



Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü

Quality Control of Magistral (or in House or Smallscale) Produced Radiopharmaceuticals

© Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, © Türkan Ertay

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Bilindiği üzere majistral radyofarmasötikler sadece kurum içi (in house) kullanıma uygun, bir radyofarmasist tarafından hazırlanan ve tıbbi bir reçete ile hasta için doğrudan iyi laboratuvar uygulamaları (Good Laboratory Practice: GLP) standardında üretilen ve tedarik edilen radyofarmasötiklerdir. Kılavuzun bu bölümünde, majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrolünde görev alan radyofarmasi çalışanlarına yönelik kalite kontrol yöntemleri ve prosedürleri hakkında bilgi verilmiştir. Bu doküman sırasıyla (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lu-177, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] ve Sm-153-EDTMP'ye yönelik kalite kontrol yöntem ve prosedürleri içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötikler, majistral üretim, kalite kontrol

Abstract

As it is known, magistral radiopharmaceuticals are suitable for only in house use and are prepared, produced and supplied with a medical prescription for a certain patient in good laboratory practice (GLP) standard by a radiopharmacist. In this part of the guide; Information was provided on quality control methods and procedures for radiopharmacy employees involved in the quality control of magistrally manufactured radiopharmaceuticals. This document includes quality control methods and procedures for (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Generator product Ga-68, Lu-177 obtained from reactor, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] and Sm-153-EDTMP.

Keywords: Radiopharmaceuticals, magistral production, quality control

Giriş

Radyofarmasötik, hastada hiçbir fizyolojik etki yaratmadan teşhis ve tedavi amacıyla uygulanabilen, bileşiminde radyoaktif çekirdek içeren ilaçlardır. Tüm konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötikler için de kalite kontrol kavramı ve kalite güvencesi çok önemlidir. Hastaya verilmeden

önce bir radyofarmasötiğin güvenilirliği; hazırlama prosedürlerinin tasarımı (jeneratörler, kitler ve otomatik sentez birimleri gibi) ve kalite kontrol işlemlerine bağlı olarak değişim gösterir. Bu nedenle radyofarmasötiklerin bir kalite sistemi içinde hazırlanması ve kalite kontrollerinin yapılması esastır. Dolayısıyla kalite kontrol testleri prosedüre uygun yapılmış bir radyofarmasötik,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler Ege, Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 532 589 29 64 E-posta: fazilet.zumrut.biber@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8184-9660

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

hastayı gereksiz radyasyon maruziyetinden korur, kaliteli bir görüntü, tedavide maksimum etki ve doğru tanısı sağlar. Genel olarak rutinde hastaya verilmeden önce uygulanan başlıca kalite kontrol testleri; fizikokimyasal testler (radyoaktivite, radyonüklid kimlik, radyonüklidlik saflık, kimyasal saflık ve radyokimyasal saflık), biyolojik saflık testleri (sterilite, apirojenite ve toksisite), farmasötik özelliğe bağlı testler (pH, partikül boyutu ve izotoniklik) şeklindedir (1,2).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde hastane radyofarmasi laboratuvarlarında uygulanan kalite kontrol testlerine yönelik prosedürler ve uluslararası standartlar Seviye IA/B, Seviye IIA/B ve Seviye IIIA/B/C olarak sınıflandırılmıştır. Seviye IA; son haliyle hazır şekilde yetkili üreticilerden satın alınan, tek veya çoklu doz şeklinde hazırlanmış radyofarmasötikleri içerir. Kalite kontrol çalışmaları radyofarmasötiğin radyoaktivitesinin ölçülmesinden ibarettir. Operasyon IB seviyesi tedavi ve ağrı destek tedavisi için kullanılan Stronsiyum ve Samaryum'un kullanıma hazır enjeksiyonları, radyoaktif ve diğer kullanıma hazır açık kaynak radyonüklitlerin hazırlanmasını içermekte olup, periyodik olarak radyonüklidlik ve radyokimyasal saflık kontrol edilmelidir. Operasyonel Seviye IIA; teknesyum jeneratörünün rutin kullanımı, önceden sterilize edilmiş radyofarmasötik soğuk kitlerin yeniden hazırlanmasını kapsar. Kalite kontroller Seviye IA/B'ye ilave olarak jeneratör ve jeneratör sağımı konusundaki kalite kontrollerdir. Operasyonel IIB Seviyesi enfeksiyon veya enflamasyon görüntülemek için hastadan alınan kan hücrelerinin radyoizotrenmesini içerir. Operasyonel Seviye IIIA; teşhis uygulamaları için hazırlanan radyofarmasötikleri kapsar (Mevcut ticari kitlerin modifikasyonu; araştırma ve geliştirmeye yönelik inhouse kitlerin hazırlanması). Kalite kontrol çalışmaları seviye IA/B ve IIA/B'deki testler, sterilite, bakteriyel endotoksin, mikrobiyolojik

