

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 1 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Anlagen

Nr	Code	Name
1	P00CJ-PP V 1.1	[¹⁸ F]FPSMA-1007-MX-Tü, Prüfprotokoll (§ 13, 2b AMG)
2	P00CJ-SP-A1 V 1.1	[¹⁸ F]FPSMA-1007-MX-Tü, Qualitätskontrolle, Berechnung

Erstellt: G. Kienzle Datum: _____ Unterschrift: _____

Geprüft: M. Kuntzsch Datum: _____ Unterschrift: _____

Diese SOP und die zugehörigen Protokolle und Anlagen sind genehmigt:

QP: G. Kienzle Datum _____ Unterschrift _____

Verteiler / Tätigkeiten	Datum	Unterschrift
Ins ISR eingepflegt.		
Kenntnisnahme durch Leitung der Herstellung.		
Kenntnisnahme durch Leitung der Qualitätskontrolle.		
Ggf.: Excel-Sheet auf Rechner aktualisiert.		
Formblatt A4001-AA-A1 an Vorversion geheftet. Vorversion der SOP ungültig gestempelt und archiviert. _____ autorisierte Kopie(n) vernichtet.		
Original-SOP in GMP-SOP-Ordner abgeheftet. Anzahl autorisierter Kopien: _____ Standort: _____		

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 2 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Inhaltsverzeichnis:

1	Zielsetzung.....	4
2	Geltungsbereich und Verantwortlichkeit	4
3	Definitionen und Abkürzungen	4
4	Allgemeine Produktbeschreibung.....	4
	4.1 Produktname.....	4
	4.2 Strukturformel	4
	4.3 Physikalische Eigenschaften.....	4
	4.4 Zusammensetzung	5
	4.5 Darreichungsform.....	5
	4.6 Lagerung	5
	4.7 Haltbarkeit / Verwendbarkeit	5
5	Produktspezifikationen und deren Prüfung	5
	5.1 Allgemeines und Probenahme	5
	5.1.1 Allgemeines.....	5
	5.1.2 Probenahme	6
	5.2 Aussehen.....	7
	5.2.1 Spezifikation.....	7
	5.2.2 Prüfanweisung	7
	5.3 Identität.....	7
	5.3.1 Radionuklid	7
	5.3.2 Halbwertszeit.....	7
	5.3.3 HPLC-Retentionszeit	7
	5.4 pH-Wert.....	8
	5.4.1 Spezifikation.....	8
	5.4.2 Prüfanweisung	8
	5.5 Chemische Reinheit.....	8
	5.5.1 HPLC-Analytik.....	8
	5.5.2 Lösungsmittelrückstände und Ethanolgehalt (GC- Analytik)	13
	5.5.3 Prüfung auf Kryptofix 2.2.2	16
	5.6 Sterilität	17
	5.6.1 Spezifikation.....	17
	5.6.2 Prüfanweisung	17
	5.7 Bakterien-Endotoxine.....	17
	5.7.1 Spezifikation.....	17
	5.7.2 Prüfanweisung	17
	5.8 Radionuklidreinheit	17
	5.8.1 Prüfung auf kurzlebige Radionuklidverunreinigungen (Gammaskpektrometrie) .	17
	5.8.2 Prüfung auf langlebige Radionuklidverunreinigungen (Gammaskpektrometrie) .	18
	5.9 Radiochemische Reinheit	20
	5.9.1 Dünnschichtchromatographie (DC)	20
	5.9.2 Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie (HPLC)	21
	5.10 Bubble-Point-Test.....	23
	5.10.1 Spezifikation.....	23

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1		Seite 3 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung		ersetzt Version: 1.0
			gültig ab: 16.04.2018

	5.10.2	Prüfanweisung	23
	5.11	Bestimmung von Radioaktivität, Volumen, Aktivitätskonzentration	23
	5.11.1	Spezifikation.....	23
	5.11.2	Prüfanweisung	23
6		Dokumentation	23
7		Verweis auf Dokumente	24
8		Inkrafttreten, Überwachung, Aktualisierung, Archivierung	24
9		Schulung	24
10		Änderungsindex.....	24

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 5 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

4.4 Zusammensetzung

Wirkstoff: [¹⁸F]FPSMA-1007

Sonstige Bestandteile:

Wasser für Injektionszwecke

Ethanol 7,2 % (V/V)

Di-Natriumhydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

4.5 Darreichungsform

Sterile, klare, farblose, nicht brennbare, radioaktive Flüssigkeit.

Injektionslösung für diagnostische Zwecke in steriler Durchstichflasche.

Die Durchstechflasche ist mit einem Etikett versehen mit folgenden Angaben:

Produktname; Hersteller; Chargenbezeichnung; Wirkstoff; sonstige Bestandteile; Aktivität zum Kalibrierzeitpunkt; Kalibrierzeitpunkt; Volumen; Aktivitätskonzentration zum Kalibrierzeitpunkt; Haltbarkeit; Art der Verabreichung („Injektionslösung zur intravenösen Anwendung“).

4.6 Lagerung

Bei Raumtemperatur.

4.7 Haltbarkeit / Verwendbarkeit

Die Injektionslösung darf nur eingesetzt werden, solange sie eine so hohe Radioaktivität aufweist, wie für die vorgesehene medizinische Anwendung benötigt wird, maximal jedoch 8 Stunden nach Kalibrierzeitpunkt.

5 Produktspezifikationen und deren Prüfung

5.1 Allgemeines und Probenahme

5.1.1 Allgemeines

Die beschriebenen Prüfungen werden bei jeder Charge durchgeführt. Die Spezifikationen beziehen sich auf den Kalibrierzeitpunkt. Dieser liegt wenige Minuten (< 10 min) nach dem Ende der Synthese. Die Stabilitätsprüfungen zeigten, dass die Spezifikationen (mit Ausnahme der Radioaktivität und der Aktivitätskonzentration, die durch den radioaktiven Zerfall abnehmen) während des Haltbarkeitszeitraums eingehalten werden. Daher gibt es keine gesonderten Laufzeit-Spezifikationen.

Bei Abweichung der Prüfergebnisse von der Spezifikation ist SOP A4003-AA „Vorgehen bei OOS-Ergebnissen“ zu beachten und der anwendende Arzt zu informieren. Dieser entscheidet dann über das weitere Vorgehen.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 6 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Das Rückstellmuster wird nach SOP A5001-AA „Rückstellmuster und Referenzproben, Arbeitsanweisung“ aufbewahrt.

5.1.2 Probenahme

5.1.2.1 Geräte

Sterilbank (Laminar-Flow-Arbeitsbank) G5701
4 Bleibecker
Spritzenabschirmung für 1-ml-Spritze

5.1.2.2 Material

1	Safe-Lock Tubes 2,0 ml Biopur	MN 293
2	Gewindeflaschen 1,5 ml, mD, mit Einsatz	MN 348
1	Gewindeflaschen 1,5 ml, mD, ohne Einsatz	MN 348
1	Messgefäß für pH-Meter	MN 378
1	Spritze 1 ml Steck	MN 284
1	Belüftungskanüle, bakteriendicht. 1,1 x 30 mm	MN 295
2	Kanüle 0,5 x 25 mm LL	MN 363
1	Kanüle 0,9 x 70 mm LL	MN 294

5.1.2.3 Durchführung

Die Abnahme von QC-Probe, Rückstellmuster und Sterilmuster erfolgen bei der Abfüllung im Isolator gemäß SOP G8200-AA „Isolatoren G8200, Arbeitsanweisung“. Die weitere Aufteilung der QC-Probe erfolgt unter der Sterilbank.

Hierfür werden folgende Gefäße in Bleibechern unter der Sterilbank bereitgestellt:

1	Safe-Lock Tubes 2,0 ml für die Prüfung auf Endotoxine
2	Gewindeflaschen 1,5 ml, mD, mit Einsatz, für die HPLC-, GC- und DC-Prüfungen (mit Kanüle MN 336).
1	Gewindeflaschen 1,5 ml, mD, ohne Einsatz für die GC-Prüfung der 1:20 verdünnten Probe (760 µl WfI vorlegen)
1	Messgefäß für die pH-Prüfung (MN 378)

Das Gläschen der QC-Probe wird mit der Belüftungskanüle versehen. Mit Hilfe einer 1-ml-Einwegspritze mit Bleiabschirmung werden folgende Probemengen für die Prüfungen abgenommen:

Endotoxine und GC (GC 1:20 verdünnt):	100 µl
DC-/HPLC:	100 µl
GC (unverdünnt)	100 µl
pH-Wert	200 µl

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 7 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.2 Aussehen

5.2.1 Spezifikation

Klar, farblos, frei von sichtbaren Partikeln.

