



佛教慈濟醫療財團法人

花蓮慈濟醫院

Hualien Tzu Chi Hospital,

Buddhist Tzu Chi Medical Foundation

放射性藥品的製造與品管

花蓮慈濟醫院 核醫製藥科 高志浩

放射性藥品
RADIOPHARMACEUTICALS

核子醫學
NUCLEAR MEDICINE

NUCLEAR MEDICINE

The use of radioactive materials for the diagnosis and treatment of patients and the study of human disease.

A medical specialty that is based on the examination of the regional chemistry of the living human body.

The examinations are mostly carried out via imaging procedures.

RADIOACTIVE MATERIALS – RADIOPHARMACEUTICALS

- All radiolabeled compounds or substances used for the purpose of diagnosis or therapy have been defined as radioactive drugs or radiopharmaceuticals.

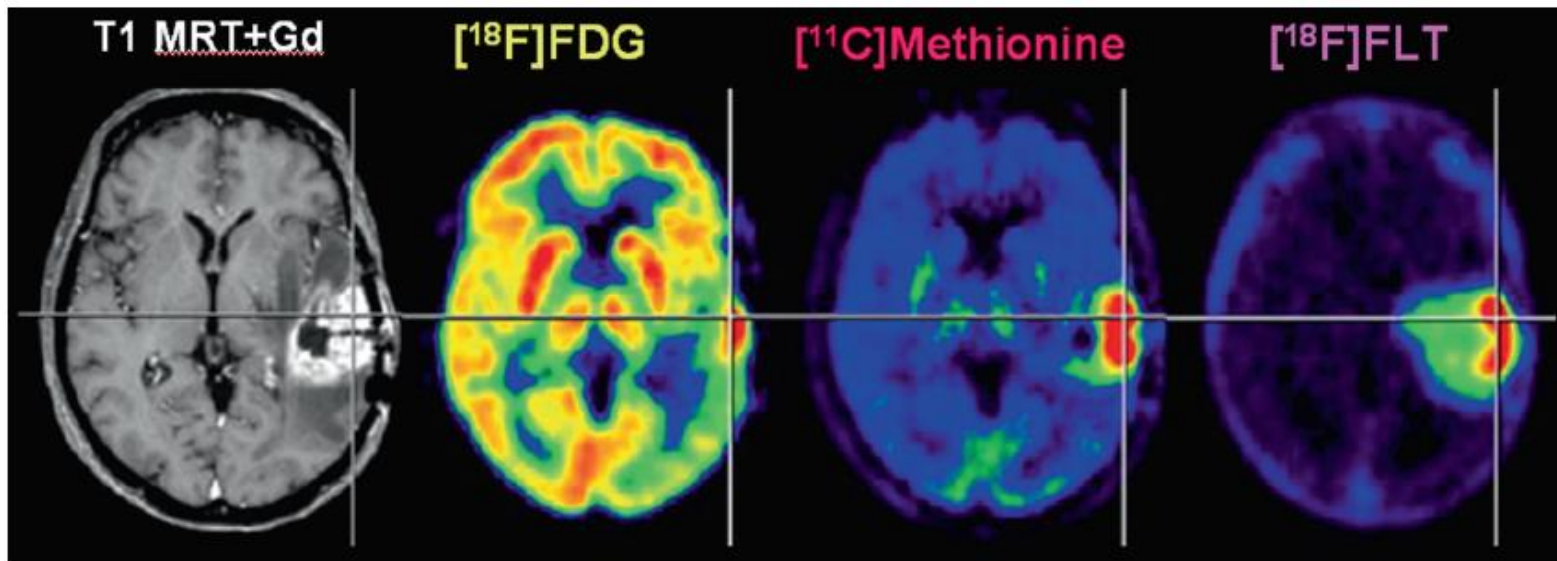
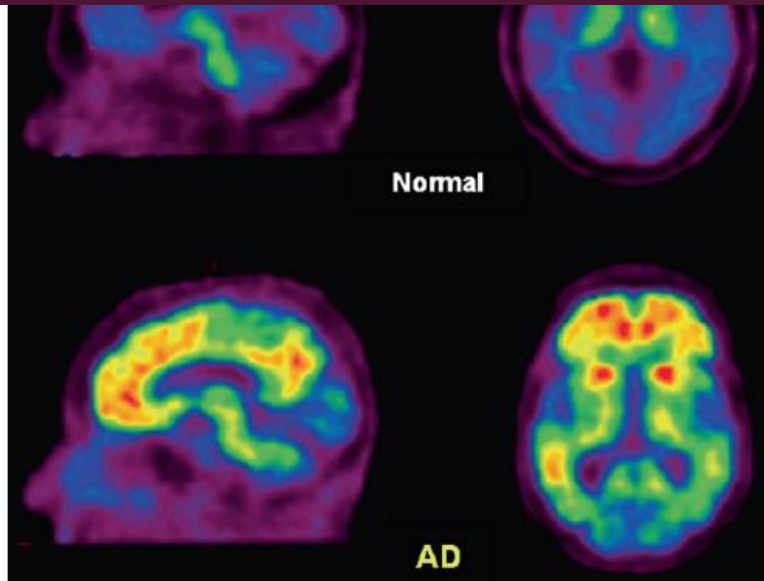
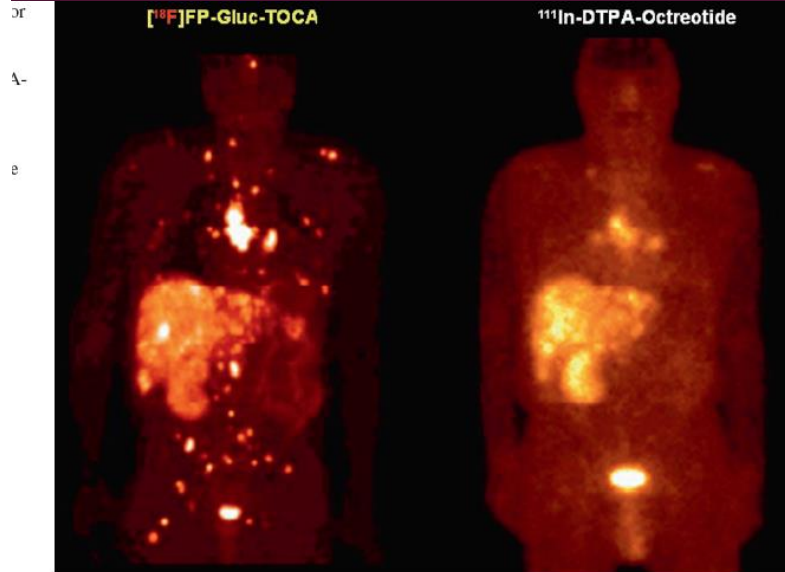


Fig. 1.5. Relative distribution of PET tracers in a normal brain. FDG PET shows glucose metabolism

