



# Wymogi prawne dotyczące wytwarzania

## Wymogi prawne dotyczące wytwarzania

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r.

### W sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

- Rozdział 2: Personel.
- Rozdział 3, pkt 3.6 – 3.33: Obszary produkcyjne; pomieszczenia magazynowe kontroli jakości, pomocnicze.
- Rozdział 4: Dokumentacja.
- Rozdział 5, pkt 5.23 – 5.25: Walidacja.
- Aneks 1: Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych.
- Aneks 3: Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**

# Wymogi prawne dotyczące wytwarzania

Ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. Prawo atomowe (Dz. U. z 2001 r. Nr 3, poz. 18)

- Rozdział 3: Bezpieczeństwo jądrowe i ochrona radiologiczna oraz ochrona zdrowia pracowników.
- Rozdział 6: Źródła promieniowania jonizującego.
- Rozdział 7: Odpady promieniotwórcze i wypalone paliwo jądrowe.
- Rozdział 9: Nadzór i kontrola w zakresie przestrzegania warunków bezpieczeństwa jądrowego i ochrony radiologicznej.
- Rozdział 11: Postępowanie w przypadku zdarzeń radiacyjnych.



Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r.  
**W sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**  
Rozdział 5. pkt. 5.27 – 5.39

Kontrola jakości materiałów opakowaniowych, wyjściowych i pomocniczych:

- Kontrola wizualna opakowań, potwierdzenie braku uszkodzeń,
- specyfikacja materiałów wyjściowych / pomocniczych,
- potwierdzenie tożsamości materiału wyjściowego,
- potwierdzenie zgodności ze specyfikacją.