5.2.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt nach SOP Q1001-AA „Prüfung auf Aussehen“ an den Einzelgefäßen nach Portionierung. Die Prüfung wird während der Abfüllung durchgeführt und aus diesem Grund im Herstellungsprotokoll dokumentiert. Bei der Qualitätskontrolle wird überprüft, ob die gefundenen Werte der Spezifikation entsprechen.

5.3 Identität

5.3.1 Radionuklid

5.3.1.1 Spezifikation

Der Hauptpeak im Gammaspektrum liegt bei 511 ± 1 keV.

5.3.1.2 Prüfanweisung

Die Durchführung erfolgt nach SOP G3200-AA „Gammaspektrometer, Arbeitsanweisung“.

5.3.2 Halbwertszeit

5.3.2.1 Spezifikation

Die Halbwertszeit muss zwischen 105 min und 115 min liegen.

5.3.2.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt nach SOP G2800-AA „Aktivimeter“.

Die Prüfung erfolgt nach Syntheseende und nach ca. einer Stunde (Prüfung vor Freigabe) bzw. nach ca. drei Stunden (Prüfung nach Freigabe) nach Syntheseende und wird mit dem Rückstellmuster oder der Sterilprobe durchgeführt. Zur Berechnung wird das Excel-Sheet P00CJ-SP-A1 verwendet.

5.3.3 HPLC-Retentionszeit

5.3.3.1 Spezifikation

Die Retentionszeit von [¹⁸F]FPSMA-1007 liegt $0,1 \pm 0,5$ Minuten nach der Retentionszeit von nicht radioaktiven FPSMA-1007.

5.3.3.2 Prüfanweisung

Zur Methode und Durchführung siehe Kapitel 5.5.1 (HPLC.Analytik, Prüfanweisung).

Auswertung:

Vergleich der Retentionszeiten von [¹⁸F]FPSMA-1007 im Radiochromatogramm der Probelösung und von FPSMA-1007 im UV/VIS-Chromatogramm des HPLC-Standards QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 8 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.4 pH-Wert

5.4.1 Spezifikation

Der pH-Wert muss zwischen 4,5 und 8,5 liegen (bei $20 \pm 2^\circ\text{C}$).

5.4.2 Prüfanweisung

Durchführung erfolgt nach SOP G3700-AA „pH-Meter, Arbeitsanweisung“.

5.5 Chemische Reinheit

5.5.1 HPLC-Analytik

5.5.1.1 Spezifikation

Das UV/VIS-Chromatogramm der Probelösung entspricht den Musterchromatogrammen (Abb. 3 und 4)

Gehalt an:

FPSMA-1007:

$\leq 8 \text{ mg/l}$

DMSO

$\leq 1000 \text{ mg/l}$

Sonstige chemische Verunreinigungen:

Peakfläche jeweils $\leq$ Peakfläche des FPSMA-1007-Peaks im HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX.

Summe FPSMA-1007 + Verunreinigungspeaks

$\leq 5 \times$ der Peakfläche des FPSMA-1007-Peaks im HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX.

Bemerkung:

- Der HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX enthält 8 mg/l FPSMA-1007 und 1000 mg/l DMSO.
- Bei der Summe von FPSMA-1007 und den Verunreinigungspeaks wird DMSO nicht berücksichtigt. Bei diesem handelt es sich um einen Lösungsmittelrückstand, der separat betrachtet wird und nur gegen die DMSO-Spezifikation verglichen wird.

5.5.1.2 Prüfanweisung

Geräte:

HPLC-Anlage

G2309 oder äquivalent

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 9 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Materialien:

HPLC-Standard QC [¹⁸ F]FPSMA-1007-MX	MN 714 (8 mg/l FPSMA-1007 und 1000 mg/l DMSO in Wasser/Acetonitril 90 %/10 %)
HPLC-Säule QC [¹⁸ F]FPSMA-1007-MX	MN 713 (Merck Chromolith Performance RP-18e, 100 x 4,6 mm)
HPLC-Eluent QC DOTA-Peptid wäss.	MN 489
WfI	MN 101
Acetonitril (R, HPLC)	MN 154
PBS-Puffer	MN 281
Gewindeflaschen 1,5 ml, mD, mit Einsatz	MN 348

Als Probelösung wird die unverdünnte [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Injektionslösung verwendet.

Methodenparameter:

Bezeichnung der Methode: „FPSMA-1007-MX V1.0“

- Injektionsvolumen: 25 µl
- Fluss: 5 ml/min
- Detektion: NaI (TI) Detektor
UV/VIS-Detektor bei 220 nm
- Säulentemperatur: 19 – 24°C
- Aufnahmezeit: 8,8 min
- UV/VIS Aufnahmezeit: 10 Hz
- Eluent: Gradient
Eluent A: Wasser mit 0,1 % TFA (MN 489)
Eluent B: Acetonitril

Zeit [min]	Wasser mit 0,1 % TFA [%]	Acetonitril [%]
0 - 1	95	5
1 - 6	95 → 50	5 → 50
6 – 8,5	50 → 0	50 → 100
8,5 – 8,6	0 → 95	100 → 5
8,6 - 12	95	5

Einspülen des Systems vor einer Analyse:

Das System wird vor der ersten Analyse mindestens 10 min mit HPLC-Eluent QC DOTA-Peptid wäss. (MN 489) : Acetonitril 95 : 5 eingespült bis eine konstante Basislinie erhalten wird.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 10 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Spülen des Systems nach einem Arbeitstag:

Das System inklusive Säule wird erst mit WfI, dann mit Acetonitril für je 5 Minuten bei einem Fluss von 5 ml/min gespült.

Injektionsschema:

HPLC-Standard QC [¹⁸ F]FPSMA-1007-MX	(arbeitstäglich, SST)
PBS-Puffer	(arbeitstäglich, Blank-Run)
Probelösung A	
2. Injektion Probelösung A	(optional, falls bei der ersten Injektion der Radio-Produktpeak außerhalb des zulässigen Bereichs liegt.)
PBS-Puffer	(arbeitstäglich, Blank-Run)
Probelösung B	
2. Injektion Probelösung B	(optional, falls bei der ersten Injektion der Radio-Produktpeak außerhalb des zulässigen Bereichs liegt.)
usw.	

Geräteüberprüfung (SST):

Spezifikation:

- Druck der HPLC-Anlage: Zur Information.
- Das UV/VIS-Chromatogramm von HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX entspricht dem Musterchromatogramm (s. Abb. 1).
- Das UV/VIS-Chromatogramm des Blank-Runs entspricht dem Musterchromatogramm (s. Abb. 2).

Prüfanweisung:

- Nachdem das HPLC-System eingespült wurde und die erste Analyse gestartet wurde, wird der Druck der Anlage überprüft und der Wert in das Prüfprotokoll übertragen.
- Das UV/VIS-Chromatogramm des HPLC-Standards QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX wird ausgedruckt und mit dem Musterchromatogramm in Abb. 1 visuell auf Übereinstimmung verglichen.
- Das UV/VIS-Chromatogramm des Blank-Runs wird ebenfalls ausgedruckt und mit dem Musterchromatogramm in Abb. 2 visuell auf Übereinstimmung verglichen.

Sollte der SST nicht erfüllt werden, muss er wiederholt werden, nachdem das System noch länger mit Eluent eingespült oder ggf. der Eluent, der Standard oder die Säule getauscht wurden. Bei unüblichem Druck muss evtl. eine Fehlersuche eingeleitet werden. Sollte wiederholt kein gültiger SST erhalten werden, ist das weitere Vorgehen mit der Leitung der Qualitätskontrolle abzusprechen.

Die HPLC-Analytik darf nur dann ausgewertet werden, wenn ein gültiger SST vorliegt.

