




Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 1 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Zyklotron, heiße Zellen, Nuklide, radioaktive Arzneimittel, Radionuklidgeneratoren	
Querverweise	VAW 071103; VAW 071106; VAW 151101; AiM 071201; Votum V02004	
erstellt	EFG 12	
fachlich geprüft	Dr. Christof Krummeich (EFG 12) Dr. Dirk Humann (EFG 12)	14.03.2018
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	28.05.2018
Beschlussfassung durch:	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
beschlossen	EFG 12	14.03.2018
	Humanarzneimittelbereich Veronika Lamberti-Wessering, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser, Vorsitzender AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 2 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

1	Zweck	3
1.1	Vorwort	3
1.2	Grundsätzliches	3
1.3	Grundlagen zur Anwendbarkeit von GMP-Regularien	3
2	Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente	4
2.1	Literaturverzeichnis	4
3	Verfahren	5
3.1	Qualitätsmanagement	5
3.2	Personal	5
3.3	Räume und Ausrüstungen	5
3.4	Dokumentation	7
3.5	Produktion	7
3.5.1	Grundzüge der Herstellung von PET-Radiopharmaka	7
3.5.1.1	Eigenschaften und Herstellung der etablierten PET-Nuklide	7
3.5.1.2	Sonderfall Gallium-68 und weitere PET-Nuklide	9
3.5.1.3	Grundzüge der Herstellung der PET-Radiopharmaka	9
3.5.2	Herstellung von ¹⁸ F-2-FDG-Injektionslösung	12
3.5.2.1	Herstellung von ¹⁸ F	12
3.5.2.2	Radiochemische Synthese von ¹⁸ F-2-FDG	13
3.5.2.3	Abfüllung der ¹⁸ F-2-FDG-Lösung	13
3.5.3	Herstellung von Natrium[¹⁸ F]fluorid-Injektionslösung	14
3.5.3.1	Herstellung von ¹⁸ F	14
3.5.3.2	Aufreinigung und Formulierung des [¹⁸ F]Fluorids	14
3.5.4	Herstellung von [¹⁸ F]Fluorid-Lösung zur Radiomarkierung	15
3.5.4.1	Herstellung von [¹⁸ F]Fluorid zur Radiomarkierung	15
3.5.4.2	Aufreinigung und Formulierung des [¹⁸ F]Fluorids zur Radiomarkierung	15
3.5.5	Herstellung von [¹⁸ F]Fluoromethyl- bzw. -ethylcholin-Injektionslösung	16
3.5.5.1	Herstellung von ¹⁸ F	17
3.5.5.2	Radiochemische Synthese von [¹⁸ F]Fluorcholin (FCH) oder [¹⁸ F]Fluor-ethylcholin (FEC)	17
3.5.5.3	Aufreinigung und Formulierung von [¹⁸ F]Fluorcholin (FCH) oder [¹⁸ F]Fluor-ethylcholin (FEC)	18
3.5.6	Herstellung mit Gallium-68 markierter PET-Radiopharmaka	18
3.5.6.1	Gewinnung von ⁶⁸ Ga	19
3.5.6.2	Radiochemische Synthese mit Gallium-68 markierter Arzneimittel	19
3.6	Qualitätskontrolle	20
3.6.1	Herstellung radioaktiver Arzneimittel unter Verwendung von Ausgangsstoffen, die als (radioaktive) Chemikalien deklariert sind	23
3.6.2	Besondere Schwerpunkte bei der Prüfung mit Gallium-68 markierter Arzneimittel	24
3.7	Herstellung und Prüfung durch Ärztinnen/Ärzte gem. § 13 Abs. 2b AMG	25
3.7.1	Allgemeines	25
3.7.2	Herstellung und Prüfung durch Ärztinnen/Ärzte gem. § 13 Abs. 2b AMG in externen Einrichtungen	25
3.8	Beanstandungen und Produktrückruf	26
3.9	Selbstinspektion	26
4	Anlagen und Formulare	26
5	Änderungsgrund	26

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 3 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

1.1 Vorwort

Im Rahmen der Qualitätssicherung in der Arzneimittelüberwachung soll ein einheitlicher Inspektionsleitfaden für Radiopharmaka in Ergänzung zum AiM 071201 als Grundlage für Inspektionen von Betrieben gelten, die diese Arzneimittel herstellen und prüfen.

Die Ausführungen in diesem AiM

- geben eine Anleitung zur Vereinheitlichung der Anforderungen und Vorgehensweisen zwischen den zuständigen Behörden und sollen den verantwortlichen Inspektorinnen und Inspektoren eine Anleitung bei der Begutachtung der hier behandelten Themen sein,
- stellen die aus der Sicht der Expertenfachgruppe Radiopharmaka angemessenen Prinzipien und Vorgehensweisen sowie den Stand von Wissenschaft und Technik dar,
- werden bei Bedarf aktualisiert - Vorschläge zur Ergänzung und Verbesserung des AiM an die EFG 12 sind erwünscht,
- gelten in den besonderen Abschnitten (Kap. 3.7) auch für die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG und für die Zubereitung von Radiopharmaka auf Stationen bzw. in Praxen oder in der Nuklearmedizin mittels zugelassener Generatoren und Kits nach Fachinformation,
- gelten nicht für Radionuklide in Form umschlossener Quellen (i. d. R. therapeutische Implantate), die gemäß Art. 3 Nr. 5 der Richtlinie 2001/83/EG in der englischsprachigen Fassung von deren Anwendbarkeit und damit auch der des EU-GMP-Leitfadens ausgenommen sind; diese unterliegen der Gesetzgebung für Medizinprodukte.

