Контрола на квалитет на радиофармацевтици

Асс. м-р Катарина Смилков
Факултет за медицински науки – Фармација
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Контролата на квалитет е еден од сегментите на осигурување на квалитетот која се состои од серија на процесни и финални контроли на производот и неговите составни компоненти и има за цел испитување дали испитуваните параметри се во согласност со претходно воспоставените спецификации за секој вид подготвен производ.

Цел

испитување дали добиениот радиофармацевтик има прифатлив квалитет, опишан во монографијата на важечката фармакопеја

Дали може да се администрира на пациент?

Испитувања

физичко-хемиски

- бистрина, боја
- големина на честички,
- pH, осмолалност, јонска јачина,
- радиоактивна концентрација,
- радионуклиден идентитет,
- радионуклидна чистота,
- радиохемиска чистота,
- хемиски онечистувања

биолошки испитувања

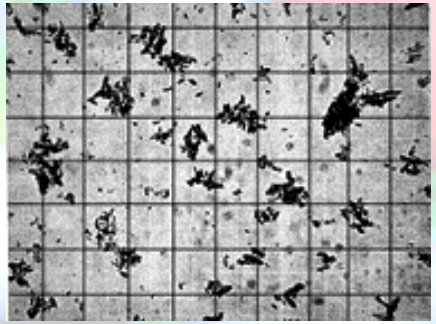
- стерилност,
- апирогеност,
- токсичност,
- биодистрибуција

Физички карактеристики

- Изглед (бистрина, боја)
- Големина на честички

-метод на микро сита (филтри)

-микроскопски методи (хемоцитометар)



- колоидни препарати, ^{99m}Tc сулфур-колоид-големина на честички од 0.1-1μm
- агрегати ^{99m}Tc-MAA, големина на честички од 10-100 μm

Големината на честички ја определува дистрибуцијата на радиофармацевтикот

Радиоактивна коцентрација (активност)

Радиоактивна концентрација (активност) се изразува во облик на радиоактивност во единица волумен (пр. MBq/ml).

Радиохемиска чистота
Radiochemical purity (RCP)

дел од вкупната радиоактивност на примерокот, која е присутна во бараната радиообележана форма.

Важно !

- радиохемиската форма на радионуклидот ја определува биодистрибуцијата на радиофармацевтикот
- директно влијание на релевантноста на дијагностичката постапка.

Радиохемиска чистота
Radiochemical purity (RCP)

Онечистувања

резултат на деградација под дејство на растворувачот, температурата, pH, светлината, присуството на оксидирачки/редуцирачки агенси, некомплетна реакција, радиолиза:

- слободен $^{99m}TcO_4^-$ и хидролизиран ^{99m}Tc во радиофармацевтици обележани со ^{99m}Tc
- слободен ^{131}I во протеини обележани со ^{131}I, $^{51}Cr^{3+}$ во раствор на ^{51}Cr-натриум хромат.

Присуство на онечистувања =

- лош квалитет на слики
- висок шум од околните ткива
- непотребна доза на озрачување на пациентот.

Радиохемиска чистота
Radiochemical purity (RCP)