	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 11 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

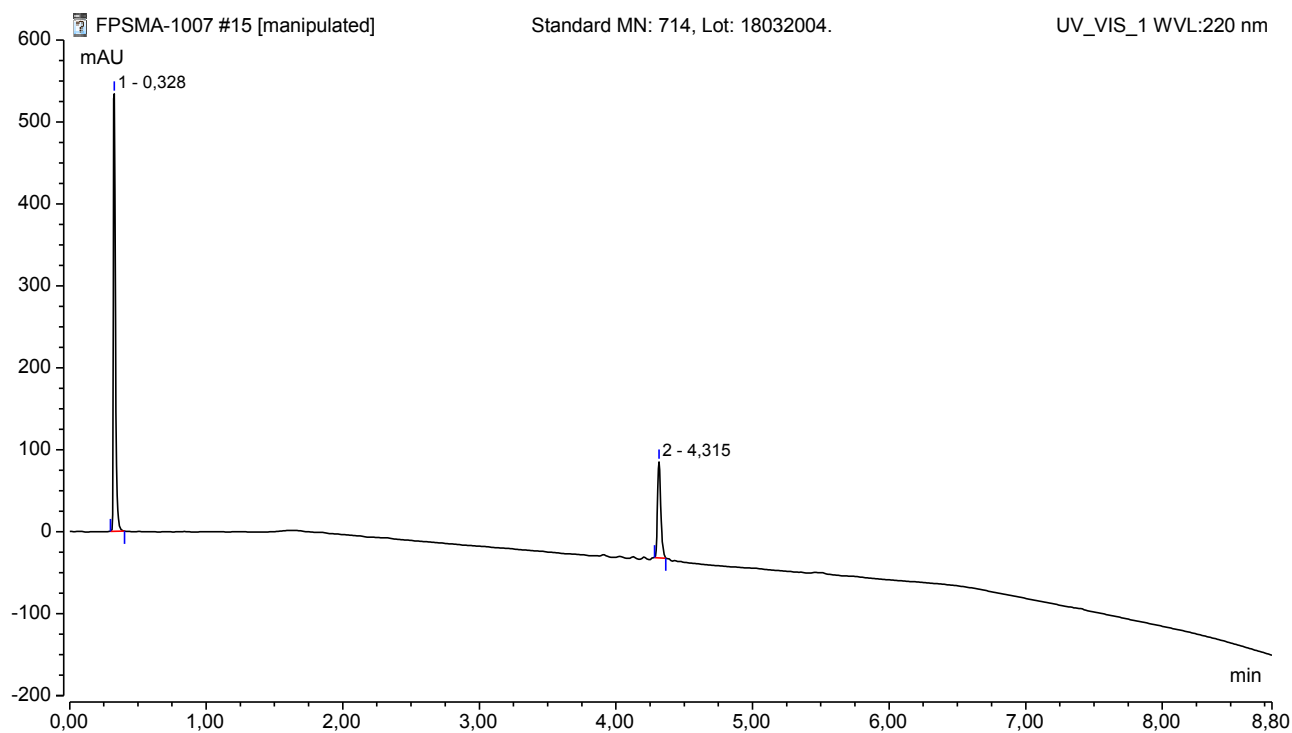


Abb. 1: Musterchromatogramm HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX.

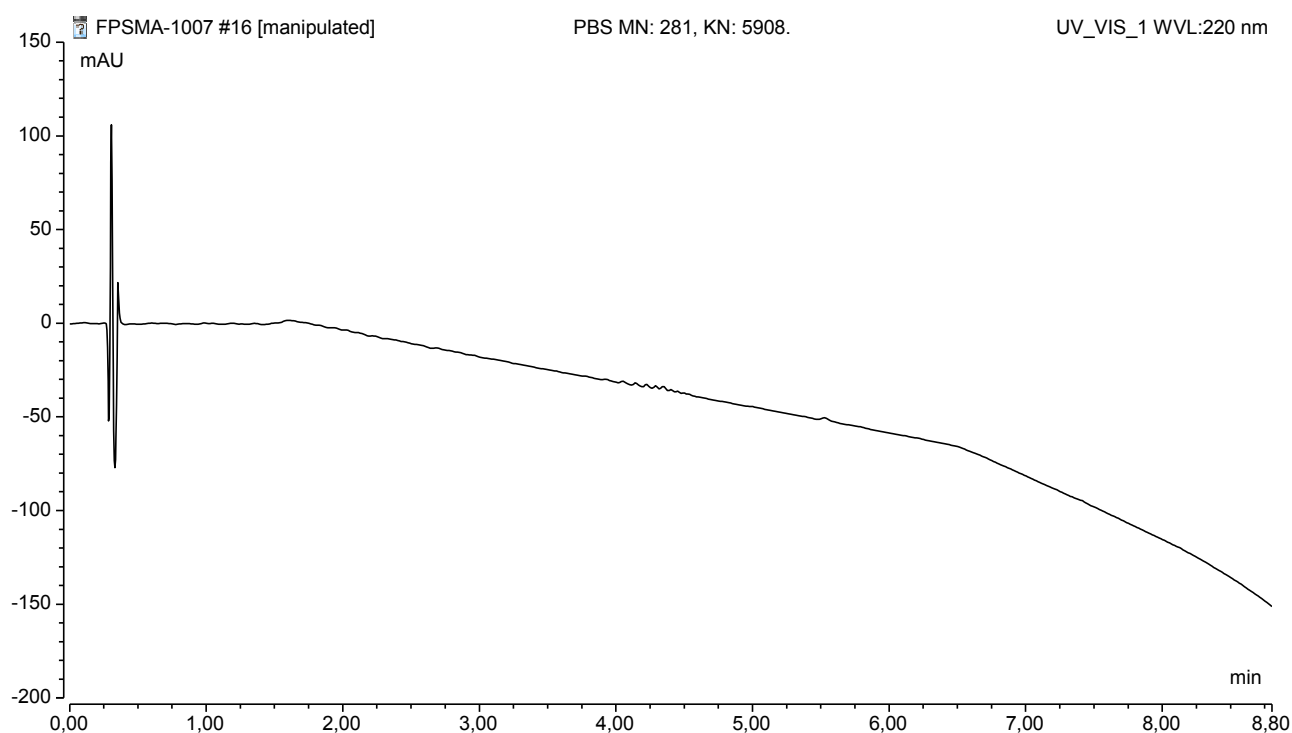


Abb. 2: Musterchromatogramm PBS-Puffer (Blank-Run).

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 12 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Auswertung der Analytik:

- Im UV/VIS-Chromatogramm der Probelösung werden alle Peaks mit $\geq$ NG, die nicht auch im Blank-Run vorkommen, integriert.
- Das UV/VIS-Chromatogramm wird ganz und vergrößert ausgedruckt und mit den Musterchromatogrammen in Abb. 3 und Abb. 4 visuell auf Übereinstimmung verglichen.
- Alle bekannten Peaks werden beschriftet.
- Unbekannte Peaks werden mit UHC1 bis UHCn beschriftet und ihre Peakflächen im Prüfprotokoll vermerkt und mit der Peakfläche des FPSMA-1007-Peaks verglichen. Hierbei darf die jeweilige Peakfläche einer unbekannten Verunreinigung die Peakfläche von FPSMA-1007 nicht überschreiten.
- Die Peakflächen von FPSMA-1007 und DMSO im UV/VIS-Chromatogramm von HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007 und der Probelösung werden im Prüfprotokoll notiert und verglichen. Hierbei darf die jeweilige Peakfläche in der Probelösung die in der Standardlösung nicht überschreiten.
Bemerkung: Der DMSO-Verunreinigungs-Peak wird von dem Matrix-Peak überlagert. Da der Rückstand an DMSO gering ist, wird die Spezifikation trotzdem eingehalten.
- Die Peakflächen aller Verunreinigungen $\geq$ BG (ohne DMSO) und der FPSMA-1007-Verunreinigung werden aufsummiert; diese können ggf. aus dem Chromatogramm abgelesen werden. Die Summe darf die fünffache Peakfläche des FPSMA-1007-Peaks in HPLC-Standard QC [¹⁸F]FPSMA-1007-MX nicht überschreiten.