ve pirojenite testleri, spesifik aktivite, kimyasal saflık, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), Gaz Kromatografisi (GC), İnce Tabaka Kromatografisi (TLC), radyokimyasal saflık, stabilite ve toksisite çalışmalarını içermektedir. Operasyonel Seviye IIIB ise; araştırma ve geliştirme amaçlı terapötik uygulamalar için radyofarmasötiklerin hazırlanmasını içerir. Operasyonel Seviye IIIC; PET radyofarmasötiklerinin sentezini, araştırma ve geliştirme amaçlı Ga-68 ve Re-188 jeneratörleri gibi uzun ömürlü jeneratörlerden üretilen radyofarmasötikleri içermektedir. Radyokimyasal saflıkların kalite kontrolü hızlı bir şekilde HPLC ile yapılmalıdır. Sterilite, apirojenite ve fizikokimyasal testler rutin olarak yapılmalıdır (3).

Hazırlanan klavuzun bu bölümünde amaç; hastane radyofarmasi çalışanlarına yönelik son yıllarda geliştirilen ve majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrol süreçlerine genel bir bakış açısı sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda IAEA, EANM ve SNMMI klavuzlarından yararlanılarak majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrol yöntemleri ve kalite kontrol protokolleri detaylı olarak verilmiştir. Bu kapsamda (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lu-177, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] ve Sm-153-EDTMP'ye yönelik kalite kontrol yöntem ve prosedürleri üzerinde durulmuştur.

(F-18) NaF Kalite Kontrolü: Tablo 1'de; (F-18) NaF enjeksiyon spesifikasyonları yer almaktadır.

(F-18) NaF enjeksiyonu lastik tıpalı, sıkıştırma kapaklı, standart 10 mL steril cam flakonlara doldurulmuş Serum Fizyolojik solüsyonu (SF) ve 1-10 GBq (F-18) NaF (Sodyum tuzu şeklinde) içerir. Tablo 2'de 1-10 GBq (F-18) NaF enjeksiyon flakonlarının mevzuattaki (yasal-düzenleyici) spesifikasyonlar yer almaktadır (2,4,5).

Tablo 1. (F-18) NaF enjeksiyon spesifikasyonları

Test	Kabul Kriterleri
Tanımlama	Berrak, renksiz solüsyon
HPLC ile (F-18) NaF enjeksiyonu	Örneğin alıkonma zamanı NaF referans standardı ile uyumlu olmalı.
(F-18) NaF enjeksiyonunun HPLC ile radyokimyasal saflığı (%)	98,5'dan büyük olmalı.
Yarı ömür tayini ile radyonüklidlik saflık	110±5 dk.
Herhangi bir tanımlanmamış safsızlık (%)	HPLC'de major radyoaktif olmayan pikin %10'undan fazla olmamalı
Toplam safsızlık (%)	HPLC'de major radyoaktif olmayan pikin %10'undan fazla olmamalı
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, LAL: Limulus amebosit lizati	

(F-18) NaF enjeksiyonunun tanımı

- Solüsyon renk ve şeffaflık açısından kontrol edilir.
- Radyoaktivite tayini kalibre edilmiş (F-18) NaF enjeksiyonu içindeki (F-18) NaF içeriği doz kalibratörü ile yapılır;
- (F-18) NaF enjeksiyonu içindeki (F-18) NaF'nin ve HPLC ile radyokimyasal saflığının tanımlaması (HPLC koşulları: Column Dionex CarboPac PA-100,

4x250 mm ve Dionex CarboPac PA-100 Guard Column; enjeksiyon lobu: 20 µl, Eluent: 100 mM NaOH, akış hızı: 0,5 mL/dk ve radyoaktivite ve iletkenlik dedektörleri ile dedeksiyon).

Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68'in kalite kontrolü: Tablo 3'de Ge-68/Ga-68 jeneratöründen seyreltik hidroklorik asit ile elue edilen Ga-68'in kalite kontrol testleri yer almaktadır [Ga-68 $t_{1/2}$ =67,7 dk, $E_{\beta+\max}$ =1,92 MeV (%89)] (4).

