



# RADIOLÄÄKKEIDEN VALMISTUSTILAT

Eeva-Liisa Kämäräinen

# VAATIMUKSET RADIOFARMASIAN LABORATORIOLLE

- erityisvaatimukset laboratoriolle
- toimintaa ohjaa säteilylaki ja lääkelaki
- steriilin valmistamisen ja säteilyturvallisuuden takaavat olosuhteet:
  - | radioaktiivisten aineiden käsittelyssä
  - | radiofarmaseuttisten yhdisteiden valmistamisessa
  - | varastoinnissa

# VIRANOMAISMÄÄRÄYKSET LÄÄKEVALMISTUKSESSA

- **Kansallinen lainsäädäntö**
  - | Lääkelaki (395/1987)
- **Lääkelaitoksen määräykset**
  - | Apteekkien lääkevalmistus 5/2001
  - | Apteekkien lääkevalmistus (Määräyksen muuttaminen) 4/2002
  - | Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta 5/2002
  - | Lääkkeiden hyvät tuotantotavat 12/2002
- **EU:n direktiivi**
  - | GMP-ohje (EC-guidelines, Annex 1)
- **PIC/S** (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme)
  - | GMP-standardien ja laatusysteemien harmonisoiminen ja yhteistyö osallistujamaiden välillä
- **EANM-guidelines** (European Association of Nuclear Medicine)

# VIRANOMAISMÄÄRÄYKSET SÄTEILYTURVALLISUUTTA KOSKIEN :

- Säteilylaki (592/1991)
- Säteilyasetus (1512/1991)
- STUK-ohjeet
  - | **St-ohje 1.6** Säteilysuojelutoimet työpaikalla
  - | **St-ohje 6.1** Radionuklidilaboratorioiden säteilyturvallisuusvaatimukset
  - | **St-ohje 6.2** Radioaktiiviset jätteet ja päästöt
  - | **St-ohje 6.3** Säteilyn käyttö isotooppilääketieteessä

# RADIOLÄÄKKEIDEN VALMISTAMINEN

- Radiolääkkeet ovat erityisryhmä lääkkeitä; vain murto-osa valmiina käyttöön
- Jako valmistustavan mukaan neljään eri ryhmään:
  1. Käyttövalmiin radiolääkkeen jakaminen potilasannoksiin
  2. Radiolääkkeen valmistaminen käyttämällä generaattorieluaattia ja kaupallista kittiä
  3. Keskitetty valmistuslaboratorio
  4. Potilaan solujen leimaaminen

# GRP (GOOD RADIOPHARMACY PRACTISE)

- radiolääkkeiden hyvät tuotantotavat
- GMP sovellettuna radiofarmasiaan
- määräyksiä ja ohjeita joitten mukaan työskennellään
- päämääränä steriili potilaalle annettava radiolääke

# STERIILIIEN RADIOLÄÄKKEIDEN VALMISTUSTILAT

## Aseptinen työskentely

- GMP:n mukaiset puhdistiluokituksukset (A, B, C)
- perustana tehokas ilmansuodatus (HEPA)
- paine-erot (**ylipaine ulkopuoliseen**)
- puhdistilojen olosuhdevalvonta
  - | lämpötila, kosteus, paine-erot
  - | partikkelimittaukset
  - | mikrobitason valvonta
  - | dokumentointi

# Hiukkasmittaukset eri luokissa GMP:n ohjeistuksen mukaan

<b>SUURIN SALLITTU HIUKKASMÄÄRÄ/m<sup>3</sup></b>				
<b>Luokka</b>	<b>levossa</b>		<b>valmistuksen/toiminnan aikana</b>	
	<b>0.5µm</b>	<b>5µm</b>	<b>0.5µm</b>	<b>5µm</b>
<b>A</b>	<b>3500</b>	<b>1(e)</b>	<b>3500</b>	<b>1 (e)</b>
<b>B</b>	<b>3500</b>	<b>1(e)</b>	<b>350 000</b>	<b>2000</b>
<b>C</b>	<b>350 000</b>	<b>2000</b>	<b>3 500 000</b>	<b>20 000</b>
<b>D</b>	<b>3 500 000</b>	<b>20 000</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

# Mikrobiologinen valvonta eri luokissa EU:n GMP-ohjeistuksen mukaan

Luokka	ILMANÄY- TE cfu/m <sup>3</sup>	LASKEUMA- MALJAT (halk. 90 mm) cfu/4 tuntia	PINTANÄYT- TEET (halk. 50mm) cfu/malja	SORMINÄYT- TEET cfu/käsine
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