Хроматографските методи- најупотребувани

TLC, ITLC, LC, HPLC, SPE

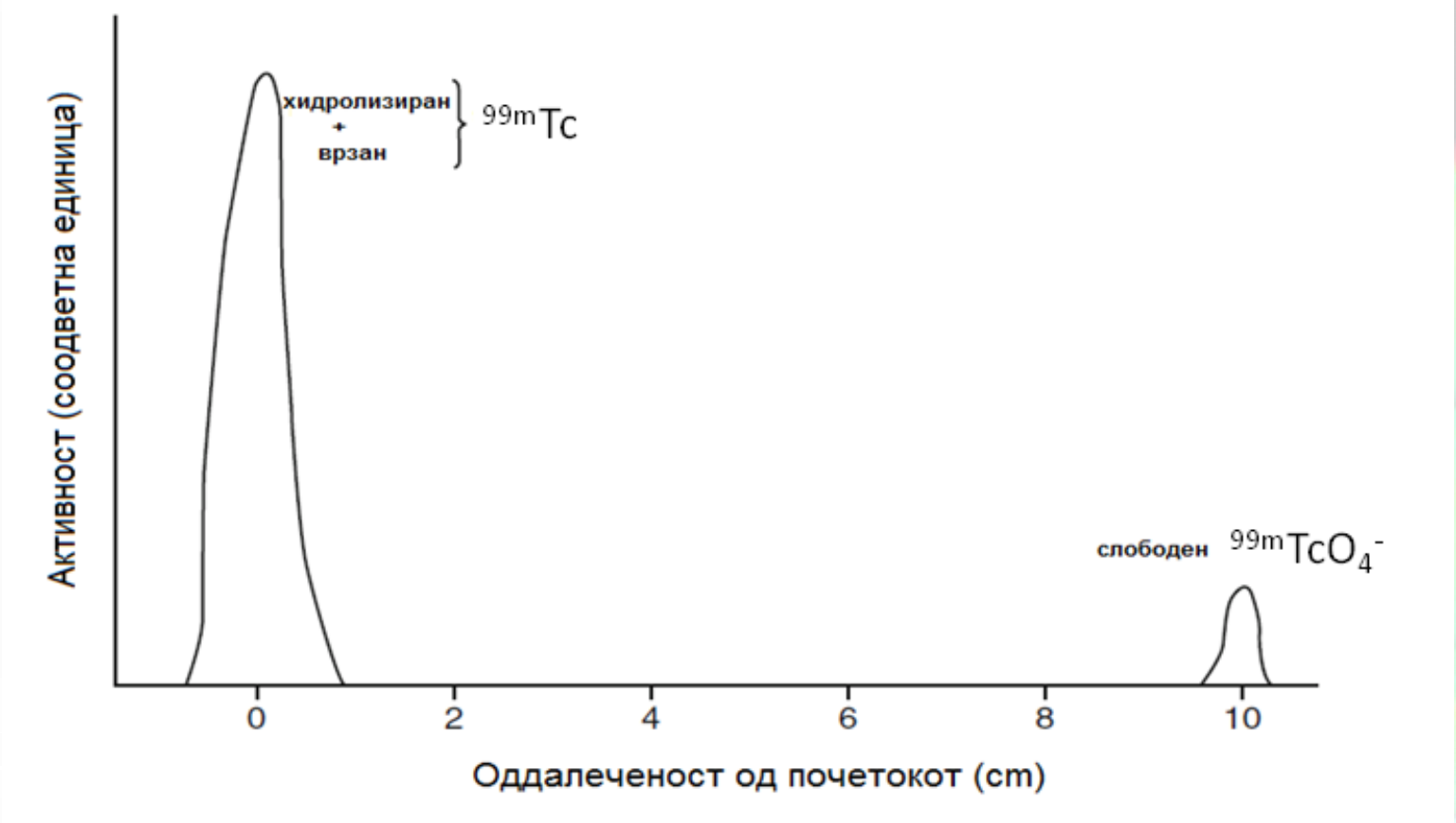
- тенкослојна хроматографија (Thin layer chromatography)
- инстант тенкослојна хроматографија (Instant thin layer chromatography)
- течна хроматографија (Liquid chromatography)
- високоефективна течна хроматографија (High performance liquid Chromatography)
- екстракција на цврста фаза (Solid phase extraction)

Инстант тенкослојна хроматографија (Instant thin layer chromatography)

- мала количина на радиофармацевтик се капнува на хартија или ITLC плоча (стаклена волна импрегнирана со силикагел (SG) или полисилицинска киселина (SA) и се развива хроматограм во соодветна мобилна фаза.
  - ✓ најкористени мобилни фази за раздвојување на ^{99m}Tc се МЕК (метил етил кетон), 0.9% NaCl, вода.).
- при течењето на хроматографијата, компонентите од смесата се разделуваат врз основа на нивните Rf вредности.
- после протекувањето на хроматограмот, хартијата (плочата) се дели на неколку сегменти (2- 10), се мери нивната радиоактивност во гама бројач и се претставува на хистограм.

➢ Можно е мерење на радиоактивноста по целата должина на лентата, со употреба на радиохроматографски скенер, кој автоматски ја претставува радиоактивноста во однос на должината на лентата.

Инстант тенкослојна хроматографија (Instant thin layer chromatography)



ITLC на хартија, со мобилна фаза ацетон:

Се појавуваат два пика,

- Еден на фронтот на растворувачот, кој го претставува слободниот $^{99m}TcO_4^-$
- Еден на почетокот, кој ги претставува хидролизираниот и врзаниот облик на ^{99m}Tc

Радионуклидна чистота

дел од вкупната радиоактивност која е во форма на саканиот радионуклид.

Радиоизотопски онечистувања:

- од споредни нуклеарни реакции
- изотопски онечистувања од нуклеарната фисија
    - ^{99}Mo во ^{99m} Tc препарати
    - изотопи на јод во ^{131}I обележани препарати

× го зголемува непотребното озрачување на пациентот

× може да ги деградира сцинтиграфските слики

Радионуклидна чистота

Границите на радионуклидни онечистувања се дадени во фармакопејските монографии.

- Радионуклидно онечистување од посебен интерес е контаминацијата на елуат од ^{99m}Tc со ^{99}Mo. (т.н пробив на молибден, '^{99}Mo- breaktrough')

Принцип: се користи калибратор на дози и посебен оловен (волфрамов) штит, кој го атенуира гама-зрачењето од ^{99m}Tc, што дозволува премин (а со тоа и детекција) на високоенергетските гама зрачења од ^{99}Mo.