1.2 Grundsätzliches


Das AiM ist teilweise modular aufgebaut. Nach Abschnitt 3.5.1 „Grundsätzliches“ wird in den Abschnitten 3.5.2 ff. die Inspektion der Herstellung einzelner Radiopharmaka beschrieben. Ergänzende Module können (unter 3.5.X) je nach Notwendigkeit folgen.

1.3 Grundlagen zur Anwendbarkeit von GMP-Regularien

Die Anwendbarkeit von GMP ergibt sich aus dem in der EG-GMP-Richtlinie (2003/94/EG) enthaltenen Verweis auf diejenigen Arzneimittel, zu deren Herstellung gem. Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG eine Erlaubnis erforderlich ist. Inhaltliche Standards sind der EU-GMP-Leitfaden sowie der Annex 3 in der jeweils geltenden Fassung. Weitere Anhänge sind, sofern zutreffend, ebenfalls zu beachten (z. B. Anhänge 1, 10, 11, 13 (bis zum Inkrafttreten der VO 536/2014, danach Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569), 15). Die Monographien des Europäischen Arzneibuches sind zu beachten. Nicht als Grundlage heranzuziehen sind Regelwerke, die von anderen Voraussetzungen ausgehen (z. B. von der European Association of Nuclear Medicine/EANM) und teilweise auf anderen Rechtssystematiken beruhen (z. B. derzeit einschlägige nordamerikanische Dokumente).

Schnittstellen der Erlaubniserteilung zur Zulassungspflicht und zum Verkehrsverbot:

Zu beachten sind die Vorgaben und Ausnahmen zur Zulassungspflicht, die sich aus der Richtlinie 2001/83/EG (Radionuklidgeneratoren, -kits, -vorstufen und industriell gefertigte radioaktive Arzneimittel), dem AMG, der AMRadV sowie aus der AMWHV ergeben. Ins-

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 4 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

besondere aufgrund des Verkehrsverbotes radioaktiver Arzneimittel gem. § 7 AMG ist die Prüfung der Erlaubnisvoraussetzungen gem. VAW 151101 von besonderer Bedeutung.

Besonderheiten bei Verkehrsfähigkeit ohne Zulassung:

Im Hinblick auf die Ausnahmeregelung gem. § 2 Abs. 1 Satz 3 AMRadV, wonach unter den dort genannten Voraussetzungen das Verkehrsverbot für radioaktive Arzneimittel zu Diagnosezwecken aufgehoben ist, soweit diese in einer klinischen Einrichtung hergestellt und dort angewendet werden, ist Folgendes anzumerken: Diese Herstellung wird in der Regel andere Arzneimittel als ^{18}F -2-FDG betreffen. Insbesondere solange für die betreffenden Tracer keine eigenen Module in diesem Dokument zur Verfügung stehen, nimmt zur Prüfung der Herstellungs- und Prüfverfahren die Abstimmung mit der zuständigen Bundesoberbehörde besonderen Stellenwert ein.

Ein Inverkehrbringen nicht zugelassener Arzneimittel ist grundsätzlich unzulässig.

Beginn der Anwendbarkeit arzneimittelrechtlicher Vorgaben:

Die kernphysikalische Erzeugung eines Radioisotops in einem Kernreaktor oder in einem Teilchenbeschleuniger ist nicht als Herstellung eines Arzneimittels anzusehen (s. Abschnitt 3.5.1.1). Die kerntechnische/radiochemische Aufreinigung der Targets/Targetinhalte durch Lösen und radiochemische Aufreinigung, u. a. ggf. mit dem Ziel der Rückgewinnung von Targetmaterial, kann grundsätzlich als Teil der Reaktor- oder Zyklotronproduktion angesehen werden.

Gemäß Art. 1 Nr. 6 der Richtlinie 2001/83/EG ist ein radioaktives Arzneimittel jedes Arzneimittel, das in gebrauchsfertiger Form ein oder mehrere für medizinische Zwecke aufgenommene Radionuklide enthält. § 4 Abs. 8 AMG definiert als radioaktive Arzneimittel solche Arzneimittel, die radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaften angewendet zu werden. Ferner gelten Radionuklide sowie Generatoren als Arzneimittel.

In der „Guideline on Radiopharmaceuticals (EMA/CHMP/QWP/306970/2007)“ ist hinsichtlich des Wirkstoffes festgelegt, dass in einem Radionuklidgenerator Mutternuklide wie z. B. ^{99}Mo oder ^{68}Ge und gleichzeitig auch die Tochternuklide wie z. B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oder ^{68}Ga als Wirkstoffe zu betrachten sind.

Es ist im Einzelfall festzulegen, ab wann die Herstellung des Arzneimittels bzw. die Wirkstoffsynthese beginnt. Im Fall von wässrigen, anorganischen Radionuklidlösungen wären die letzten Aufreinigungsschritte wie chromatographische Aufreinigungen, Solventextraktionen, Umpufferungen sowie die Überführung in die gewünschte Darreichungsform in der Regel als Teil der Arzneimittelherstellung anzusehen.


2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

Auf die Definitionen in der Richtlinie 2001/83/EG sowie im AMG wird ausdrücklich verwiesen.

