

 Radiopharmazie	- SU 197 -	Seite 1 von 5
	Validierungsplan	Version 1.0

[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung

Validierung des Herstellungsprozesses und Stabilitätsprüfung

Erstellt: **Datum** _____ **Unterschrift** _____

Geprüft: **Datum** _____ **Unterschrift** _____

Genehmigt: **Datum** _____ **Unterschrift** _____

 Radiopharmazie	- SU 197 -	Seite 2 von 5
	Validierungsplan	Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

1. Zielsetzung	2
2. Validierungsumfang	3
3. Definitionen und Abkürzungen	3
4. Geräte und Materialien	3
5. Durchführung.....	3
5.1. Durchführung der Validierungssynthesen.....	3
5.2. Durchführung der Keimzahlbestimmung von nicht sterilfiltrierten Produkten.	4
5.3. Stabilitätsprüfung.....	4
5.4. Validierung der Prüfung auf Bakterien-Endotoxine	5
6. Dokumentation	5
7. Abweichungen von der Spezifikation.....	5
8. Anhänge	5
9. Änderungsindex	5

1. Zielsetzung

Der vorliegende Validierungsplan beschreibt die Prozessvalidierung von [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung auf den Tracerlab MX-Modulen G11110.

Zudem soll eine Stabilitätsprüfung von [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung durchgeführt werden, um einen Haltbarkeitszeitraum festlegen zu können.

Für die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine mittels G3802 soll noch ein Verdünnungsfaktor der Produktlösung validiert werden.

 Radiopharmazie	- SU 197 -	Seite 3 von 5
	Validierungsplan	Version 1.0

2. Validierungsumfang

Für die Validierung des Syntheseprozesses werden drei Chargen mit einer möglichst hohen Aktivität und Aktivitätskonzentration untersucht und einer Qualitätskontrolle und den vorgegebenen Inprozesskontrollen unterzogen. Eine möglichst hohe Aktivität und Aktivitätskonzentration sind nötig, da Stabilitätsuntersuchungen mit der Produktlösung durchgeführt werden sollen und eine evtl. auftretende Radiolyse bei höheren Aktivitätskonzentrationen stärker zu beobachten ist.

Zusätzlich wird noch eine Synthese zur Keimzahlbestimmung vor Sterilfiltration durchgeführt, da mit den Reagenzien- und Kassetten-Kits noch keine Radiopharmaka in der Radiopharmazie des UKT hergestellt wurden.

Für die Stabilitätsprüfung wird für drei [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Chargen nach der Herstellung des Produkts und am Ende des zu prüfenden Zeitraums eine Qualitätskontrolle durchgeführt.

Die Validierung des Verdünnungsfaktors der Produktlösung für die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine soll für drei [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Chargen erfolgen.

3. Definitionen und Abkürzungen

Entfällt.

4. Geräte und Materialien

Vgl. die SOPs P00CJ-HA V1.0 und P00CJ-SP V1.0.

5. Durchführung

5.1. Durchführung der Validierungssynthesen

Die Herstellung der Validierungssynthesen erfolgt nach SOP P00CJ-HA V1.0 in einem Tracerlab MX-Synthesemodul mit anschließender Sterilfiltration und Abfüllung im Isolator G8211.

Es werden drei Produktionen [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung mit einer möglichst hohen Aktivität und damit Aktivitätskonzentration durchgeführt. Zudem soll die Länge der Verbindungsleitung von der Hotbox in den Isolator 5 m betragen und damit den worst case abbilden.

Abweichend von SOP G8200-AA wird nach der Sterilfiltration nur die QC-Probe abgenommen. Der Rest der Produktlösung verbleibt im Isolator, um eine höchst mögliche Aktivität während des Prüfzeitraums zu erhalten (vgl. Kap. 5.3 „Stabilitätsprüfung“).

Die Qualitätskontrolle der Validierungssynthesen erfolgt nach SOP P00CJ-SP V1.0. Bei der Qualitätskontrolle direkt nach der Herstellung der Produktlösung entfallen die Prüfungen auf Sterilität und langlebige Radionuklid-Verunreinigungen mittels Gammaskpektrometrie. Diese werden nur mit der Produktlösung, die über den Prüfzeitraum der Stabilitätsprüfung gelagert wurde, durchgeführt (vgl. Kap. 5.3 „Stabilitätsprüfung“).

 Radiopharmazie	- SU 197 -		Seite 4 von 5
	Validierungsplan		Version 1.0

Sollte die Prüflösung am Ende des Prüfzeitraums für die Stabilitätsprüfung noch steril sein, ist damit die Sterilität direkt nach Herstellung ebenfalls bestätigt. Für die Prüfung auf langlebige Radionuklid-Verunreinigungen mittels Gammapektrometrie entspricht das Ergebnis einer Probe, die am Ende des Prüfzeitraums entnommen wurde dem Ergebnis einer Probe, die direkt nach der Herstellung entnommen wurde, da das Prüfmuster für die Ermittlung der langlebigen Radionuklid-Verunreinigungen sowieso über mehrere Tage abklingen muss.