REGIONAL CHEMISTRY OF THE LIVING HUMAN BODY



IMAGING PROCEDURES – POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

正子斷層攝影

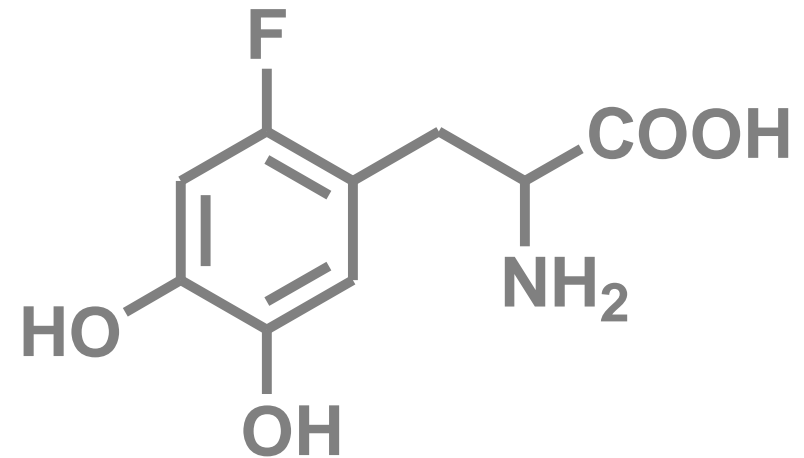


正子放射性藥品的製造與品管
範例：

FDOPA

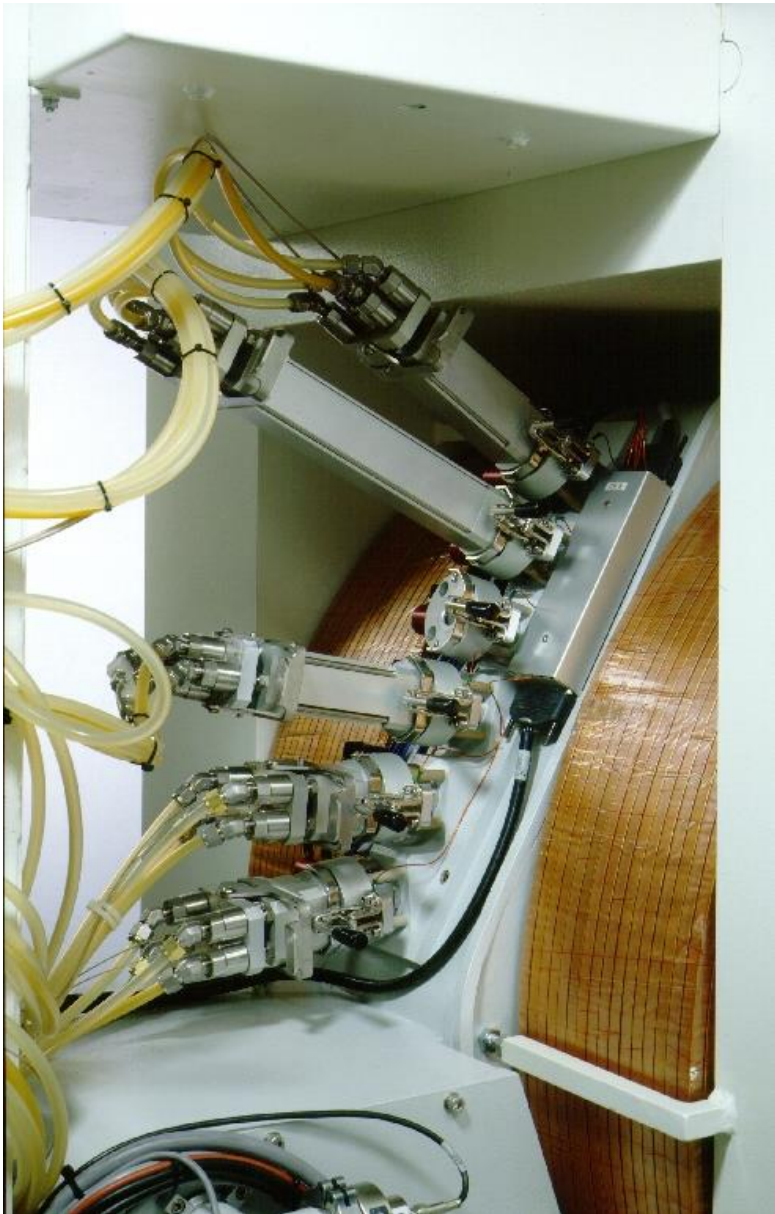
FDOPA AS A RADIOPHARMACEUTICAL FOR PET IMAGING

- 6-[¹⁸F]Fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine
- 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA
- [¹⁸F]Fluorodopa
- [¹⁸F]FDOPA
- Fluorodopa F18 Injection
- FDOPA



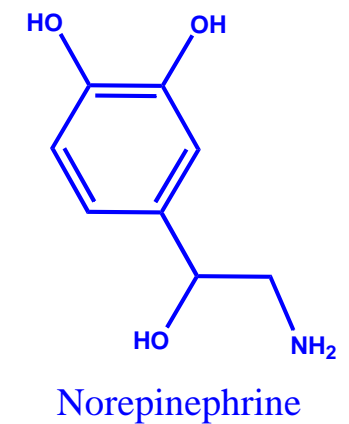
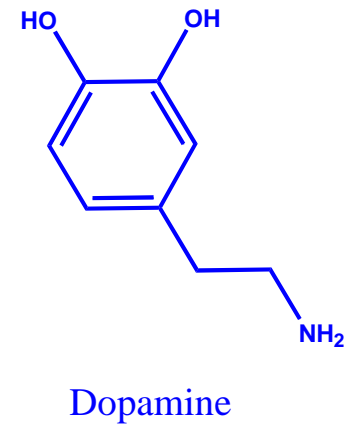
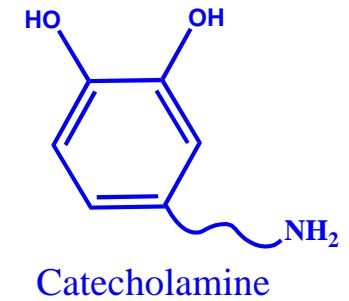
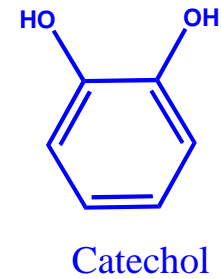
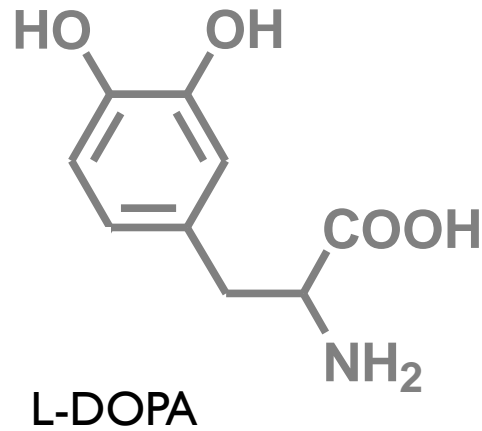
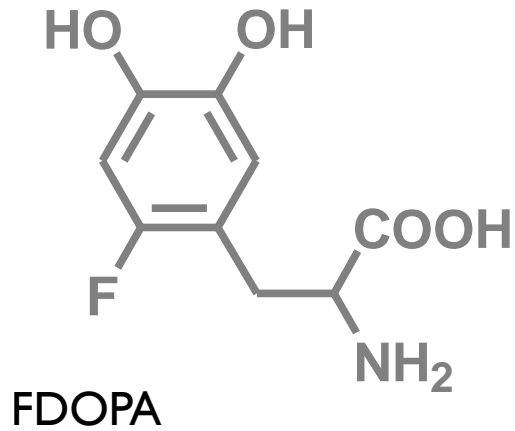
FLUORINE-18 (^{18}F) RADIOACTIVE PORTION OF FDOPA

