

Opinnäytetyö AMK

Bio- ja elintarviketekniikan koulutusohjelma

Laboratoriotekniikka

2012

Piritta Saipa

[¹⁸F]FLUORIDI KLIINISEEN KÄYTTÖÖN

– tuotannon automatisointi ja validointi



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

OPINNÄYTETYÖ (AMK) | TIIVISTELMÄ

Turun ammattikorkeakoulu

Bio- ja elintarviketekniikka | Laboratoriotekniikka

Huhtikuu 2012 | 40 sivua

Taina Hovinen, lehtori

Nina Savisto, FM

Piritta Saipa

[¹⁸F]FLUORIDI KLIINISEEN KÄYTTÖÖN

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli automatisoida [¹⁸F]fluoridin tuotanto kliiniseen käyttöön Turun Valtakunnallisessa PET-keskuksessa ja samalla siirtää sen tuotanto vanhasta toimipisteestä uuteen toimipisteeseen. Uusi tuotantomenetelmä vaati uuden synteetilaitteen sekä analyysimenetelmän laadun valvontaa varten.

PET-keskuksen toimintaa ohjataan laatujärjestelmällä, joka perustuu GxP -ohjeistoihin. Radiolääkeaineiden tutkimuksessa ja tuotannossa noudatetaan soveltuvin osin Euroopan GMP (Good Manufacturing Practise, ”hyvät tuotantotavat”) -ohjeistoa. Useat tuotanto- ja analyysimenetelmät pohjautuvat Euroopan Farmakopean ohjeisiin ja vaatimuksiin.

Työssä suunniteltiin ja rakennettiin automatisoitu synteetilaite, jolla voidaan tuottaa [¹⁸F]fluoridia kliinisiin PET-tutkimuksiin. Synteetilaite sijoitettiin puhdastiloissa sijaitsevaan kuumakemiakammioon (lyijykaappi), jossa siihen liitettiin steriilisuodatusyksikkö. Uusi synteetilaite kvalifioitiin laatujärjestelmän mukaan.

Lopputuotteen laadun varmistamiseksi kehitettiin uusi HPLC-analyysimenetelmä, koska Euroopan farmakopeassa esitettyä menetelmää ei voitu suoraan käyttää. Lopputuotteen radiokemiallinen ja kemiallinen puhtaus määritettiin rajakokeena. Validoitavat parametrit olivat spesifisyys UV-detektorilla ja radioaktiivisuusdetektorilla sekä toteamisraja.

Tuotantoprosessi validoitiin laatujärjestelmän mukaan tekemällä kolme tuotantoerää menetelmäohjeen mukaisesti. Lisäksi tehtiin säilyvyysanalyysit 6 h säilyvyydelle, steriilisyys ja endotoksiinitutkimukset sekä liuotinjäämä määritykset. Tehtiin myös yksi erillinen BioBurden -erä, josta määritettiin onko lopputuotteella mikrobiologista vaikutusta, joka vaikuttaisi loppusterilointiin.

Työhön kuului olennaisena osana laatudokumenttien laatiminen ja raportointi.

Kaikki validoinnit suoritettiin hyväksytysti ja uusi automatisoitu tuotantomenetelmä saatiin otettua käyttöön potilastuotannossa. Uusi tuotantomenetelmä on huomattavasti käyttäjäystävällisempi, nopeampi ja turvallisempi säteilysuojelun sekä lopputuotteen aseptisuuden kannalta.

ASIASANAT:

[¹⁸F]fluoridi, radiolääke, validointi, laatu, GMP.

Piritta Saipa

[¹⁸F]FLUORIDE FOR CLINICAL USE

The aim of this study was to automate the production of [¹⁸F]fluoride for clinical use in Turku PET Centre and to transfer the production from an old laboratory into a new laboratory at the same time. The new production method required a new synthesis device and analysis method for quality control.

The quality system in PET Centre is based on various GxP guidelines. In the research and production of radiopharmaceuticals, European GMP ("Good Manufacturing Practice") regulations are followed where applicable. Several production and analysis methods are based on the instructions and demands of the European Pharmacopoeia.

An automated synthesis device for the production of [18F]fluoride for clinical use in PET studies was designed and built. The device was placed in a hot cell located in the cleanroom area. An automated sterile filtration unit was also connected to the synthesis device. This new synthesis device was qualified according to the quality system.

A new HPLC analysis method was developed to ensure the quality of the end product because the method described in the European Pharmacopoeia was not applicable. As an analytical method a limit test for the control of impurities was chosen, and the chemical and radiochemical purity of the end product were determined. The validation parameters were specificity with UV and radiochemical detectors, and the detection limit.

The manufacturing process was validated in compliance with the quality system. Three consecutive batches of [¹⁸F]fluoride were produced and all quality control tests were performed on the final product according to the method description. Thus, shelf life for six hours, residual solvents, sterility and bacterial endotoxins were tested. One BioBurden batch produced to determine if the end product has a microbiological effect on sterilization.

An essential part of the project comprised reporting and writing the quality documents.

All process validation batches complied with the product specifications and the process was confirmed to be appropriate for the production of [¹⁸F]fluoride. The new automated production method was taken into clinical use. The new production method is considerably user-friendlier, quicker and safer from the viewpoint of radiation protection and asepticity of the end product.

KEYWORDS:

[¹⁸F]fluoride, radiopharmaceutical, validation, quality, GMP.

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO	6
1 JOHDANTO	7
2 POSITRONIEMISSION TOMOGRAFIA	9
2.1 Perusteet	9
2.2 [¹⁸ F]Fluoridi	11
3 LAATUJÄRJESTELMÄ	12
3.1 Laatu lääketuotannossa	12
3.2 PET-radiolääkkeen laatu	14
4 SYNTEESILAITTE	16
4.1 Yleistä laitteen käyttöönotosta lääketuotannossa	16
4.2 Suunnittelu ja rakennus	17
4.3 Käyttöliittymä ja automatisointi	20
4.4 Asennuskvalifiointi, IQ	20
4.5 Toiminnan kvalifiointi, OQ	21
5 ANALYYSIMENETELMÄ	22
5.1 Yleistä analyysimenetelmien kehityksestä ja validoinnista	22
5.2 [¹⁸ F]Fluoridin laadunvarmistus	25
5.2.1 Menetelmän kehitys	26
5.2.2 Analyysimenetelmän validointi	28
6 [¹⁸F]NATRIUMFLUORIDIN VALMISTUS POTILASKÄYTTÖÖN	31
6.1 [¹⁸ F]Fluoridin tuotanto	31
6.2 [¹⁸ F]Fluoridin puhdistus ja formulointi	31
7 TUOTANNONVALIDOINTI	33
7.1 Tuotannon validoinnista yleisesti	33
7.2 [¹⁸ F]Fluoridituotannon validointi	35
8 YHTEENVETO	38
LÄHTEET	40

LIITTEET

Liite 1. Prosessin validoinnin tulokset

KUVAT

Kuva 1. [¹⁸ F]Fluoridilla tehty luustokuvaus	9
Kuva 2. Positroniemissiotomografian keskeiset vaiheet	10
Kuva 3. Synteesilaitteen kaaviokuva (prosessikaavio)	19
Kuva 4. Synteesilaitteen käyttöliittymä kosketusnäytöllä	19
Kuva 5. Synteesilaitteisto kuumakemiakammiossa sekä kosketusnäyttö	31

TAULUKOT

Taulukko 1. Synteesilaitteen käyttäjävaatimukset	18
Taulukko 2. Esimerkkejä erityyppisille analyysimenetelmille määritettävistä parametreista	23
Taulukko 3. [¹⁸ F]Natriumfluoridin injektioliuoksen spesifikaatiot	25
Taulukko 4. [¹⁸ F]Natriumfluoridin laadunvalvonta-analyysin ajo-olosuhteet nestekromatografille	26

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO

CT	computerized tomography (tietokoneviipalekuvaus)
DQ	design qualification (suunnittelun kvalifointi)
EP	European Pharmacopoeia (Euroopan farmakopea)
GMP	Good Manufacturing Practise (hyvät tuotantotavat)
HPLC	high performance liquid chromatography (korkean erotuskyvyn nestekromatografi)
ICH	International Conference on Harmonization
IQ	Installation Qualification (asennuskvalifointi)
MRI	magnetic resonance imaging (magneettikuvaus)
OQ	operational qualification (toiminnan kvalifointi)
PET	positron emission tomography (positroniemissioviipalekuvaus)
PQ	performance qualification (suorituskyvyn kvalifointi)
QC	Quality Control (laadunvalvonta)
QA	Quality Assurance (laadunvarmistus)
SPE	Solid Phase Extraction, kiinteäfaasiuutto
USP	United States Pharmacopoeia
UV	ultravioletti

1 JOHDANTO

Tein opinnäytetyöni Turun Valtakunnallisen PET-keskuksen radiokemian laboratoriossa. Valtakunnallinen PET-keskus on Turun Yliopiston, Åbo Akademin ja Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) yhteinen tutkimuskeskus, jonka toimenkuvaan kuuluu korkeatasoinen tieteellinen tutkimus- ja julkaisutoiminta, diagnostinen palvelutoiminta ja ylläpitää ja kehittää syklotronivalmisteisten isotooppien tuotannon ylläpito ja kehitys. PET-keskuksen tieteellisen tutkimuksen painopistealueita ovat aineenvaihduntatutkimus, aivojen välittäjäainetutkimus, lääketutkimus ja radiokemian tutkimus. Tutkimukset kohdistuvat pääasiassa aivojen tutkimukseen, sydämen ja luurankolihasen fysiologiaan ja aineenvaihduntaan sekä syöpätauteihin.

Turun PET-keskus on perustettu 1970-luvulla ja se sai opetusministeriöltä vuonna 1996 valtakunnallisen statuksen (Turku PET Centre). Tämä tarkoittaa, että PET-keskus palvelee koko maata ja on ainoa PET-keskus Suomessa. PET-keskuksella on käytettävissä kaksi radiokemianlaboratoriota, joissa on yhteensä kolme syklotronia ja 14 GMP-tasoiseen tuotantoon sopivaa kuumakemiakammiota. Kuvantamisen puolella on käytössä yksi 1,5 T MRI-kamera, yksi PET/MRI (3 T), kaksi PET/CT-kameraa, kaksi PET-kameraa sekä yksi mikroPET/CT eläinkuvauksiin.

PET-keskuksessa radiolääkkeiden tutkimuksessa ja tuotannossa noudatetaan soveltuvien osien Euroopan GMP -ohjeistoa (Good Manufacturing Practice, ”hyvät tuotantotavat”). Injektiovalmisteiden GMP-velvoitteita on kuitenkin jonkin verran muutettu mm. siksi, että yksi tuotantoerä on vain muutaman potilaan annos, johtuen radionuklidien lyhyestä puoliintumisajasta (2-110 min). Lisäksi lyhyen puoliintumisajan vuoksi lähtöaktiivisuusmäärät ovat korkeita, joten henkilökunnan säteilysuojeluun tulee kiinnittää erityistä huomiota. Radiolääkkeillä ei ole sinänsä lääkevaikutusta. Radiolääkevalmistus on osa TYKSin sairaala-apteekin ex-tempore -lääkevalmistusta.