Tablo 2. 1–10 GBq (F-18) NaF enjeksiyon flakonlarının mevzuattaki (yasal–düzenleyici) spesifikasyonları

Test	Kabul Kriterleri
Tanım	Kauçuk septum ve alüminyum sıkıştırılmalı kapakla kapatılmış 10 mL'lik bir cam flakonda bulunan berrak şeffaf bir çözelti
(F-18) NaF enjeksiyonunun HPLC ile tanımlanması	Referans standart bileşik ile pik yapan örnek kromatogramın radyoaktivite dedektör izinin ana pikin alınma süresi, aynı kromatogramın iletkenlik dedektör izindeki ana pike karşılık gelir.
Doz kalibratörü ile (F-18) NaF enjeksiyon içeriği	Etikette belirtilenin %90–110'u
HPLC ile radyokimyasal saflık	%98,5'tan büyüktür
pH ölçümü (pH kağıdı ile)	5–8,5
LAL testi ile endotoksin kontaminasyonu	17,5 IU/mL'den azdır
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi	

Tablo 3. Ge-68/Ga-68 jeneratöründen seyreltik hidroklorik asit ile elue edilen Ga-68'in kalite kontrol testleri

Test adı	Metot	Ga-68 ^a Özellikleri
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak renksiz çözelti
pH	pH indikatör şeridi	Maksimum 2
Radyonüklidik Özellikleri	Ga-68'nin bozunma şeklini izleme ^b	Yarı ömrü 62 ile 74 dakika
Radyonüklidik saflık ^c	Bozunan örneğin çok kanallı bir analizöre (MCA) bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi	Total radyoaktivitenin minimum %99'unun Ga-68 olması
Ge-68 kaçağı	Bozunan örneğin MCA'ya bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi ^d	< %0,001
Radyokimyasal saflık	Kağıt Kromatografisi (mobil faz: 10 mM EDTA) ^e	Total radyoaktivitenin minimum %95'i Ga-68 (III) nedeni ile oluşmalı
Kimyasal saflık	ICP-AES/ICP-MSf	Fe: 10 µg/GBq Zn: 10 µg/GBq
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	≤175 EU/total hacim

Radyoışartleme için;

^aGa-68 klorür çözeltisi.

Avrupa Farmakopesi Monografi No. 2464.

^b**Radyonüklidik Özellikleri:** Kuyu tipi NaI (TI) sintilasyon sayacına (Ga-68) GaCl₃ (bir test tüpünde) küçük bir miktar yerleştirilir. Ga-68'nin 511 keV gama radyasyonlarını tespit etmek için uygun enerji penceresini ayarlayarak sayımlar ve sayım süresi not edilerek bozunma eğrisi çizilir [X eksenini zaman ve Y eksenini Sayım (Log. skala)]. Bozunma eğrisinin eğiminden Ga-68 örneğinin yarı ömrü belirlenir.

^c**Radyonüklidik saflık:** Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunan örnekteki gama yayarı safsızlıkların tespiti çok kanallı bir analizöre (MCA) bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak yapılır.

^d**Ge-68 kaçağı:** Ge-68, yalnızca elektron yakalanması ile Ga-68'e bozulduğundan, Ga-68 eluatında Ge-68 safsızlığı doğrudan gama spektroskopisi ile belirlenemez. Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunan Ga-68 örneğinin analizi MCA bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak yapılır.

^e**Radyokimyasal saflık:** Jeneratörden elue edilen Ga-68Cl₃'ün bir kısmı, mobil faz 10 mM EDTA ve Whatman™ 3 mm kromatografi kağıdı (12x1 cm) kullanılarak kağıt kromatografisiyle analiz edilir. Bu sistemde, Ga-68 (III) için R_f değeri 0,9–1,0'dir. Kolloidal ve katyonik olmayan Ga-68 içeren gruplar başlangıç noktasına (orjine) yakın kalır.

^f**Kimyasal saflık:** Ga-68Cl₃ çözeltisindeki eser miktardaki metalik safsızlıkların varlığı İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-ICP-AES) analizi ile ölçülebilir. Eser miktardaki metal iyonları (Fe, Zn gibi) için kalibrasyon eğrileri, bu eser metal iyonlarının bilinen konsantrasyonunu içeren standart çözeltiler kullanılarak elde edilir.

Reaktörden elde edilen Lu-177'nin kalite kontrolü: Terapötik radyonüklit Lu-177 ($t_{1/2}=6,73$ gün) major γ yayımları 113 keV ve 208 keV olan bir β^- yayıcıdır ($E_{\beta\text{-max}}=2,28$ MeV) ve nötron yakalama reaksiyonu Lu-176 (n,γ) Lu-177 ile üretilir. Lu-177 üretimi için indirekt bir yöntem ise, Lu-177'ye bozunan zenginleştirilmiş Yb-176'nın Yb-176 (n,γ) Yb-177 reaksiyonu ile ışınlanmasıdır. Lu-177'den yapılan çeşitli kalite kontrol testleri Tablo 4'de gösterilmektedir (4).