# Synteza radioznacznika



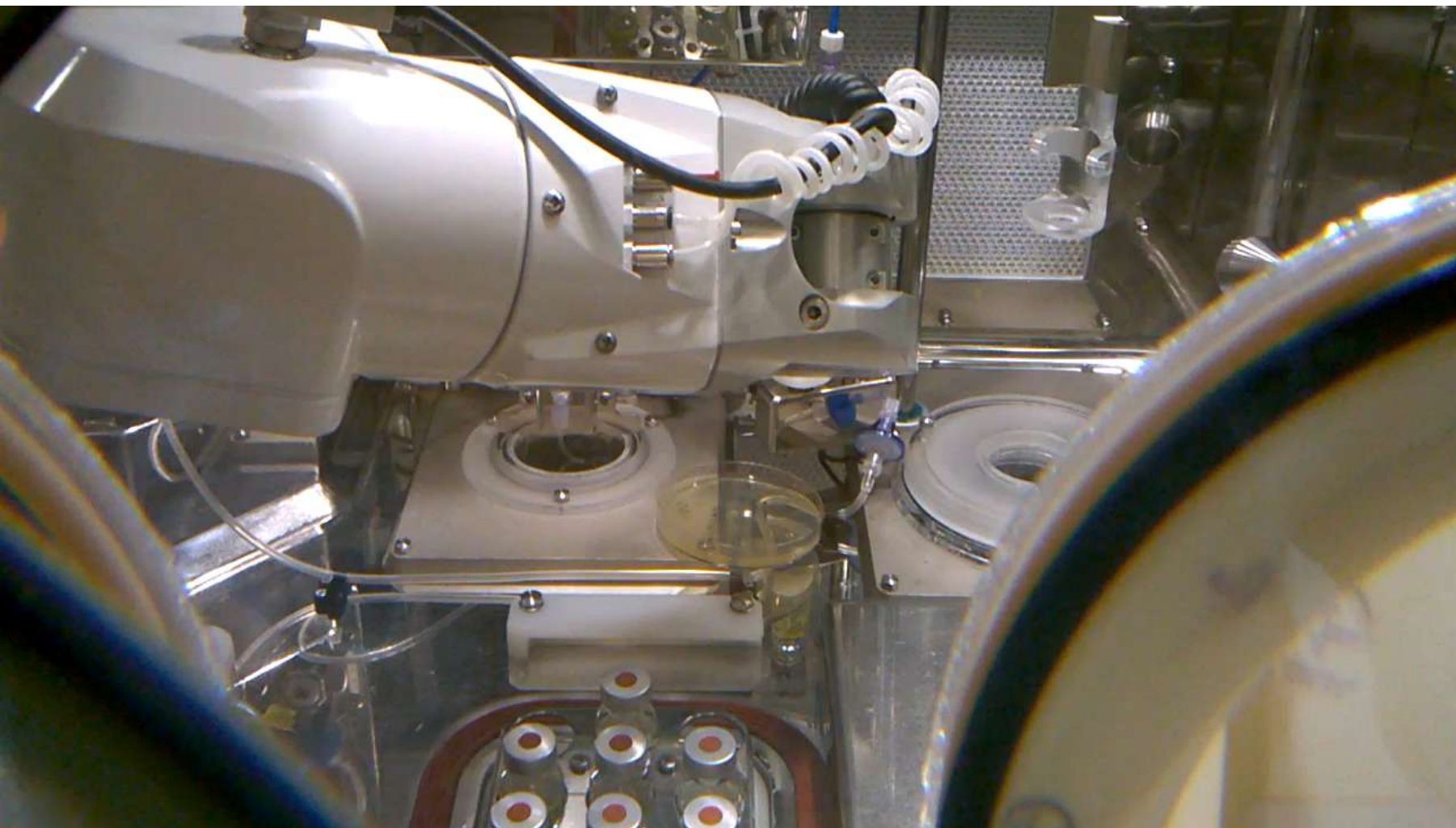
WWW.IO.GLIWICE.PL



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE  
ODDZIAŁ W GLIWICACH**



# Rozdzwowanie



# Sterylizacja



25 Gy

$$D_p = A \cdot \Gamma \frac{t}{r^2}$$

$A \approx 58 \text{ GBq}$

$A < 54 \text{ GBq}$





# Transport

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r.  
**W sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**  
**Aneks 13 pkt 43 – 47.**

- Produkty lecznicze pozostają pod nadzorem wytwórcy do zakończenia certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie do użycia,
- transport musi przebiegać z zachowaniem tych samych warunków (temperatura, wilgotność) co magazynowanie.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**

# Transport

- Ustawa z dnia 19 sierpnia 2011 r. o przewozie towarów niebezpiecznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 227, poz. 1367).
- Ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. Prawo atomowe (Dz. U. z 2001 r. Nr 3, poz. 18)  
Rozdział 8: Transport materiałów jądrowych, źródeł promieniowania jonizującego, odpadów promieniotwórczych i wypalonego paliwa jądrowego.



# Kontrola jakości wg GMP

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r.

## W sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Rozdział 6: Kontrola jakości:

- Pobieranie prób,
- prowadzenie analiz,
- identyfikacja prób, analiz, analityka, urządzeń,
- odczynniki,
- wzorce porównawcze.

Rozdział 7: Działania zlecane na zewnątrz.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**

# Sprzęt i metody analityczne

Używane urządzenia muszą być skwalifikowane oraz posiadać aktualne świadectwo nadzoru metrologicznego.

Kwalifikacja to udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że urządzenie jest zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika, działa poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych oraz może pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu.

Stosowane metody analityczne muszą zostać walidowane.

Walidacja metody zapewnia, że analizy przebiegają w sposób rzetelny i precyzyjny a uzyskane wyniki są wiarygodne.



# Kontrola Jakości

Zakres kontroli jakości radiofarmaceutyków:

- Czystość chemiczna,
- czystość radiochemiczna,
- identyfikacja izotopu,
- czystość izotopowa,
- czystość radionuklidowa,
- aktywność całkowita i właściwa, stężenie promieniotwórcze,
- czystość mikrobiologiczna.