Valtakunnallisessa PET-keskuksessa valmistetaan [¹⁸F]fluoridia kliniseen käyttöön. Työn tavoitteena oli siirtää [¹⁸F]fluoridin klininen tuotanto Åbo Akademin Gadoliniasta TYKSin tiloissa sijaitsevaan radiokemian laboratorioon (RK2). Gadolinian tiloissa toimii vanha radiokemian laboratorio ja sieltä ollaan siirtämässä tuotantoa TYKSin uudempiin tiloihin, joka täyttää paremmin radiolääketuotannon laatuvaatimukset sekä säteilysuojelun että GMP:n osalta.

Vanhalla [¹⁸F]fluoridin tuotantomenetelmällä työ tehtiin kokonaan käsin radiokemian laboratoriossa Gadoliniassa. Käsityönä tehty tuotanto oli ongelmallista sekä säteilyturvallisuuden että aseptisuuden kannalta. Näistä syistä tuotanto piti siirtää RK2:n tiloihin sekä automatisoida tuotanto ja näin parantaa säteilyturvallisuutta, aseptisuutta sekä käyttäjäystävällisyyttä.

Työssä suunniteltiin ja rakennettiin automatisoitu laitteisto [¹⁸F]fluoridin kliinistä tuotantoa varten. Laite testattiin ja kvalifioitiin. Samanaikaisesti kehitettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografiaan (HPLC) perustuva analyysimenetelmä lopputuotteen laadun varmistamiseksi.

Kehitysvaiheen jälkeen laadittiin menetelmäohje (MET) validointeja varten. Analyysimenetelmät ja prosessi validoitiin laatujärjestelmän vaatimusten mukaisesti.

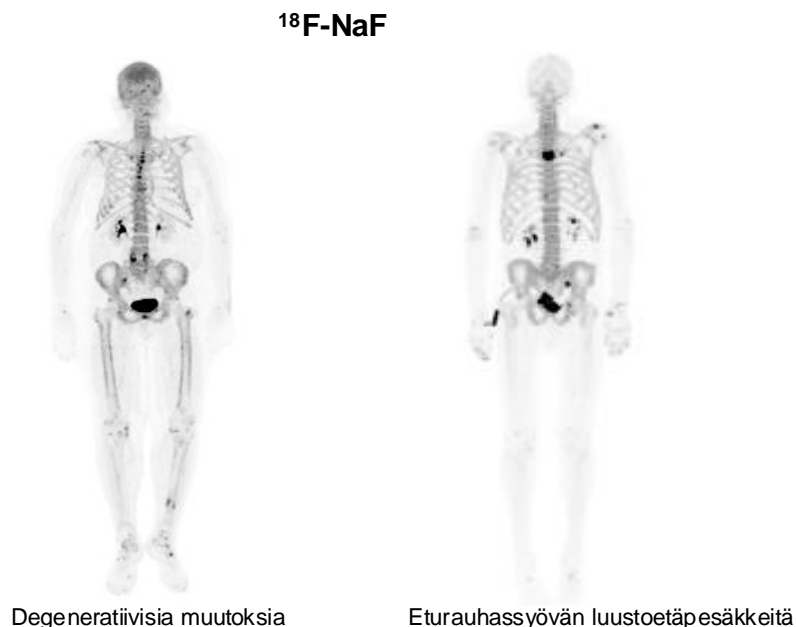
Työ tehtiin Valtakunnallisen PET-keskuksen laatujärjestelmän, Euroopan GMP:n sekä Euroopan farmakopean ohjeistuksien ja vaatimusten mukaisesti.

2 POSITRONIEMISSIOTOMOGRAFIA

2.1 Perusteet

Positroniemissiotomografia (PET) on noninvasiivinen kuvantamismenetelmä, jolla voidaan tutkia ihmisen biokemiallisia ja fysiologisia tapahtumia elävässä kudoksessa. Se perustuu radioaktiivisella isotoopilla leimatun radiolääkkeen positronihajoamisen mittaamiseen kohde-elimessä. PET-kuvaukset antavat tietoa esimerkiksi kudosten toiminnasta, elimistön aineenvaihdunnasta ja lääkeaineiden käyttäytymisestä kudoksissa.

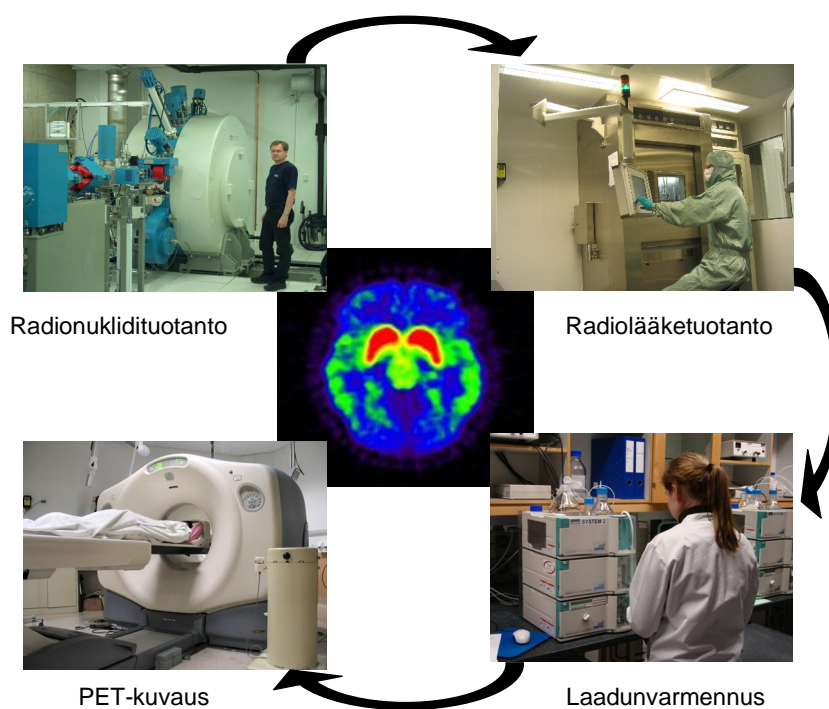
PET-tutkimuksessa tutkittavalle kohteelle annetaan lyhytikäisellä radioaktiivisella isotoopilla, yleisimmin fluori-18 (^{18}F), hiili-11 (^{11}C) tai happi-15 (^{15}O), leimattua radiolääkeainetta. Lääkeaine joko injisoidaan potilaaseen tai se annostellaan hengityksen kautta. Radiolääkeaine kulkeutuu elimistössä haluttuun tutkittavaan kohteeseen, kuten esimerkiksi aivoihin, sydämeen tai syöpäkasvaimiin (kuva 1.).



Kuva 1. [^{18}F]Fluoridilla tehty luustokuvaus. Tummiin alueisiin on kerääntynyt radiolääkettä (Turun PET-keskus, M. Seppänen).

PET-tutkimuksissa käytettävien isotooppien puoliintumisaikojat ovat hyvin lyhyitä, 2 – 110 min (esim. ^{18}F $T_{1/2} = 110$ min, ^{11}C $T_{1/2} = 20$ min ja ^{15}O $T_{1/2} = 2$ min), jotta tutkitavan potilaan saama säteilyannos olisi mahdollisimman pieni. Siksi niillä leimatut radiolääkkeet on valmistettava juuri ennen tutkimusta. Radiolääkkeen valmistusprosessi alkaa radionuklidin tuotannolla. PET-kuvantamisessa käytettävät radionuklidit tuotetaan pääasiassa hiukkaskiihdyttimellä.

Radiolääkkeet valmistetaan puhtastiloissa kansainvälisiä lääkevalmistusta koskevia ohjeistuksia, esimerkiksi Euroopan GMP, noudattaen. Tämä lisäksi pitää ottaa huomioon säteilysuojelliset näkökohdat kuten se, että valmistus tulee tehdä lyijykaapissa (kuumakemiakammio). Jokaiselle radiolääke-erälle tehdään laadunvarmennus ja sen tulee täyttää kaikki sille ennalta määrätyt laatuvaatimukset. Jos kaikki laatuvaatimukset täyttyvät, voidaan radiolääke vapauttaa käyttöön. Yhdestä tuotantoerästä voidaan tehdä yleensä yhdestä kymmeneen potilaskuvausta. Vaiheet radionuklidituotannosta potilaan kuvantamiseen on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Positroniemissiotomografian keskeiset vaiheet

2.2 [¹⁸F]Fluoridi

Fluori-18 (¹⁸F) voidaan pitää yhtenä tärkeimmistä radionuklideista positroniemissiotomografiassa. Sen laaja käyttö perustuu mm. siihen, että sen fysikaaliset ominaisuudet mahdollistavat monivaiheiset synteesit ja sen matalan positronienergian ansiosta saadaan korkealaatuisia PET-kuvia. Tärkeä seikka on myös, että fluori on erittäin harvinainen eloperäisissä yhdisteissä, joten on hyvin epätodennäköistä, että radioaktiivinen ¹⁸F kontaminoituisi ei-radioaktiivisella ¹⁹F-isotoopilla. Tällä voidaan taata hyvä spesifinen radioaktiivisuus. (Wester 2010, 5) Spesifisellä radioaktiivisuudella tarkoitetaan radioaktiivisten molekyylien suhdetta kokonaismassaan, missä on myös stabiilia isotooppia. Spesifisen radioaktiivisuuden yksikkö on GBq/μmol. (Wester 2010, 9)

Positronisäteilevä ¹⁸F sisältää 9 protonia sekä 9 neutronia ja sen puoliintumisaika on 109,8 min. Yleisin tapa tuottaa nukleofiilistä fluori-18 ([¹⁸F]F⁻) on syklotronilla (kuvan 2. vasemmassa yläkulmassa) aikaansaatu ydinreaktio ¹⁸O(p,n)¹⁸F. Tällöin ¹⁸O rikastettua vettä (kohtiomateriaali) pommitetaan kohtiokammiossa protoneilla, jolloin atomi vastaanottaa yhden protonin ja luovuttaa neutronin, jolloin muodostuu ¹⁸F. Yleisimmät kohtiokammiomateriaalit ovat hopea ja niobium. (Wester 2010, 6-7)

3 LAATUJÄRJESTELMÄ

3.1 Laatu lääketuotannossa

Laatu voidaan ymmärtää monella tavalla ja yleisesti laadulla kuvataan asioiden tai palveluiden ominaisuuksia tai haluttavuutta. Lääketuotannossa laatu merkitsee karkeasti sitä, että tuote täyttää sille ennalta määrätyt vaatimukset potilasturvallisuuden kannalta. Vaatimusten määrittely tehdään viranomaisten puolesta ja Suomessa yleensä noudatetaan Euroopan GMP:tä ja Euroopan Farmakopeaa. Jos lääkkeellä on vientiä Euroopan ulkopuolelle, noudatetaan kohdemaan GMP:tä.