2.1 Literaturverzeichnis

- Richtlinien 2001/83/EG; konsolidierte Fassung in englischer Sprache, und 2003/94/EG

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 5 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Guideline on Radiopharmaceuticals der Quality Working Party des CHMP (EMA/CHMP/QWP/306970/2007 vom 1. Mai 2009).
- Europäisches Arzneibuch, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)
- Eudralex Vol. IV

3 Verfahren

3.1 Qualitätsmanagement

Aufgrund der Vorgaben in der AMWHV und den einschlägigen Monographien (z. B. Ph. Eur. 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“) ist ein Qualitätsmanagementsystem einzurichten.

So sollte in Anbetracht der üblicherweise notwendigen Freigabe vor Abschluss aller Qualitätskontrolluntersuchungen insbesondere darauf geachtet werden, dass geeignete Regelungen über den Umgang mit nachträglich bekannt gewordenen OOS-Resultaten getroffen wurden.

Um sicherzustellen, dass nur Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden, die gemäß § 16 AMWHV freigegeben wurden, muss eine mögliche Distribution vor der Freigabe zum Inverkehrbringen der Kontrolle des Herstellers unterliegen. Alle Abweichungen von den getroffenen Festlegungen (insbesondere zu Abweichungen die während des Transports auftreten) sind der Sachkundigen Person nach § 14 AMG zur Kenntnis zu geben.

Da der Luftdruck in Räumen, in denen radioaktive Arzneimittel exponiert sind, aus Gründen des Strahlenschutzes üblicherweise niedriger ist als in angrenzenden Räumen, sind geeignete Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Arzneimittel vorzusehen. Hierunter fallen zum Beispiel die Einrichtung sogenannter „Druckfallen“, ein angemessenes Monitoring von Räumlichkeiten und Arbeitsabläufen oder das Arbeiten in (weitgehend) geschlossenen Systemen.

Hinsichtlich der Pflicht zur Aufbewahrung von Rückstellmustern und etwaige Ausnahmeregelungen wird auf die Festlegungen in der AMWHV verwiesen; die in Anhang 3 zum EU GMP-Leitfaden getroffenen Aussagen zur Aufbewahrungsfrist, die von den Festlegungen der AMWHV abweichen, gelten nicht.


3.2 Personal

Gemäß § 15 Abs. 3a AMG bestehen für die Sachkundige Person besondere Anforderungen an die Sachkenntnis.

Nach Möglichkeit sollte eine Trennung von Arzneimittelherstellung und Forschung gewährleistet sein. Soweit keine räumliche Trennung zwischen Arzneimittelherstellung und Forschung gewährleistet werden kann, muss das forschende Personal ebenfalls zu den GMP-Regularien geschult worden sein.

3.3 Räume und Ausrüstungen

Die Herstellung von Radiopharmaka sollte prinzipiell in Bereichen erfolgen, die den Anforderungen des Anhangs 1 zum EU GMP-Leitfaden entsprechen. Allerdings machen die Belange des Strahlenschutzes ggf. Einschränkungen erforderlich, die ebenso wie die gemäß dem Anhang 3 zulässigen Ausnahmen beachtet werden sollten.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 6 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Im besonderen Maße verschieden sind die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis sowie des Strahlenschutzes bezüglich der Luftführung und damit der Raumdruckverhältnisse. Im Gegensatz zu anderen Reinräumen muss aus Strahlenschutzgründen eine gerichtete Luftströmung zum Ort der höchstmöglichen Aktivitätskonzentration – dies sind hier die Herstellungs- oder Abfüllmodule – erfolgen.

Es gibt Möglichkeiten, die unterschiedlichen Anforderungen miteinander in Einklang zu bringen. Einige Grundzüge werden nachfolgend dargestellt:

Vorausgesetzt wird zunächst, dass die Herstellungsmodule in Laminar-Airflow-Boxen ähnlichen „heißen Zellen“ betrieben werden, die die Anforderungen definierter Reinheitsklassen erfüllen und die in geeigneter Umgebung aufgestellt sind (siehe unten). Der Herstellungsprozess besteht in der Regel im ersten Schritt aus einer manuellen Beschickung des Herstellungsmoduls (Box geöffnet) und im zweiten Schritt aus der ferngeregelter Herstellung selbst (Box geschlossen).

Für den Herstellungsbereich insgesamt ist es erforderlich, mindestens an einer Stelle die Situation einer (positiven oder negativen) „Druckfalle“ etabliert zu haben, sei es im Raumhintergrund des Herstellungsbereiches oder in den Schleusenbereichen. Idealerweise hat der Herstellungsbereich (Raumhintergrund) positiven Druck gegenüber der Umgebung, was insbesondere bei der Nutzung mehrerer Räumlichkeiten in der Regel relativ leicht zu etablieren ist.

Die Anforderungen an die Reinheitsklassen ergeben sich aus den Anhängen 1 und 3 des EU GMP-Leitfadens – z. B. in Abhängigkeit vom Vorgehen bei der Befüllung/Bestückung der Apparaturen, dem Produkt (Dauer zwischen Herstellung und Anwendung, injiziertes Volumen bei parenteral anzuwendenden Arzneimitteln, Strahlendosis), dem Synthesemodul sowie dem Herstellungsprozess.

Chemische Synthese und Aufreinigung steriler Radiopharmaka sollten grundsätzlich in einem Bereich der Reinheitsklasse C vorgenommen werden, der sich in einer Umgebung der Reinheitsklasse D befindet. Ggf. können – z. B. im Falle einer aseptischen Produktion in Abhängigkeit vom Automatisierungsgrad der Boxen bei deren Öffnen – zusätzliche Sicherheitsanforderungen notwendig sein (z. B. zuschaltbarer Laminar Airflow während des Befüllens der geöffneten Module).