Die SOPs P00CJ-HA V1.0 und P00CJ-SP V1.0 gelten nur für die Validierungschargen.

Aus den Ergebnissen für das Volumen der Produktlösung im Sammelgefäß und für die Aktivitätskonzentration der Validierungschargen werden die Spezifikationen für künftige Produktionen von [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung angepasst bzw. ermittelt. Dies erfolgt auch für die Spezifikation des Ethanol-Gehalts. Hier kann die Vorgabe des Ph. Eur. ($\leq 10\%$ V/V) mit den Ergebnissen der Prozessvalidierung eingegrenzt werden. Die Spezifikationen der Inprozesskontrollen werden ebenfalls mit den Daten der Validierungschargen festgelegt.

5.2. Durchführung der Keimzahlbestimmung von nicht sterilfiltrierten Produkten

Die Keimzahlbestimmung erfolgt mit einer nicht sterilfiltrierten Charge [^{18}F]FPSMA-1007-MX nach SOP A5002-AA. Die Herstellung der Charge erfolgt nach SOP P00CJ-HA V1.0. Das Ergebnis der Bioburden-Prüfung muss nicht vor der Anwendung des Radiopharmakons am Menschen vorliegen.

Die Kits werden von der Fa. ABX, Radeberg hergestellt und geliefert. Mit der Fa. ABX bestehen bereits langjährige Geschäftsbeziehungen und sie wurde bereits zweimal von der Radiopharmazie auditiert. Zudem produzieren bereits mehrere andere Zentren mit diesen Kits Radiopharmaka. Daher ist es vertretbar, dass darauf verzichtet wird, dass das Ergebnis der Bioburden-Prüfung nicht vor der Anwendung des Radiopharmakons am Menschen vorliegen müssen. Zudem zeigen die drei Chargen für die Prozessvalidierung, dass die Sterilität des Endprodukts sicher erreicht werden kann, falls die Prüfung auf Sterilität bei der Prozessvalidierung für alle drei Chargen entspricht.

5.3. Stabilitätsprüfung

Für die Stabilitätsprüfung werden die Validierungschargen aus Kapitel 5.1 „Durchführung der Validierungssynthesen“ am Ende des zu prüfenden Zeitraums von mindestens 8,5 Stunden einer vollständigen Qualitätskontrolle nach SOP P00CJ-SP V1.0 unterzogen.

Nach der Sterilfiltration der Produktlösung wird die QC-Probe entnommen. Abweichend von SOP G8200-AA erfolgt die Abnahme des Steril- und Rückstellmusters erst am Ende des Prüfzeitraums für die Stabilitätsprüfung im Rahmen der Entnahme der QC-Probe für die Prüfung nach mindestens 8,5 Stunden, damit eine möglichst hohe Aktivitätsmenge für die Haltbarkeitsuntersuchung im Produktgefäß verbleibt. Die Restlösung wird über den gesamten Zeitraum der Haltbarkeitsvalidierung bei Raumtemperatur im Isolator aufbewahrt.

 Radiopharmazie	- SU 197 -	Seite 5 von 5
	Validierungsplan	Version 1.0

5.4. Validierung der Prüfung auf Bakterien-Endotoxine

Die Validierung erfolgt mit den drei Validierungschargen von [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü.

Die Durchführung der Prüfung erfolgt nach SOP G3800-AA.

Es wird zuerst eine 1:10-Verdünnung der [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung vermessen. Sollte die Verdünnung zu gering sein, werden die Messungen mit einer stärker verdünnten Lösung wiederholt.

Akzeptanzkriterien:

Für alle drei Chargen [^{18}F]FPSMA-1007-MX-Tü muss eine valide Messung vorliegen. Sollte mit verschiedenen Verdünnungen gemessen worden sein, ist die Methode nur für Proben, die mindestens auf die größte verwendete Verdünnung verdünnt wurden, valide.

6. Dokumentation

Die Herstellung der Validierungschargen wird auf dem Herstellungsprotokoll P00CJ-HP V1.0 und die Qualitätskontrolle auf dem Prüfprotokoll P00CJ-PP V1.0 dokumentiert. Die Protokolle werden zusammen mit den Rohdaten im entsprechenden Ordner für Sonderuntersuchungen unter der SU-Nr. 197 abgeheftet.

7. Abweichungen von der Spezifikation

Bei Abweichungen von der Spezifikation ist das weitere Vorgehen mit der Leitung der Herstellung, der Leitung der Qualitätskontrolle und der Sachkundigen Person abzusprechen.

8. Anhänge

Entfällt.

9. Änderungsindex

Version	Änderung
1.0	Neufassung.