



Radyofarmaside Kalite Temini ve Kalite Kontrol Yöntemleri

Quality Assurance and Quality Control Methods in Radiopharmacy

✉ Ayfer Yurt Kılçar

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

Öz

Kalite kontrol (*quality control* - QC) ve kalite güvence (*quality assurance* - QA) kavramları üretimin ve/veya hizmetin bulunduğu her alanda bir sistem bütünlüğü içerisinde karşımıza çıkmaktadır. Sağlık uygulamalarında ise kalite temini tüm konvansiyonel ilaç sınıfları için geçerli ve hayati öneme sahip iken; radyofarmasötik olarak tanımlanan, tanı ve/veya tedavi amacıyla kullanılabilirken uygulama sonrasında hastada hiçbir fizyolojik değişiklik oluşturmayan radyoaktif ilaçların kalite temini için birçok özel durum söz konusudur. Radyofarmaside kalite temini uygulama açısından kritik öneme sahiptir. Düşük kalitede bir tanı radyofarmasötüğü hastanın durumu hakkında uygun olmayacak tedavi yönteminin seçilmesine sebep olmakta ve tedavi etkinliğini düşürerek hedef olmayan dokuların da radyasyon maruziyetine yol açmaktadır. Kullanılan radyonüklidlerin sahip olduğu sınırlı fiziksel yarı ömürleri, radyofarmasötiklerin hastaya uygulanmasından önce kalite kontrolünü gerçekleştirmek için zaman sınırlaması ile lojistik zorluklara sebep olmaktadır. Diğer yandan, QC son ürünü/hizmeti değerlendirirken kalite temini (kalite güvence); güvenlik, etkinlik, saflık temini için tüm bileşenleri içeren tüm süreci kapsayan bir sistemden oluşmaktadır. Bu nedenle, radyofarmaside kalite temini için radyofarmasötiklerin, malzeme ve personelin kontrolünü kapsayan, uygun belgelendirme ve devam eden sonuçların sürekli olarak gözden geçirildiği etkin bir QA sistemi içinde hazırlanması esastır. Böyle bir sistem; üretimde kullanılan başlangıç maddelerinin kalite kontrolünü, radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolünü, kullanılan ekipmanların bakımını, yöntemlerin validasyonunu, ekipman ve yöntem niteliğini ve kalite temini için güvence unsurlarını kapsamalıdır. Bu temel unsurlar kapsamında yapılan değerlendirmelerle hazırlanan bu derleme ile radyofarmasi alanındaki profesyonellerin tanı ve tedavi uygulamalarında kullanılacak tıbbi radyoizotopları ve radyofarmasötikleri, güvenli bir kalite sistemi içerisinde üretmeleri sırasında faydalanabilecekleri bir kaynak oluşturması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik, radyofarmasi, kalite güvence, kalite kontrol

Abstract

Quality control (QC) and quality assurance (QA) concepts should be included in a system framework in every area where production and/or service is located. In health applications, while QA is valid and vital for all conventional drug classes; there are many special cases for QA of radioactive elements, which are defined as radiopharmaceuticals, can be used for diagnostic and/or therapeutic purposes, but do not cause any change in humans after administration. QA in radiopharmacy is critical for practice. A poor-quality diagnostic radiopharmaceutical, while not in itself unsafe, it could give incorrect information about the patient's condition leading to an inappropriate choice of therapy. A poor-quality therapeutic radiopharmaceutical could lead to excess radiation exposure to non-target tissues along with reduced efficacy. The short physical half-lives of the radionuclides cause logistical difficulties with time constraints to ensure QC of radiopharmaceuticals earlier than the product's release for use. On the other hand, QA when evaluating the product/service quality control; it consists of a system that covers the entire process, including all documents for security, efficiency, and security. Therefore, for QA in radiopharmaceuticals, it is essential that radiopharmaceuticals are prepared within an effective QA system that includes material and ventilation controls, appropriate documentation, and ongoing review of ongoing results. Such a system should include QC of starting systems used in production, QC of radionuclides and radiopharmaceuticals, maintenance of equipment used, validation of methods, equipment and method qualification and safety considerations. In this review, with the evaluations made within the scope of these basic elements, it is mostly aimed to create a resource that professionals in the field of radiopharmacy can benefit from during the production of medical radioisotopes and radiopharmaceuticals for diagnostic and therapeutic use within a safe quality system.

Keywords: Radiopharmaceutical, radiopharmacy, quality assurance, quality control

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Ayfer Yurt Kılçar, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ayfer.yurt.kilcar@ege.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0866-7515

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Kalite temini, kalite güvence (*quality assurance* - QA) uygulamaları ile sağlanmaktadır. Bu uygulamalar, belirli bir prosedürün sonucunun, hatalar veya bozulmalar olmaksızın beklentilere yaklaşma doğruluğunu sağlamak için bir QA sistemi kapsamında gösterilen tüm çabaları içermektedir (1). QA sisteminin etkinliği ve uygunluğu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Kalite kontrol (*quality control* - QC) terimi ise güvence sisteminden farklı olarak, prosedürün belirli bir yönünün karşılanmasını sağlamak için elde edilen belirli ölçümleri ifade etmektedir (2).