Aseptische Prozesse (u. a. Abfüllung und Portionierung) sollten grundsätzlich in einem Bereich erfolgen, der die Anforderungen der Reinheitsklasse A erfüllt. Ausnahmen von den genannten Anforderungen sind z. B. in folgenden Fällen denkbar:

Bei der Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln, bei denen auch Synthesemodule Verwendung finden, wird das System auch dann als geschlossen i. S. d. Annex 3 betrachtet, wenn die Beschickung des Moduls vor Synthesestart vollständig unter den Umgebungsbedingungen einer qualifizierten LAF-Werkbank (Klasse A) erfolgt.

Erläuterung: Unter diesen Voraussetzungen ist in diesen Fällen (Annex 3, Nr. 4) der Klasse D-Raumhintergrund (nach Annex 1) auch dann akzeptabel, wenn keine Endsterilisation möglich ist. Diese D-Klassifizierung ist zu belegen.

Gleichfalls zu achten ist auf eine gute Zugänglichkeit der Herstellungsboxen (zum Befüllen, Reinigen, Reparieren, Modifizieren und zur Entnahme der Produkte). Weiter ist zu beachten, dass zum Betrieb von Syntheseapparaturen in der Regel zahlreiche Versorgungsleitungen (Strom, Gase, Daten, Targetleitung) benötigt werden. Zur Vermeidung schwer zu reinigender Stellen sollten diese nach Möglichkeit z. B. in Kabelkanälen versenkt werden.

Reinigungsprozedere für Synthesboxen und Leitungen sind festzulegen und erforderlichenfalls zu validieren. Auf die Festlegung begründeter Reinigungsfristen sollte geachtet werden. Produktbezogene Leitungen oder Einmalmaterialien sind zu bevorzugen.

3.4 Dokumentation

Hinsichtlich der Dokumentation gelten die grundlegenden Anforderungen der AMWHV. Es bestehen keine zusätzlichen Anforderungen für Radiopharmaka.

3.5 Produktion

3.5.1 Grundzüge der Herstellung von PET-Radiopharmaka

3.5.1.1 Eigenschaften und Herstellung der etablierten PET-Nuklide

Der radioaktive Zerfall von PET-Radionukliden erfolgt über die Aussendung von Positronen, d. h. protonenreiche Atomkerne gelangen durch das Aussenden von Positronen in einen kernphysikalisch stabileren Zustand.

Die bekanntesten und heute in der klinischen Praxis am weitesten verbreiteten PET-Radionuklide sind:

PET-Nuklid	Halbwertszeit	Maximale Positronenenergie
Fluor-18 (¹⁸ F)	109,6 min	E _{β+} = 0,64 MeV
Kohlenstoff-11 (¹¹ C)	20,4 min	E _{β+} = 0,96 MeV
Stickstoff-13 (¹³ N)	10 min	E _{β+} = 1,19 MeV
Sauerstoff-15 (¹⁵ O)	2,05 min	E _{β+} = 1,72 MeV

Die häufige Anwendung gerade dieser vier PET-Nuklide hat folgende Gründe:

- Vergleichsweise einfache Herstellung an kleinen Teilchenbeschleunigern mit niedrigen Protonenenergien mit ca. 10 MeV.
- Fluor-18, Kohlenstoff-11, Stickstoff-13 und Sauerstoff-15 lassen sich in organische Moleküle einbauen. Anders als bei Metallatomen können hier stabile kovalente Atombindungen zu Kohlenstoff aufgebaut werden. Daher eignen sich diese PET-Radionuklide auch zur Markierung von Rezeptorliganden.
- Niedrige β-Teilchenenergien und kurze Halbwertszeiten und damit geringe strahlentoxikologische Belastung

Hergestellt werden diese PET-Radionuklide an einem Teilchenbeschleuniger, typischerweise einem Zyklotron, in dem Protonen, Deuteronen (²H⁺), negativ aufgeladene Wasserstoffionen oder andere geladene Teilchen im elektrischen Feld beschleunigt und dann auf ein Target geschossen werden. In der Targetkammer befindet sich ein Stoff, der sich mit dem beschleunigten Teilchen in einer Kernreaktion in das gewünschte PET-Nuklid umwandelt.


Unter Target wird in diesem Zusammenhang ein metallischer Hohlkörper verstanden, in dem ein Gas oder eine Flüssigkeit zur Auslösung der gewünschten Kernreaktion mit den jeweiligen beschleunigten geladenen Teilchen (Projektilen) beschossen wird. Die Projek-

tile gelangen durch ein gasdichtes Eintrittsfenster, einer dünnen Metallfolie, in den Targetinnenraum.

Die typischen Kernreaktionen, Projektile und Targetfüllmaterialien zur Gewinnung der o. a. PET-Radionuklide sind nachfolgend aufgeführt:

PET-Nuklid	Targetmaterial	Kernreaktion zur Herstellung	Bemerkungen
Fluor-18 als [¹⁸ F]Fluorid in wässriger Lösung. Geeignet für nukleophile Reaktionen, z. B. in der [¹⁸ F]-2-FDG-Herstellung. selten: Zumischung von stabilem Fluorgas in Edelgas um [¹⁸ F]Fluorgas zu erhalten.	[¹⁸ O]H ₂ O Angereichert ab etwa 50 % [¹⁸ O].	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	Aus natürlichem Wasser mit [¹⁶ O] entsteht als Nebenprodukt Stickstoff-13, siehe unten.
Fluor-18 als [¹⁸ F]Fluorgas in Neongas verdünnt. Geeignet für elektrophile Reaktionen, selten.	Natürliches Neongas mit 0,1 – 0,2 % stabilem Fluorgas. selten: [¹⁸ O]O ₂ -Gas	²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F selten: ¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	Durch den Zusatz von kaltem, nicht radioaktivem Fluor können in der Synthese nur schlechte spezifische Aktivitäten erhalten werden.
Kohlenstoff-11; Wird als [¹¹ C]CO und [¹¹ C]CO ₂ in Stickstoffgas erhalten.	Natürliches Stickstoffgas mit Spuren von Sauerstoff, möglichst frei von Kohlenstoff.	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	Das [¹¹ C]CO und [¹¹ C]CO ₂ wird dann chemisch weiterverarbeitet.
Stickstoff-13; Wird hauptsächlich als [¹³ N]NO ₃ ⁻ und [¹³ N]NO ₂ ⁻ in wässriger Lösung gewonnen.	Natürliches Wasser	¹⁶ O(p,α) ¹³ N	
Sauerstoff-15 Es entsteht [¹⁵ O]O ₂ in Stickstoffgas. Dieser Gasstrom kann dann nach Zumischung von nat. Sauerstoff und Wasserstoff am Katalysator zu [¹⁸ O]H ₂ O umgesetzt werden.	Bestrahlung von natürlichem Stickstoffgas mit 0,2 – 0,5 % nat. Sauerstoff.	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	Nur möglich an einem Zyklotron, das auch Deuteronen beschleunigen kann. Vorteil: Preiswerter natürlicher Stickstoff wird verwendet. Dadurch ist eine kontinuierliche Produktion im Gasfluss möglich.
Sauerstoff-15	Bestrahlung von mit ¹⁵ N-angereichertem Stickstoffgas mit 0,2 – 0,5 % nat. Sauerstoff.	¹⁵ N(p,n) ¹⁵ O	Ein Zyklotron, das nur Protonen beschleunigen kann, kann bereits verwendet werden. Nachteil: Teures angereichertes Targetgas.

Bei Inspektionen sollte im Rahmen der Überprüfung der zulassungskonformen Herstellung die Qualität kritischer Ausgangsstoffe (Targetmaterialien wie ¹⁸O-Wasser) Beachtung finden.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 9 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die im Zyklotrontarget entstandenen Radionuklide werden über Leitungen zur weiteren Verarbeitung in fernbedienbare, teils automatisierte und abgeschirmte Syntheseapparaturen übergeleitet. Spätestens ab Eintritt des Targetinhalts in die Syntheseapparaturen zur Weiterverarbeitung sollte die GMP-konforme Herstellung beginnen.

3.5.1.2 Sonderfall Gallium-68 und weitere PET-Nuklide

Neben den o. a. etablierten PET-Nukliden gibt es noch weitere PET-Nuklide, die zunehmend in der Nuklearmedizin angewendet werden. Hierzu zählen z. B. Selen-73, Brom-75, Iod-124 und Kupfer-64, vor allem aber Gallium-68 (Halbwertszeit 68,3 min, maximale Positronenenergie 1,92 MeV). Der Einsatz von Gallium-68 hat sich in der nuklearmedizinischen Anwendung in letzter Zeit stark verbreitet.

Besonderer Vorteil von Gallium-68 ist, dass es aus einem kommerziell erhältlichen Radionuklidgenerator gewonnen werden kann und daher unabhängig von einem Zyklotron vor Ort verfügbar ist. Dies reduziert Aufwand und Preis der Herstellung. Mit Gallium-68 markierte Arzneimittel stellen in zahlreichen Fällen eine vielversprechende Alternative zur ^{99m}Tc-Szintigraphie bzw. SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) dar; in der Regel sind Auflösung und Empfindlichkeit bei PET deutlich höher. Mit Gallium-68 markierte Arzneimittel können potentiell zudem dazu beitragen, die Abhängigkeit der nuklearmedizinischen Diagnostik von der Kernspaltung zu verringern, da Gallium-68 aus dem an Hochenergiezyklotrons erzeugten Germanium-68 entsteht.

Für die zur Elution von Gallium-68 eingesetzten Radionuklidgeneratoren wird grundsätzlich eine Zulassung als Arzneimittel benötigt.

Kupfer-64 und Gallium-68 können als Metalle keine unmittelbar stabilen chemischen Bindungen mit Kohlenstoff eingehen und werden daher in Analogie zu Technetium-99m als Komplexverbindungen verwendet. Ebenso wie die Radionuklidgeneratoren sind auch die Komplexverbindungen als Kit zur Herstellung eines radioaktiven Arzneimittels zulassungspflichtig.

3.5.1.3 Grundzüge der Herstellung der PET-Radiopharmaka

a) Bleiboxen (Heißzellen, heiße Zellen, „Hot-cells“):

Um bei einer typischen PET-Radiopharmakon-Synthese, wie z. B. von ¹⁸F-2-FDG, einen ausreichenden Strahlenschutz bieten zu können, finden die Synthesen innerhalb von Heißzellen in fernbedienbaren oder automatisierten Syntheseapparaturen (Modulen) statt. Die Wandstärken der Bleiabschirmungen liegen in der Regel zwischen 5 und 7 cm.

Da in der Bleibox die Syntheseapparatur aufgestellt ist und ggf. auch eine Abfüllung und Portionierung der Injektionslösungen stattfindet, sind an die Beschaffenheit der Heißzellen besondere Anforderungen zu stellen.