Hyvä laatu voidaan taata yhtenäisillä ja tarkkaan ohjeistetuilla toimintatavoilla. Tätä varten on olemassa eri laatujärjestelmiä kuten esimerkiksi ISO-sarja ja GMP. Lääketuotannossa pitää noudattaa GMP:tä, joka tarkoittaa Euroopassa direktiivikokoelman ohjeistusta koskien ihmisten ja eläinten lääkevalmistusta (EU GMP, introduction).

Laadun ylläpitämiseksi pitää toimintaa ja henkilökunnan osaamista jatkuvasti kehittää. Korkea laatutaso saavutetaan henkilöstön ammattitaidolla, selkeällä laatujärjestelmällä ja jatkuvalla koulutuksella. Lääketehtaissa toimintaa ohjataan laatujärjestelmällä, joka perustuu eri GxP-ohjeistoihin ja rakentuu hyviksi todetuista toimintatavoista. Kaikki noudatettavat toimintatavat kuvataan yrityksen toiminta- ja menetelmäohjeissa. Laatujärjestelmässä tärkein dokumentti on Site Master File, joka kuvaa koko yrityksen kokonaisvaltaisen laatu- ja dokumentaatiojärjestelmän. Siellä muun muassa määritellään miten laatujärjestelmässä sovitetaan yhteen eri viranomaisten, esimerkiksi lääkevalmistuksen GMP ja radioaktiivisten aineiden käsittelyä säätelevät, normit.

Laatutyöllä pyritään ensisijaisesti takaamaan potilasturvallisuus ja lääkkeen luotettavuus. Lääke on turvallinen, kun tiedetään varmasti sen säilyvyysaika ja sen vaikutukset potilaaseen.

Laatutavoitteita on muitakin, kuin vain turvallisuuskäsitteitä. Esimerkiksi PET-keskuksella laatutavoitteina on muun muassa tutkimuksen kansainvälinen huipputaso, käytettävien menetelmien luotettavuus, korkeatasoisen diagnostisen tutkimuspalveluiden tuottaminen ja korkean GMP-tason saavuttaminen. Korkealla laatustatuksella on mahdollisuuksia saada keskukseseen uusia tutkijoita ja teollisuusyhteistyökumppaneita.

Laatujärjestelmää seurataan koko ajan, jotta tiedetään toiminnan laadun olevan halutulla tasolla. Johdon katselmuksilla varmistetaan yrityksen laatujärjestelmän toimivuus. Sisäisillä auditoinneilla arvioidaan muun muassa kuinka hyvin yleisen laatutason vaatimukset täyttyvät yrityksen eri osa-alueilla. Ulkoisia auditointeja tekee esimerkiksi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) ja radiolääketuotannossa Säteilyturvakeskus (STUK), jolloin varmistetaan riippumattoman tahon puolesta toiminnan kriteerien täytyminen. Myös yhteistyökumppanit saavat tehdä laatujärjestelmän tarkastuksia.

Hyvän laadun takaamiseksi pitää olla myös laadunvarmistus. Jokaisen lääkeerän laatu tutkitaan tarkasti ennen käyttöön vapauttamista. Erän tulee täyttää sille ennalta määrätyt laatuvaatimukset, jotka ovat yleensä Euroopan farmakopean mukaiset.

Hyvin tärkeä osa laatua on jäljitettävyys. Kaikki tuotantoon liittyvä pitää dokumentoida laatujärjestelmän ohjeistuksen mukaisesti. Kaikista validoinneista ja tuotantoeristä pitää löytyä täydellinen dokumentaatio mitä on tehty ja millä, jotta tarvittaessa voidaan palata niihin. Kaikki käytettävät laitteet on identifioitu jolloin niihin voidaan viitata yksiselitteisesti koodin perusteella. Myös kaikki dokumentaatio on koodattu ja versionumeroitu. Lisäksi kaikki työntekijät pitää pätevoittää tehtäviinsä ja kaikki perehdytys ja koulutus tulee kirjata ja arkistoida niin, että ne on saatavilla tarvittaessa.

3.2 PET-radiolääkkeen laatu

PET-keskuksen radiokemian laboratorio on GMP -tasoinen laboratorio, joten radiolääkkeen laatuvaatimukset ja tuotannolle asetetut vaatimukset perustuvat Euroopan Farmakopean sekä Euroopan GMP:n antamiin ohjeistuksiin.

Ennen uuden radiolääkkeen tuotannon aloittamista, pitää validoida tuotantoprosessi sekä siihen liittyvät laitteet ja ohjelmistot sekä laadunvalvonta. Validoinnilla osoitetaan, että koko prosessi, menetelmä tai laite täyttää sille ennalta asetetut laatuvaatimukset toistettavasti ja luotettavasti. Keskuksella on oma Validation Master Plan (VMP) eli validoinnin runkosuunnitelma, joka on välttämätön dokumentti radiolääketuotannon pystytysvaiheessa. Siinä määritellään PET-keskuksen validointitoiminnan laajuus ja validoinnissa noudatettavat periaatteet.

Jokaisen merkkiaineen tuotantoerän pitää täyttää sille menetelmäohjeessa määrätyt kriteerit ennen vapauttamista potilaskäyttöön. Lopputuotteesta pitää vähintään määrittää pH, ulkonäkö, identiteetti sekä kemiallinen ja radiokemiallinen puhtaus. Sen lisäksi valmistuspöytäkirjasta tarkastetaan, että valmistukseen on käytetty oikeita ja säilyvyydeltään voimassa olevia reagensseja ja välineitä. Jos kaikki laatuvaatimukset täyttyvät, kemisti vapauttaa erän käyttöön ja antaa hoitohenkilökunnalle luvan injisoida radiolääkkeen potilaaseen. Tämän lisäksi vielä QA eli sairaala-apteekin proviisori käy erädokumentaation myöhemmin läpi ja hyväksyy erän. Jos QA löytää tässä kohtaa virheen erädokumentaatiosta, aloitetaan selvitystyö asian puitteissa. Selvitystyöhön kuuluu poikkeamasta raportoiminen, mahdolliset korjaavat toimenpiteet ja kirjallinen selvitys, mikä on poikkeaman vaikutus potilasturvallisuuteen.

Tuotantoerien lisäksi tehdään erillisiä laadunvarmistuseriä (QC-erä) muutaman kerran vuodessa, riippuen merkkiaineen tuotannon määrästä (5 % vuosituotannosta). Näistä eristä tutkitaan normaalin laadunvalvonnan lisäksi steriilisyys ja endotoksiinit. QC-erien avulla todennetaan, että tuotanto täyttää sille asetetut vaatimukset.

Tietyt työtehtävät PET-keskuksen radiokemian laboratoriossa vaativat henkilön pätevöittämisen tehtävään ennen itsenäisen työn aloittamista. Näiden tehtävien pätevöittämisskriteerit on kaikki lueteltu aiheeseen liittyvässä toimintaohjeessa. Pätevöittämisskriteerien lisäksi työtehtäville on asetettu koulutusvaatimus. Esimerkiksi radiolääkesynteesin ja laadunvalvonta-analyysien tekemiseen tarvitaan vähintään laboratorioalan koulutus, kun taas radiolääke-erän käyttöön vapauttamiseen tarvitaan vähintään soveltuva ylempi korkeakoulututkinto (esim. kemisti tai proviisori).

4 SYNTEESILAITTE

4.1 Yleistä laitteen käyttöönotosta lääketuotannossa

Jotta uusi tuotantomenetelmä voidaan validoida, pitää sitä ennen validoida siinä käytettävät kriittiset laitteet ja tilat (PIC/S, Annex 15, 94). Laitteiden validoinnista käytetään termiä kvalifiointi ja kvalifioinnin tarkoitus on osoittaa, että laite soveltuu käyttötarkoitukseensa.

Laitteen kvalifioinnissa yleensä ensimmäinen vaihe on suunnitelmien tarkastus eli DQ (Design qualification). Tässä vaiheessa todennetaan, että laite on suunniteltu GMP-vaatimusten mukaisesti. (PIC/S, Annex 15, 93) Suunnittelun lähtökohtana on tuotteen laatuvaatimukset, jotka tulee siis myös huomioida valmistusvaiheessa. Laitteelle pitää määrittää toiminta- ja käyttäjävaatimukset, jotka luovat selkeän kuvan prosessin toiminnoista. Kvalifioinnin lopuksi tehtävät toiminnan ja suorituskyvyn testaus perustuvat juuri näihin vaatimuksiin.

Asennuskvalifioinnissa (IQ, Installation qualification) todennetaan dokumentoidusti ja etukäteen suunnitellusti, että laitteen asennus ja liitännät on tehty oikein. Tarkoituksena siis verrata, että kaikki on tehty piirustuksien ja vaatimusten mukaisesti. Todennetaan, että laitteesta on saatavilla kaikki tarvittavat dokumentit, esimerkiksi käyttö- ja huoltomanuaalit, kalibrointivaatimukset. (PIC/S, Annex 15, 93)

Asennuskvalifioinnin jälkeen tehdään toiminnan kvalifiointi eli OQ (Operational Qualification). Toiminnan testauksen tulee sisältää sarja etukäteen suunniteltuja testejä, jotka kuvaavat laitteen toimintaa mahdollisimman hyvin prosessin kannalta ja niille on asetettu hyväksymiskriteerit. Testaus voidaan tehdä esimerkiksi jäljittelemällä oikeaa prosessia. (PIC/S, PI 006-3, 11) Tarkoituksena on siis varmentaa laitteen toiminta sille määritellyissä rajoissa ja tarkoitettussa käytössä. Kun OQ on suoritettu hyväksytysti, voidaan laite ottaa käyttöön.

Kun IQ/OQ on valmis, tehdään laitteelle toiminnallinen testaus eli PQ (Performance Qualification). Sen tarkoituksena on todistaa, että laitteella

voidaan valmistaa toistettavasti vaatimukset täyttävää tuotetta (PIC/S PI006-3, 2). Toiminnallinen testaus voidaan sisällyttää prosessinvalidointiin, jolloin laitteen toimintaa ja suorituskykyä testataan todellisissa tuotanto-olosuhteissa.