# PUHTAUSLUOKKIEN VERTAILU ERI STANDARDEISSA

<b>GMP (PIC/S; EC)</b>	<b>United States (209B)</b>	<b>ISO 14644-1</b>
A	Luokka 100	ISO 5
B	Luokka 100	ISO 5
C	Luokka 10 000	ISO 7
D	Luokka 100 000	ISO 8

# SÄTEILYTURVALLISUUSVAATIMUKSET

- tilan luokittelu C, B ja A-luokkaan
- määräytyy radionuklidin vaarallisuusluokan, aktiivisuuden ja työn laadun mukaan
- radiofarmasian laboratorio yleensä B-luokan laboratorio
- laboratoriolle asetettu tietyt vaatimukset
- paine-erot (**alipaine ulkopuoliseen**)

# Laitteet radiofarmasian laboratoriossa

## Laiteluettelo

- | LIV-kaapit
- | aktiivisuusmittarit
- | kalibrointilähteet
- | muut mittalaitteet

## Laitteiden käyttöohjeet

- | käyttö, huolto, kalibrointi

## Dokumentointi

- | laitepäiväkirjat

# TILOJEN SIIVOUS

- henkilökunnan perehdytys
- siivousmenetelmät ja työtavat
- siivouksen monitorointi
- siivouksen dokumentointi

# Steriilin radiolääkkeen valmistaminen 1/4

- radiolääkevalmistus on etupäässä käyttökuntoon saattamista
  - | kittileimauksia
  - | injisoitavan annoksen ruiskuun vetämistä
  - | avoimia tuotteita ei käsitellä
  - | lisäykset perforoiden kumitulpan läpi

# Steriilin radiolääkkeen valmistaminen 2/4

- pyrittävä työskentelyyn lyijysuojatussa laminaari virtauskaapissa eli LIV-kaapissa (A-luokan tila)
- $^{99m}\text{Tc}$ -generaattorin ja aktiivisuusmittarin integrointi kaappiin
- ympärillä B-luokan tila (GMP:n vaatimus)
- ympärillä vähintään C-luokan tila (GRP:n suositus; EANM guidelines 2005)

# Steriilin radiolääkkeen valmistaminen 3/4

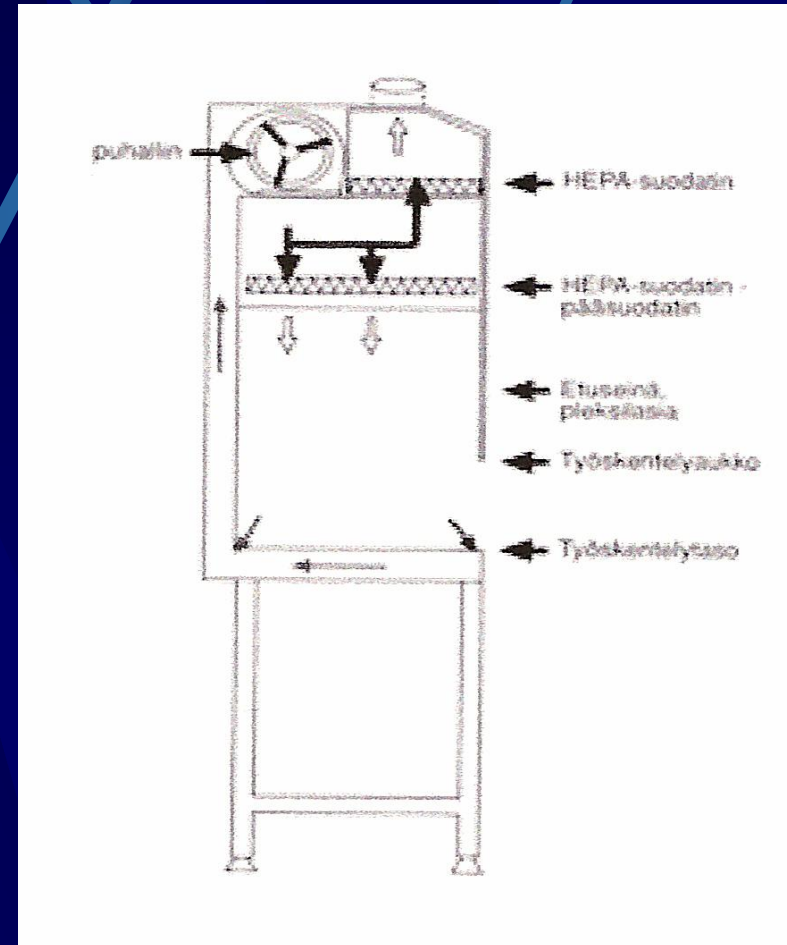
- täytettävä vaatimukset säteilyturvallisuuden (**alipaine ulkopuoliseen**) ja aseptisen (**ylipaine ulkopuoliseen**) työskentelyn suhteen
- paine-erot porrastetulla sulkutilajärjestelmällä
- työskentelytilojen asianmukainen järjestely
- liiallisen muun toiminnan välttäminen
- ympäristön pitäminen puhtaana