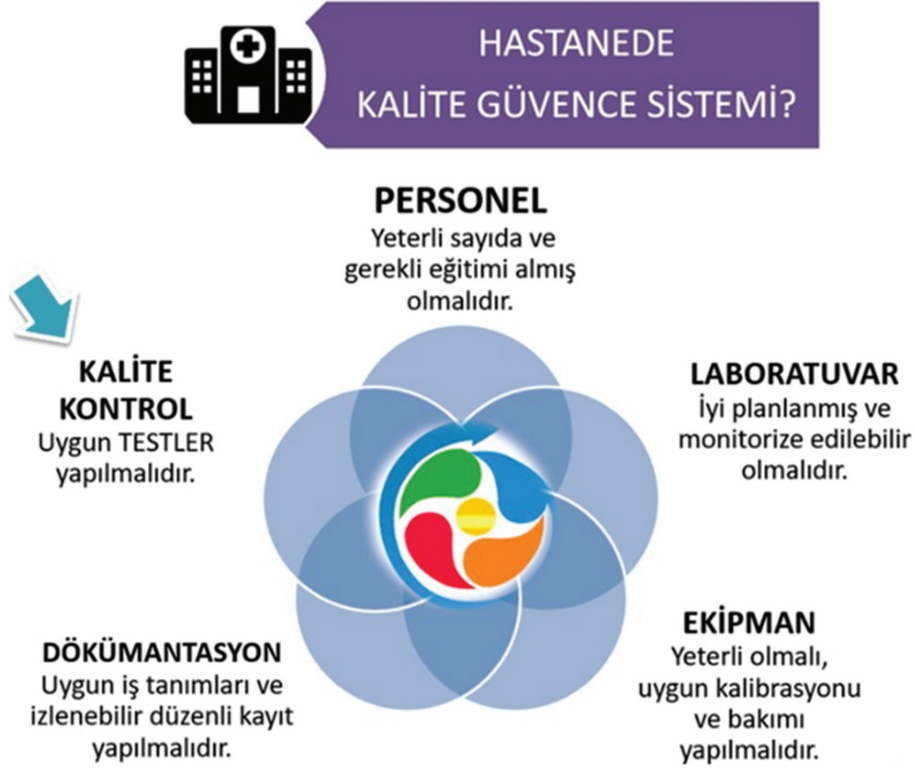
Halk sağlığının korunması için tıbbi ürünlerin kaliteli, güvenli ve etkili olması gerekmektedir. Bu ürünler, kullanım amaçlarına ve kalite kapsamında tanımlanan gerekliliklere uygun olacak şekilde hazırlanmalıdırlar. Sağlık alanında, QA sistemi, tıbbi ürünlerin kullanım amaçları için gerekli olan kalitede olmasını sağlamak amacıyla yapılan organize düzenlemelerin tümünü içermektedir (3). Kanser hastalarının tanı, takip ve tedavisinde önemli bir rol oynayan Nükleer Tıp; hastalıkların tanı ve tedavisi için radyonüklidleri kullanan, hızla büyüyen ve kritik derecede önemli bir tıp dalıdır (4,5,6). Nükleer Tıpta yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiklerin hazırlanması, tanı veya tedavi için etkinliğe sahip bir ligandın izlenmesi için amaca uygun bir radyonüklide bağlanması (radyoışaretleme) şeklinde özetlenebilir (7). Radyofarmasötikler, tıbbi bir reçete ile hasta için doğrudan iyi üretim ve iyi radyofarmasi uygulamaları standartları kapsamında üretilmekte ve/veya tedarik edilmektedir (8,9). QA, radyofarmasi uygulamalarının ayrılmaz bir parçasıdır (3,10).

Hastane uygulamaları kapsamındaki QA, radyofarmasötiklerin güvenliğini, etkinliğini ve saflığını sağlamak için gerekli tüm bileşenleri içeren bir sistemdir (11). Bu sistem birçok bileşenden oluşmaktadır. Şekil 1'de bu bileşenlerin temeli özetlenmiştir.

Ülkemizde 1993 yılında yayımlanan 21797 sayılı Radyofarmasötik yönetmeliği (Resmî Gazete Yayımlanma Tarihi: 23.12.1993, Sayı: 21797) ile Radyofarmasötiklerin her serisi için farmakopelerde ve yaygın literatürde öngörülen testlerin yapılması ve kayıtlarının tutulması zorunlu kılınmıştır. Özel bir ilaç grubu olarak kabul edilen radyofarmasötikler için Avrupa Birliği'ne üye devletler tarafından kullanılması amacıyla genel olarak radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kullanımı yönetmelikleri ve direktifleri hazırlanmıştır (1,11,12,13,14,15). Benimsenen kurallar ve direktifler Avrupa Nükleer Tıp Derneği ve Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (*International Atomic Energy Agency* -

IAEA) tarafından (www.eanm.org) yayınlanan teknik doküman ve kılavuzlarda belirtilmiştir. Ayrıca ulusal kaynaklar olarak Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD) Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzları hazırlanmıştır. Alfa parçacığı salımı yapan radyonüklidlerin [Radyum-223 (Ra-223) ve Bizmut-213 (Bi-213)] yakın zamanda piyasaya sürülmesi ile yeni yön kazanan 60 yılı aşkın bir süredir kullanılan terapötik radyofarmasötikler, 50 yılı aşkın bir süre dünya çapında yer alan [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörü ve kitleri, son 30 yılda yaygınlaşan pozitron emisyon tomografisi Flor-18 (F-18) radyofarmasötikleri ile son 15 yılda sahneye giren Galyum-68 (Ga-68) radyofarmasötiklerinin üretimi ve uygulamaları sırasında QA uygulamaları kapsamında ihtiyaç duyulan QC testlerine ilişkin detaylı bilgiler bu kaynaklar aracılığıyla takip edilmektedir (8).