Die Anforderungen des Strahlenschutzes beschränken sich neben der Abschirmung der ionisierenden Strahlung darauf, dass aus dem Innenraum keine radioaktiven Stoffe unkontrolliert entweichen dürfen, was durch eine Unterdruckregelung erreicht wird.

Die wesentlichen Anforderungen aus GMP-Sicht sind in Abschnitt 3.3 beschrieben.

Weitere Hintergrundinformationen zu den Bleiboxen:

Ursprünglich für den reinen Strahlenschutz in der Kerntechnologie entwickelt, wird heute eine Vielzahl unterschiedlicher Heißzellen angeboten, bei deren Ausführung auch GMP-Anforderungen in unterschiedlicher Gewichtung berücksichtigt wurden.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 10 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Optimal sind große, durch große Türen zugängliche Innenräume, die die geforderten Reinraumkriterien erfüllen. Optimal sind zusätzliche Installationen mit Laminar-Air-Flow, um bei geöffneten Türen, z. B. während der Vorbereitung der Synthesemodule, eine Keimzahlminimierung in der Luft zu erreichen.


Die Bewertung einer Heißzelle hinsichtlich einer GMP-konformen Herstellung sollte immer mit Blick auf das jeweils hergestellte Radiopharmakon, dessen Herstellungsweg und der verwendeten Syntheseapparaturen vorgenommen werden. Es ist nicht möglich, hier detaillierte Anforderungen an Heißzellen zu formulieren, da die Heißzelle nur ein Baustein in der gesamten Herstellungskette ist und nicht isoliert betrachtet werden kann.

b) Synthesemodule:

Zur Herstellung von PET-Radiopharmaka werden heute von verschiedenen Herstellern eine breite Auswahl an fernsteuerbaren, teilweise auch für die Syntheseschritte automatisierte Apparaturen angeboten. In der Regel kann das Synthesemodul als während der Herstellung geschlossene Apparatur angesehen werden. Problematisch ist mitunter die Vorbereitung, d. h. das Reinigen und Beschicken mit Ausgangsstoffen vor Beginn der Synthese, da während dieser Abläufe nicht immer eine geschlossene Apparatur vorliegt.

Wesentliche Dinge, die bei einem Synthesemodul aus GMP-Sicht zu berücksichtigen sind:

- Die Materialien, die mit den Stoffen für die Synthese und dem späteren Produkt in Kontakt kommen, z. B. Leitungen, Ventile, Vorratsgefäße und Reaktionsgefäße, müssen für den Verwendungszweck geeignet sein, insbesondere dürfen sie keine Stoffe an das Produkt abgeben.
- Reinigung der Synthesemodule: Sofern nicht durchgängig Einmalmaterialien verwendet werden, ist vor jeder Synthese eine Reinigung des Synthesemoduls durchzuführen.
- Befüllung der Module: Je nach Modul und Syntheseweg werden die Apparaturen mit Ausgangs- und Hilfsstoffen auf unterschiedliche Art und Weise befüllt. Dabei kann es vorkommen, dass die Vorratsgefäße der Synthesemodule geöffnet und einzeln von Hand befüllt werden müssen und das geöffnete Synthesemodul der Reinraumklasse des Labors ausgesetzt ist. Ggf. sind hier besondere Maßnahmen zum Schutz vor Keimen erforderlich, wie z. B. eine Befüllung unter Laminar-Air-Flow.
- Die Ausgangsstoffe für die Herstellung (Vorläufer, Lösungen) sollten möglichst keimarm hergestellt worden sein.
- Steuerung/Überwachung (meistens über PC gesteuert), In-Prozess-Kontrollen, Syntheseabbruchkriterien;
- Ausschleusung des Produktes, entweder direkte Abfüllung in eine Durchstechflasche oder in eine Spritze oder Weiterleitung an eine Abfüllanlage, speziell zur Portionierung und Verdünnung (siehe c).
- Bei den zunehmend verwendeten Kassetten-Modulsystem, bei denen in ein Synthesemodul eine vorgefertigte Einmalkassette aus Kunststoff für den Herstellungsablauf eingelegt wird, die bereits alle Ausgangsstoffe und Startmaterialien enthält und in den modernen Ausführungen ein in sich geschlossenes System darstellen, ist darauf zu achten, dass die in der Regel zugelieferte Kassette mit den ebenfalls zugehörigen Ausgangsstoffen/Startmaterialien in ihrer Eignung und Qualität individuell beschrieben sind. Zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität sind dabei folgende Aspekte von besonderer Bedeutung:

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 11 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Festlegung geeigneter User Requirements und Nachweise, dass diese eingehalten werden, z. B.
 - Festlegung der Qualität der Ausgangsstoffe (einschließlich einer Betrachtung möglicher Extractables/Leachables)
 - Lieferantenqualifizierung
 - regelmäßige und ausreichende Wareneingangsprüfungen (z. B. mittels Zulieferung von Mustern zur Analytik), wobei initial eine häufigere und umfangreichere Untersuchung der Qualität der Kits notwendig erscheint
- Nachweis der Validität des Herstellungsverfahrens
- Für den Fall, dass zugelassene Arzneimittel zukünftig unter Verwendung von Kassettenmodulen hergestellt werden sollen, ist eine Änderung der Zulassung erforderlich (ausreichende Beschreibungen und Informationen, s. Modul 3 des CTD).
- Gerade im Fall der Herstellung noch nicht etablierter Arzneimittel sollte darüber hinaus auch eine mögliche Modifizierung der Kits durch die Anwender beachtet und auf mögliche Risiken für die Patienten überprüft werden.