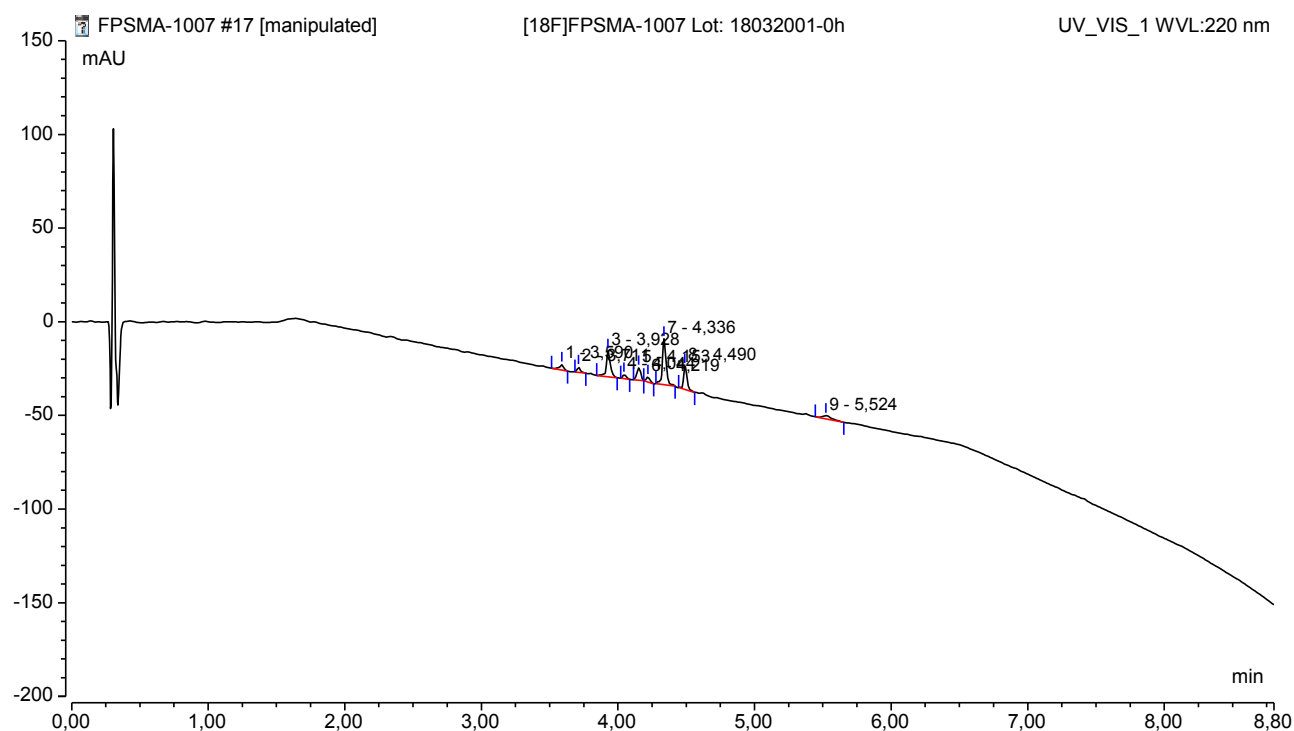


Abb. 3: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung, HPLC-Analytik (UV/VIS-Chromatogramm)

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 13 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

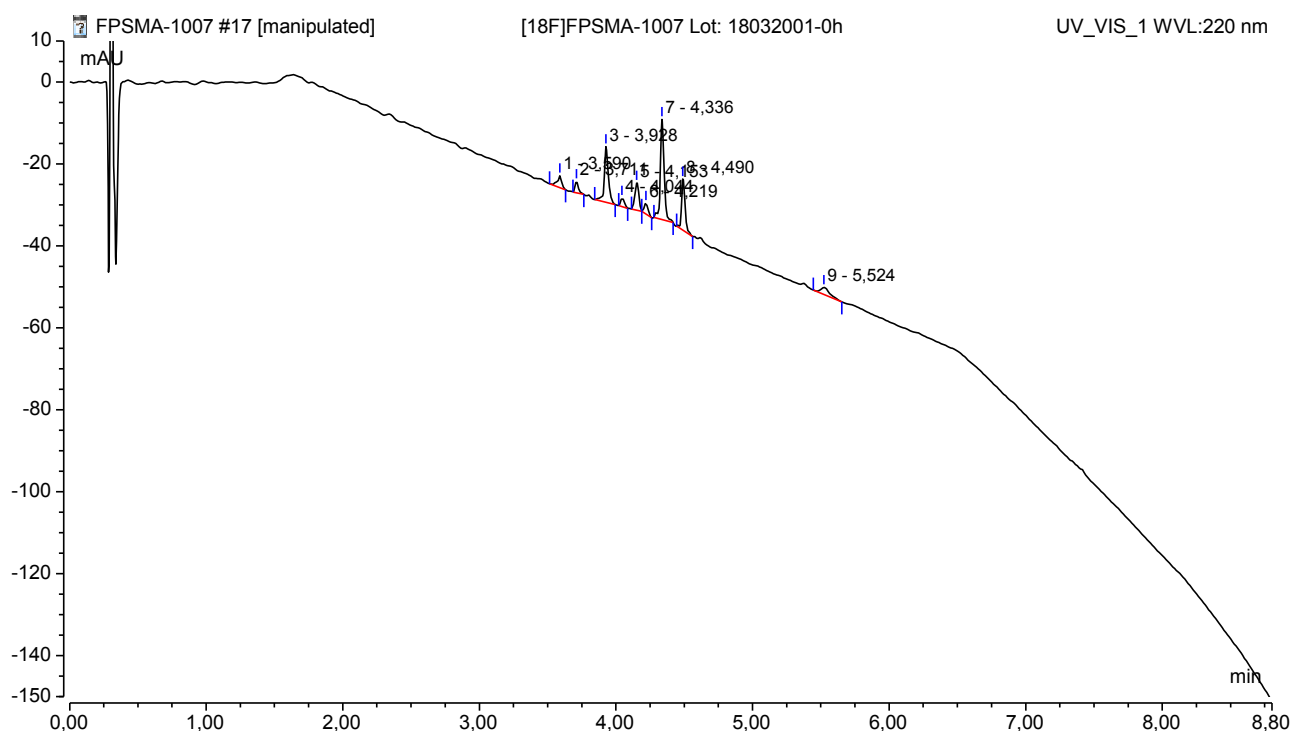


Abb. 4: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung, HPLC-Analytik (UV/VIS-Chromatogramm, Ausschnittsvergrößerung)

5.5.2 Lösungsmittelrückstände und Ethanolgehalt (GC- Analytik)

5.5.2.1 Spezifikation

Das Chromatogramm der unverdünnten Probelösung entspricht den Musterchromatogrammen (Abb. 5 und 6).

Gehalt an:

Ethanol 35.000 - 79.000 mg/l

Isopropanol ≤ 1000 mg/l

Unbekannte chemische Verunreinigungen: Peakfläche ≤ 1% der Peakfläche des Ethanol-Peaks im GC-Standard QC Q3001 Std-1.

Bemerkung: Der GC-Standard QC Q3001-Std.-1 enthält u. a. 1000 mg/l Ethanol.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 14 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.5.2.2 Prüfanweisung

Die Durchführung erfolgt nach SOP Q3001-AA „Prüfung auf Gehalt und Rückstände von Lösungsmitteln, Arbeitsanweisung“.

Geräte und Materialien:

Siehe SOP Q3001-AA „Prüfung auf Gehalt und Rückstände von Lösungsmitteln, Arbeitsanweisung“.

Als Probelösung für die Bestimmung der Lösungsmittelrückstände wird die unverdünnte [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung verwendet.

Zur Bestimmung des Ethanol-Gehalts wird diese 1:20 mit WfI verdünnt (z.B. in einer Gewindeflasche 40 µl Probelösung/ 760 µl WfI).

Achtung: Verdünnung gut vermischen!

Methodenparameter:

Siehe SOP Q3001-AA „Prüfung auf Gehalt und Rückstände von Lösungsmitteln, Arbeitsanweisung“.

Injektionsschema:

GC-Standard QC Q3001 Std-1	(optional, arbeitstäglich, zur Systemkonditionierung)
GC-Standard QC Q3001 Std-1	(arbeitstäglich, SST, Kalibrierung)
GC-Standard QC Q3001 Std-2	(arbeitstäglich, SST, Kalibrierung)
WfI	(vor jeder Probecharge, Blank-Run)
Probelösung A 1:20	(Bestimmung Ethanol-Gehalt)
Probelösung B 1:20	(Bestimmung Ethanol-Gehalt)
Probelösung A	(Bestimmung Lösungsmittelrückstände)
Probelösung B	(Bestimmung Lösungsmittelrückstände)

Alternativ kann auch das Injektionsschema in SOP Q3001-AA verwendet werden.

Geräteüberprüfung (SST):

Siehe SOP Q3001-AA „Prüfung auf Gehalt und Rückstände von Lösungsmitteln, Arbeitsanweisung“.

Die GC-Analytik darf nur dann ausgewertet werden, wenn ein bestandener SST vorliegt.

Auswertung der Analytik:

- Die Chromatogramme der Probelösung werden als ganzes Chromatogramm und vergrößert ausgedruckt und mit den Musterchromatogrammen in Abb. 5 und 6 visuell auf Übereinstimmung verglichen.
- Alle bekannten und unbekannten Peaks (UG1 – UGn) im Chromatogramm $\geq$ NG werden beschriftet und integriert (vgl. Musterchromatogramme).
- Die Peakflächen von Isopropanol in der Probelösung und in GC-Standard Q3001 Std-1 werden in das Excel-Sheet P00CJ-SP-A1 übertragen. Dabei muss die Peakfläche in der

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 15 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü	ersetzt Version: 1.0
	Spezifikation / Prüfanweisung	gültig ab: 16.04.2018

Probelösung kleiner sein als die entsprechende Peakfläche in der Standardlösung. Dieser Vergleich erfolgt automatisch durch das Excel-Sheet.