Genel olarak rutinde hastaya verilmeden önce uygulanan başlıca QC testleri; fizikokimyasal testler (radyoaktivite, radyonüklid kimlik, radyonüklid saflık, kimyasal saflık ve radyokimyasal saflık), biyolojik saflık testleri (sterilite, apirojenite ve toksisite), farmasötik özelliğe bağlı testler (pH, partikül boyutu ve izotoniklik) şeklindedir (2,8,16). Ulusal kaynaklar çerçevesinde ise Ertay ve Yürekli (11) tarafından hazırlanan kitapta radyofarmasi alanında teorik ve pratik uygulamalara değinilmiştir. İkinci ve ark. (8) tarafından radyofarmasötiklerin QA'sı ve kalite kontrolüne genel bir bakış kapsamında hazırlanan derlemede radyofarmasötiklere uygulanan QC testleri, hastane radyofarmasi laboratuvar tipleri ve iyi radyofarmasi uygulamaları ele alınmıştır. F-18 işaretli radyofarmasötiklerin üretimi ve kalite kontrolü ile ilgili detaylar IAEA teknik dokümanında (IAEA-TECDOC-1968) belirtilmiştir (17). Diğer yandan güncel yaklaşım ve uygulamalar arasında küçük ölçekte hazırlanan lisanslı kitlerin ve jeneratörlerin radyoışaretleme dayanan yararlı tanı radyofarmasötiklerinin klinik uygulamalarını kolaylaştırmak için geliştirilen "majistral/ofisinal formül" kapsamında Majistral (veya Inhouse veya Smallscale) radyofarmasötikler üretilmektedir. TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzunda majistral (veya inhouse veya smallscale) üretilen radyofarmasötiklerde iyi radyofarmasi uygulamalarına değinilmiştir (12). Majistral üretilen [F-18]-NaF, [Germanyum-68 (Ge-68)/GA-68] jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lutesyum-177 (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 radyofarmasötikleri için QC yöntemleri



Şekil 1. Hastane uygulamaları kapsamındaki kalite güvence sisteminin temel bileşenlerinin özeti

ve QC protokolleri detaylı olarak TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzunda bulunmaktadır (9).

Bu derlemede ise yukarıda değinilen kaynaklara ek olarak radyofarmaside kalite temini ve QC kapsamında;

- Tıbbi radyoizotoplar ve radyofarmasötikler için QC prosedürlerini veren,
- Spesifikasyon dışı sonuçların nasıl ele alınacağına değinen,
- Yöntemlerin validasyonu ve ekipmanın kalifikasyonu dahil olmak üzere tıbbi radyoizotopların ve radyofarmasötiklerin rutin kalite kontrolünde kullanılan yöntemlerin ve ekipmanların açıklandığı,
- Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü ile ilgili güvenlik konularının ele alındığı,
- QC deneylerini gerçekleştirmek için personelin nasıl eğitileceğinin açıklandığı IAEA teknik dokümanı (IAEA-TECDOC-1856) ele alınmıştır (18).

Radyofarmaside bir QA sistemin kapsamı gereken temel bileşenler aşağıdaki başlıklar altında sınıflandırılmaktadır;

1. Başlangıç maddelerinin kalite kontrolü,
2. Radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolü,
3. Kullanılan ekipman ve yöntemler,
4. Ekipman ve yöntem niteliği,
5. Güvence unsurları.

1. Başlangıç Maddelerinin Kalite Kontrolü

Radyofarmasötikler, konvansiyonel ve biyoteknolojik ilaç formülasyonlarından en önemli ayrımını sağlayan radyonüklid içeriği sebebiyle çoğunlukla aynı iş günü içinde üretilmekte, QC testleri yapılmakta ve hastalara uygulanmaktadır. Özellikle görüntüleme uygulamalarında kullanılan bazı radyonüklidlerin [(Karbon-11 (C-11), Azot-13 (N-13), Oksijen-15 (O-15), F-18)] kısa yarı ömürlü olmaları sebebiyle bu radyofarmasötiklerin hastalara uygulanmadan önce tüm QC testlerinin tamamlanması mümkün olamamaktadır (8). Dolayısıyla bu radyofarmasötiklerin insanlara etkin ve güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamak amacıyla üretimleri sırasında kullanılan tüm başlangıç malzemelerin kalite kontrolünün yapılması gerekmektedir (18). Başlangıç

malzemelerinin kalite kontrolü aşağıdaki sınıflandırma çerçevesinde gerçekleştirilmelidir:

a) Gelen Radyoaktif Olmayan Başlangıç Malzemeleri: Satın alınarak gelen malzeme kabulü için yapılması gereken minimum QC malzemeyi tanımlayan ve saflığının belirtildiği bir Analiz Sertifikası'nın (CoA) teyit edilmesidir. Gerekli durumlarda ek kabul kriterleri oluşturulmalıdır.

b) Gelen Radyoaktif Başlangıç Malzemeleri: Radyonüklidler için gelen malzeme kabulünde radyonüklid kimlik doğrulaması, CoA'nın incelenmesi ve aktivite ölçümü ile doğrulanma ile minimum kalite kontrolleri gerçekleştirilmelidir. Gerekli durumlarda ek kabul kriterleri oluşturulmalıdır. Bu gerekliliklere ek olarak, jeneratör için ana radyonüklidin bozunum özelliklerine bağlı kabul kriterlerine uygunluk sağlanmalıdır (18).

c) Yerinde (In-house) Üretilen Radyoaktif Başlangıç Malzemeleri: Jeneratör, reaktör ve siklotron tarafından üretilen radyoizotoplar olmak üzere yerinde üretilen üç tür radyoaktif başlangıç malzemesi vardır. İlk olarak, jeneratör tarafından üretilen bir radyoizotop kalite kontrolü için, en azından bir ana radyonüklid bozunumu, radyonüklid saflığı, kimyasal saflık (örneğin; metal kontaminasyonu) ve radyokimyasal saflık testleri yapılmalıdır. Bu testler, eluat veya son ürün üzerinde yapılabilir. İkincisi, reaktör tarafından üretilen bir radyoizotop için radyonüklid saflığı, özgül aktivite ve izotop bağımlı kimyasal saflık belirlenmelidir. Üçüncüsü, siklotron tarafından üretilen bir radyoizotop için, en azından radyonüklid saflığı belirlenmeli ve kimlik tanımlaması yapılmalıdır. Kimyasal saflık, radyokimyasal saflık ve özgül aktivite gibi diğer testler de örneğin; radyonüklid katı bir hedefin ışınlanması yoluyla üretildiğinde geçerli olmaktadır (18).