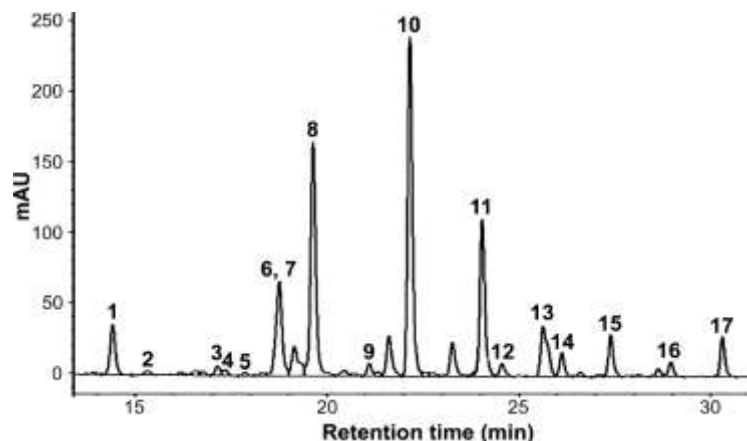


**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**

# Czystość chemiczna

Analiza jakościowa i ilościowa niepromieniotwórczych składników produktu:

- Nieprzereagowane substraty,
- produkty pośrednie,
- pozostałości rozpuszczalników,
- nieradioaktywne produkty rozpadu znacznika.

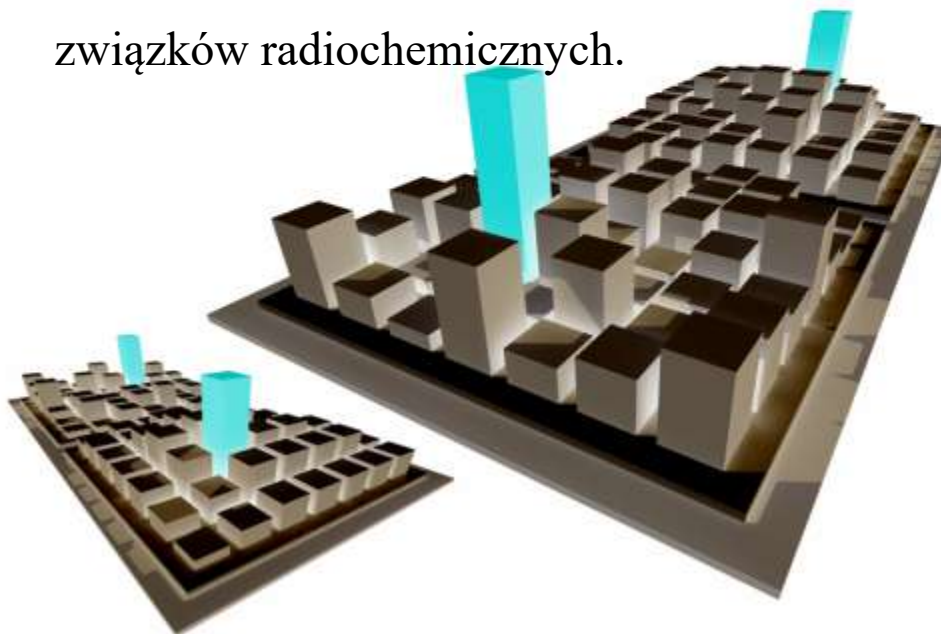
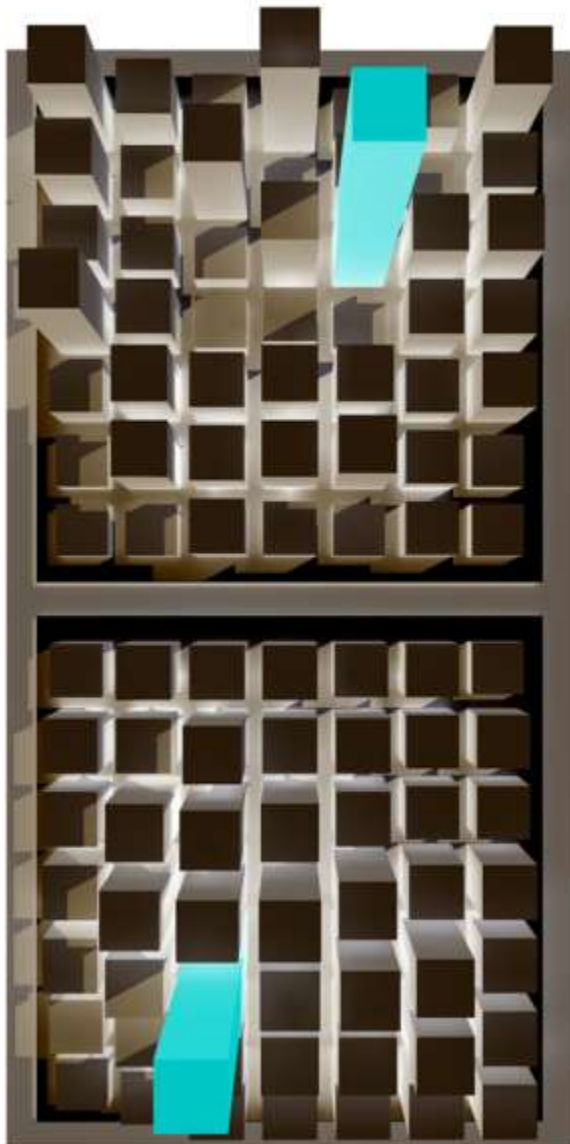