(F-18) FDG Kalite Kontrolü: Üretilen FDG Tablo 5'de yer alan özellikleri taşımalıdır (2,4,5).

(Ga-68) DOTATOC Kalite Kontrolü: (Ga-68) DOTATOC [(Ga-68) DOTATyr3-Octreotide] gibi somatostatin reseptörlerine yönelik Ga-68 işaretli peptitler nöroendokrin tümörlerin PET görüntülemesinde kullanılmaktadır. (Ga-68) DOTATOC hazırlanması için Ge-68/Ga-68 jeneratörleri (otomatik mod olmaksızın) ile birlikte kullanım için bir kit işaretleme prosedürü standardize edilmiştir. DOTATOC kit formülasyonu için prosedür, Ga-68 ile radyo işaretleme (0,1 N HCl ya da 0,05 N HCl içerisinde Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden elue edilmiş ve kalite kontrol metotları aşağıda verilmiştir.

DOTATOC için Kit formülasyonu (parti başına 20 kit flakonu): Liyofilize edilmiş 1 mg toz halindeki DOTATOC (DOTA-Tyr3-Octreotide) HPLC grade su ile 1 mg/

mL solüsyon hazırlanır. Steril HPLC grade 8 mL su ile 0,5 M Sodyum asetat solüsyonu hazırlanır. Final stok solüsyon (9 mL) oluşturmak için 0,5 M Sodyum asetat solüsyonu (8 mL) içine peptit solüsyonu (1 mL) eklenir. Stok solüsyonu 0,22 μm PVDF filtre (33 mm, Millipore) içerisinde filtre edilir ve flakon başına 50 μg peptit konsantrasyonu içerecek şekilde 10 mL steril cam flakona doldurulur. Flakonlar hemen likid nitrojen ile dondurulur ve raf sıcaklığı -50 °C olan liyofilizatör ile dondurarak kurutma işlemine 4 saat süre ile devam edilir. Ardından, flakonlar steril koşullarda vakumla kapatılır ve kullanılabilecek -20 °C'de saklanır. Ayrıca, Ga-68'un Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden elde edilmesi için kitlerle birlikte verilmek üzere Suprapur HCl ve steril HPLC grade su kullanarak, aseptik dolum ile 0,1 N (ya da kullanılan jeneratörün tipine göre 0,05 N HCl) hidroklorik asit hazırlanır.

DOTATOC kitlerinin Ga-68 işaretlenmesi: Bir DOTATOC kit flakonu oda sıcaklığında çözdürülerek jeneratörden elue edilen 0,1 N HCl içinde 1,5 mL Ga-68Cl₃ (370 MBq) ya da 0,05 N HCl içinde 3 mL Ga-68Cl₃ (370 MBq) kit flakonuna eklenir. Reaksiyon 90 °C su banyosunda 10 dakika devam ettirilir. Reaksiyon flakonu 5 dakika soğutulur ve 0,22 μm filtre içerisinde (zırlı

Tablo 4. Her iki yolla hazırlanan Lu-177 için kalite kontrol testleri

Testler	Metotlar	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak renksiz solüsyon
pH	pH indikatör şeridi	1-2
Radyonüklidlik özellik	γ spektrometri, TLC ^b	113 keV ve 208 keV γ fotonları
Spesifik aktivite	ICP-AES ^a	>2,5 GBq/mg (Lu ³⁺ :<0,4 mg/GBq)
Metal safsızlıklar	ICP-AES ^a	Cu: $\leq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe: $\leq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb: $\leq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn: $\leq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$
Radyonüklidlik saflıklar	γ spektrometri	Lu-177: >99,9 % Lu-177m (safsızlık): $\leq 0,1$ % Yb-175 (safsızlık): $\leq 0,07$ % Diğer safsızlıklar: $\leq 0,01$ %
Radyokimyasal saflık	TLC ^b	Lu-177'nin %99'dan fazlası Lu ³⁺ şeklinde olmalı
Sterilite	Direkt inokülasyon (ekim)	Steril
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL test	<25 IU/mL

^a50 MBq/mL ile bir Lu-177 solüsyonu hazırlayın ve metal ionlarını ICP-AES ile karşılaştırın.