# Steriilin radiolääkkeen valmistaminen 4/4

- **sterilisyys pitkälti varmistetaan**
  - | kertakäyttöruiskujen ja neulojen käyttö
  - | kumitulppien pyyhkiminen denaturoidulla 80% alkoholilla
- **henkilökohtainen asenne aseptiseen työskentelyyn ja säteilyturvallisuuuteen**
- **jatkuva henkilökunnan koulutus**

# LIV-kaapissa työskentely

- | kaapin toimintaperiaate
- | aseptinen tekniikka
- | säteilyturvallisuusnäkökohdat
- | rauhallinen toiminta
- | työn suunnittelu
- | jätteiden ja kontaminaation poistaminen
- | dokumentointi



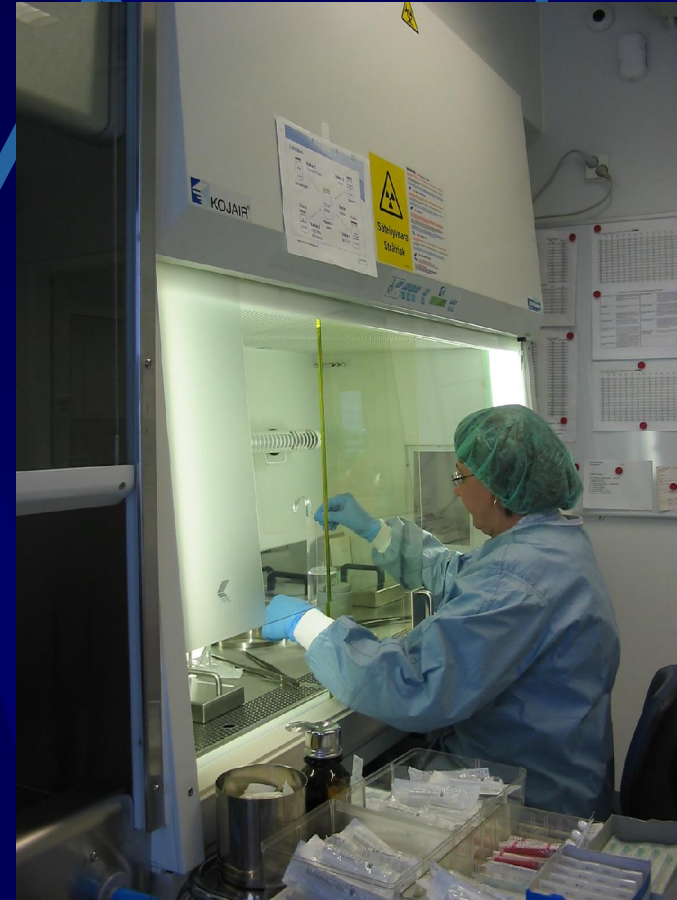
# Radiofarmasiakaappi



# Radiofarmasian laboratorio



# Radiofarmasian laboratorio sulkuineen



# Aseptisen valmistuksen erityispiirteitä

- henkilökohtainen hygienia ja terveydentila
- käsihygienia
- pukeutuminen eri puhtausluokissa
- aseptisen menetelmän testaus

# Soluleimaukset

1/2

- vaativin radiolääkkeen valmistustavoista
- tehtävä aina LIV-kaapissa
- kaapin käsittely ennen ja jälkeen leimauksen
- kaikki työskentely mahdollisimman tiukasti aseptiikkaa noudattaen
- samanaikaisesti tehtäviä useamman potilaan soluleimauksia tulisi välttää

# Soluleimaukset

2/2

- erillinen huone
- soluleimauksille oma kaappi, jossa ei muuta toimintaa (ympärillä mielellään B-luokan tila)
- sulkutila
- porrastettu paine-ero
- pukeutuminen

# Soluleimaus/Puhdastila



# YHTEENVETONA

- Aseptisten tilojen esiintyvyys vieläkin kirjavaa EU:n alueella (vaatimaton käytäntö monin paikoin versus GMP)
- Kansalliset ja kansainväliset vaatimukset ja ohjeistukset radiolääkkeiden valmistukselle kiristyvät viranomaisten taholta (mm. EC ja EANM)
- Yhteistä linjaa haetaan EU:n alueella
- LIV-kaapit (Radiofarmasiakaapit) ovat yleistyneet Suomen sairaaloissa