d) Yerinde (In-house) Üretilen Radyoaktif Olmayan Başlangıç Malzemeleri: Anahtar ara malzemelerin, kompleks kimyasal reaksiyonlar kullanılarak ham maddelerden sentezlendiği durumlarda, öncelikle hazırlanan malzemenin kimyasal kimliğinin ve saflığının teyidi yapılmalıdır. Ardından biyolojik yük miktarı (Bioburden) testleri gerçekleştirilmelidir. Söz konusu durumlarda sonraki klinik radyoışaretleme için materyaller gerekli minimum QC testlerine sahip olmalıdır. Özgül süreçlerde gerekirse ek testler (örneğin; çözücü kalıntısı, eser metal analizi, su içeriği, endotoksin, sterilite veya biyolojik yük) uygulanmalıdır. Örneğin; malzeme daha sonra halojenlerle radyoışaretlenecekse eser metal içeriğinin test edilmesi gerekli olmayabilir,

ancak malzeme radyometallerle işaretlenecekse bu testin yapılması kesinlikle kritiktir (18).

Uyumlu malzemelerin (örneğin; çözücülerin veya tamponların hazırlanması) basit bir şekilde karıştırılmasını içeren kurum içi olarak hazırlanan malzemeler, hazırlama işlemiyle ilgili tüm bilgiler kaydedildiği, izlenebilir olduğu ve malzemelerin uygun şekilde etiketlendiği süreç genellikle ek QC testi gerektirmemektedir. Ancak art arda işlemler ile hazırlanan radyofarmasötik malzemelerin bu adımlar sırasındaki özel parametreler [örneğin; potansiyel hidrojen (pH)] için ek QC testlerinin gerekli olabileceği durumlar söz konusudur. Bu nedenle, belirli bir QC testinin gerekliliği her basamağın tek tek durumuna göre belirlenmelidir. Her durumda, hazırlık aşamasında kullanılan reaktiflerin kalitesi, materyalin belirli lotu için CoA'nın incelenmesi yoluyla doğrulanmalıdır (18).

Biyolojik yük, son sterilizasyondan önce üretim sürecinde mevcut olan mikroorganizmaların (koloni oluşturan birimler olarak da bilinir veya CFU'lar) sayısının tahminini olarak hesaplanması ile belirlenmektedir. Biyolojik yük değeri, belirli bir kapalı sistemdeki mikrobiyal yükün sterilizasyon yönteminin kaldırabileceği spesifikasyonun altında olduğunu gösterdiğinden, yalnızca işlem steriliteyi sağlamak için terminal sterilizasyona dayandığında yararlı bilgiler sağlamaktadır (18).

Söz konusu işlemlerin aseptik koşullar altında gerçekleştirilmiş olması durumunda (yani steril terminal sterilizasyon olmadan aseptik koşullar altında bileşenler hazırlanmışsa), biyolojik yük belirleme sıfır (yani steril) olarak kabul edildiğinden bu koşullarda biyolojik yük testine ihtiyaç duyulmamaktadır. Biyolojik yük testi mikrobiyoloji testi konusunda uzmanlaşmış sözleşmeli bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir (18).

e) Radyonüklidlerin Kalite Kontrolü: Bir radyofarmasötik, bir radyonüklidin kendisi olabilir veya bir vektöre bağlı bir radyonüklid içerebilmektedir. Buradaki kalite kontrolün amacı, üretilen radyofarmasötüğün kalitesinin önceden tanımlanmış kabul kriterlerini karşılmasını sağlamaktır. Bu kriterler radyonüklid ve kullanılan vektörün doğası (varsa kimyasal/biyolojik yapı), hazırlama süreci, formülasyon ve amaçlanan uygulama yoluna dayalı olmalıdır (18).

2. Radyonüklidler ve Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü

a. Radyonüklidik Kimlik Tayini

Radyonüklidik kimlik tayini için kullanılan yöntemler yarı ömür belirlenmesi, gama (γ) spektrometri,

radyonüklidlik saflık, doz kalibratörü ölçümleri ve radyokimyasal kimlik ana başlıkları altında incelenmiştir:

- **Yarı Ömür ($t_{1/2}$) Tayini:** Nispeten kısa ömürlü radyonüklidlerin radyonüklidlik kimliğinin doğrulanması amacıyla gerçekleştirilen bu tayin için önceden belirlenen periyotlarda kalite kontrolü gerçekleştirilecek numunenin doz kalibratöründe ölçümleri yapılır. Ardından " $t_{1/2} = -0,693 \times (\Delta t) / \ln (A_t / A_0)$ " formülü aracılığıyla yarı ömür hesaplanmaktadır. Burada Δt ölçüm periyodu süresidir, A_0 başlangıç aktivitesidir ve A_t ölçüm periyodunun sonunda ölçülen aktivitedir. Avrupa Farmakopesi (*European Pharmacopoeia* - Ph. Eur.) en az üç tür ölçüm ve beklenen yarılanma ömrünün dörtte biri kadar bir ölçüm periyodu önermektedir. Spesifikasyon, hesaplanan değer, kabul edilen yarı ömür değerinin ($\pm \%10$) önceden tanımlanmış aralığı içinde olmasını gerektirmektedir (18).