Ausführliche Hintergrunddokumentationen der Herstellung sowie der Qualität der Ausgangsstoffe/Startmaterialien sollte vorhanden sein. Insbesondere sollte der Betrieb eines reinen „Black-Box“ Systems beim Anwender, ohne Kenntnisse zu den Details der Herstellung im Kassetten-Modulsystem und der Qualität der Ausgangsstoffe, vermieden werden.

c) Abfüllung/Abfüllanlagen:

Ein kritischer Herstellungsschritt ist die Abfüllung/Portionierung der Injektionslösung. Aufgrund der kurzen physikalischen Halbwertszeiten der PET-Radionuklide fehlt es häufig an ausreichender Zeit für eine Hitzesterilisation. Deshalb wird in den meisten Fällen zur Zeitersparnis, seltener aufgrund einer chemischen Instabilität des Wirkstoffes, eine Sterilfiltration durchgeführt.


In der Abfüllanlage, die über einen Schlauch mit dem Synthesemodul verbunden ist, wird die Injektionslösung ggf. verdünnt und dann portioniert. Die Sterilfiltration sollte der letzte Schritt sein und unmittelbar mit der Abfüllung in die Durchstechflaschen einhergehen.

Im Abfüllbereich sollten die Kriterien für die Reinraumklasse A erfüllt sein, sofern keine nachfolgende Sterilisation im Endbehältnis durchgeführt wird. Festinstallierte Behältnisse, Ventile und Leitungen der Abfüllanlage sollten vor jedem Abfüllprozess nach einem festgelegten Plan gereinigt werden, einschließlich der Verbindungsleitungen zu den Synthesemodulen. Idealerweise werden, soweit möglich, sterile Einmalartikel (Leitungen/Schläuche, Spritzen, Kanülen) zur Abfüllung verwendet.

Idealerweise erlaubt der Aufbau der Abfüllanlage die Durchführung eines Filterintegritätstests, direkt im Anschluss an die Abfüllung.

Mitunter, insbesondere dann, wenn keine Portionierung der Injektionslösung erforderlich ist, findet die Abfüllung auch unmittelbar im Anschluss an das Synthesemodul in der Synthesemodulheizzone ohne Verwendung einer Abfüll- bzw. Portionierungsanlage statt. Bei dieser Vorgehensweise ist im Abfüllbereich nach Annex 3 die Reinraumklasse C hinreichend, sofern eine geschlossene „on-line“ Sterilfiltration mit nachfolgender Abfüllung in eine sterile Durchstechflasche erfolgt.

Abgefüllt werden die PET-Radiopharmaka-Injektionslösungen typischerweise in Durchstechflaschen in Volumina zwischen 10 und 20 ml. Dabei werden in den meisten Fällen

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 12 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

bereits mit Gummistopfen verschlossene und vorab sterilisierte Durchstechflaschen verwendet, die über eine Kanüle durch die Gummistopfen befüllt werden. Dies hat zur Folge, dass die meisten PET-Radiopharmaka-Injektionslösungen in Durchstechflaschen mit bereits durchstochendem Gummistopfen in Verkehr kommen. Dieser Umstand ist vor dem Hintergrund einer dokumentierten Risikobetrachtung (z. B. Anwendung des Arzneimittels noch am Herstellungstag innerhalb von wenigen Stunden nach Herstellung) gerade noch tolerabel, ein erfolgreicher Filterintegritätstest im Anschluss an die Abfüllung ist zwingend erforderlich. Nach dem Stand von Wissenschaft und Technik sollte ein Verbördeln der befüllten Flaschen erfolgen. Mittlerweile existieren im Übrigen auch Abfüllanlagen, die ohne ein Durchstechen des Gummistopfens arbeiten.

Für das Ein- und Ausschleusen der für die Abfüllung benötigten Materialien (u. a. Produktflaschen, Etiketten, Sterilfilter, Abfüllschläuche, Kanülen, Sedimentationsplatten) muss ein schriftlich festgelegtes Prozedere implementiert sein, das sich in Übereinstimmung mit dem Reinraum-Zonenkonzept befindet. Das Entpacken der Materialien und das Beschriften der Etiketten können beispielsweise in einer Vorschleuse zur Abfüllzelle oder in einer LAF-Werkbank definierter Reinraumklasse stattfinden. Bei einem Transfer der vorbereiteten Materialien von einer LAF-Werkbank in die Abfüllzelle ist ein direkter Kontakt mit der Umgebungsluft zu vermeiden, was z. B. durch Verwendung hermetisch verschlossener Transfer-Port-Systeme erreicht werden kann. Für das Ausbringen der abgefüllten Durchstechflaschen aus der Abfüllzelle muss ebenfalls ein schlüssiges Konzept etabliert sein. Es ist insbesondere von Bedeutung, dass während des Ausschleusevorgangs der Reinraumstatus in der Abfüllzelle aufrechterhalten wird. Dies kann beispielsweise durch Verwendung belüfteter Produktschleusen erreicht werden.

Für eine Routineproduktion von PET-Radiopharmaka, wie z. B. ^{18}F -2-FDG-Injektionslösungen, die aus einer Charge portioniert in mehreren Durchstechflaschen abgegeben werden, ist eine Abfüllanlage heute Standard.

d) Besondere Aspekte des Annex 1:

Anforderungen an die Validierung der aseptischen Herstellung (Media Fill) im Falle der Herstellung in einem Synthesemodul können auf die Tätigkeit des Abfüllens beschränkt werden. Bei Herstellung in einem Synthesemodul ist die Bestimmung des Bioburden nicht anwendbar, da der eigentliche Wirkstoff (markiertes Molekül) erst in der heißen Zelle entsteht.