- Die Peakflächen der unbekannten Peaks werden ebenfalls in die Excel-Tabelle übertragen. Dort erfolgt ein automatischer Abgleich mit der Spezifikation. Die Ergebnisse werden dann ins Prüfprotokoll übertragen.
- Im Chromatogramm der 1:20-verdünnten Probelösung wird der Ethanol-Peak integriert, das Chromatogramm ausgedruckt und der Ethanol-Peak beschriftet. Die Ethanol-Konzentration der Probelösung wird mit Hilfe der Peakflächen und Konzentrationen des Ethanols in den Standardlösungen GC-Standard QC Q3001 Std.-1 und GC-Standard QC Q3001 Std.-2 ermittelt. Hierfür wird das Excel-Sheet P00CJ-SP-A1 verwendet.
- Die Ergebnisse werden aus dem Excel-Sheet in das Prüfprotokoll übertragen.

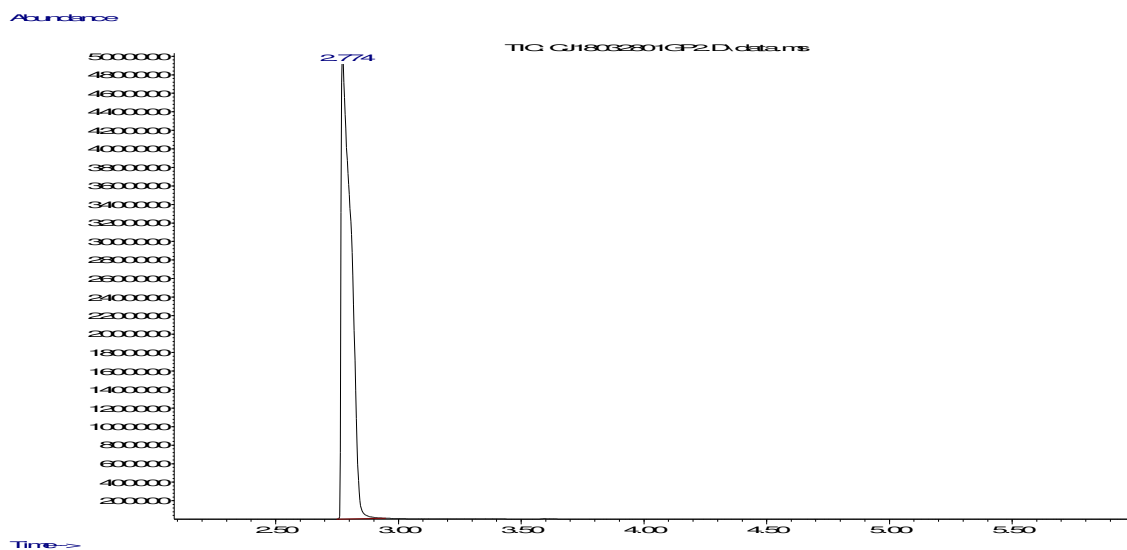


Abb. 5: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung (unverdünnt), GC-Analytik

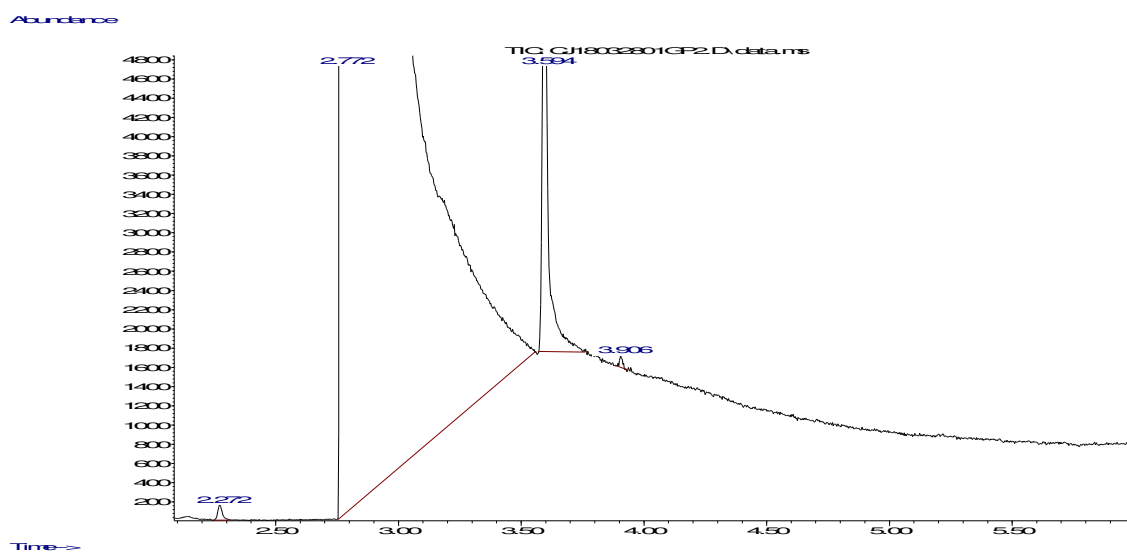


Abb. 6: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung (unverdünnt), GC-Analytik (Ausschnittsvergrößerung)

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 16 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Die Injektionslösung kann vor Abschluss der Prüfung auf **Lösungsmittelrückstände** (nicht Ethanol-Gehalt) zur Anwendung freigegeben werden.

Die Prüfung muss noch am Herstellungstag durchgeführt werden.

5.5.3 Prüfung auf Tetrabutylammonium (DC-Tüpfeltest)

5.5.3.1 Spezifikation

Gehalt an TBA < 120 mg/l

5.5.3.2 Prüfanweisung

Geräte:

Iodkammer (enthält ca. 5 g doppelt sublimiertes Iod und eine Ablage für die DC-Platte).

Pipette 1 – 10 µl G2600

Materialien:

DC-Standard QC TBA (PBS) MN 711
 (120 mg/l TBA $\triangleq$ 400 mg/l TBA-OH * 30 H₂O (MN 249) in
 PBS-Puffer (MN 281) : Ethanol absolut (MN 275) 9 : 1)

DC-Platte Kieselgel / UV254 MN 409

Als Probelösung wird die unverdünnte [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung verwendet.

Durchführung:

Unten an der 4 cm langen Seite der DC-Platte wird mit Bleistift ca. 1 cm entfernt von der 8 cm langen Seite ein „F“, für die [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Lösung vermerkt, und ca. 1 cm entfernt von der anderen Seite ein „T“ für die TBA-Standardlösung.

Auftragvolumen: 2 µl.

Um zu gewährleisten, dass alle aufgetragenen Proben gleichmäßig mit Iod bedampft werden, werden die Proben nur am unteren Rand der DC-Platte aufgetragen.

Beim Pipettieren muss unbedingt darauf geachtet werden, dass die Pipettenspitze auf der Platte aufsitzt und die Lösung von selbst auf/in die Platte fließt. Der Knopf der Pipette darf nicht oder zumindest nur kurz zum Starten des Fließvorgangs angetippt werden. Dabei darf die Pipette maximal mit ihrem Eigengewicht auf die Platte drücken.

Die [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Lösung wird ca. 1 cm über dem unteren Plattenrand über dem „F“ aufgetragen. Die TBA-Standardlösung wird ca. 1 cm über dem unteren Plattenrand über dem „T“ aufgetragen. Die beiden Lösungen werden unmittelbar nacheinander aufgetragen.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 17 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

Detektion:

Die DC-Platte wird sofort nach dem Auftragen der beiden Lösungen für 10 min in die Iodkammer gelegt, wodurch die TBA-Flecke sichtbar werden. Der Boden der Iodkammer muss um die Ablage für die DC-Platte herum vollständig mit ca. 5 g doppelt sublimiertem Iod bedeckt sein.

Auswertung:

Ist der Fleck der Probelösung deutlich schwächer als der Fleck der Standardlösung gefärbt, so wird als Konzentration „< 120 mg/l“ angegeben.

Ist der Fleck der Untersuchungslösung gleich stark oder stärker als der Fleck der Standardlösung gefärbt, so wird als Konzentration „≥ 120 mg/l“ angegeben, was höher als der erlaubte Grenzwert ist.

Die DC-Platte wird in Parafilm oder Folie eingeschlagen und farbig kopiert.

5.6 Sterilität

5.6.1 Spezifikation

Steril nach Ph.Eur. 2.6.1.

5.6.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt gemäß SOP A6002-AA „Prüfung auf Sterilität“.

Die Injektionslösung kann vor Abschluss der Prüfung zur Anwendung freigegeben werden.

5.7 Bakterien-Endotoxine

5.7.1 Spezifikation

Bakterien-Endotoxine < 3 I.E./ml.

5.7.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt nach SOP G3800-AA „Endotoxin-Bestimmungsgerät (LAL)“ und wird mit einer 1:10 verdünnten Probe durchgeführt.

5.8 Radionuklidreinheit

5.8.1 Prüfung auf kurzlebige Radionuklidverunreinigungen (Gammaspektrometrie)

5.8.1.1 Spezifikation

Mindestens 99,9% der Gesamtradioaktivität entsprechen Fluor-18.