- **Gama Spektrometri:** Yarı ömür ölçümünün pratik olmadığı durumlarda daha uzun ömürlü radyonüklidler için radyonüklidlik kimliği doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır. Radyofarmasötik numunesi bir γ spektrometreye yerleştirilir ve sinyal sayım başına minimum 10.000 olacak şekilde sayım yaparak spektrum ve sayım kaydedilir. Ölçülen numunenin örnek aktivitenin $\%5$ 'ten daha az ölü zamanla sonuçlanması gerekmektedir. Spektrumdaki ana γ pik(ler)inin radyonüklidin bilinen γ pik(ler)ine karşılık geldiğinin doğrulanması ile test gerçekleştirilir. Spesifikasyon, spektrumdaki ana γ tepe noktalarının radyonüklidin bilinen γ tepe noktalarına karşılık gelmesini gerektirmektedir (18).

- **Radyonüklidlik Saflık:** Radyonüklidlik saflık her seride değil, validasyon serilerinde belirlenmektedir. Radyofarmasötik ilgili radyonüklidin en az 10 yarı ömür bozunmuş olan örneğin; bir γ spektrometrede uzun süre (iz radyonüklit safsızlık γ spektrumu elde edilene kadar) ölçümü yapılmaktadır. Bu analizin, numuneye ve kalibrasyon kaynağı geometrisine bağlı olması nedeniyle büyük değişkenliğe tabi olduğu unutulmamalıdır (18). Ek olarak, kantifikasyon analizi karmaşıktır ve bu alanda önemli bir fizik uzmanlığı gerektirmektedir.

Buradaki spesifikasyonlar ilgili radyonüklide göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin; Ph. Eur ve Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (*United States Pharmacopoeia* - USP) tarafından F-18 için sırasıyla $\%99,9$ ve $\%99,5$ değerleri önerilirken Tc-99m için sırasıyla $\%99,88$ ve $\%99,935$ değerleri önerilmektedir (18).

- **Doz Kalibratörü Ölçümleri:** Radyonüklidlik saflığın belirlenmesi amacıyla bazı radyonüklidlik safsızlıklar doz kalibratörü ile yapılan ölçümler sonunda hesaplamalar

aracılığıyla hızlıca tespit edilebilmektedir. Bu analizler için radyonüklide göre değişiklik gösteren çeşitli durumlar söz konusudur.

- **[F-18]-NaF'de N-13 Tayini:** Bazı durumlarda, ilgili radyonüklid ile aynı emisyonu sahip olabilecek safsızlıkları tespit etmek beklenmektedir. Beş yüz on bir elektronvolt (keV) ve 1022 keV'de aynı γ ışını emisyonlarına sahip ve bu nedenle γ spektrometresi kullanılarak ayırt edilemeyen pozitron yayan radyonüklidlerde bu durum söz konusudur. Örneğin; çok kısa sürede hazırlanan (F-18) NaF gibi F-18 işaretli radyofarmasötikler için F-18 solüsyonlarında N-13'ün kontaminasyonu kontrol edilmelidir (18).

Radyofarmasötik numunesi doz kalibratöründe (doğru radyonüklidin seçildiğinden emin olun) iki farklı zaman noktasında ölçümü yapılarak aktivite ve tam zaman kaydedilir. Bu örnekte N-13'ün çok kısa olan yarı ömrü nedeniyle, seçilen zaman noktalarının birbirine çok yakın (örneğin; 2 dakika) olması gerekmektedir. Uygun bir hesaplama yazılımı [örneğin; Microsoft Excel-(tm)] kullanarak aşağıdaki formüller yardımıyla aktiviteler hesaplanır:

$$A_{t2} - [A_{t1} e^{-\lambda_{R1} t}] / [-e^{-\lambda_{R1} t} + e^{-\lambda_{R2} t}] = A_{C1}$$
 (ana radyonüklidin aktivitesi, doz kalibratörü ile ilk ölçüme göre düzeltilmiş);

$$A_{C1} e^{-\lambda_{R2} t} = A_{C2}$$
 (ana radyonüklidin aktivitesi, doz kalibratörü ile ikinci ölçüme göre düzeltilmiş);

$$(A_{C2} / A_{C1}) \times 100 = \% A_{R2}$$
 (ana radyonüklidin yüzdesi)

- t = İki aktivite ölçümü arasında geçen süre;

- $R1$ = Safsızlık radyonüklit (örneğin; N-13);

- $R2$ = Ana radyonüklit (örneğin; F-18);

- A_{t1} = İlk zaman noktasında belirlenen aktivite;

- A_{t2} = İkinci zaman noktasında belirlenen aktivite;

- $\lambda_{R1}, \lambda_{R2}$ = Sırasıyla safsızlık ve ana radyonüklidler için bozunma sabiti.

Bu aşamadaki spesifikasyonlar radyonüklide göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; (F-18) NaF'de N-13 safsızlığı için maksimum $\%5$ 'lik bir değer kabul edilebilir.

- **Mo-99/Tc-99m Jeneratörlerinin Bozunumunun Belirlenmesi:** Burada bir Mo-99/Tc-99m jeneratör elüatındaki Mo-99 içeriğinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Doz kalibratörü Mo-99 test ayarında sıfırlanır. Elüat şişesi (veya yüksek aktiviteli Tc-99m işaretli bir radyofarmasötik) bilinen kalınlıkta belirlenmiş bir kurşun zırha yerleştirilir ve doz kalibratöründeki okuma Mo-99 test ayarında kaydedilir. Ardından ölçümü yapılan şişe kurşun zırhtan çıkarılır ve Tc-99m ayarında ölçümü yapılır. Tc-99m içeriğindeki Mo-99 yüzdesini

hesaplamak için Mo-99 ayarındaki ölçüm değeri Tc-99m ayarındaki ölçüm değerine bölünür. USP limiti, MBq Tc-99m başına 0,15 kilobekerel (kBq) Mo-99'dur (mCi Tc-99m başına 0,15 μ Ci Mo-99 veya %0,015'e eşdeğerdir). Ayrıca USP, toplam Mo-99 miktarının uygulanan doz başına 92 kBq'den (2,5 μ Ci) fazla olmaması gerektiğini belirtmektedir (18).