**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**



# Czystość radiochemiczna

Czystość radiochemiczna radiofarmaceutyku to procentowa zawartość pożądanej postaci chemicznej związanej z radioizotopem odniesiona do sumy aktywności wszystkich związków radiochemicznych.

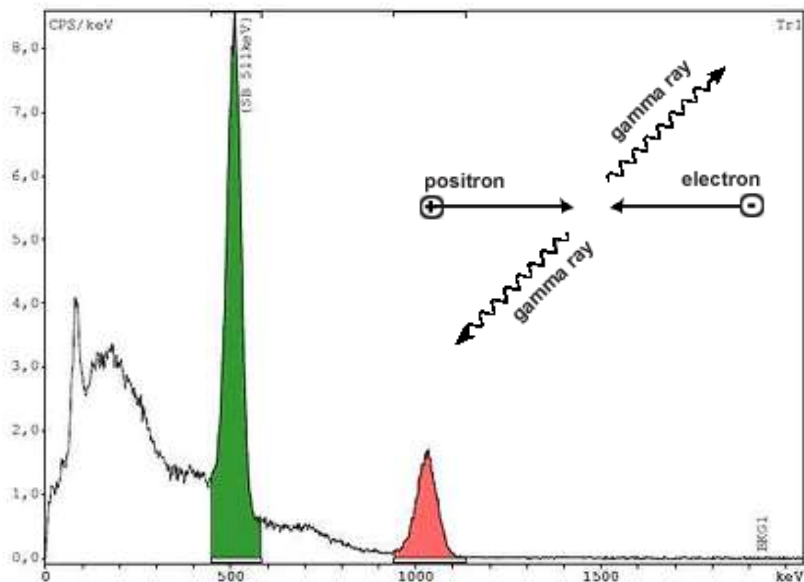


# Identyfikacja izotopu

## Energia promieniowania

W czasie anihilacji  $\beta^+$  powstają fotony 511 keV.

Jest to energia rejestrowana w czasie pomiaru wszystkich izotopów pozytonowo emisyjnych.



## Czas półrozpadu

Pomiar czasu półtrwania izotopu prowadzony jest przy zastosowaniu **kalibratora dawki** dla pomiarów aktywności oraz skalibrowane metody radiometryczne.