Jokainen vaihe tulee tehdä hyväksytyt suunnitelman / pöytäkirjan mukaisesti ja työn jälkeen tulokset pitää raportoida. (PIC/S, Annex 15, 93)

4.2 Suunnittelu ja rakennus

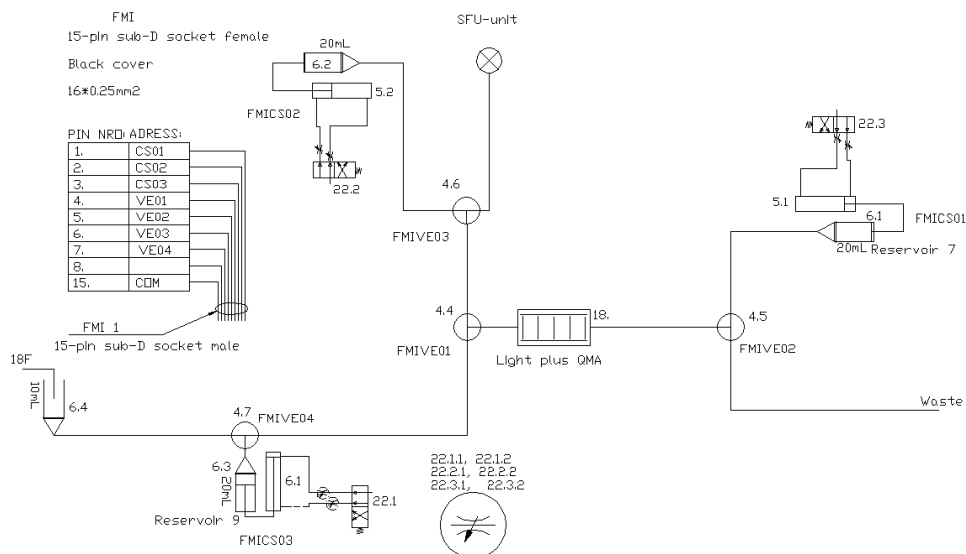
Työn tarkoitus oli saada rakennettua [¹⁸F]fluoridin puhdistukseen ja formulointiin soveltuva automatisoitu laite, jota voidaan ohjata käyttöliittymällä. Suunnittelukokoukseen osallistuivat laboratoriopäällikkö, tuotannon esimies, radiokemian professori, teknisten palveluiden henkilökuntaa ja tuotannon henkilökuntaa. Pohdittiin tehdäänkö uusi laite itse vai hankitaanko kaupallinen synteesilaitte. Radiokemian laboratorion henkilökunnalla on kokemusta laitteiden rakennuksesta ja itse rakennettu laite osoittautui kannattavimmaksi vaihtoehdoksi. Projektin toteutus jaettiin karkeasti viiteen osaan: synteesilaitte, käyttöliittymä, automatisointi, analyysimenetelmä sekä laatudokumentit (kvalifiointi, validoinnit sekä menetelmäohje).

Laitteen suunnittelun alussa käytiin tuotannon eri vaiheet läpi ja mietittiin millainen laite ja mitä toimintoja automatisointiin tarvitaan. Laitteen sijoituspaikka puhdastilassa oli jo etukäteen päätetty. Synteesilaitte oli päätetty sijoittaa toisen tuotantolaitteen kanssa samaan kuumakemiakammioon (lyijykaappi), jolloin voitiin käyttää jo kaapissa olevaa steriilisuodatusyksikköä. Synteesilaitte tulisi vain yhdistää samaan logiikkaan toisen laitteen kanssa kaapissa olevan profibusin välityksellä. Tämän perusteella tehtiin käyttäjävaatimukset (taulukko 1.) ja sen mukaan tehtiin alustavat piirustukset laitteesta ja listaus siihen tulevista osista yhteistyössä teknisten palveluiden kanssa. Käyttäjävaatimuksissa otettiin huomioon vain itse laitetta ja sen toimintoja koskevat kriittiset asiat. Sähkö-, vesi- ja paineilma-kytkentöjen yms. osalta vastuu oli laboratorioinsinöörillä.

Taulukko 1. Synteesilaitteen käyttäjävaatimukset

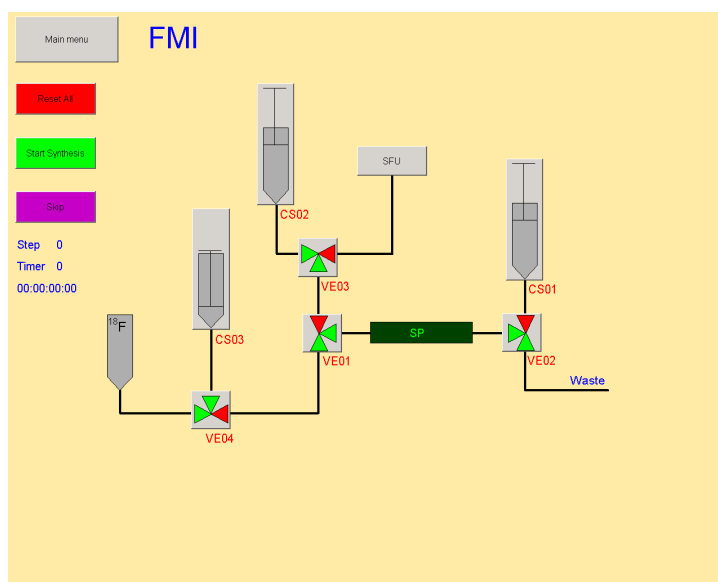
Materiaalit ja toiminnot	Vaatus
Laitteen toiminnot	Automatisoitu laite, joka puhdistaa ja formuloi syklotronilla tuotetun [¹⁸ F]fluoridin steriilisuodatusta varten. Laitetta ohjataan käyttöliittymällä.
Laitteen max. pohjapinta-ala	20 cm x 30 cm
Runkomateriaali	20 mm x 20 mm alumiiniprofiili
Kapillaarimateriaali	Teflon 1/16”(OD) / 1 mm (ID)
Nesteensierrot	4 kpl elektromagneettisia 3-tieventtiilejä paineensäätöventtiileillä varustetut ruiskut: 1 kpl 10 ml sekä 3 kpl 20 ml luer kertakäyttöruiskut
Puhdistus	SepPak –puhdistus (QMA Light)
Liitännät	Kohtiovesilinja ja steriilisuodatusyksikkö. Yhteinen logiikka kaapissa olevan toisen synteesilaitteen kanssa

Kun laitteen lopulliset piirustukset (kuva 3.) ja osalista oli saatu valmiiksi, aloitettiin niiden pohjalta itse laitteen rakennustyö. Laitteen rakentamisen suoritti teknisten palveluiden henkilökunta. Rakennustyön aikana suunniteltiin automaatiovastaavan kanssa käyttöliittymään sekvenssi eli ohjaimen suorittama komentosarja laitteen toiminnoille, joka yhdistettiin logiikkaan.



Kuva 3. Synteesilaitteen kaaviokuva (prosessikaavio)

Valmis laite asennettiin puhdistilassa sijaitsevaan kuumakemiakammioon ja tehtiin tarvittavat sähkö ja kaasuytkennät. Asennuksen yhteydessä laite kytkettiin kenttäväylän välityksellä samaan logiikkaan kuumakemiakammiossa olevan toisen laitteen kanssa, jonka jälkeen laitetta voitiin ohjata käyttöliittymän (kuva 4.) avulla.



Kuva 4. Synteesilaitteen käyttöliittymä kosketusnäytöllä

Tarkastettiin, että täyttyykö käyttäjävaatimukset vai pitääkö vielä tehdä korjauksia. Kaikki toimi kuten oli suunniteltu, joten voitiin siirtyä asennustarkastukseen.

Synteasilaitteelle tehtiin laatujärjestelmän ohjeistuksen mukainen laitekansio, josta löytyy laitekortti, vastuuhenkilöt ja valtuutetut käyttäjät, käyttöohje, huolto- ja puhdistusohje, huoltokirja, versiohistoria ja arkisto.

4.3 Käyttöliittymä ja automatisointi

Jotta automatisointi olisi mahdollista, piti suunnitella laitteelle sekvenssi eli ohjaimen suorittama komentosarja laitteen toiminnoille ja määrittää siltä vaadittavat toiminnot. Sekvenssillä siis ohjataan prosessia ja sen toimintoja tietyssä järjestyksessä. Sekvenssin avulla laite esimerkiksi kääntää sähkömagneettisen venttiilin auki oikeaan suuntaan tai nostaa / laskee ruiskun männän oikealla hetkellä.

Automaatiovastaava huolehti automaation logiikan toteutuksesta sekä sen validoinnista. Automaatiovastaava teki myös käyttöliittymän prosessikaavion perusteella.

4.4 Asennuskvalifiointi, IQ

Synteasilaitteen asennustarkastuskvalifiointi on dokumentoitu varmistus, että laite ja sen asennus täyttävät niille asetetut tekniset vaatimukset. Sen lisäksi IQ:n avulla todennetaan, että kaikki vaadittava dokumentaatio on olemassa ja on tehty oikein. IQ-protokolla perustuu seuraaviin ohjeistuksiin: Validation Master Plan (VMP), Validation Plan (VP) sekä ohjelmistokehitysprosessin toimintaohje (SOP). IQ suoritettiin laboratorioinsinöörin tekemän asennuskvalifiointisuunnitelman mukaisesti.

Ensimmäiseksi tarkastettiin vastaako laite ja prosessikaavio toisiaan. Kun tämän todettiin olevan kunnossa, tarkastettiin, että sähkökytkennät ovat vastaavat kuin prosessikaaviossa. Sen jälkeen tarkastettiin, että neste- ja paineilmakytkennät ovat tehty laitteistokuvauksen mukaan ja ovat turvalliset.

Viimeiseksi teknisten palveluiden vastaava tarkisti automaatiovastaavan kanssa, että kaikki synteesilaitteen I/O-pisteet eli toimilaitteet vastaavat oikeaa rekisteriä logiikassa ja oikeaa symbolia käyttöliittymässä.

Lopuksi täydennettiin suunnitelma raportiksi, joka tarkastutettiin ja hyväksytettiin laatujärjestelmän mukaisesti.

4.5 Toiminnan kvalifointi, OQ

Laboratorioinsinööri laati toimintakvalifointisuunnitelman (OQ). Suunnitelman mukaiset testit voitiin aloittaa, kun IQ-raportti oli hyväksytty. OQ:n tarkoitus on varmistaa, että synteesilaitte täyttää sen toiminnalle asetetut vaatimukset.

OQ aloitettiin tarkastamalla, että kaikki tarvittava dokumentaatio on kunnossa. Seuraavaksi varmistettiin, että käyttöliittymä vastaa prosessikaaviota ja kosketusnäytön painikkeet toimivat oikein. Varmistettiin, että synteesisekvenssi toimii kulkukaavion mukaisesti.

Lopuksi täydennettiin suunnitelma raportiksi, joka tarkastutettiin ja hyväksytettiin laatujärjestelmän mukaisesti.