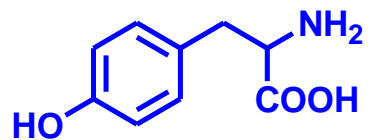
- Nuclear characteristics of fluorine-18
 - Radioisotope of fluorine
 - Decay mode: by positron decay, hence is able to perform as a PET radiopharmaceutical
 - Half-life: 109 minutes, hence needs to be produced on the day of use
 - Production method: by nuclear reaction inside a cyclotron



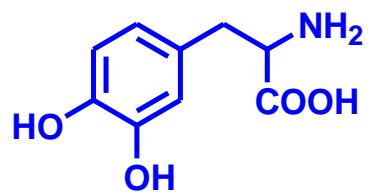
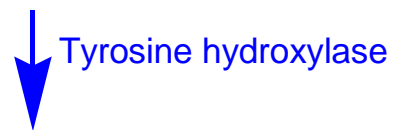
FDOPA-PET IMAGING TECHNOLOGY: Visualization of Catecholamine-Producing Tissues

- Brain dopaminergic system
- Neuroendocrine tumors

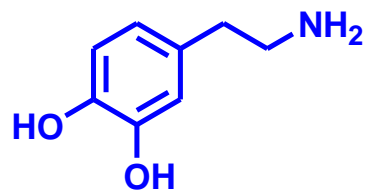




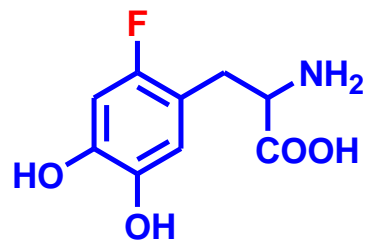
Tyrosine



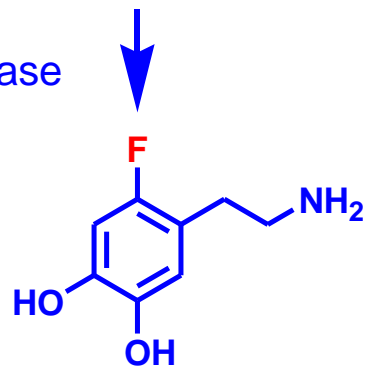
L-DOPA



Dopamine

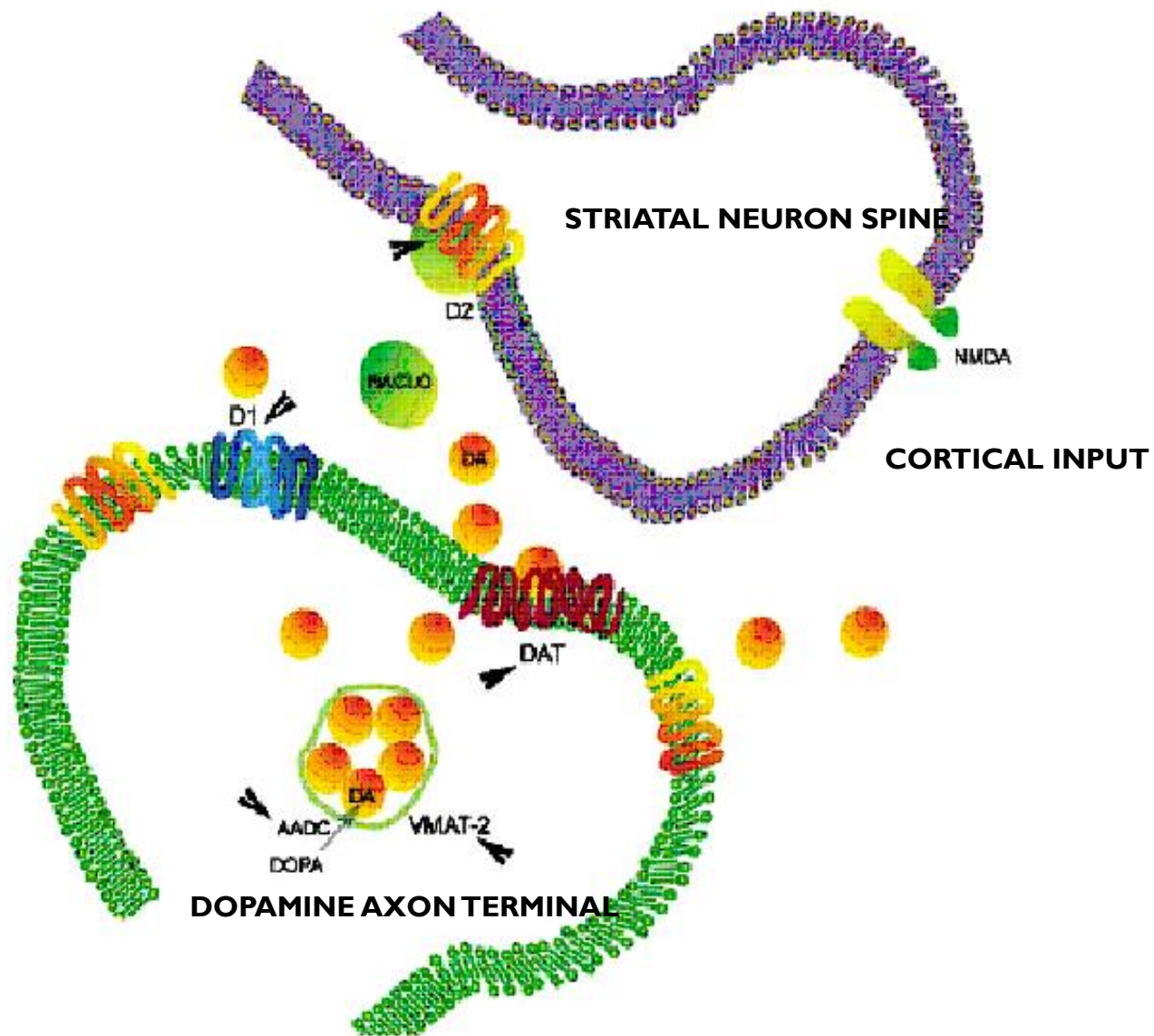


FDOPA



L-DOPA & FDOPA

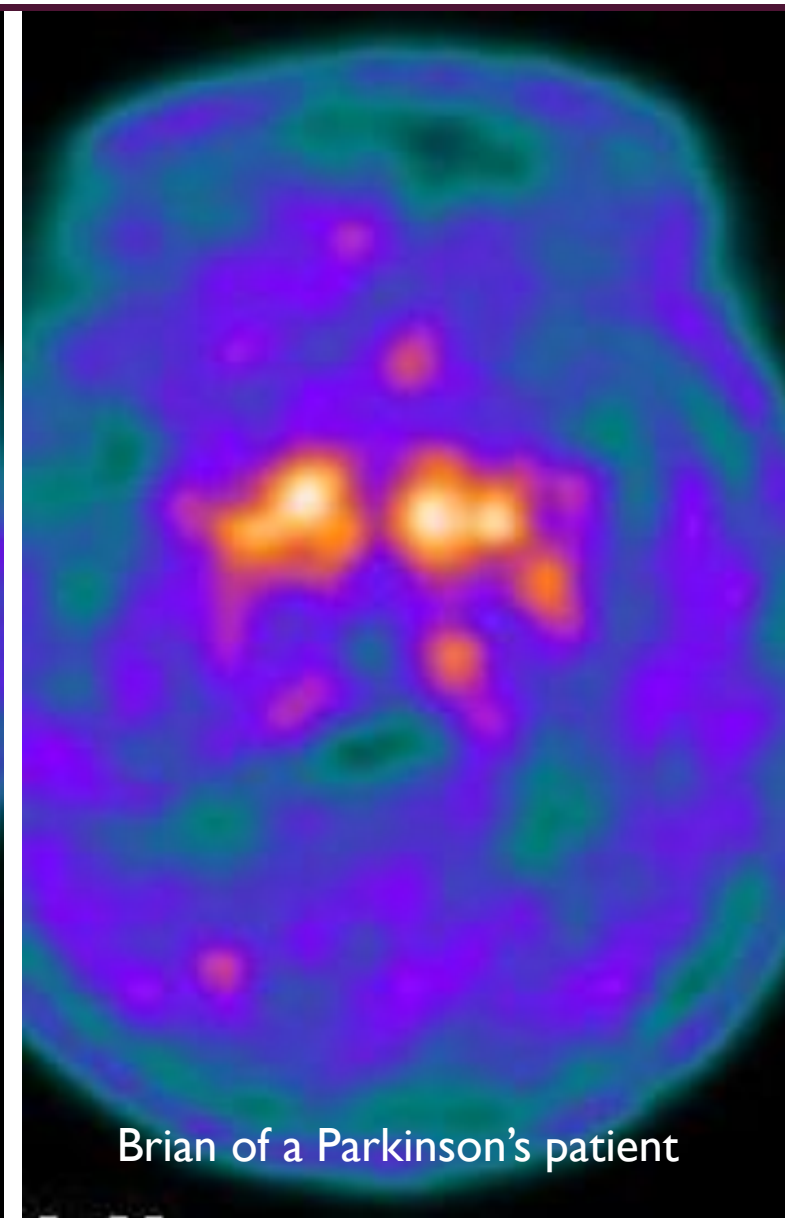
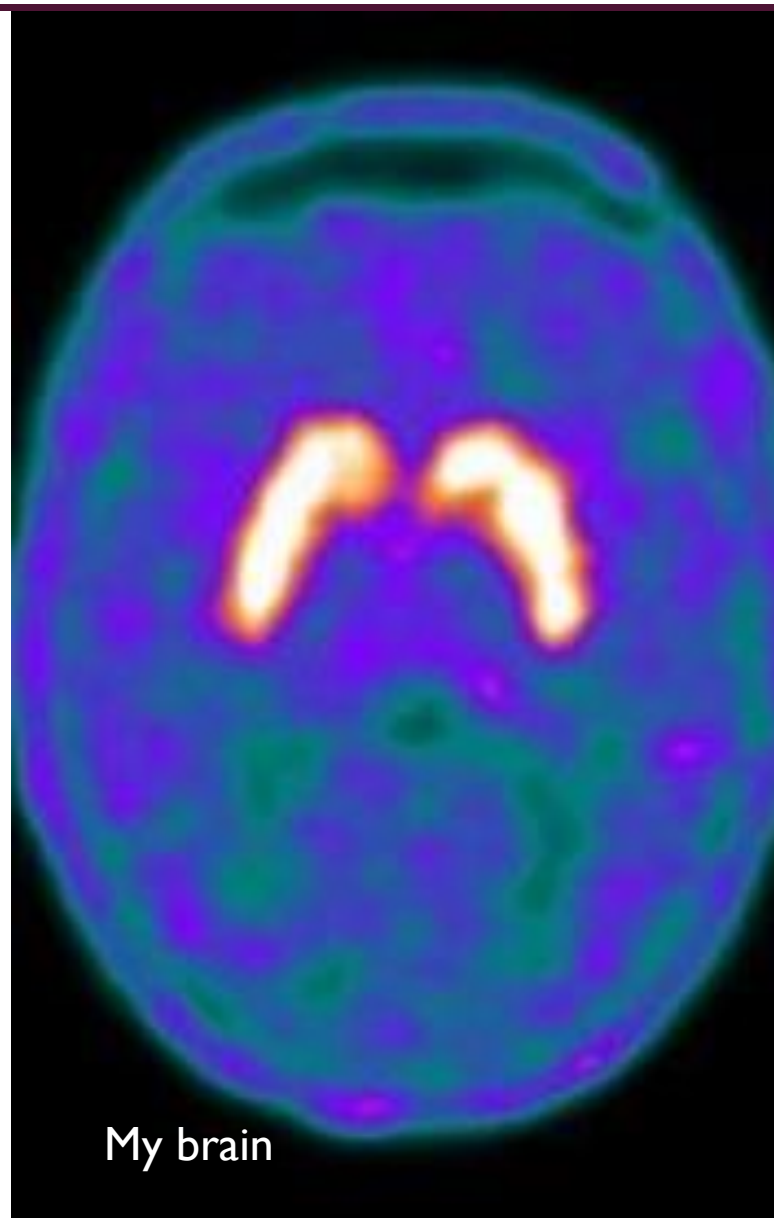
DOPAMINE NIGRASTRIATAL SYNAPSE