- Се препорачува испитување на пробив на молибден за секој елуат од $^{99}Mo/^{99m}Tc$ генераторот.
- ^{99}Tc е радионуклид кој се добива со распад на ^{99m}Tc. Поради долгиот полуживот (2.13×10^5 години) ова радионуклидно онечистување не се испитува.
- Но, големата количина на ^{99}Tc може да влијае на ефикасноста на комплексирање на ^{99m}Tc и да ја намали радиохемиската чистота на радиофармацевтикот.

Радионуклидна чистота

Пример

радионуклидната чистота на натриум ^{99m}Tc пертехнетат зависи од изворот на родителот, ^{99}Mo.

Кога ^{99}Mo се произведува со фисија на ураниум, радионуклидната спецификација мора да биде во дадените граници:

Mo-99	0.1%
I-131	0.005%
Ru-103	0.005%
S-89	0.00006%
Sr-90	0.000006%
алфа емитери	0.0000007%

Радионуклиден идентитет

Критичен во радиофармацијата:

- ја одредува дозата која пациентот ја прима
- влијае на биодистрибуцијата
- влијае на квалитетот на сликите
- влијае на ефикасноста на третманот

Се одредува со:

- **мерење на полуживотот** – мерење на падот на радиоактивноста во доволен период на време (околу три полуживоти), конструирање на семилогаритамски график, и математичка пресметка на константата на радиоактивен распад, односно полуживотот.
- **мерење на енергијата на зрачење** – со гама спектроскопија на сцинтилациски детектор со мултиканален анализер.

Хемиски онечистувања

Хемиска чистота се дефинира како дел од вкупната маса присутна во декларираната хемиска форма

- Вообичаено не се дел од рутинската анализа, со исклучок на одредување на пропишани нерадиоактивни конституенти. За подготовка на радиофармацевтиците, се користат реагенси со највисок степен на чистота.

pH

- pH може да влијае на квалитетот на процесот на обележување, во смисол на добивање на соодветни комплекси,
- Идеална pH е pH на крвта (7.4), но може да варира од 2-9.
- Најсоодветна е проверката со индикаторска хартија со тесен опсег на pH (бара помал волумен), но може да се определи и со pH метар.

Хемиски онечистувања

Онечистување од алуминиум ('Alumina breaktrough')

- Алуминиумот е најчесто онечистување
- може да води потекло од нарушување на структурата на алуминиумските колони кои се присутни во $^{99}Mo/^{99m}Tc$ генераторот.

! Количина на алуминиум над 10μg може

- да предизвика флокулација на радиообележани крвни клетки
- агрегација на некои колоидни радиофармацевтици

} **променета дистрибуција**

- се употребува специјална индикаторска хартија, со која може колориметриски, семиквантитативно да се одреди присуство на алуминиум над дозволениот лимит.

Стерилност

✓ Најголем дел од радиофармацевтиците се администрираат интравенски

Проблем:

- неможност да се направи проспективно испитување (голем дел од радиофармацевтиците мораат да се администрираат пред да заврши тестот на стерилност!)

Решение:

✓ работа во чиста средина

✓ следење на дефинирани оперативни постапки кои вклучуваат техники на асептичен трансфер

✓ спроведување на ретроспективни студии на стерилност за поголема сигурност

Како?

- инкубација на примерок од радиофрмацевтикот во течен тиогликолатен медиум на 30-35°C за време од 14 дена
- употреба на ^{14}C гликоза и мерење на создадениот $^{14}CO_2$ при метаболирање од страна на евентуално присутните микроорганизми. (предност – потребни се 3-24 часа за добивање на резултат.

Апирогеност

Фармакопејските граници за дозволени нивоа на пирогени супстанции се **5 EU (ендотоксински единици)/kg/h.**

- Посебно важно за препаратите кои се администрираат во големи волумени.

Видови на тестови:

- тест на зајаци- испитување на фебрилен одговор на лабораториски зајак, 3 часа после инјекција на препаратот
- тест на бактериски ендотоксини, (LAL- тест)-испитување на реакција на бактериските ендотоксини на лизат од амебоцити на *Limulus polyphemus.*

Токсичност

- Се испитува како дел од претклиничката евалуација на радиофармацевтиците

Цел

- Да утврди промени во хистологијата или во физиолошките функции на различни органи (евентуална смрт),

  т.е акутна и хронична токсичност.

- Се испитува на различни животни: глувци, стаорци, зајаци и кучиња.

Биодистрибуција

најважниот тест кој го дефинира квалитетот на радиофармацевтикот

често првата индикација дека нешто не е во ред со радиофармацевтикот е неочекувана биодистрибуција при снимањето .

Зголемен прифат во желудник при скен на коски со ^{99m}Tc-MDP, како резултат од високи нивоа на $^{99m}TcO_4^-$ во радиофармацевтикот

Благодарам