^bLu-177Cl₃, Varian ITLC SG üzerinde, mobil faz olarak hidroklorik asitle pH değeri 2,3'e ayarlanmış salin kullanılarak kağıt kromatografi ile analiz edilir (Rf değerleri: Lu-177Cl₃ =0,4-0,7; Referans: Lu-177-DTPA >0,9)

şırınga kullanılarak) 3 mL steril saline içeren diğer bir steril flakona filtre edilerek aktarılır. Tablo 6'da Ga-68 DOTATOC soğuk kitlerinin İzotop Üretim ve Uygulamalar Bölümü, Babha Atomik Araştırma Merkezi, Trombay Mumbai, Hindistan (Isotope Production & Applications Division, BARC, in Trombay, Mumbai, India) adlı birimde hazırlandığı kalitede olduğunu gösterecek gerekli testler yer almaktadır. Soğuk kitlerin kullanımdan

önce tüm testleri geçmiş olmasının gerekli olduğu unutulmamalıdır. Tablo 7 (Ga-68) DOTATOC bileşiğinin kalite kontrol testlerini içermektedir. Ge-68 kaçağı testi, bakteriyel endotoksin ve sterilite testlerinin sonradan yapılacağı unutulmamalıdır (4).

(Ga-68) PSMA Kalite Kontrolü: (Ga-68) PSMA'nın işaretleme ve kalite kontrolü (Ga-68) DOTATOC ile benzerdir [Hasta dozu/aktivite: 1,8-2,2 MBq (0,049-

Tablo 5. Uluslararası Farmakope (Ph. Int.) göre FDG'nin spesifikasyonları

Kalite Parametreleri	Spesifikasyonlar	Test yöntemleri
Görünüm	Renksiz ya da hafif sarı solüsyon	Görsel inceleme
Radyokimyasal ve radyonüklidlik tanımlama	Radyonüklidlik ve radyokimyasal tanımlamada: Test A ve C ya da B ve C uygulanabilir; A. Gama spektrumu 511 keV'de major pik verir B. Yarı ömür 105-115 dakika arasındadır; C. TLC şeridindeki radyoaktivite dağılımı FDG'ye karşılık gelir.	A. Gama spektrum, gama spektrometre kullanılır B. Doz kalibratörü ya da gama sayıcı C. Radyoaktivite tarayıcı ile TLC
Radyonüklidlik saflık	F-18 nedeni ile oluşan total radyoaktivitenin %99'dan daha az değildir.	Gama spektrometre
Radyokimyasal saflık	Test kromatogramındaki radyoaktivitenin %95'den fazlası FDG'ye karşılık gelmeli.	TLC tarayıcı ile mobil faz: [asetonitril:su (95:5 vol/vol.), silika jel TLC plakası]
Radyoaktivite tayini	Belirlenen aktivitenin \pm % 10'u	Doz kalibratörü
pH	pH değeri: 4,5-8,5	pH kağıdı (pH metre ile valide edilmiş)
Kimyasal saflık: Kriptofiks 2.2.2	0,22 mg/mL'den* fazla değil	TLC
Kimyasal saflık: tetraalkilamonyum iyonları	0,275 mg/mL'den* fazla değil Sadece sentez sırasında oluşursa ölçülür.	HPLC
Kimyasal saflık: 2-Kloro-2-deoksi-D-glukoz	0,05 mg mL'den* fazla değil	HPLC
Kimyasal saflık: 2-Floro-2-deoksi-D-Glukoz	1 mg/mL'den* fazla değil	HPLC
Rezidüel solventler: asetonitril ve etanol	%0,04'den fazla olmayacak şekilde asetonitril ve %0,5'den fazla olmayacak şekilde etanol (USP ve Ph. Eur. spesifikasyonlarına dayanarak); bu kalite parametresinden Ph. Int'te bahsedilmemiştir.	FID dedektörü içeren GC
Bakteriyel endotoksinler	17,5/ mL'den* fazla değil	LAL testi
Sterilite	Steril olmalıdır	Kültürde mikrobiyal üreme

*Not: The International Pharmacopoeia (Ph.Int.), European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) ve the United States Pharmacopoeal Convention (USP), bu limitleri bir hastaya enjekte edilen maksimum hacim V ile ilişkili olarak tanımlar. Bu tabloda açıklığa kavuşturmak için, değerler maksimum 10 mL hacim (V) ve burada maksimum konsantrasyon/mL olarak sunulan spesifikasyonlar varsayılarak hesaplanmıştır.

Table 6. DOTATOC soğuk kit için uygulanacak kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Beyaz toz
Sterilite testi	Direkt inokülasyon (ekim)	Steril
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	<175 EU/toplam hacim

0,060 mCi)/vücut ağırlığı (kg), uygulama: intravenöz] (4,6,7).