Czas półtrwania radionuklidu obliczany jest przy pomocy następującego równania:

$$T_{1/2} = -\ln 2 \left( \frac{\Delta t}{\ln \left( \frac{A_1}{A_0} \right)} \right)$$

gdzie:  $\Delta t$  - różnica czasu,

$A_1$  - aktywność na czas zakończenia pomiaru,

$A_0$  - aktywność na czas rozpoczęcia pomiaru.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**

# Czystość izotopowa

Parametr czystości izotopowej określa stosunek ilości jąder używanego radionuklidu pozytonowo-emisyjnego do ilości jąder innych jego izotopów.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**



**CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE  
ODDZIAŁ W GŁIWICACH**

# Aktywność całkowita i właściwa, stężenie promieniotwórcze

- Aktywnością całkowitą określa się aktywność użytą dla jednego pacjenta w celu przeprowadzenia badania PET.

Wartość aktywności całkowitej podaje się na daną godzinę.

- Aktywność przeliczoną na ilość substancji promieniotwórczej nazywamy aktywnością właściwą.

Najczęściej aktywność właściwą przelicza się na jednostkę liczności materii, czyli mol.

[Bq/mol]

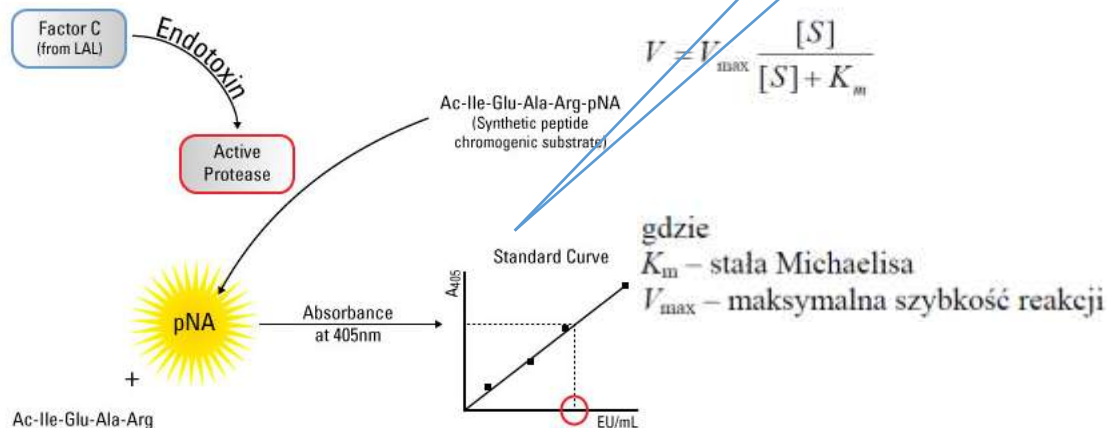
- Stężenie promieniotwórcze to aktywność znacznika odniesiona do jego objętości. Tak, jak w przypadku aktywności całkowitej, stężenie promieniotwórcze kalibrowane jest na określoną godzinę.



# Czystość mikrobiologiczna

## Zawartość endotoksyn bakteryjnych

Test zawartości endotoksyn bakteryjnych prowadzi się stosując test LAL kinetyczny, chromogenny. Hybrydowy test polegający na jednoczesnym pomiarze absorbancji VIS oraz czasu wybarwiania roztworu.




Badanie jałowości

Posiew to wieloetapowy i czasochłonny proces.



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
**IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE**  
**ODDZIAŁ W GLIWICACH**





Serdeczne podziękowania za pomoc w zebraniu materiałów:

Agnieszka Chmura – konsultacje dot. prawa atomowego

Mateusz Pociągiciel – pomysł konstrukcji

Dawid Pogoda – scenariusz i reżyseria filmu z dispenserem w roli głównej

Maciej Jarząbek – wizualizacje i grafika

**Wbrew obiegowej opinii, langusta żywi się  
wyłącznie owocami morza. Choć gdyby mogła,  
jadłaby dżem.**