5 ANALYYSIMENETELMÄ

5.1 Yleistä analyysimenetelmien kehityksestä ja validoinnista

Jotta lääkkeen turvallisuudesta voidaan olla varmoja, pitää varmistaa ennen lääkkeen antamista potilaalle, että se täyttää vaaditut laatuvaatimukset. Tätä varten tarvitaan analyysimenetelmä, jolla voidaan varmistaa, että valmistettu tuote on koostumukseltaan oikea ja se täyttää viranomaisvaatimukset esimerkiksi puhtauden suhteen. Euroopan farmakopeassa on kuvattu eri analyysimenetelmiä ja siellä on myös kerrottu, mitä analyysimenetelmiä voi käyttää esimerkiksi radiolääkkeen laadun testaamisessa. Jos valmista menetelmää ei ole, tulee kehittää sellainen menetelmä, joka kuvaa lääkkeen laatua parhaiten. Analyysimenetelmän tulee olla erittäin luotettava, koska lääke vapautetaan käyttöön sen perusteella.

Ennen kuin analyysimenetelmä otetaan käyttöön lääketuotannon laadunvarmistuksessa ja sitä voidaan käyttää käyttöönvapautuksen perusteena, pitää se validoida. Silloin osoitetaan dokumentoidusti, että analyysimenetelmä tuottaa jatkuvasti suurella varmuudella oikeita ja tarkkoja tuloksia sekä sopii käyttötarkoitukseensa. Menetelmän toimivuutta testataan ennalta asetettuihin vaatimuksiin verraten.

Analyysimenetelmän validointi aloitetaan tekemällä validointisuunnitelma. Suunnitelmassa kuvataan mihin analyysimenetelmää käytetään ja mikä on validoinnin tarkoitus ja laajuus. Sen lisäksi suunnitelmasta tulee käydä ilmi validoitavat parametrit ja niiden hyväksymiskriteerit. Suunnitelmassa kuvataan miten työ ja mittaukset suoritetaan sekä luetellaan tarvittavat laitteet ja välineet.

Analyysimenetelmien validoinnissa tutkittavat parametrit määräytyvät analyysimenetelmän tyyppin mukaan (taulukko 2.). Analyysimenetelmän tyyppi taas määräytyy sen mukaan, minkälaiset vaatimukset lääkeaineen analyysituloksille asetetaan. Toimijan Validation Master Plan (VMP) ja analyysimenetelmien toimintaohje kertovat tarkemmin validoinnin laajuuden.

Esimerkiksi International Conference on Harmonization (ICH) ja Yhdysvaltojen farmakopea (USP) ovat julkaisseet ohjeistuksia ja taulukoita analyysimenetelmän validoinnin laajuuteen liittyen.

Taulukko 2. Esimerkkejä erityyppisille analyysimenetelmille määritettävistä parametreista. (Huber L., 2007, s.129)

Parametri	Analyysimenetelmän tyyppi			
	Toteaminen	Epäpuhtauksien testaaminen		Pitoisuus
		Kvantitatiivinen puhtauskoe	Rajakoe	
Toteamisraja (LOD)	EI	EI	KYLLÄ	EI
Määrittäysraja (LOQ)	EI	KYLLÄ	EI	KYLLÄ
Lineaarisuus	KYLLÄ	KYLLÄ	EI	KYLLÄ
Alue	KYLLÄ	KYLLÄ	EI	EI
Toistettavuus	KYLLÄ	KYLLÄ	EI	KYLLÄ
Oikeellisuus	KYLLÄ	KYLLÄ	EI	KYLLÄ
Spesifisyys	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
Uusittavuus	KYLLÄ	KYLLÄ	EI	KYLLÄ

Parametrit määritellään seuraavasti (Huber L., 2007, 140–151):

Toteamisraja (limit of detection, LOD) on pienin tutkittavan aineen pitoisuus, joka voidaan luotettavasti todeta. Toteamisraja voidaan määrittää esimerkiksi signaali/kohinasuhteella. Tässä menetelmässä injisoidaan tunnettu pitoisuus näytettä ja sillä pitoisuudella kromatogrammissa pitää näkyä piikki, minkä korkeus on vähintään kaksin- tai kolminkertainen pohjakohinaan nähden.

Määrittäysraja (limit of quantitation, LOQ) on pienin tutkittavan aineen pitoisuus, joka voidaan kvantitatiivisesti määrittää riittävän täsmällisesti. Piikin korkeuden tulee yleensä olla n. 10–20 -kertainen pohjakohinaan nähden.

Lineaarisuus (linearity) kertoo analyysimenetelmän kyvystä tuottaa tuloksia, jotka ovat suoraan tai tarkoin määritellyn matemaattisen muunnoksen jälkeen verrannollisia näytteen pitoisuuteen tietyllä alueella. Lineaarisuus voidaan määrittää ajamalla näytteitä viidellä eri pitoisuustasolla, jotka ovat 80–120 %

odotetusta pitoisuustasosta. Näytteen vasteen tulee käyttäytyä lineaarisesti suhteessa näytteen pitoisuuteen ja siten leikkauspiste ei saa poiketa huomattavasti nolasta.

Alueella tarkoitetaan pitoisuusväliä, jolla analyysimenetelmä on todistetusti toistettava, oikeellinen ja lineaarinen. Alue ilmoitetaan samalla yksiköllä kuin itse tuloskin.

Toistettavuus (precision) ilmaisee samasta näytteestä ja samoissa olosuhteissa tehtyjen rinnakkaismääritysten tulosten hajonnan eli kuvaa määritysten satunnaisvaihtelua. Toistettavuuteen voi sisältyä laboratorion sisäinen toistettavuus samoissa käyttöolosuhteissa lyhyellä aikavälillä (repeatability), toistettavuus eri päivinä, eri laitteilla ja eri käyttäjillä (intermediate precision) sekä laboratorioden välinen toistettavuus (reproducibility).

Oikeellisuus (accuracy) kertoo analyysituloksen poikkeaman määritettävän pitoisuuden todellisesta arvosta tai vertailuarvosta. Oikeellisuus voidaan määrittää analysoimalla referenssinäyte, jonka pitoisuus tunnetaan ja verrata mittaustuloksia todelliseen arvoon. Oikeellisuuden avulla voidaan tarvittaessa määrittää korjauskerroin mittaustuloksen korjaamiseksi.

Spesifisyys ilmaisee analyysimenetelmän kykyä tuottaa yksiselitteinen vaste tutkittavalle yhdisteelle muiden tunnettujen yhdisteiden läsnä ollessa. Muut häiritsevät yhdisteet voivat tyypillisesti olla esimerkiksi epäpuhtauksia, hajoamistuotteita tai peräisin näytematriisista. Spesifisyyden tilalla voidaan käyttää myös termiä selektiivinen, jos menetelmässä on tarkoitus tutkia useampia yhdisteitä, jotka eivät saa häiritä toisiaan tai häiriintyä muista komponenteista. Nestekromatografiassa voidaan saavuttaa hyvä spesifisyys / selektiivisyys optimoimalla ajo-olosuhteet.

Uusittavuus (ruggedness) mittaa analyysimenetelmän kykyä pysyä muuttumattomana laboratorion tai tekijästä riippumatta, kun sitä käytetään normaaleissa olosuhteissa.

5.2 [¹⁸F]Fluoridin laadunvarmistus

Jotta voitiin olla varmoja, että valmistettu radiolääke täyttää viranomaisvaatimukset, tarvittiin analyysimenetelmä [¹⁸F]fluoridin toteamiseksi sekä kemiallisen ja radiokemiallisen puhtauden määrittämiseksi. Euroopan farmakopea ohjeistaa [¹⁸F]natriumfluoridin injektiooliuksen monografiassa käyttämään nestekromatografialla tehtävää epäpuhtauksien raja-arvotestiä analyysimenetelmänä. Euroopan farmakopea määrittää [¹⁸F]natriumfluoridin monografiassa laatuvaatimukset (taulukko 3.), jos sitä aiotaan käyttää potilastutkimuksiin.

Taulukko 3. [¹⁸F]Natriumfluoridin injektiooliuksen spesifikaatiot (European Pharmacopoeia 7.0, 01/2008:2100)

Ominaisuus	Vaatus
Ulkonäkö	Kirkas ja väritön liuos, ei partikkeleita.
Tunnistus	Näyteajon radiokromatogrammin pääpiikin retentioaika (R_{t2}) tulee olla vastaava kuin referenssiajon pääpiikin retentioaika (R_{t1}). $R_{t2} = R_{t1} \pm 1.0 \text{ min.}$
Radioaktiivisuus	Todellisen radioaktiivisuuden tulee olla välillä 90–110 % etikettiin / läheteeseen merkitystä radioaktiivisuudesta merkittynä ajan hetkenä.
Radiokemiallinen puhtaus	[¹⁸ F]fluoridia pitää olla $\geq 98.5 \%$ kokonaisradioaktiivisuudesta.
Radionuklidinen puhtaus*	Kokonaisradioaktiivisuudesta pitää $\geq 99.9 \%$ olla isotooppia fluori-18
Kemiallinen puhtaus	Fluoridin pitoisuus $\leq 226 \mu\text{g/ml}$
pH	5.0 – 8.5
Liutinjäämät	Asetonitriilin pitoisuus $< 410 \mu\text{g/ml}$ Etanolin pitoisuus $< 5000 \mu\text{g/ml}$
Steriilisyyt*	steriili
Endotoksiinit*	$\leq 17.5 \text{ EU/ml}$

* Erä voidaan vapauttaa käyttöön ennen analyysituloksia.

5.2.1 Menetelmän kehitys

Aiemmin [¹⁸F]fluoridin laadunvalvonta on tehty kemiallisen puhtauden osalta käyttäen HPLC-laitteistoa, johon oli liitetty johtokykydetektori. Tätä mahdollisuutta ei ollut enää käytettävissä, joten vanhaa menetelmää ei voitu siirtää uuteen laboratorioon. Uusissa tiloissa mahdollisuuksina puhtauden analysointiin oli elektrokemiallinen- ja UV-detektori yhdistettynä radioaktiivisuusdetektoriin.

Uutta HPLC-analyysimenetelmää lähdettiin kehittämään Euroopan farmakopean antaman ohjeistuksen mukaan. Farmakopean ohjeessa 01/2008:2100 määritellään steriili [¹⁸F]natriumfluoridin injektiooliuos ja kuvataan sen valmistus, ominaisuudet, identifiointi ja kaikki tarvittavat laadunvarmistustestit. Ohjeen mukaan kemiallinen puhtaus määritetään HPLC-laitteistolla, jossa on kytketty sarjaan uv- ja radioaktiivisuusdetektori. Ajo-olosuhteet on esitelty taulukossa 4.