(Lu-177) DOTATATE Kalite Kontrolü: (Lu-177) DOTATATE (Lu-DOTA-Octreotate, Lu-DOTA⁰-tyr³-octreotate olarak da adlandırılır). 100 µg DOTATATE ve 50 mg askorbik asit (Polatom) ihtiva eden bir kite 9 GBq taşıyıcı içermeyen (Lu-177) Lutesyum Klorür (EndolusinBeta, ITG) ($t_{1/2}$ =6,71 gün) ilave edilerek hazırlanır. Kit 10 ile 20 dakika boyunca 90 ile 100 °C'de ısıtıldığında şelasyonla kompleks oluşur. Kompleks oluştuktan sonra ürün istenirse salinle seyreltilir. Taşıyıcı ilave edilmiş (Lu-177) Lutesyum klorür de kullanılabilir (örneğin; Lumark, AAA), ancak aktivite limiti daha düşük veya peptit miktarı daha yüksek olabilir. Tablo 8 Londra-İngiltere'deki Guy' ve St Thomas' Hospital merkezindeki araştırmalarda kullanılmak üzere hazırlanan (Lu-177) DOTATATE için, piyasaya sürülmeden önce rutin olarak yapılan testleri göstermektedir.

Tablo 9 Londra-İngiltere'deki Guy' ve St Thomas' Hospital merkezindeki araştırma amaçlı hazırlanan (Lu-177) DOTATATE için, ticari üretici tarafından yapılması gereken testleri içermektedir.

^aBu testler yayınlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

(Lu-177) DOTATATE hazırlanımı: 1 mL gentisik asit/ askorbat solüsyonunda 400 µg DOTA-TYR3-OKTRETAT (Apotheek Erasmus) içeren kit örneğine, 185 GBq (Lu-177) Lutesyum klorür (Lumark, IDB Radyofarmasi, Hollanda) ilave edilerek hazırlanır. Kit, 30 dakika boyunca 83±2 °C'de ısıtılarak, şelasyon yoluyla kompleks oluşur. Soğutulduktan sonra 4 mg/mL SF ile hazırlanan pentetik asit çözeltisinden 0,5-1,0 mL ilave edilir. Ürün istenirse SF ile seyreltilir. Tablo 10'da Brezilya'daki IPEN-CNEN/SP Radiopharmacy Center'da hazırlandığı gibi salınmadan önce (Lu-177) DOTATATE örnekleri için rutin olarak yapılması gereken testleri yer almaktadır (4,8).

Tablo 7. (Ga-68) DOTATOC bileşiğinin kalite kontrol testleri

Test	Metod	Spesifikasyonlar
Solüsyonun görünümü	Görsel inceleme	Berrak, renksiz solüsyon
pH	pH kağıdı	4-8
Ge-68 kaçağı	Bozunan örneğin MCA ^a ya bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi	< %0,001 ^c
Radyokimyasal saflık	ITLC/Kağıt Kromatografisi ^b ya da HPLC ^c	(Ga-68) DOTATOC'un %95'e eşit ya da fazla
Radyoaktivite ölçümü	Doz kalibratörü	Enjeksiyon şırıngasının ölçümü
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	<175 EU/total hacim
Sterilite	Direk inokülasyon (ekim)	Steril

^aİnce Tabaka Kromatografisi/Kağıt Kromatografisi Metodu:

Solid faz: ITLC-SG şeridi/Whatman 3 mm kromatografi kağıdı (12x1 cm)

Mobil faz: 1:1 (v/v) oranı 1 M amonyum asetat ve metanol

Metot: ~ 5 µl test örneği kromatografi şeridinin alt kısmına yakın bir noktaya damlatılarak şerit, mobil faz içeren bir tüp içine yerleştirilir. Bir süre bekledikten sonra kromatografi şeriti tüpten çıkarılarak kurutulur.

Analiz: Bir radyokromatografi tarayıcı kullanarak kromatografi kağıt şeritteki radyoaktivite dağılımı analiz edilir ya da kağıt şerit 1 cm aralıklarla kesilerek doz kalibratörü veya gama sayıcı ile aktivite ölçülür.

Rf değerleri: Bu sistemde koloidal olduğu kadar serbest Ga-68 başlangıca (Rf =0,0-0,1) yakın kalırken, (Ga-68) DOTATOC solvent ile birlikte ilerler (Rf =0,8-1,0).