5.8.1.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt nach SOP G3200-AA „Gammaspektrometer“

Dabei muss gelten:

- Kein Peak außer dem Hauptpeak bei 511 ± 1 keV und den gerätebedingten Systempeaks (zwischen 50 und 100 keV) ist größer als die Nachweisgrenze, d.h. unbekannte Peaks $\leq$ NG.
- Das aufgenommene Spektrum entspricht dem Musterspektrum in Abb.7.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 18 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü	ersetzt Version: 1.0
	Spezifikation / Prüfanweisung	gültig ab: 16.04.2018

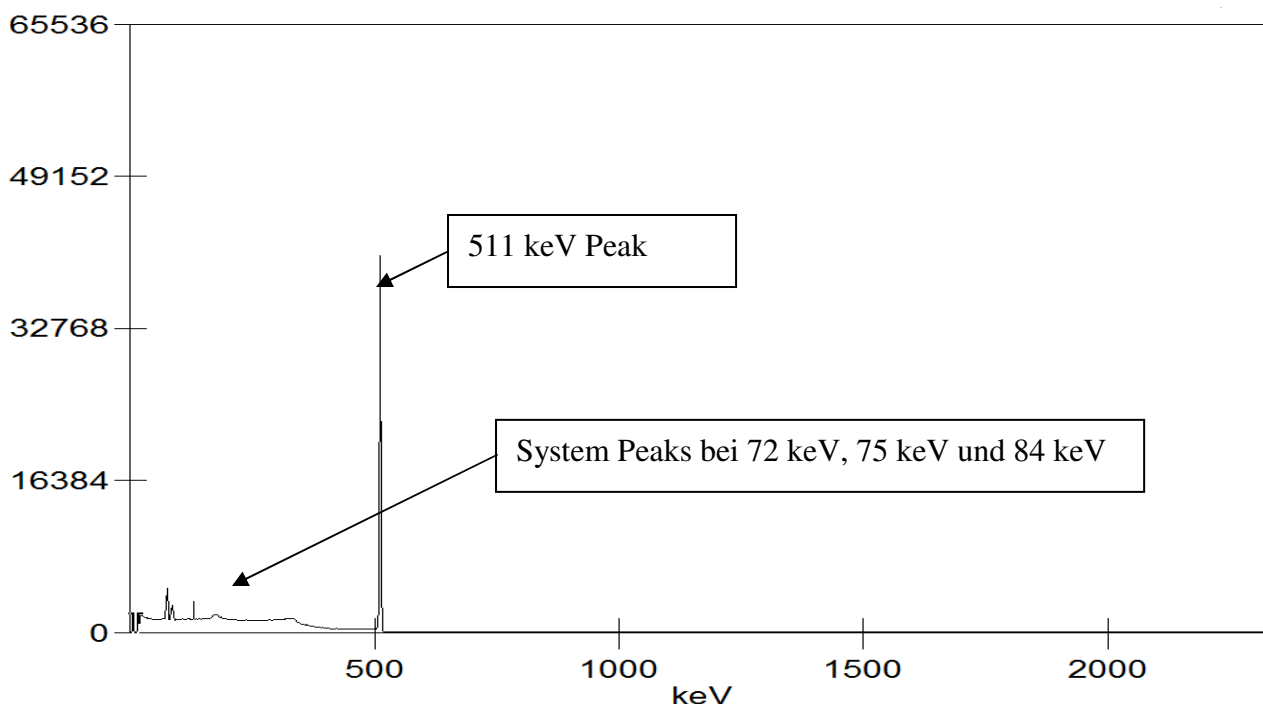


Abb. 7: Musterspektrum einer Fluor-18-Probelösung für die Prüfung auf kurzlebige Verunreinigungen

Der Ausdruck der Messung wird mit „Prüfung auf kurzlebige Verunreinigungen bestanden“ beschriftet.

5.8.2 Prüfung auf langlebige Radionuklidverunreinigungen (Gammaspektrometrie)

5.8.2.1 Spezifikation

Mindestens 99,9 % der Gesamtradioaktivität entsprechen Fluor-18.

5.8.2.2 Prüfanweisung

Die Prüfung wird mit dem abgeklungenen Steril- oder Rückstellmuster durchgeführt und erfolgt nach SOP G3200-AA „Gammaspektrometer“.

Dabei muss gelten:

- Der K- 40 Peak ist $\geq$ NG. Gerätebedingte Systempeaks und unbekannte Peaks sind $\leq$ 2000 cts.
- Das aufgenommene Spektrum der Probe entspricht dem Musterspektrum (Abb. 8 bzw. 9).

Damit ist gewährleistet, dass die Radionuklidreinheit zum Kalibrierzeitpunkt $\geq$ 99,9 % Fluor-18 bezogen auf langlebige Verunreinigungen war.

Bemerkung:

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen zwei mögliche Spektren, die beide der Spezifikation entsprechen. D.h. die zusätzlichen Peaks in Abb. 8 können, müssen aber nicht, vorhanden sein. Das Spektrum hängt von der Art des Targets, von der Strahldauer und von verschiedenen anderen Faktoren ab.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 19 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü	ersetzt Version: 1.0
	Spezifikation / Prüfanweisung	gültig ab: 16.04.2018

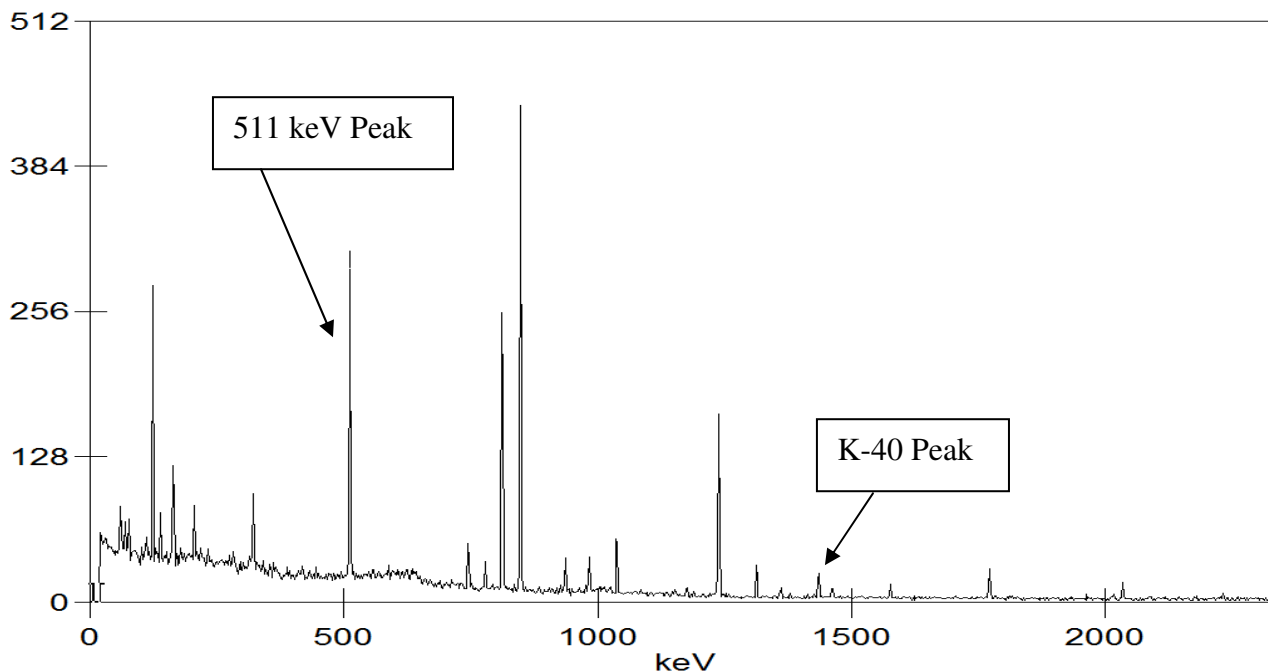


Abb.8: Musterspektrum einer Fluor-18-Probelösung für die Prüfung auf langlebige Verunreinigungen.