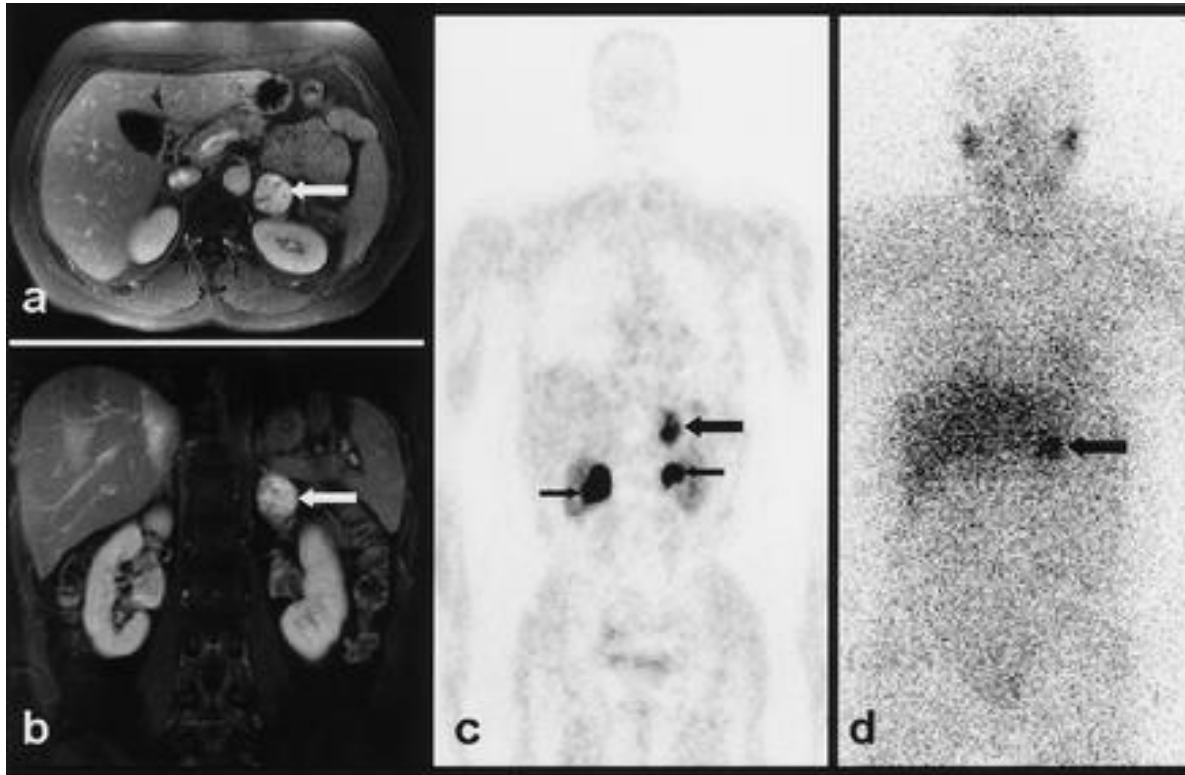


Tracer	Target	Evaluation
F-DOPA	AADC/vesicles	Decarboxylation and storage of dopamine
F- <i>meta</i> -tyrosine (non-catechol DOPA analogs)	AADC	Decarboxylation
CFT (and other tropane analogs), nomifensine, methylfenidate	DA transporter	Synaptic re-uptake sites
Tetrabenazine	VMAT-2 (vesicles)	Pre-synaptic terminals
Raclopride, methyl-spiperone (D2 antagonists)	D2 receptor	Dopamine receptors
SCH 23390 (D1 antagonist)	D1 receptor	Dopamine receptors

Using PET Technology, scientists have thoroughly studied dopamine neuro-transmission system

FDOPA-PET
IMAGES OF BRAIN
STRIATAL
DOPAMINE
NEURONS





MRI

FDOPA

MIBG

FDOPA, sensitivity 100%, specificity 100%

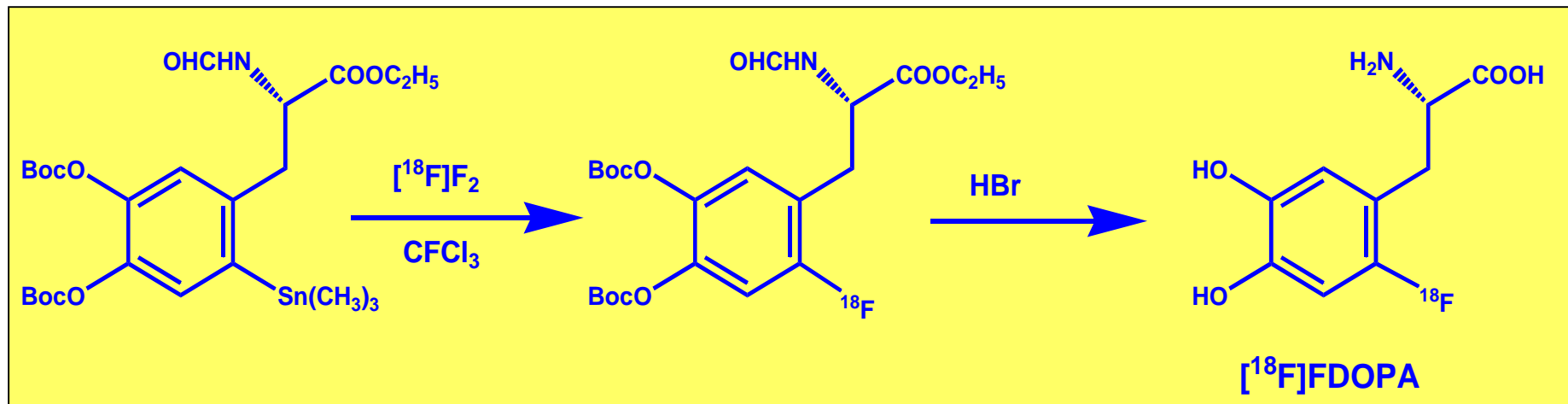
Hoegerle S, et al. *Radiology*, 222, 507-12, 2002.