Taulukko 4. [¹⁸F]Natriumfluoridin laadunvalvonta-analyysin ajo-olosuhteet nestekromatografille (European Pharmacopoeia 7.0, 01/2008:2100)

Kolonne	Anioninvaihtaja, koko: l = 0,25 m, Ø = 4 mm
Ajoliuos	4 g/L natriumhydroksidi (aq) (0,1 M)
Virtausnopeus	1 mL/min
UV-detektorin aallonpituus	220 nm
Injektioilavuus	20 µL
Ajoaika	15 min

Ongelmaksi muodostui se, että tavallisten HPLC-laitteistojen pumput eivät kestä 0,1 M natriumhydroksidia sen emäksisyyden vuoksi. Muuten farmakopean menetelmää olisi voitu käyttää. Toinen ongelma oli se, että vaihtoehdoksi valittua HPLC-laitteistoa käytetään myös muiden merkkiaineiden analytiikkaan, joten ei haluttu ottaa riskiä sen kontaminoitumisesta tai rikkoontumisesta ja haluttiin valita turvallisempi ajoliuos tai laitteisto, joka olisi varustettu emäksisen ajoliuoksen kestäväällä erikoispumpulla.

Päätettiin kokeilla ensin farmakopean menetelmää soveltaen sitä niin, että uv-detektori vaihdettiin elektrokemialliseen detektoriin ja ajoliuos pidettiin alkuperäisenä. Tällainen systeemi oli jo valmiina, koska sillä tehdään [¹⁸F]FDG-merkkiaineen laatuanalyysit ja siinä käytetään ajoliuoksena 0,1 M natriumhydroksidin vesiliuosta. Tällä menetelmällä ei kuitenkaan saatu näkyviin [¹⁹F]fluoridin piikkiä, joten menetelmä hylättiin.

Pohdittiin monia vaihtoehtoja, jonka jälkeen päädyttiin soveltamaan farmakopean ohjetta vaihtamalla ajoliuos sellaiseksi, että se ei vaurioita tavallisen HPLC:n pumppua.

Testattavan menetelmän HPLC-laitteisto ja ajo-olosuhteet olivat seuraavat:

Ultraviolettidetektori:	Hitachi L-2400
Radioaktiivisuusdetektori:	Ortec model 266 photomultiplier phase ACEMate model 925-SCINT amplifier and bias supply
Kolonne:	Waters IC-PAK Anion HR 4,6 x 75 mm, Part No. WAT026765
Aallonpituus	220 nm
Eluentti	1,6 mM NaHCO ₃ / 1,4 mM Na ₂ CO ₃
Virtausnopeus	1,0 ml / min
Injektioilavuus	5-20 µl
Ajoaika	10 min

Testejä varten valmistettiin natriumfluoridista referenssiluosten sarja. Analysoimalla eri pitoisuuksia, havaittiin, että menetelmä soveltuu käyttötarkoitukseensa, kun referenssin pitoisuus on puolet farmakopean ilmoittamasta määrästä. Todettiin, että raja-arvomäärityksen tulos on todellisessa tilanteessa luotettava, jos piikin pinta-alan yläraja on puolet virallisesta vaatimuksesta. Tehtiin testiajoja myös radioaktiivisella näytteellä,

jolloin voitiin havaita, että [^{18}F] näkyi analyysimenetelmällä hyvin ja retentioaika vastasi referenssiä.

5.2.2 Analyysimenetelmän validointi

Analyysimenetelmän validoinnin tarkoituksena oli osoittaa dokumentoidusti, että [^{18}F]fluoridin laatuanalyysi on vakaa ja tuottaa luotettavia tuloksia, jotka soveltuvat [^{18}F]fluoridin lopputuotteen toteamiseen sekä kemiallisen ja radiokemiallisen puhtauden määrittämiseen HPLC:llä. Analyysimenetelmien validoinnin toimintaohjeen perusteella valittiin validoitaviksi parametreiksi spesifisyys ja toteamisraja (LOD), koska kyseessä on epäpuhtausmenetelmä rajakokeena (taulukko 2.).

Tehtiin validointisuunnitelma, missä kuvattiin analyysimenetelmä, sen käyttökohde ja -tarkoitus, vastuut, validoitavat parametrit sekä niiden määrittäminen yksityiskohtaisesti. Lisäksi lueteltiin käytettävät laitteet, tarvikkeet, reagenssit, ja vertailuaineet. Suunnitelmassa kerrottiin tulosten ilmoittaminen sekä hyväksymiskriteerit. Viimeiseksi ohjeistettiin menettely, mikäli validoinnin hyväksymiskriteerit eivät täyty. Validointisuunnitelma piti hyväksyttävä ennen validointityön aloittamista. Suunnitelman tarkasti laboratoriapäällikkö ja hyväksyi laatupäällikkö.

Työ toteutettiin validointisuunnitelman mukaisesti. Työssä käytettiin VWR-Hitachi HPLC laitteistoa. HPLC-menetelmässä käytettiin Waters IC-PAK Anion HR 4,6 x 75 mm kolonnia ja ajoliuoksena oli NaHCO_3 (1,6 mM) / Na_2CO_3 (1,4 mM). Havainnointi tapahtui sarjaan kytkettyjen UV- ja radioaktiivisuusdetektorin avulla.

Valmistettiin seuraavat liuokset:

- Natriumfluoridin vesiliuos (Ref), jossa fluoridin pitoisuus 0,226 mg/ml
- LOD-liuos (Ref-liuos laimennettuna 1:25)
- NaHCO_3 (1,6 mM) / Na_2CO_3 (1,4 mM) -ajoliuos

Referenssit ja näytteet ajettiin seuraavassa järjestyksessä:

- formulointiliuos (NaCl-liuos, 9 mg/ml)
- kolme kertaa Ref 1 -liuosta

- LOD-liuos
- näytteet lopputuotteesta 20 µl ja 2 µl
- näytteet säteilytetystä kohtiovedestä 20 µl ja 2 µl

Spesifisyys määritettiin sekä UV-detektorilla että radioaktiivisuusdetektorilla. Menetelmän kehitysvaiheessa ei oltu havaittu epäpuhtauksia UV- eikä radioaktiivisuuspuolella. Tämä havainto todennettiin validoinnissa.

UV-detektorilla spesifisyys todennettiin analysoimalla näyte synteetin lopputuotteesta, formulointiliuoksesta sekä säteilytetystä kohtiovedestä. Jos kromatogrammissa esiintyisi tuntemattomia epäpuhtauspiikkejä, pitäisi niistä laskea resoluutiotekijät (R_s). Resoluutiotekijän vaatimus on $> 1,5$.

Näytteestä ajetussa UV-kromatogrammissa näkyi heti ajon alussa piikki sekä havaittiin pohjaviivan muutos myöhemmin ajon aikana. Näiden todettiin aiheutuvan formulointiliuoksesta (fysiologinen suolaliuos) ja todettiin, etteivät nämä tekijät häiritse analyysiä. Säteilytetty kohtiovesi ei myöskään aiheuttanut analyysiä häiritseviä piikkejä.

Radioaktiivisuusdetektorilla spesifisyys todennettiin analysoimalla näytteet lopputuotteesta sekä säteilytetystä kohtiovedestä. Jos kromatogrammissa olisi esiintynyt tuntemattomia piikkejä, olisi niille pitänyt laskea resoluutiotekijä samoin kuin UV-detektorin kohdalla ($R_s > 1,5$). Kummassakaan näytteessä ei ollut epäpuhtauksia eikä näkynyt ylimääräisiä piikkejä.

Menetelmän toteamisraja määritettiin signaali/kohinasuhteesta HPLC:llä. Määritettiin tunnetun konsentraation (1:25 laimennos referenssiliuoksesta) omaavan LOD-näytteen UV-signaalivaste ja verrattiin sitä nollaliuoksen (formulaatioliuos) antamaan vasteeseen. Toteamisrajalla signaali/kohinasuhteen vaatimus oli 3:1.

HPLC-ajon jälkeen kromatogrammi suurennettiin, tulostettiin ja tulosteesta määritettiin kynällä ja viivoittimella taustan sekä piikin korkeus. Signaalin ja kohinan suhde laskettiin jakamalla piikin korkeus taustan korkeudella. Suhteen lukuarvoksi saatiin 17, joten suunnitelmassa asetettu vaatimus täyttyi.

Radioaktiivisuusdetektorille on käyttöönoton yhteydessä erikseen määritetty lineaarinen vaste ja toteamisraja. Validoinnissa tuli kuitenkin huomioida, että näytteiden radioaktiivisuuksien pitää olla toteamisrajaa korkeammat ja laitteiston lineaarisuusalueella.

[¹⁸F]Fluoridin toteaminen tehtiin vertaamalla radioaktiivisuusdetektorilla mitattua kromatogrammia UV-detektorilla mitattuun fluoridireferenssin kromatogrammiin. Hyväksymisrajana oli $R_{t2} = R_{t1} \pm 1.0$ min, missä R_{t2} on [¹⁸F]fluoridin retentioaika ja R_{t1} on kolmen fluoridireferenssiajojen retentioaikojen keskiarvo. Tuloksista havaittiin, että radioaktiivisen piikin retentioajan poikkeama referenssiajojen retentioaikojen keskiarvosta oli -0,27 min, joten vaatimus täyttyi.

Validointiin liittyvät yksityiskohtaiset työvaiheet kuten liuosten valmistus, laimennokset ja käytetyt laitteet kirjattiin laboratoriopäiväkirjaan.

Johtuen korkeasta lopputuotteen radioaktiivisuudesta, validointisuunnitelmasta poiketen lopputuotetta ja säteilytettyä kohtiovesinäytettä injisoitiin kumpaakin 20 µl sekä lisäksi 2 µl (suunnitelmassa 5-20 µl). 2 µl injisoitiin, jotta radioaktiivisuussignaali olisi lineaarisuusalueella.

Validoinnista laadittiin raportti, jonka liitteeksi tuli työhön liittyvä eräpöytäkirja, kaikki kromatogrammit sekä validointisuunnitelma. Eräpöytäkirjasta selviää kaikki tuotannossa ja analyysissä käytetyt materiaalit sekä mittaustulokset. Raportin tarkasti laboratoriopäällikkö ja hyväksyi proviisori, jonka jälkeen raportti arkistoiitiin laatujärjestelmän mukaisesti.