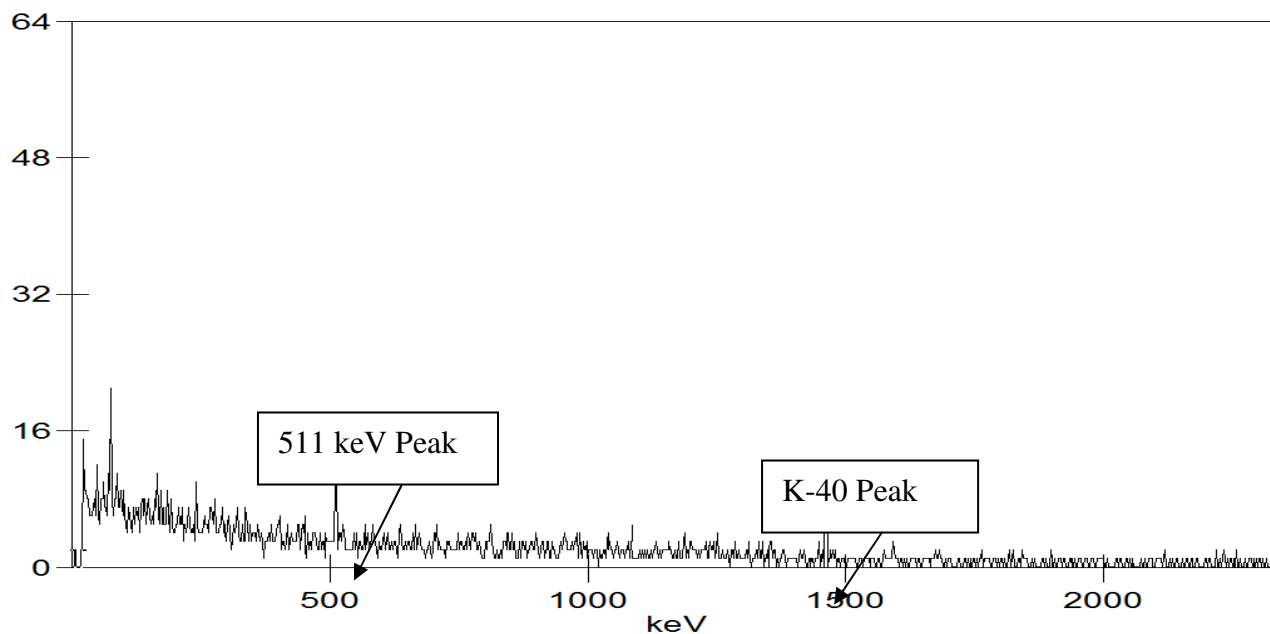


Abb.9: Musterspektrum einer Fluor-18-Probelösung für die Prüfung auf langlebige Verunreinigungen.

Der Ausdruck der Messung wird mit „Prüfung auf langlebige Verunreinigungen bestanden“ beschriftet.

Die Injektionslösung kann vor Abschluss der Prüfung auf langlebige Radionuklidverunreinigungen zur Anwendung freigegeben werden.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 20 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.9 Radiochemische Reinheit

5.9.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

5.9.1.1 Spezifikation

[¹⁸ F]FPSMA-1007	≥ 90 %
[¹⁸ F]Fluorid und sonstige Verunreinigungen	≤ 10 %

5.9.1.2 Prüfanweisung

Geräte:

Phosphorimager	G3102 oder äquivalent
Entwicklungskammer DC	
Eppendorfpipette	G2600

Materialien:

DC-Platte Silica Gel 60 RP-18	MN 511
DC-Eluent QC [¹⁸ F]FPSMA-1007-MX	MN 712
	(WfI, MN 101 / Acetonitril (R, HPLC), MN 154 50/50)

Als Probelösung wird die unverdünnte [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung verwendet.

Durchführung:

Auftragevolumen:	ca. 0,5 µl
Laufstrecke:	ca. 4,5 cm (entspricht ca. 15 min.)
Trocknen (vor Start):	Die Platte wird direkt nach Auftragen ohne Trocknung in die Entwicklungskammer gestellt

Detektion und Auswertung:

Die Auswertung erfolgt nach SOP G3102-AA „Phosphor-Imager „Cyclone“ oder der entsprechenden Arbeitsanweisung für das verwendete Gerät. Beschriftung des Ausdrucks gemäß Musterauswertung (s. Abb. 10). Unbekannte Flecke werden als UD1 – UDn bezeichnet.

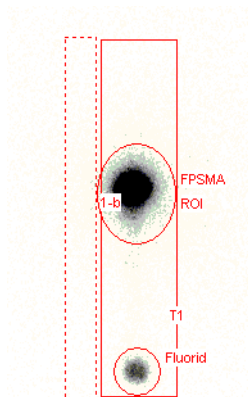


Abb. 10: Musterauswertung [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung.

R _f -Werte:	[¹⁸ F]Fluorid:	ca. 0,0
	[¹⁸ F]FPSMA-1007:	ca. 0,4 – 0,7

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 21 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.9.2 HPLC-Analytik

5.9.2.1 Spezifikation

Das Radiochromatogramm der Probelösung entspricht den Musterchromatogrammen (Abb. 11 und 12)

Peakflächen im Radiochromatogramm:

[¹⁸ F]FPSMA-1007	≥ 90 %
Summe radiochemische Verunreinigungen	≤ 10 %

5.9.2.2 Prüfanweisung

Zu Methode und Durchführung siehe Kapitel 5.5.1.2.

Auswertung der Analytik:

- Die Peakhöhe des Peaks von [¹⁸F]FPSMA-1007 im Radiochromatogramm der Probelösung muss innerhalb des Arbeitsbereichs liegen, sonst darf das Radiochromatogramm nicht ausgewertet werden. Dieser Bereich stellt sicher, dass im linearen Bereich des Radiodetektors gemessen wird und ein 2 %iger radioaktiver Verunreinigungspeak mindestens an der Bestimmungsgrenze liegt. Liegt die Peakhöhe des [¹⁸F]FPSMA-1007-Peaks außerhalb des zulässigen Bereichs, wird die Probelösung erneut vermessen (in Ausnahmefällen vorher verdünnen, eine größere Probenschleife verwenden oder das Injektionsvolumen erhöhen), bis die Peakhöhe im geforderten Bereich liegt.
- Die Werte des Arbeitsbereiches, der Nachweisgrenze und der Bestimmungsgrenze werden auf dem Prüfprotokoll notiert.
- Es werden alle Peaks integriert, die ≥ NG sind.
- Das Radiochromatogramm der Probelösung wird als ganzes Chromatogramm und vergrößert ausgedruckt und mit den Musterchromatogrammen in Abb. 11 und 12 visuell auf Übereinstimmung verglichen. Der [¹⁸F]FPSMA-1007-Peak wird beschriftet. Alle unbekannten Peaks ≥ NG werden mit UHR1 bis UHRn beschriftet.
- Die durch die Integration erhaltenen Peakflächenanteile von [¹⁸F]FPSMA-1007 und den unbekannten Peaks werden vom Ausdruck abgelesen und ins Prüfprotokoll übertragen. Der Gehalt von Peaks unterhalb der Bestimmungsgrenze wird mit „< BG“ angegeben, der von Peaks unterhalb der Nachweisgrenze mit „< NG“.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1		Seite 22 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung		ersetzt Version: 1.0
			gültig ab: 16.04.2018

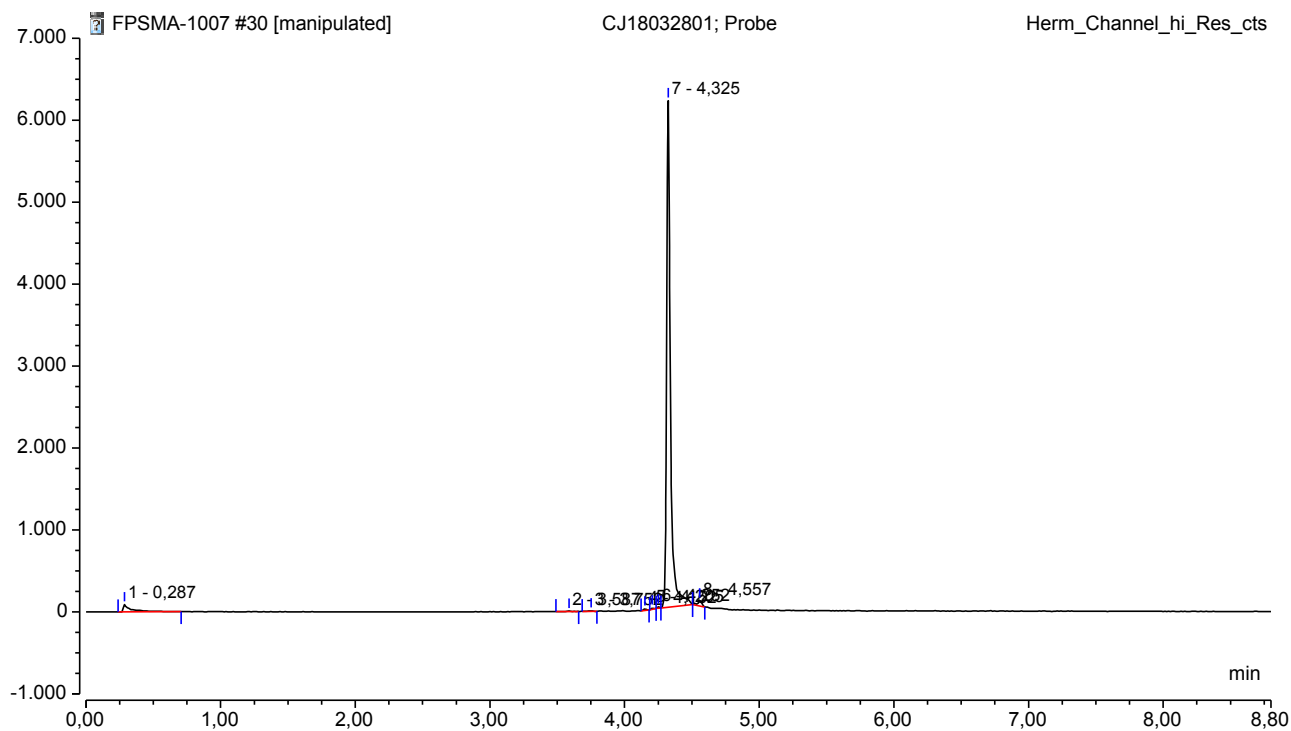


Abb. 11: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung, HPLC-Analytik (Radiochromatogramm)