• **Gama Sayımı:** Ge-68/Ga-68 jeneratörleri kullanılarak hazırlanan Ga-68 işaretli radyofarmasötik serilerinde Ge-68 yüzdesinin belirlenmesi amacıyla γ sayımı ile kontrol testleri gerçekleştirilmektedir. Bu testler için hacmi bilinen Ga-68 işaretli radyofarmasötik numuneler, Ga-68 radyoaktivitesinin tamamen bozunmasını sağlamak amacıyla 24 saatin üzerinde bir süre saklanmaktadır. Ardından bozulan numuneler bir γ sayacında analiz edilir. Paralelinde etkinliği ve kalibrasyon tarihi bilinen bir Ge-68 referans kaynağı da γ sayacında analiz edilir. Analiz sonucunda elde edilen ölçüm değerleri için analiz tarihine göre bozulma düzeltilmesi yapılır. Sonrasında, ürün numunelerinde bulunan Ge-68 tarafından üretilen radyoaktivite, ürün numuneleri tarafından üretilen sayımların bilinen Ge-68 aktivitesinin referans standardı tarafından üretilen sayımlarla karşılaştırılmasına dayalı olarak hesaplanır. Son olarak, ayırım sonundaki toplam seri Ge-68 aktivitesi, bozulan numune aktivitesinin toplam parti hacminin bozulan numune hacmine oranı ile çarpılması ve ardından partinin ayırım sonu süresine göre düzeltilerek hesaplanmaktadır (18).

Ge-68 yüzdesinin, Ge-68 tarafından ayırım sonunda üretilen parti aktivitesinin, ayırım sonunda ölçülen toplam Ga-68 parti radyoaktivitesine bölünmesiyle belirlenmelidir. Spesifikasyon, Ge-68 yüzdesi için kabul kriterlerinin %0,001'in altında olmasını zorunlu kılmaktadır (18).

• **Gama Spektrometri:** Birçok noktada karşımıza çıkan γ spektrometri burada, radyonüklidlik γ yayan safsızlıkların miktarının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İlgili radyonüklid için γ spektrumunda bulunan γ tepe noktaları saptanamayana kadar veya üründe bulunabilecek radyonüklidlik safsızlıklarla ilişkili diğer γ tepe noktalarının saptanmasına izin veren miktarlarda mevcut olana kadar numunenin tamamen bozunmasına izin verilir. Radyoaktif safsızlıkların kimliği, tepe noktalarının enerjilerinin incelenmesiyle belirlenebilmektedir. Özgül bir safsızlığın içeriği, safsızlık radyonüklidi ile ilişkili belirli bir tepe noktasının sinyal kuvvetinin, belirli miktarda safsızlık içerdiği bilinen bir numuneyi analiz ederek üretilen bir tepe noktasının sinyal kuvvetiyle karşılaştırılmasıyla da belirlenmektedir. Bu yöntem, γ spektrometresi ve fizikte önemli uzmanlık

gerektirir, alet verimliliği ve numune geometrisi gibi birçok faktörden etkilenir. Bu nedenle, kurum içinde uzmanlık bulunmadığı sürece, bu tür analizleri gerçekleştirmek için radyasyon çevresel numune analizinde uzmanlaşmış bir dış laboratuvarla sözleşme yapılması önerilir. Spesifikasyon, radyonüklide bağlı olarak değişmektedir (18).

• **Radyokimyasal Kimlik:** Radyokimyasal kimlik için gerçekleştirilen QC testlerinin başında çoğunlukla kromatografik yöntemler gelmektedir.

• **İnce Tabaka Kromatografi (TLC):** Bu yöntem sayesinde relatif ilerleme faktörünü (*relative front* - R_f), referans standardı R_f ile karşılaştırarak radyoaktif bir molekül tanımlanmaktadır. R_f , orijinden noktaya olan mesafenin orijinden solvent cephesine olan uzaklığa oranı olarak belirlenir. Yöntem genellikle bir ince tabaka kromatografi (TLC), iTLC kromatogramındadır, radyoaktif pikin R_f 'si bilinen bir referans standardına karşılık gelir. Böylece radyokimyasal kimlik, TLC, iTLC radyoaktif tarayıcı raporundan gelen R_f ile işaretlenmemiş moleküle karşılık gelen ultraviyole (UV) noktasının R_f 'si karşılaştırılarak değerlendirilir. Spesifikasyon, radyoaktif molekülün R_f 'sinin referans standardının R_f 'sinin %10'u içinde olmasını gerektirir (2,15,16,18). İkinci ve ark.'nın (8) derlemesinde birçok radyofarmasötik TLC yöntemi ile kalite kontrolü sırasında kullanılan kromatografik sistem ve R_f değerleri tablolar şeklinde bulunmaktadır.

• **Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC):** Bir radyofarmasötik radyokimyasal kimliğinin belirlenmesi amacıyla sıklıkla tercih edilen yöntemler arasında gelmektedir. Radyofarmasötik numunesinin validasyonu yapılmış bir yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) sistemine enjeksiyonu sonrasında elde edilen kromatogramların analizi gerçekleştirilir. Örneğin; ters fazlı bir HPLC kolonu, bir ultraviyole/görünür bölge (UV/Vis) spektrofotometre ve bir radyoaktivite detektörü ile donatılmış bir sistemde referans olarak işaretlenmemiş türevin gerçek bir numunesi ile kaydedilen alıkonma süresi (Rt) tespit edilir. Ardından kalite kontrolü yapılacak radyofarmasötik numunesinin UV/Vis ve radyoaktivite dedektörleri ile elde edilen kromatogramlarının tespit edilen Rt sürelerinin karşılaştırılması kontrol gerçekleştirilir. Spesifikasyon, radyokromatogramın, referans bileşiğin bir çözeltisi ile UV kromatogramında elde edilenle uyumlu (+/- %10) tutma süresine sahip bir radyoaktif pik (tepe noktası) içermesini gerektirmektedir (2,15,16,18).