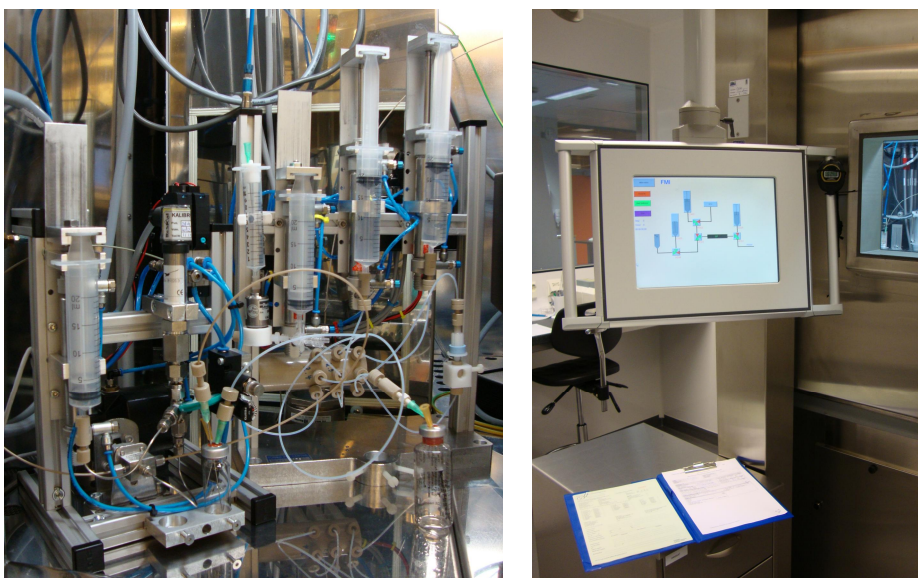
6 [¹⁸F]NATRIUMFLUORIDIN VALMISTUS POTILASKÄYTTÖÖN

6.1 [¹⁸F]Fluoridin tuotanto

[¹⁸F]Fluoridi tuotettiin $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ ydinreaktiolla, säteilyttämällä niobiumkohtiossa n. 2 ml ^{18}O -rikastettua vettä $17 \pm 0,1$ MeV:n protonisuihkulla, joka tuotettiin CC-18/9 syklotronilla (Efremov Institute of Electrophysical Apparatuses, Pietari, Venäjä).

6.2 [¹⁸F]Fluoridin puhdistus ja formulointi

[¹⁸F]Fluoridin puhdistus ja formulointi suoritettiin puhdastilassa sijaitsevassa kuumakemiakammiossa automatisoidulla laitteella, mitä ohjattiin kosketusnäytöltä (kuva 5.).



Kuva 5. Synteesilaitteisto kuumakemiakammiossa sekä kosketusnäyttö

Säteilytyksen jälkeen, säteilytetty vesi (ks. kohta 6.1), mikä sisältää [¹⁸F]fluoridia, kuljetettiin kapillaaria pitkin synteesilaitteiston keräysruiskuun.

Tämän jälkeen liuos ajettiin kiinteäfaasiuuttokolonnin (SPE) läpi, jolloin [¹⁸F]fluoridi tarrautui kiinni kolonnin täytemateriaaliin ja pelkkä vesi huuhtoutui sen läpi jäteastiaan. Sen jälkeen kolonni huuhdottiin steriilillä vedellä (10 ml), jolloin mahdolliset epäpuhtaudet ja kohtioveden jäämät saatiin ulos kolonnista. Lopuksi [¹⁸F]fluoridi eluoiittiin ulos kolonnista fysiologisella suolaliuoksella (10 ml, NaCl 9mg/ml). Lopputuotteena saatiin [¹⁸F]natriumfluoridia ([¹⁸F]NaF), joka lopuksi steriilisuodatettiin. Steriilisuodatus tehtiin laitteeseen kytketyllä steriilisuodatusyksiköllä (SFU, sterile filtration unit). Steriilisuodatuksen jälkeen testattiin steriilifiltterin eheys (PHT, Pressure Hold Test). Paineanturi seurasi 30 sekunnin ajan filtterin painetta, kun siitä puhallettiin ilmaa läpi. Mittauksen aikana suhteellinen paineen lasku (RPD, relative pressure decrease) pitää olla ≤10 %, jotta voidaan olla varmoja steriilifiltterin eheydestä. Jos suhteellinen paineenlasku on enemmän, ei voida olla varmoja filtterin toimivuudesta ja luottaa lopputuotteen olevan steriili. Potilastuotannossa RPD on käyttöönvapautusvaatimus.

7 TUOTANNONVALIDOINTI

7.1 Tuotannon validoinnista yleisesti

Tuotannon validointi on dokumentoitu ja hyväksytty osoitus siitä, että tuotantoprosessi toimii tasaisesti, oikein ja toistettavasti. Tämän perusteella voidaan osoittaa, että laatu on sisäänrakennettu prosessiin. Kun prosessi on todettu toimivaksi sekä se on kehitetty ja tutkittu yksityiskohtaisesti vaihe vaiheelta loppuun asti, pienenee riski virheellisestä tuotteesta tai tuotantokatkoksista. Tuotannon validoinnin yhteydessä löydetään myös mahdolliset riskit ja osataan varautua niihin rutiinituotannossa.

Euroopan GMP:n yleisten tuotantovaatimusten mukaan lääkkeen uusi valmistustapa tai –menetelmä tulee aina validoida ennen käyttöönottoa (PIC/S, Chapter 5). Yleisen ohjeistuksen validointiin antaa esimerkiksi PIC/S GMP Annex 15. Sen lisäksi, että menetelmä validoidaan sisäänajovaiheessa, pitää se uudelleen validoida säännöllisesti tai muuten tarkkailla sen toimintaa, jotta voidaan olla varmoja laadun säilymisestä.

Validointi pyritään yleensä tekemään ennakoidusti (prospektiivinen validointi) eli validointi tehdään hyväksytysti ennen lääkkeen jakelua ja myyntiä. Jos se ei jostain syystä ole mahdollista, voidaan validointi tehdä myös rutiinituotannon aikana (konkurrentti validointi). Tuotanto, joka on ollut käytössä jo aiemmin, voidaan validoida jälkikäteen (retrospektiivinen validointi). (PIC/S, Annex 15)

Validoinnista tulee aina tehdä suunnitelma, mistä ilmenee miten validointi tehdään ja mitkä ovat hyväksymiskriteerit. Suunnitelma pitää tarkastuttaa ja hyväksyttää. Validointi tulee suorittaa suunnitelman mukaan oloissa, joissa kriittiset tilat, systeemit ja laitteet ovat kvalifioituja. Käytettävät analyysimenetelmät tulee olla myös etukäteen validoituja. Validointityöhön osallistuvan henkilökunnan tulee olla perehdytettyjä prosessiin ja omaan tehtäväänsä. Käytettävät tilat ja laitteet pitää tarkistaa säännöllisesti, jotta voidaan luottaa niiden toimintakykyyn. (PIC/S, Annex 15)

Ennakoivassa validoinnissa pitää muun muassa laatia lyhyt kuvaus prosessista ja listata tutkittavat kriittiset kohdat, käytettävät laitteet / välineet sekä käytettävät analyysimenetelmät. Pitää määrittää käyttöönpautuksen vaatimukset ja hyväksymiskriteerit validointikokeille. Tällä tarkoin määritellyllä menetelmällä tehdään tuotantosarja samoissa olosuhteissa kuin rutiinituotanto tulotisiin tekemään. Yleensä kolme peräkkäistä hyväksyttyä tuotantoerää riittävät todistamaan prosessin toimivuuden. Validointia varten tehtävien erien tulisi olla eräkooltaan samaa kokoluokkaa kuin rutiinituotantokin. (PIC/S, Annex 15)

Poikkeustilanteissa voi olla hyväksyttävää, että rutiinituotanto aloitetaan ennen validoinnin loppuunsaattamista. Tällöin kuitenkin päätös konkurrentista validoinnista pitää olla oikeutettu, dokumentoitu ja hyväksytty. Dokumentointivaatimukset ovat silti samat kuin ennakoivassa validoinnissa. (PIC/S, Annex 15)

Retrospektiivinen validointi on hyväksyttävää vain hyvin tunnetuissa prosesseissa. Se ei sovi validointitavaksi, jos tuotteen koostumus, toimintatavat tai laitteet ovat vaihtuneet. Tässä tapauksessa validointi perustuu jo valmistettujen erien prosessitietoihin. Laaditaan erillinen protokolla validointia varten ja lähinnä käydään tulokset läpi ja niistä tehdään päätelmät prosessin toimivuudesta. Retrospektiiviseen validointiin valittavat erät tulisi olla edustavia. Yleisesti tietoja tarvitaan 10–30 peräkkäisestä tuotantoerästä. (PIC/S, Annex 15)

Lopuksi validoinnista laaditaan raportti, joka on yhteenveto validointikokeiden tuloksista. Raportissa esitetään tiiviisti ja selkeästi tulokset, minkä lisäksi siihen liitetään kaikki validointiin liittyvät dokumentit, esimerkiksi eräpöytäkirjat analyysituloksineen. Raportissa käsitellään myös mahdolliset poikkeamat ja muutosehdotukset. (PIC/S, Annex 15)

7.2 [¹⁸F]Fluoridituotannon validointi

Radiolääkkeen valmistusprosessi validoitiin valmistamalla kolme peräkkäistä tuotantoerää tuotannonvalidointisuunnitelman ja hyväksytyyn menetelmäohjeeseen (MET v 0.1) mukaisesti. Validoinnin tarkoituksena oli varmistaa, että [¹⁸F]fluoridin valmistusprosessi tuottaa luotettavasti ja toistettavasti radiolääkettä, joka täyttää sille ennalta määrätyt laatuvaatimukset säilyvyysajan loppuun asti.

Laadunvalvonnassa käytettävien analyysimenetelmien piti olla hyväksytysti validoituja ja kaikkien kolmen erän piti läpäistä kaikki laatuvaatimukset, mitä suunnitelmassa ja menetelmäohjeessa on mainittu. Näiden lisäksi valmistettiin yksi bioburden-erä, joka tehtiin toimintaohjeen mukaisesti, mutta ilman steriilisuodatusta. Tämän avulla voitiin tutkia onko lopputuotteella mikrobiologista vaikutusta. Jos vaikutusta ei ole, voidaan suodatusmenetelmää käyttää turvallisesti lopputuotteen sterilointiin.

Menetelmäohjeessa kuvattiin itse lopputuote, sen säilyvyysaika, valmistukseen tarvittavat raaka-aineet sekä laitteistot, itse radiolääkkeen valmistus sekä laadunvalvontaan liittyvät asiat, kuten käytettävät menetelmät ja ohjeet analyysien toteuttamiseksi. Näiden lisäksi ohje sisältää lopputuotteen laatuvaatimukset ja valmistuseräpöytäkirjan mallipohjan. Validoinnin tarkoituksena oli osoittaa, että tuotanto voidaan toteuttaa toistettavasti menetelmäohjeen mukaan ja vaatimukset täytenä. Määritettäväksi säilyvyysajaksi sovittiin kuusi tuntia. Aiemmin säilyvyys on ollut kahdeksan tuntia, mutta kuuden tunnin säilyvyydellä pystytään tekemään riittävä määrä potilaskuvauksia yhden päivän aikana, joten sen todettiin olevan riittävä. Menetelmäohje tarkastutettiin laboratoriopäälliköllä sekä laadunvalvonnan esimiehellä ja lopuksi hyväksyttiin proviisorilla.

Tuotannonvalidointisuunnitelmassa aluksi kuvattiin lyhyesti validoinnin tarkoitus ja aihe. Sen jälkeen viitattiin käytettävään toimintaohjeeseen ja sen ja validoinnissa käytettävän ohjeen versionumeroon. Lisäksi todettiin, että kaikki käytetyt laitteet ovat validoitu ja listattiin niihin viittaavien dokumenttien

tunnisteet. Mainittiin myös, että normaalien tuotantoerien lisäksi tehdään bioburden-erä. Mainittiin, että kaikki tulokset sisältyvät validointiraporttiin ja annettiin sille tunniste, jonka perusteella se on jäljitettävissä.