^bHPLC Metodu:

Ekipman: JASCO HPLC sistemi

Kolon: C18 reverse phase

Sıcaklık: 25 °C

Mobil faz: Gradient elue edilmiş Su (A) ve Asetonitril (B), (her ikisi de %0,1 Trifloroasetik asit içerir)

(0-4 dakika %5 B, 4-20 dakika %5-95 B, 20-30 dakika %95-5 B)

Akış Hızı: 1 mL/dk.

Enjeksiyon: 10 to 20 µl

Analiz süresi: 30 dk.

Dedeksiyon: Radyoaktivite dedektörü (Raytest) ve UV dedektör (280 nm) (JASCO, Japonya)

Entegratör: GINASTAR Software (Raytest, Almanya)

Rt değeri (Ga-68) Ga-DOTATOC - 18,3 dk. (± %10); Ga- 68 (III) - 3,3 dk (± %10)

^cGe-68 Kaçağı: Ge-68, sadece elektron yakalanması ile bozunduğundan, Ga-68 eluentinde Ge-68 safsızlığının varlığı doğrudan gama spektroskopisi ile belirlenemez. Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunmuş Ga-68 örneği MCA'ya bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak analiz edilir. Bozunum sonucu oluşan Ga-68'den örnekte bulunan Ge-68 safsızlığına karşılık gelen 511 keV gama radyasyonu ölçülür.

(Lu-177) PSMA Kalite Kontrolü: (Lu-177) PSMA, radyonüklit tedavisinde kullanım için en umut verici radyofarmasötiklerden biri olup, işaretleme ve kalite kontrolü (Lu-177) DOTATATE ile benzerdir (4,8).

XOFIGO® [(Ra-223)RaCl₂] Kalite Kontrolü: XOFIGO® [(Ra-223)RaCl₂], endüstriyel ölçekte merkezi olarak üretilen kullanıma hazır alfa parçacık yayan bir radyoaktif terapötik ajan olup, dirençli prostat kanseri, semptomatik kemik metastazları ve bilinen viseral metastatik hastalığı olmayan hastaların tedavisi için endikedir. XOFIGO referans tarihinde (hastaya uygulanacak doz hastanın vücut ağırlığı (kg) üzerinden doz seviyesi 50 kBq/kg vücut ağırlığı ya da 1,35 µCi/kg vücut ağırlığı ile hesaplanır). 1000 kBq/mL (27 µCi/mL) toplamda 6000 kBq/flakon (162 µCi/flakon) radyoaktivite barındıran ve ürün bozunumunun radyoaktivite konsantrasyonu (referans gününde 1000 kBq/mL; 27 µCi/mL) uygulama gününe göre düzeltilmiş 6 mL solüsyon içeren tek kullanımlık flakonda sunulur. Terapötik kullanım için Bayer HealthCare Pharmaceutical Inc. tarafından verilen testlerin, yöntemlerin ve

spesifikasyonların listesi Tablo 11'de gösterilmektedir. Parenteral ilaç ürünlerinin, uygulamadan önce partikül ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmesi gerektiğini unutmayın. XOFIGO, kullanıma hazır bir çözeltilidir ve seyreltilmemeli veya herhangi bir çözeltiyle karıştırılmamalıdır. Her flakon sadece tek kullanımlıktır (4).

Sm-153-EDTMP kalite kontrolü: Samaryum-153 (Sm-153) etilen diamin tetrametilen fosfonat (Sm-153-EDTMP - ticari adı QuadrametR (Curium, Paris, Fransa)), birden fazla ağırlı osteoblastik iskelet metastazı olan hastalarda kemik ağrısının hafifletilmesi için kullanılır. Prostat, meme ve diğer bazı kanser türlerinde etkinlik göstermiştir. Sm-153, kısa bir yarı ömre (46 saat) sahip olup, beta parçacıkları ve gama fotonları yayar. QuadrametR, 10 mL'lik bir şişede dondurulmuş olarak tedarik edilir ve dondurucuda saklanması gerekir (Şişe, referans tarihinde 1,3 GBq/mL'lik bir konsantrasyonda 2-4 GBq içerir). Enjektördeki hastaya verilmesi gereken aktivite (37 MBq/kg vücut ağırlığı) kontrol edilmelidir (4).