• **Boyut Dışlama (Size Exclusion) HPLC:** Bu yöntem çoğunlukla radyoaktif antikor gibi ürünlerin kalite kontrolüne kullanılmaktadır. Burada radyoaktif antikor

numunesinin R_f 'ni referans standart (antikor) R_f ile karşılaştırarak radyoşaretli antikoron radyokimyasal kimliği doğrulanmaktadır. Genellikle, 20 μ L'lik bir ürün numunesi alikotu, 7,8 mm x 30 cm, 3 ile 5 μ m SEC-HPLC kolonu (daha küçük SEC-HPLC kolonları da kullanılabilir) ile donatılmış ve 100 mM sodyum sitrat/100 mM sodyum klorür, pH 6,4, çözelti mobil fazı kullanan bir HPLC sistemine akış hızı 1,0 mL/dk ve toplam analiz süresi 20 dakika olacak şekilde numune yüklenir. Radyoaktif numune analizi sırasında elde edilen radyoaktif pikin R_f 'si, referans standart 280 nm UV'de elde edilen pikin R_f 'si ile karşılaştırılır. Radyoaktivite detektör kromatogramındaki ürün numunesi piki ile UV spektrometre ile elde edilen standart pik arasındaki R_f 'deki uyum, radyokimyasal kimlik spesifikasyonuna uygunluğu ifade etmektedir. Spesifikasyon, ürün pikinin R_f 'sinin referans standart pikinin R_f 'sinin %10-15 arası değerlerde olmasını gerektirmektedir (18).

- **Kağıt-elektroforez:** Kağıt elektroforezi kullanarak da bir radyofarmasötik'in radyokimyasal kimliği belirlenebilmektedir. Kağıt elektroforezi yönteminde bir radyofarmasötik numunesi ve bir radyoaktif referans bileşik numunesini iletmiş uygun bir kağıt şeride uygulanmakta ve tanımlanan voltajda elektrik akımı ile güç verilmektedir. Belirlenen çalışma süresinden sonra elektroforez durdurulur, kağıt şeritler kurutulur ve bir TLC tarayıcı yardımıyla elektroforetik migrasyon belirlenmektedir. Test, yalnızca radyoaktif referans taban çizgisinden belirtilen mesafelere hareket ederse ve numune belirli bir oranda hareket ederse geçerli olmaktadır. Spesifikasyon, radyo elektroforezinin bir ana radyoaktif pik noktası içermesini gerektirir, radyoaktif bir referans bileşiğin hareketinin kıyaslanması ile belirli bir hareket oranına sahiptir (18).

3. Kullanılan Ekipman ve Yöntemler

Radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolü sırasında kullanılan temel yöntem ve ekipmanlar; izotop (doz) kalibratörü, çok kanallı analizör, TLC, HPLC, gaz kromatografi, pH metre, osmometre, polarografi, kağıt elektroforezi, endotoksin testi, γ sayaç şeklinde sıralanmaktadır (18).

4. Ekipman ve Yöntem Niteliği

Radyofarmasi QA sistemi kapsamında kullanılan ekipman ve yöntemlerin nitelikleri QC ekipmanlarının nitelikleri (kullanıcı gereksinimi belirtimi, tasarım yeterliliği, fabrika ve saha kabul testleri, kurulum kalifikasyonu, operasyonel yeterlilik, performans yeterliliği), analitik yöntemlerin doğrulanması ve günlük uygunluk testleri kapsamında değerlendirilmektedir.

5. Güvenlik Hususları

Güvenlik, herhangi bir laboratuvarında en önemli öncelik olmalıdır. Laboratuvar güvenliği genel olarak; kimyasal güvenlik, radyasyon güvenliği, laboratuvar gereksinimleri ve personel eğitimi çerçevesinde değerlendirilmektedir.

- **Kimyasal Güvenlik, Radyasyon Güvenliği:** Yanıcı, aşındırıcı veya toksik kimyasalların ve/veya gazların depolandığı herhangi bir laboratuvar için geçerli olan kimyasal güvenlik gerekliliklerine ek olarak, radyofarmasötik üreten laboratuvarlar, çalışanların gereksiz radyasyona maruz kalma ve kontaminasyon riskini en aza indirmek için önlemler almalıdır. QC numune işleme, zırhlı bir çeker ocakta yapılmalıdır. Zırhlamanın kalınlığı çalışılan radyonüklidin tipine ve miktarına bağlıdır. Ek olarak, QC ekipmanı atık toplama da zırhlı olmalı ve gerekirse havalandırılmalıdır. Kişisel dozimetri cihazlarının takılması, uygun kişisel koruyucu ekipman giyilmesi ve radyasyona maruz kalmanın mümkün olan en düşük seviyede olmasını sağlayan prosedürlerin izlenmesi gibi özel önlemler kritik öneme sahiptir. Radyoterapi uygulamaları için kullanılan radyonüklidlere özel dikkat gösterilmelidir. Genel olarak, bu radyonüklidler daha düşük enerjilere sahiptir ve daha az zırhlama kalınlığı gerektirmektedir. Bununla birlikte, daha uzun yarı ömür, çok daha yüksek doğrusal enerji birikimi ve daha zor kontaminasyon tespiti (alfa yayıcılar söz konusu olduğunda) sebepleriyle kimyasallarla çalışmayı çok tehlikeli hale getirmektedir (18). Bu malzemelerle çalışırken yüzey kontaminasyonu ve insan tarafından yutulması veya solunması olasılığını en aza indiren ekstra önlemler alınmalıdır.