Suunnitelmassa kerrottiin käytettävät laadunvalvontamenetelmät ja ilmoitettiin niiden validointiraporttien tunnisteet. Steriilisyystutkimuksien osalta kirjattiin viittaus Euroopan farmakopeaan, jonka mukaan ulkopuolinen taho validoi ja tekee menetelmän.

Itse tuotannonvalidoinnista mainitaan suunnitelmassa, että validointiprosessi sisältää kolme peräkkäistä tuotantoerää, jotka valmistetaan alussa mainitun menetelmäohjeen mukaan. Todettiin, että laatuksentulokset tehdään menetelmäohjeen mukaisesti ajanhetkillä 0, 3 tuntia ja 6 tuntia synteetin valmistumisesta. Poikkeuksena liuotinjäämät, jotka analysoitiin vain ensimmäisessä aikapisteessä. Steriilisyys ja endotoksiinimääritykset teetettiin jälkikäteen Hjelt-Insituutissa. Edellä mainituissa määrityksissä ollaan kiinnostuneita itse liuoksesta, ei radioaktiivisuudesta, joten ne voidaan tutkia myöhemmin.

Suunnitelman lopuksi kuvattiin, mitä validointiraportin tulee sisältää; tulokset taulukoituna, kuvaus mahdollisista epätavallisista löydöksistä tai muutoksista, johtopäätökset sekä liitteinä synteetisekvenssi tulostettuna ja kaikki eräpöytäkirjat kokonaisuudessaan. Eräpöytäkirjan liitteet sisältävät kaikki analyysitulokset. Lisäksi mainitaan, että laboratoriopäällikkö tarkastaa ja proviisori hyväksyy raportin. Viimeisenä lauseena mainitaan, että kaikkien peräkkäisten tuotantoerien pitää täyttää kaikki tuotteelle määrätyt vaatimukset.

Tuotannonvalidointi tehtiin suunnitelman mukaisesti eli tehtiin yksi Bioburden-erä ilman steriilisuodatusta ja sen jälkeen kolme normaalia tuotantoerää toimintaohjeen mukaisesti. Bioburden-erän tulokset osoittivat, että lopputuotteella ei ole mikrobiologista vaikutusta, joten lopputuotteen sterilointiin voidaan käyttää suodatusmenetelmää. Kaikki kolme peräkkäistä tuotantoerää täyttivät kaikki [¹⁸F]fluoridille asetetut vaatimukset ja todennettiin säilyvyyden

olevan ainakin kuusi tuntia huoneenlämmössä. Kaikkien erien ja säilyvyystutkimuksien tulokset on esitetty taulukoituna liitteessä 1.

Validoinnin tulokset esitettiin tiivistettynä validointiraportissa ja kaikki validointiin liittyvät dokumentit, suunnitelma mukaan lukien, liitettiin raporttiin. Raportin tarkasti laboratoriopäällikkö, hyväksyttiin proviisorilla ja lopuksi arkistoitiin laatujärjestelmän mukaisesti.

Tämän jälkeen laadittiin lopullinen versio (v. 1) menetelmäohjeesta. Lopulliseen toimintaohjeeseen tarkennettiin ohjeistuksia ja korjattiin muotoseikkoja ja pieniä virheitä. Lisäksi muutettiin joidenkin liuoksien säilyvyyksiä pidemmiksi. Kun ohje oli muokattu kokonaan valmiiksi, se tarkastutettiin laadunvalvonnan esimiehellä sekä laboratoriopäälliköllä ja lopuksi hyväksyttiin proviisorilla.

Jokainen potilastuotantoon osallistuva työntekijä pitää pätevöittää tehtävänsä. Pätevöittämiskriteeri tässä tapauksessa oli synteetin tekijöiden osalta menetelmäohjeeseen perehtyminen sekä aiemmin synteetilaitteella tehneelle yksi QC-erä ja muille kolme QC-erää (hyväksytyjä eriä).

Kun validointiraportti sekä menetelmäohje [¹⁸F]fluoridin tuotannolle oli laatujärjestelmän mukaan hyväksytty ja työntekijät olivat saaneet virallisen pätevyden tuotantoon, saatiin lupa aloittaa potilastuotanto.

8 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli suunnitella ja rakentaa automatisoitu laite [¹⁸F]fluoridin tuottamiseksi kliiniseen käyttöön. Uuden tuotantomenetelmän tarkoituksena oli parantaa tuotannon aseptisuutta, lisätä käyttäjäystävällisyyttä ja parantaa säteilyturvallisuutta.

Koska kyseessä on radiolääkkeen valmistus potilaskäyttöön, piti työssä noudattaa tarkoin Euroopan GMP:tä sekä PET-keskuksen laatu järjestelmän ohjeistuksia. Analyysimenetelmän pohjana ja vaatimusten asettelussa käytettiin Euroopan farmakopean monografiaa [¹⁸F]natriumfluoridille.

Suunniteltu ja rakennettu laite piti kvalifioida ennen käyttöönottoa. Sille tehtiin ennalta suunniteltu asennuskvalifiointi ja toiminnan kvalifiointi. Molemmat vaiheet raportoitiin. Lisäksi laitteelle laadittiin laitekansio, joka sisältää muun muassa käyttö- ja puhdistusohjeet. Tämän lisäksi laadittiin menetelmäohje tuotantoa varten.

Ennen tuotannon validointia, piti kehittää ja validoida analyysimenetelmä [¹⁸F]fluoridin laadunvalvontaa varten. Tätä varten kehitettiin HPLC-menetelmä lopputuotteen toteamiseksi sekä kemiallisen ja radiokemiallisen puhtauden määrittämiseksi. Analyysimenetelmä validoitiin suunnitelman mukaisesti tekemällä yksi menetelmäohjeen mukaisesti valmistettu tuotantoerä, jossa tutkittavina parametreinä olivat toteamisraja ja spesifisyys.

Tuotannon validoinnissa tehtiin kolme menetelmäohjeen mukaisesti valmistettua tuotantoerää, joille tehtiin täydelliset laadunvalvonta-analyysit sekä säilyvyystestaukset. Lisäksi tehtiin yksi erä ilman erillistä steriilisuodatusta, jolla selvitettiin lopputuotteen mikrobiologista vaikutusta.

Kvalifiointi, analyysimenetelmien validointi sekä tuotannon validointi onnistuivat kaikki hyvin ja saatiin tehtyä suunnitelman mukaisesti. Validoinnin perusteella todettiin [¹⁸F]fluoridin säilyvyydeksi kuusi tuntia huoneenlämpötilassa. Validoinnin perusteella menetelmäohjeeseen tehtiin parannuksia ja se

hyväksyttiin viralliseksi menetelmäohjeeksi. Dokumenttien hyväksynnän jälkeen, uusi automatisoitu tuotantomenetelmä liitettiin osaksi kliinistä rutiinituotantoa. Työssä laaditut dokumentit ovat luottamuksellisia.

Uusi tuotantotapa todettiin huomattavasti helpommaksi ja turvallisemmaksi kuin vanha tuotantotapa. Työntekijän saamat säteilyannokset tuotannon aikana ovat selvästi matalammat kuin aiemmin tämän merkkiaineen valmistuksessa. Työn aseptisuus on huomattavasti parempi, koska tuotanto tehdään nyt kokonaan suljetuissa tiloissa ja mikrobiologisen kontaminaation vaara on huomattavasti pienempi kuin ennen. Tämä kautta saavutetaan myös rahallista etua, koska uudella menetelmällä ei vaadita yhtä raskasta mikrobiologista laadunvalvontaa kuin aiemmin.

LÄHTEET

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Vol 4 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (20.3.2012)

European Pharmacopoeia, Vol 7.0, 2011

ICH Guidelines, Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and methodology http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (20.3.2012)

Huber, L. 2007. Validation and Qualification in Analytical Laboratories. USA: Informa healthcare USA, Inc.

Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation and Cleaning Validation, PI 006-3 (2007)

Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I, PI 009-9 (2009)

Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes, PI 009-9 (2009)

Turku PET Centre, <http://www.turkupetcentre.fi> (24.2.2012)

U.S. Pharmacopoeia, General Chapters: <1225> Validation of Compendial Methods http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1225.html (20.3.2012)

Wester H. 2010. Pharmaceutical Radiochemistry (I). Saksa: Scintomics

Prosessin validoinnin tulokset

Taulukko 1. [¹⁸F]Fluoridin prosessin validointierien tulokset

BATCH NUMBER		BB BATCH	BATCH 1	BATCH 2	BATCH 3
<u>Test</u>	<u>Specification</u>				
Sterile filter integrity	RPD ≤ 10 %	NA	1.4 %	3.4 %	1.5 %
Appearance	A clear and colourless solution, free of particles	Pass	Pass	Pass	Pass
Radiochemical identity	$R_{t2} = R_{t1} \pm 1.0$ min	-	Pass	Pass	Pass
Content of fluoride	≤ 0,226 mg/ml	-	Pass	Pass	Pass
Radiochemical purity (RadioHPLC)	≥ 98.5 %	-	100.0 %	100.0 %	100 %
pH	5 to 8	-	Pass	Pass	Pass
Ethanol	< 5000 µg/ml	-	Pass	Pass	Pass
Acetonitrile	< 4.1 mg / 10 ml	-	Pass	Pass	Pass
Sterility	sterile	sterile	sterile	sterile	sterile
Bacterial endotoxins	≤ 17.5 IU/ml	0 CFU/ml	< 0.125 IU/ml	< 0.125 IU/ml	< 0.125 IU/ml

Taulukko 2. [¹⁸F]Fluoridin prosessin validointierien tulokset 3 h säilyvyysajoista.

BATCH NUMBER		BATCH 1	BATCH 2	BATCH 3
<u>Test</u>	<u>Specification</u>			
Radiochemical identity	$R_{t2} = R_{t1} \pm 1.0$ min	Pass	Pass	Pass
Content of fluoride	≤ 0,226 mg/ml	Pass	Pass	Pass
Radiochemical purity (RadioHPLC)	≥ 98.5 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
pH	5 to 8	Pass	Pass	Pass

Taulukko 3. [¹⁸F]Fluoridin prosessin validointierien tulokset 6 h säilyvyysajoista.

BATCH NUMBER		BATCH 1	BATCH 2	BATCH 3
<u>Test</u>	<u>Specification</u>			
Radiochemical identity	$R_{t2} = R_{t1} \pm 1.0 \text{ min}$	Pass	Pass	Pass
Content of fluoride	$\leq 0,226 \text{ mg/ml}$	Pass	Pass	Pass
Radiochemical purity (RadioHPLC)	$\geq 98.5 \%$	100.0 %	100.0 %	100.0 %
pH	5 to 8	Pass	Pass	Pass