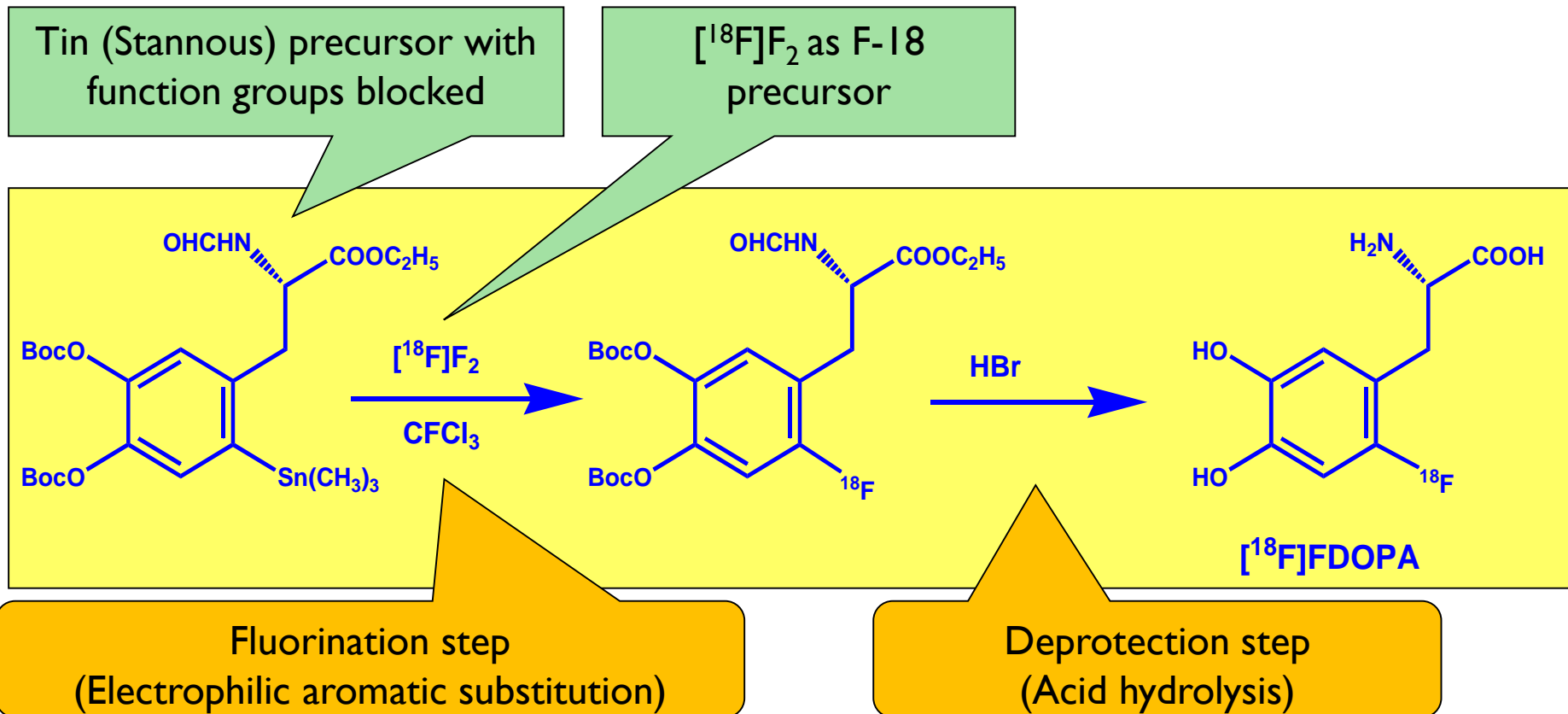
PRODUCTION OF FDOPA

CYCLOTRON & SYNTHESIZER

RADIOCHEMICAL SYNTHESIS OF FDOPA



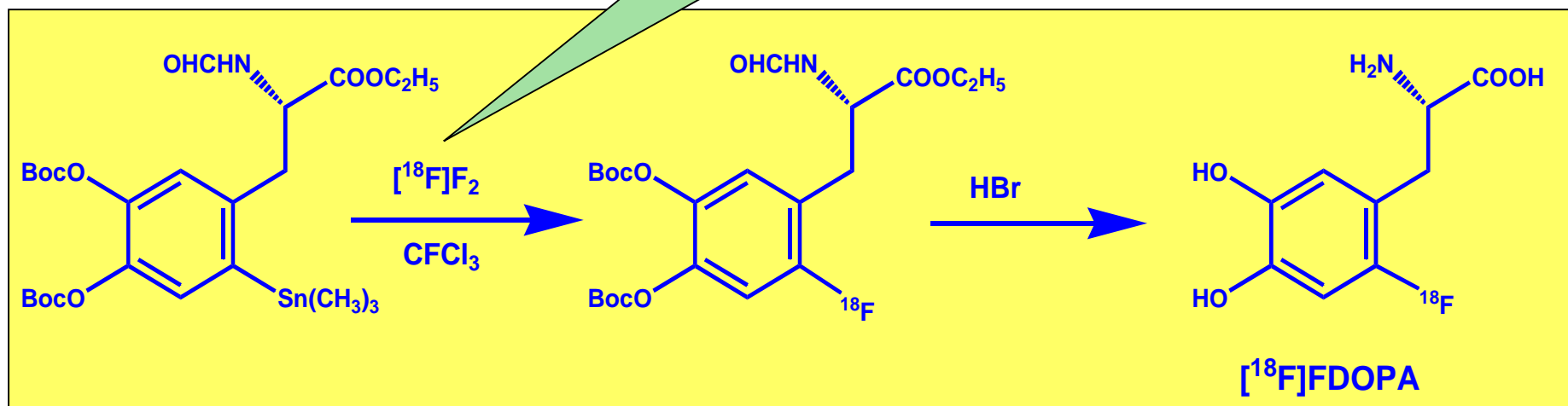
RADIOCHEMICAL SYNTHESIS OF FDOPA



RADIOCHEMICAL SYNTHESIS OF FDOPA

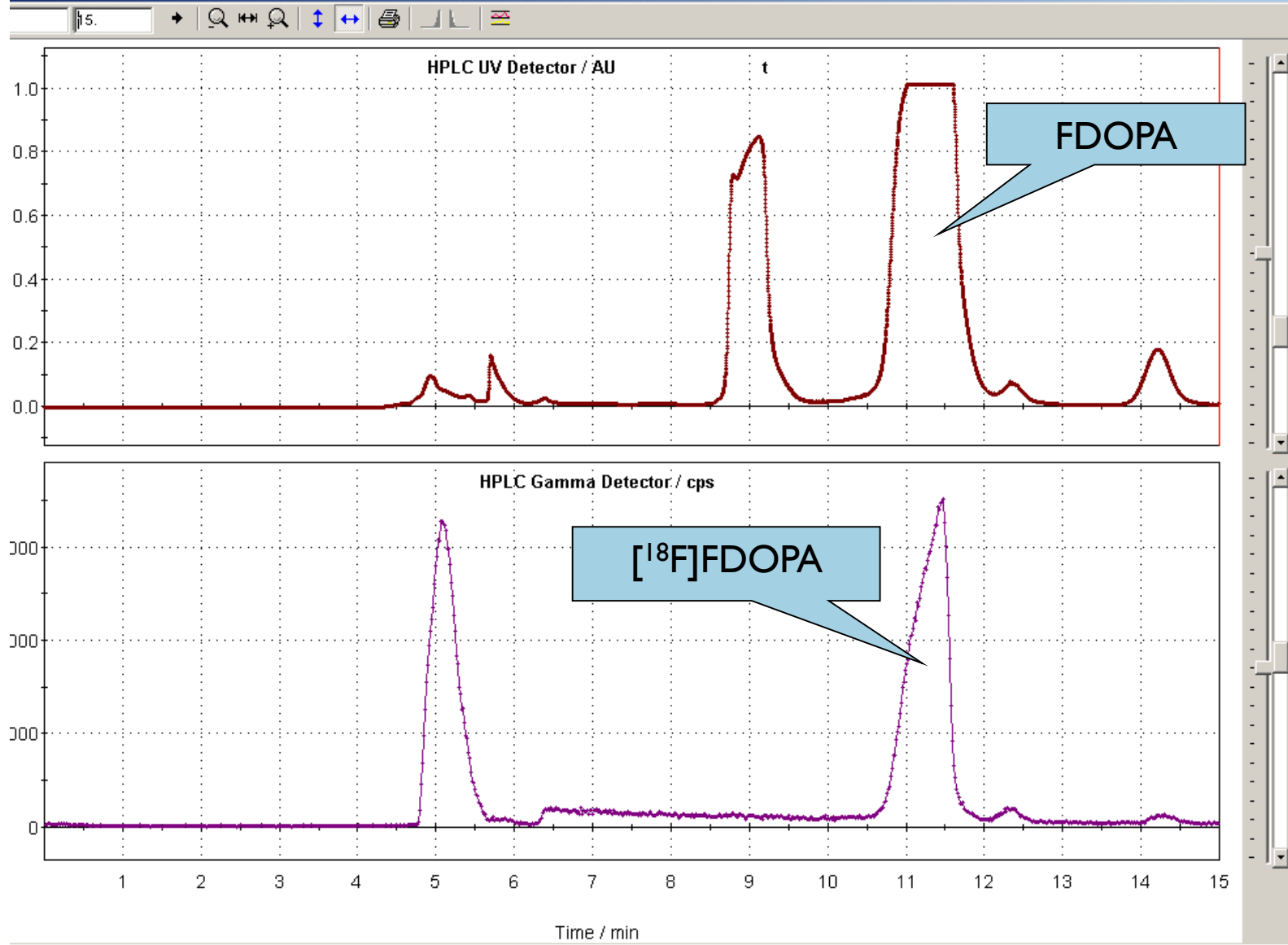
Cyclotron operation

$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ as F-18 precursor



Program-controlled synthesizer inside a Hot Cell





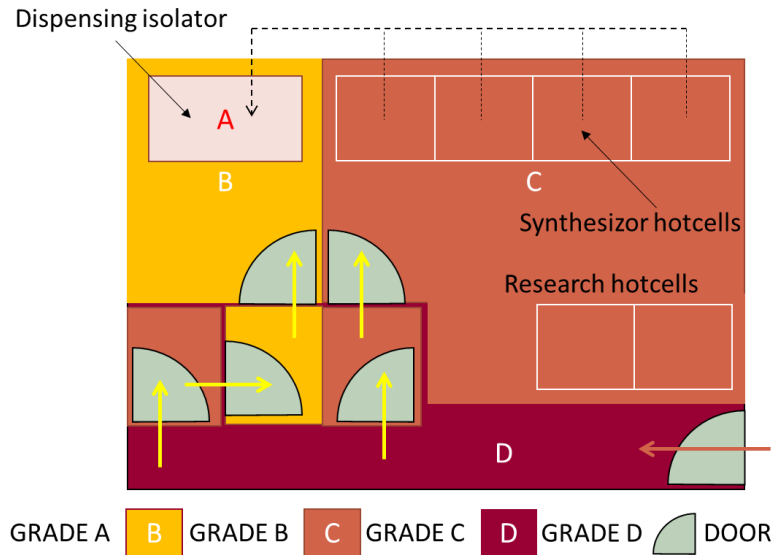
HPLC PURIFICATION & FINAL PRODUCT FORMULATION



ALL DONE BY A PROGRAM-
CONTROLLED SYNTHESIZER

PET
radiopharmaceuticals
are aseptically-filled
sterile injection
solution

IT REQUIRES
ASEPTIC
OPERATION IN
CLEANROOMS!



A CONCEPTUAL CLEANROOM DESIGN IN A HOSPITAL PRODUCTION FACILITY



QUALITY TESTS FOR FDOPA

USP OFFICIAL MONOGRAPH “FLUORODOPA F18 INJECTION”

Radiochemical & Physicochemical Tests

- Radiochemical identity
- Radiochemical purity
- Specific activity
- Limit of organotin
- Enantiomeric purity
- pH
- Appearance

Nuclear Characteristic Tests

- Radionuclidic identity
- Radionuclidic purity
- Assay

Biological Tests

- Bacteria endotoxin
- Sterility

TEST	PROCEDURE
Appearance	Visual observation under adequate light
Radionuclidic identity	Measurement of radioactivity decay of the sample
Radiochemical identity	Reverse phase HPLC
Radionuclidic purity	Gamma spectroscopy
Radiochemical purity	Reverse phase HPLC
Specific activity	Reverse phase HPLC
Assay	Dose Calibrator
pH	pH paper