Tablo 8. (Lu-177) DOTATATE için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, rensiz veya açık sarı çözelti
pH	pH kağıdı	4,5 - 8,5
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Rapor etkinliği
Radyonüklit birleşmesi	İnce tabaka kromatografisi (TLC) ^a	≥ %97
*Kromatografi Metodları: Katu faz: Silika jel gömülmüş fiberglas (ITLC-SG) Mobil faz: 0,1 M Sitrata tamponu (pH=5)		

Tablo 9. (Lu-177) DOTATATE için üretici tarafından yapılan kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Radyokimyasal saflık	HPLC	≥ %97
Kimyasal saflık	HPLC	≥ %90
Spesifik aktivite	Hesaplama	>53 GBq/µmol
Filtre bütünlük testi (Filter integrity test)	Kabarcık noktası (Bubble point)	>3,45 bar
Bakteriyel endotoksin içeriği	Ph. Eur. metot	≤175 IU/enjeksiyon
Yarılanma ömrü aracılığıyla Lu-177 tanımlama ^a	Dose kalibratörü	6,37 - 7,05 gün (6,71 gün ± %5)
Sterilite ^a	Direk inokülasyon (ekim)	Steril
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ^a Bu testler yayınlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.		

Tablo 10. (Lu-177) DOTATATE için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, renksiz veya açık sarı çözelti
pH	pH kağıdı	4-5,5
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Rapor etkinliği
Radyokimyasal saflık	İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ^a	≥ %95
Spesifik aktivite	Hesaplama	15 - 40 MBq/μg DOTATATE
Filtre bütünlüğü testi (Filter integrity test)	Kabarcık noktası (Bubble point)	>3,45 bar
Bakteriyel endotoksin içeriği	Ph. Eur. metot	≤175 IU/enjeksiyon
Sterilite ^b	Direk inokülasyon (ekim)	Steril

^aKromatografi Metodu:
Kati faz: cam elyaf içeren silika jel gömülmüş fiberglas (ITLC-SG) ya da silika jel 60 alüminyum (TLC-SG)
Mobil faz: 0,1 M Sitrata tamponu (pH 5,5)
Rf değerleri: (Lu-177) DOTATATE için Rf~ 0 - 0,3; (Lu-177) LuCl için Rf ~1,0

^bYayın sonrası sonuçlar

Tablo 11. [(Ra-223)RaCl₂] için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, renksiz çözüm
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Enjeksiyon için şırınga ölçümü

Sonuç

Son 20 yıldır görüntüleme amaçlı Tc-99m jeneratör ve Tc-99m radyofarmasötikleri yanısıra F-18 işaretli PET radyofarmasötikleri de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte son 5 yıl içerisinde, Ga-68 ve Ga-68 ile hazırlanan kitlerin rol almaya başladığı görülmektedir. Terapötik radyofarmasötikler, günlük pratikte, 60 yıldan uzun süredir önemini korumakta ve alfa, beta parçacık ve Auger elektronlarını içeren (Ra-223 ve Bi-213 gibi) hedefe yönelik radyonüklit tedavi yaklaşımları karşımıza çıkmaktadır. Hazırlanan kılavuzun bu bölümünde IAEA, EANM ve SNMMI kılavuzları dikkate alınarak majistral üretilen radyofarmasötiklere yönelik kalite kontrol testleri ve prosedürleri hakkında bilgi verilmiştir. Bu sebeple bu kılavuzun Türkiye’de mevcut Nükleer Tıp bölümlerinde kalite kontrolden sorumlu radyofarmasi çalışanlarına ışık tutacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Ünak P, Altun DG, Teksöz S, Müftüler FZB. Applied Basic Radiopharmacy. Nobel Tıp Kitapevi, pp.179-185, 2017.
- International Atomic Energy Agency, Good Practice For Introducing Radiopharmaceuticals For Clinical Use. IAEA-TECDOC Series No. IAEA-TECDOC-1782, Vienna, 2016. Available from: <https://www.iaea.org/publications/10829/good-practice-for-introducing-radiopharmaceuticals-for-clinical-use>
- International Atomic Energy Agency, Operational Guidance On Hospital Radiopharmacy: A Safe And Effective Approach. IAEA, Vienna, 2004. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1342/Pub1342_web.pdf
- International Atomic Energy Agency, Quality Control In The Production Of Radiopharmaceutical. IAEA-TECDOC Series No. IAEA-TECDOC-1856, Vienna, 2018. Available from: <https://www.iaea.org/publications/13422/quality-control-in-the-production-of-radiopharmaceuticals>
- International Atomic Energy Agency, Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG). IAEA Radioisotopes And Radiopharmaceuticals Series, No.3, Vienna, 2012. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf
- Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate

- cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1014-1024.
7. Prostate Cancer Imaging And Therapy. European Association of Nuclear Medicine Technologist's Guide, 2018. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf
 8. Radiopharmacy: An Update A Technologist's Guide. European Association of Nuclear Medicine, 2019. Available from: <https://www.eanm.org/publications/technologists-guide/radiopharmacy-an-update/>