- **Laboratuvar Gereksinimleri:** Gerekli testlerin karmaşıklığı ve çeşitliliğine göre gereksinimler farklılık göstermektedir. Örneğin; yalnızca Tc-99m işaretleme kitinin hazırlanmasında yer alan "geleneksel" bir Nükleer Tıp departmanı daha kolay gereksinim olarak değerlendirilebilirken çeşitli radyonüklidlerin bir arada kullanıldığı, birbirinden farklı radyofarmasötiklerin hazırlandığı bir bölümde kalite kontroller genellikle daha karmaşıktır ve daha gelişmiş enstrümantasyon vb. gerektirmektedir. Diğer yandan tesisin beklenen iş yükü (örneğin; test edilecek radyofarmasötiklerin sayısı, test sıklığı vb.) de bu gereksinimleri önemli derecede etkilemektedir (18).

QC testinin karmaşıklığı, sık sık QC ile ilgili test ihtiyacı (örneğin; sistem uygunluk testi, doğrulama ve yeniden doğrulama testleri) ve mümkün olduğunca özel enstrümantasyonun kullanılması için talep edilen yüksek düzeyde izlenebilirlik istemi ekipmanların

kullanımını engelleyebilmektedir. Örneğin; birden çok radyofarmasötüğün analizi için aynı HPLC ekipmanının kullanılmadığı durumlar söz konusudur (18).

• **Personel Eğitim Gereksinimleri:** Bu alanda çalışan özellikle operatörlerin; radyofarmasötüklerin üretim, hazırlık, dağıtım ve ayrıca QC ve QA'sı ile ilgili faaliyetleri onaylanmış standart çalışma prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirmelerini sağlayarak radyofarmasötik üretim süreci üzerinde kontrol sağlanması hedeflenmektedir (18).

Sonuç

Radyofarmasötikler, çoğu durumda uygulanan küçük kimyasal miktarlar nedeniyle kısmen güvenli bir ajan sınıfı olarak kabul edilmesine rağmen düşük kaliteli bir radyofarmasötik nedeniyle hasta tedavisinde kritik ve hayati sonuçlara sebep olacak olması yanı sıra hem çalışan hem de hasta için gereksiz bir radyasyon dozuna neden olacaktır. Radyofarmasötüklerin hazırlanması genellikle güvenilirdir, ancak yıllar boyunca çok çeşitli büyük ve küçük problemlerle karşılaşmıştır. Radyofarmasötüklerin güvenilirliği, hem hazırlama prosedürlerinin tasarımına (örneğin; jeneratörler ve kitler, otomatik sentez üniteleri) hem de serbest bırakılmadan önceki QC önlemlerine bağlıdır. QA; güvenlik, etkililik ve saflığın temini için tüm bileşenleri içeren bir sistemdir. Radyofarmasi uygulamalarında kalite temini kaçınılmazdır. Bu sebeple QA sistemi kapsamında radyofarmasötükler hazırlanmalıdır. QA sistemi ile bütünleşmiş QC testlerinin radyofarmasötik ile ilgili bozulmaları veya düzensizlikleri tespit etmesi amacıyla kullanılması, tanısal görüntü kalitesinin iyileştirilmesinde ve hastalara verilen radyasyon dozunun azaltılmasında önemli bir role sahiptir.

Kaynaklar

- Boschi A, Martini P, Pasquali M, Uccelli L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1402-1412.
- Molavipordanjani S, Hosseinimehr SJ. Fundamental controls concepts of radiopharmaceuticals quality. *Pharmaceutical and Biomedical Research* 2018;4:1-8.
- Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2021;6:1-22.
- Hu A, Aluicio-Sarduy E, Brown V, et al. Py-Macrodiapa: A Janus Chelator Capable of Binding Medicinally Relevant Rare-Earth Radiometals of Disparate Sizes. *J Am Chem Soc* 2021;143:10429-10440.
- Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:589-608.
- Ahenkorah S, Cassells I, Deroose CM, et al. Bismuth-213 for Targeted Radionuclide Therapy: From Atom to Bedside. *Pharmaceutics* 2021;13:599.
- Kowalsky RJ, Weatherman KD. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 4th Edition. American Pharmacists Association; 2020.
- Ekinci M, Santos-Oliveira R, İlem-Özdemir D. Quality Assurance and Quality Control of Radiopharmaceuticals: An Overview. *J Fac Pharm Ankara* 2022;46:1044-1063.
- Biber Müftüler FZ, Ertay T. Uygulama Kılavuzu. Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötüklerin Kalite Kontrolü. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2020;275-283.
- UK Radiopharmacy Group; NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. Quality assurance of radiopharmaceuticals. Report of a joint working party: the UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. *Nucl Med Commun* 2001;22:909-916.
- Ertay T, Yürekli Y. Radyofarmasötüklerin kalite kontrolü. (Ed.s) Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Biber Müftüler Z, Uygulamalı Temel Radyofarmasi; 2017. p. 117-130. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN:9786053353522.
- Teksöz S, Ertay T. Uygulama Kılavuzu. Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötüklerde İyi Radyofarmasi Uygulamaları. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2020;269-274.
- (IAEA) IAEA. *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*; 2014.
- (IAEA) IAEA. *Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use*. IAEA-TECDOC-1782; 2016.
- Taşçı C, Ülker Ö, Ertay T, ve ark. Radyofarmasötükler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2003;12:137-148.
- Bringhammar T, Zolle I (2007). *Quality Assurance of Radiopharmaceuticals*. (Ed.) Zolle I, Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine, (pp. 67-75). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- (IAEA) International Atomic Energy Agency. *Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals*; 1968.
- (IAEA) International Atomic Energy Agency. *Quality control in the production of radiopharmaceuticals*. IAEA TECDOC SERIES; 2018.