Limit of organotin	Ligand exchange HPLC
Enantiomeric purity	Chiral HPLC
Bacterial endotoxins (LAL)	Kinetic photometric technique
Sterility testing	Growth media incubation

Three separate systems of HPLC

Tests	Mobile phase	Column	Detectors
Specific activity Radiochemical purity Radiochemical identity	HOAc MeOH	Reverse phase	UV Radioactivity
Limit of organotin	Morin/toluene	Ligand exchange	Fluorescence
Enantiomeric purity	$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CuSO}_4$	Chiral	UV Radioactivity

醫院？
藥廠？

放射性藥品
製造廠？

正子放射性藥品藥廠與醫院正子同位素製造所遵循的藥事法規

醫院

- 斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點（92年12月29日公告；104年9月4日修訂）
（108年4月2日公告：斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引）
- 稽查作業由食藥署藥品組委託【台灣醫用迴旋加速器學會】執行
- 所生產之藥品不須取得藥品許可證；醫院製造設施通過上述稽查作業後即進行製造銷售供應！
- 完全不受藥事法規範！

藥廠

- 國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引〔第一部、附則〕
PIC/S GMP
- 稽查作業由食藥署風管組進行無菌充填之無菌注射劑之製造標準執行
- 所製造之藥品須經過查驗登記程序取得藥品許可證

國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引 〔第一部、附則〕

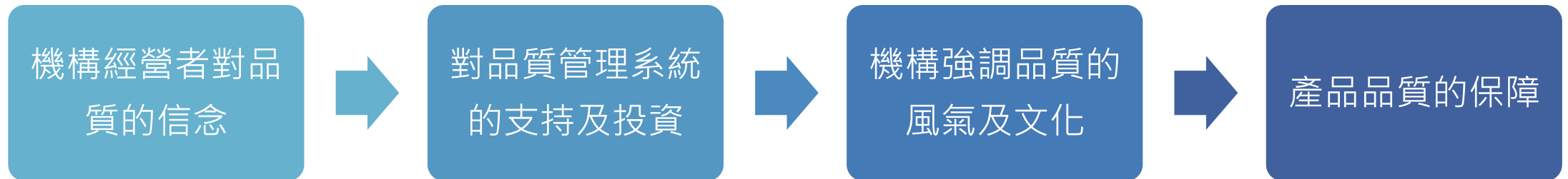
- 第一章：品質管理
- 第二章：人事
- 第三章：廠房設施與設備
- 第四章：文件
- 第五章：生產
- 第六章：品質管制
- 第七章：委/受託製造與/受託檢驗
- 第八章：申訴和產品回收
- 第九章：自我查核
- 附則1：無菌藥品的製造
- 附則3：放射性藥品的製造
- 附則8：原料及包裝材料的抽樣
- 附則11：電腦化系統
- 附則15：驗證及確效
- 附則19：對照樣品與留存樣品
- 附則20：品質風險管理

第一章：品質管理

1. 原則
2. 品質保證
3. 藥品優良製造規範
4. 品質管制
5. 產品品質檢討
6. 品質風險管理

藥廠與醫院的主要差異、也是藥廠查廠的重點：

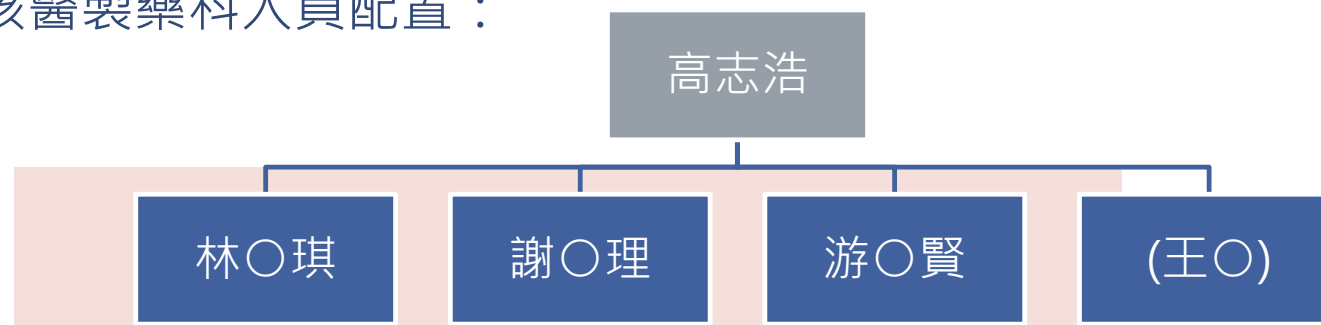
- 品質保證的涵蓋範圍及深度。
- 品質保證部門的獨立性及權威性，人力的配置。
- 定期產品品質檢討的執行及細節。
- 品質風險管理在醫院查核是完全被豁免的。