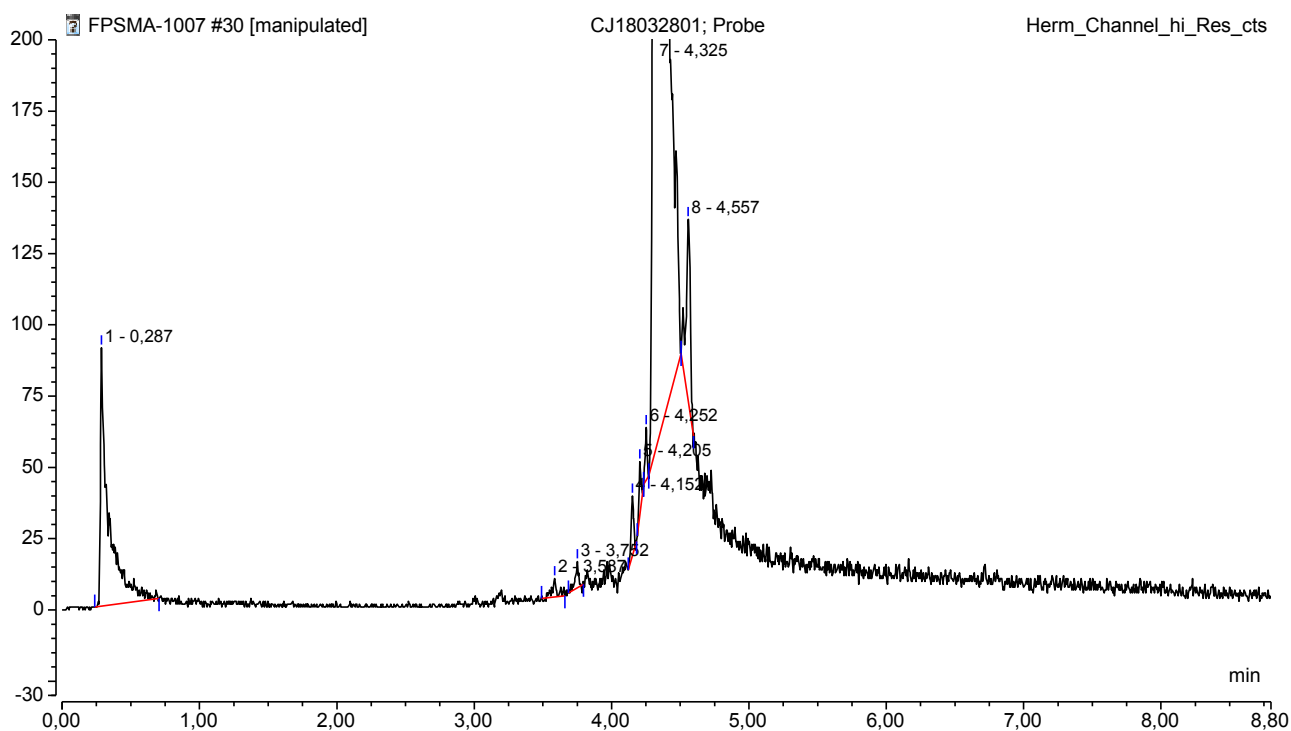


Abb. 12: Musterchromatogramm von [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Injektionslösung, HPLC-Analytik (Radiochromatogramm; Ausschnittsvergrößerung)

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 23 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

5.10 Bubble-Point-Test

5.10.1 Spezifikation

Gasdurchbruchsdruck des Sterilfilters $\geq 3,0$ bar

5.10.2 Prüfanweisung

Die Prüfung erfolgt nach SOP G3900-AA „Bubble-Point-Prüfsystem“.

Die Prüfung kann mit den Bubble-Point-Prüfsystemen im Isolator und außerhalb des Isolators durchgeführt werden. Wird die Prüfung im Isolator durchgeführt, wird das Ergebnis im Herstellungsprotokoll dokumentiert. Bei der Qualitätskontrolle wird überprüft, ob die gefundenen Werte der Spezifikation entsprechen.

5.11 Bestimmung von Radioaktivität, Volumen, Aktivitätskonzentration

5.11.1 Spezifikation

Produktgefäß nach Sterilfiltration:

Aktivität bei Syntheseende:	zur Information
Volumen:	19 ± 2 ml
Aktivitätskonzentration zum Kalibrierzeitpunkt:	≤ 2500 MBq/ml

Produktgefäß nach Probenahme:

Aktivität zum Kalibrierzeitpunkt:	zur Information
Volumen:	≤ 12 ml

5.11.2 Prüfanweisung

Durchführung erfolgt nach SOP G2800-AA „Aktivimeter“.

Die Prüfungen werden während der Abfüllung durchgeführt und aus diesem Grund im Herstellungsprotokoll dokumentiert. Bei der Qualitätskontrolle wird überprüft, ob die gefundenen Werte der Spezifikation entsprechen.

6 Dokumentation

Das Prüfprotokoll P00CJ-PP wird zusammen mit dem Herstellungsprotokoll P00CJ-HP, und dem Ausdruck des Excel-Sheets P00CJ-SP-A1, sowie allen sonstigen prüfungsrelevanten Dokumenten im Ordner für [¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü-Produktionen abgelegt.

 Radiopharmazie	SOP P00CJ-SP V 1.1	Seite 24 von 24
	[¹⁸F]FPSMA-1007-MX-Tü Spezifikation / Prüfanweisung	ersetzt Version: 1.0
		gültig ab: 16.04.2018

7 Verweis auf Dokumente

Herstellungsanweisung: P00CJ-HA

SOP A4003-AA	„Vorgehen bei OOS-Ergebnissen, Arbeitsanweisung“
SOP Q1001-AA	„Prüfung auf Aussehen, Arbeitsanweisung“
SOP A5001-AA	„Rückstellmuster und Referenzproben, Arbeitsanweisung“
SOP G8200-AA	„Isolatoren G8200, Arbeitsanweisung“
SOP G2800-AA	„Aktivimeter, Arbeitsanweisung“
SOP G3700-AA	„pH-Meter, Arbeitsanweisung“
SOP A6002-AA	„Prüfung auf Sterilität, Arbeitsanweisung“
SOP G3800-AA	„Endotoxin-Bestimmungsgerät (LAL), Arbeitsanweisung“
SOP G3200-AA	„Gammaskpektrometrie, Arbeitsanweisung“.
SOP G3900-AA	„Bubble-Point-Test, Arbeitsanweisung“.
SOP Q3001-AA	„Prüfung auf Gehalt und Rückstände von Lösungsmitteln, Arbeitsanweisung“.

8 Inkrafttreten, Überwachung, Aktualisierung, Archivierung

Es gelten die Bestimmungen der SOP A4001-AA "Erstellung, Verwaltung und Verwendung von SOPs". Die Archivierung ist in der SOP A4002-AA "Datenarchivierung" geregelt.

9 Schulung

Eine Schulung für die Änderungen gegenüber der Vorversion dieser SOP ist nicht erforderlich.

10 Änderungsindex

Version	Änderung	gültig ab
1.0	Neufassung	20.03.2018 Nur gültig für Validierung SU 197.
1.1	• Musterchromatogramme eingefügt. • Ergebnisse der Validierung eingefügt. • Haltbarkeit auf 8 Stunden festgelegt. • Formale Überarbeitung für Herstellung nach § 13, 2b. • Spezifikation für Aktivitätskonzentration zum Kalibrierzeitpunkt und Volumen der Einzelgefäße festgelegt. • Grenzwert für die chemische Verunreinigung FPSMA-1007 (HPLC-Analytik) an die neue Spezifikation für das Volumen der Einzelgefäße angepasst.	16.04.2018