第二章：人事

- 藥廠人事必須符合以下基本條件：
 - 生產部門與品管部門必須互相獨立，人員不得互相兼任。
 - 品保部門必須獨立於生產部門之外，下轄品管實驗室，進行廠內品質系統、原物料、產品、環境的所有檢驗。

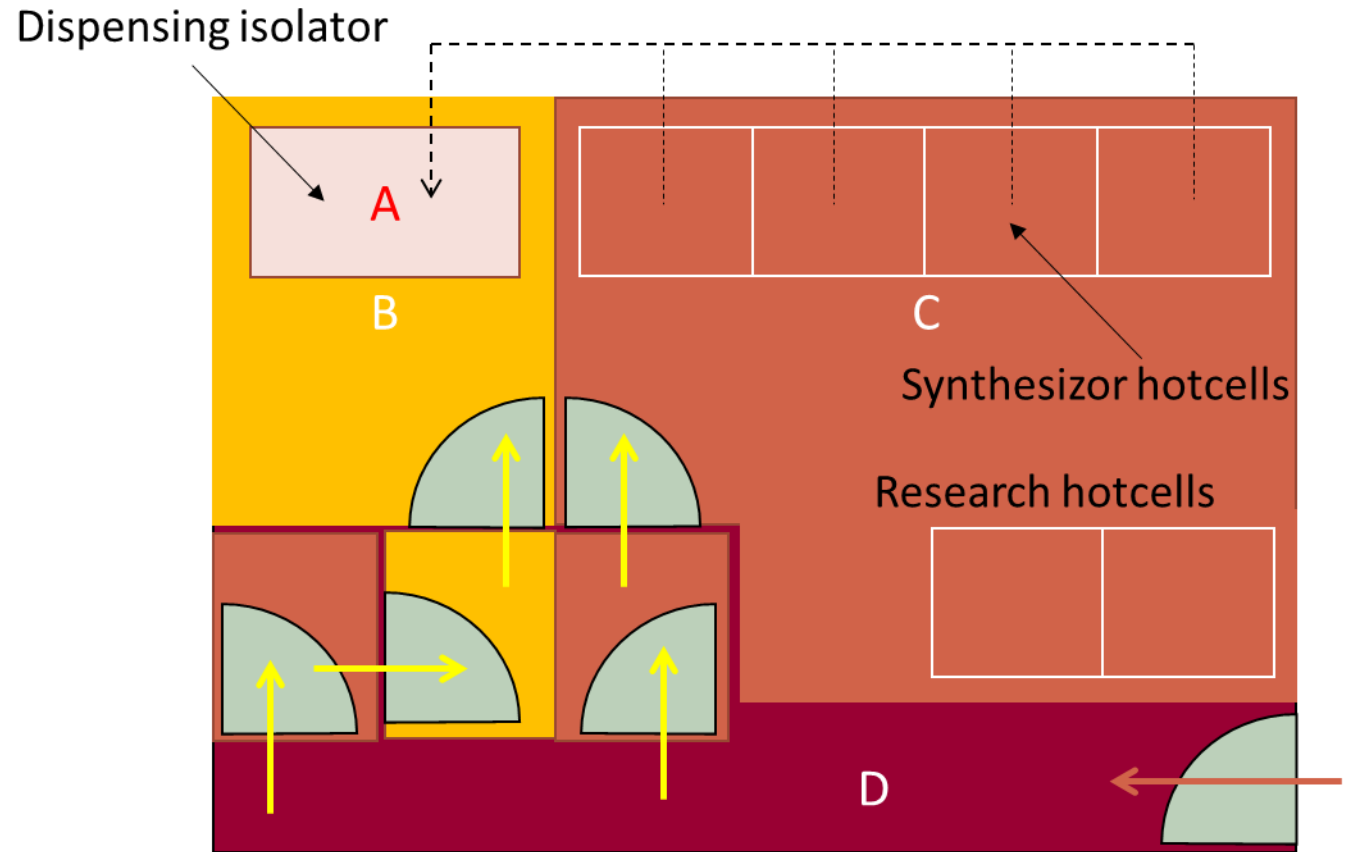
花蓮慈濟醫院核醫製藥科人員配置：



第三章：廠房設施與設備

藥廠查廠重點之一：
如何避免產品交叉汙染？

此概念圖為醫院調製場所的基本設計，雖符合基本正子同位素無菌製造的無塵室設計要求，但該如何排除不同產品交叉汙染的可能呢？



第五章:生產

以下例子是藥廠必須做到，但醫院尚未被要求：

品質系統

- 導入風險評估系統
- 變更須經通報並核准

原物料

- 供應商/製造廠稽核
- 逐批逐項檢驗

製程

- 每批製造前過氧化氫滅菌
- 即時監控微粒子/微生物
- 每批檢驗負荷菌

- 進貨一批產品合成組套共100組，請問需要抽取幾組去進行原料檢驗？
- 無菌製程中需要即時監控微粒子數！若粒子數量超過限值時，該怎麼辦？
- 每批產品都需要分析其負荷菌！該如何執行？

台灣正子放射性 藥品的製造及供 應現況

醫院 vs 藥廠

台灣目前具備製造正子放射性藥品設施的機構

具備正子同位素調製設施的醫院

- 台北榮總
- 臺大醫院
- 三軍總醫院
- 新光醫院
- 林口長庚醫院
- 中山醫大附醫
- 義大醫院 (高雄)
- 阮綜合醫院 (高雄)
- 花蓮慈濟醫院

符合藥事法的合格藥廠

- 士宣生技股份有限公司 (新北市新莊區)
- 行政院原子能委員會核能研究所 (桃園龍潭)
* 設施永久停止生產供應正子放射性藥品

目前醫院及藥廠所生產的正子放射性藥品種類

醫院 (所生產藥品並未持有藥品許可證)

- FDG
- FDOPA
- NaF
- FCH
- FLT
- IIC-Acetate

藥廠 (藥品都持有藥品許可證)

- 士宣生技
 - FDG (學名藥)
 - Florbetaben (專利藥)
- 核能研究所 (永久停產)
 - FDG (學名藥)
 - NaF (學名藥)

全世界的正子斷層攝影 >99% 是以 FDG 為放射性藥品進行檢查

台灣 FDG 供應現況?

醫院製造 → ~95%

雖然主管機關明令醫院所製造之正子放射性同位素，不得對外銷售，惟少數醫院仍透過藥商大量供應各大醫院使用。

藥廠製造 → ~5%

藥廠依照 PIC/S GMP 品質標準製造，供應具備藥品許可證的 FDG 供各大醫院使用。



感恩

敬請指導！！