Eine mikrobiologische Spezifikation der Materialien (z. B. Ausgangsstoffe, Equipment) zur Beschickung des Moduls ist festzulegen und regelmäßig zu überprüfen.

3.5.2 Herstellung von ^{18}F -2-FDG-Injektionslösung

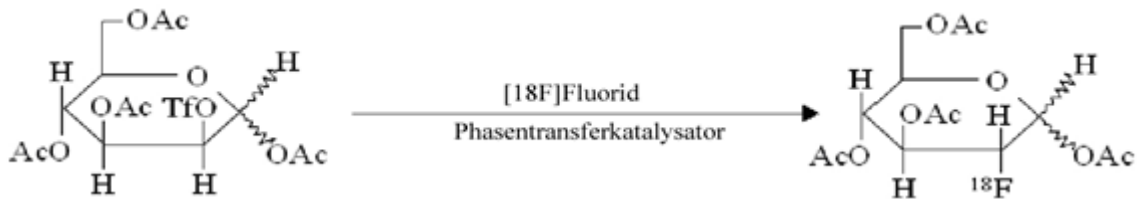
Für ^{18}F -2-FDG sind diverse andere Schreibweisen ebenfalls üblich wie z. B. Fludeoxyglucose(^{18}F) oder [^{18}F]FDG. Chemisch: 2- [^{18}F]Fluor-2-desoxy-D-Glukose. ^{18}F -2-FDG in der Darreichungsform Injektionslösung wird im Europäischen Arzneibuch unter dem Monographietitel [^{18}F]Fludeoxyglucose-Injektionslösung (1325) beschrieben.

3.5.2.1 Herstellung von ^{18}F

Fluor-18 kann durch verschiedene Kernreaktionen hergestellt werden. Heute hat für die Synthese des nukleophilen Fluorids nur noch die Methode der $^{18}\text{O}(p,n)$ ^{18}F - Kernreaktion (s. Abschnitt 3.5.1.1) Bedeutung. Es entsteht dabei trägerfreies Fluor-18 in der chemischen Form Fluorid.

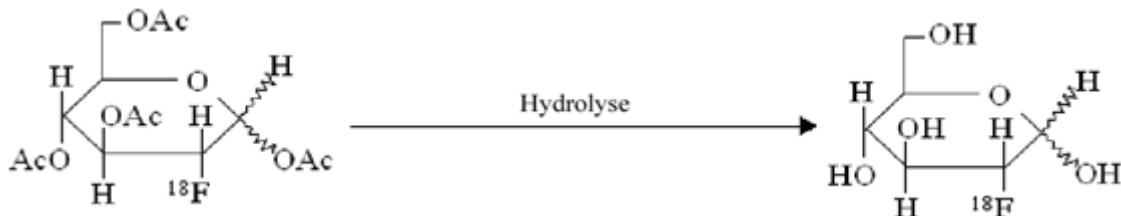
3.5.2.2 Radiochemische Synthese von ^{18}F -2-FDG

Es gibt verschiedene Syntheseverfahren, die unterschiedliche Produkte bezüglich der spezifischen Radioaktivität, der Nebenprodukte und der möglichen Verunreinigungen ergeben. Das am häufigsten verwendete Verfahren ist die Methode der nukleophilen Substitution mittels Phasentransferkatalyse von der Ausgangssubstanz *1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethansulfonyl- β -D-mannopyranose* (kurz: Mannosetriflat, TATM) mit ^{18}F -Fluorid. TATM ist im Arzneibuch in der Monographie „Tetra-O-acetylmannosetriflat zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln“ (2294) beschrieben.



^{18}F -Fluorid aus dem Targetwasser wird zur Reinigung und Rückgewinnung des wertvollen ^{18}O -Wassers an ein Anionenaustauscherharz adsorbiert und anschließend mit einer Kaliumcarbonatlösung eluiert. Das Eluat wird azeotropisch mit getrocknetem Acetonitril (CH_3CN) eingedampft. Durch Zusatz eines Phasentransferkatalysators (z. B. der Aminopolyether Kryptofix 222 oder in getrocknetem Acetonitril aufgelöstes Tetraalkylammoniumhydroxid) kann die nukleophile Eigenschaft von ^{18}F -Fluorid erhöht und das Reaktionsvermögen bei erhöhter Temperatur vergrößert werden.

Nach der Markierungsreaktion wird das Zwischenprodukt hydrolysiert und somit von den 4 Acetylgruppen befreit, wobei unter anderem neben dem Endprodukt auch Glucose und Acetat gebildet werden.



Je nach den pH-Bedingungen kann die Hydrolyse zu den Nebenprodukten *2-Chlor-2-desoxy-D-Glukose* oder *2-[^{18}F] Fluor-2-desoxy-Mannose* führen, zusätzlich können auch immer Teilhydrolysate als Verunreinigungen auftreten.


Die anschließende Produktreinigung findet durch eine Säulenkombination statt. Sie gewährleistet die Abtrennung von ^{18}F -2-FDG von der Ausgangssubstanz bzw. deren (teil)acetylierten Zwischenprodukten, dem Phasentransferkatalysator und von nicht umgesetztem ^{18}F -Fluorid.

Eine Variation der Methode ist die Verwendung eines Festphasenkatalysators (z. B. 4-(4-Methylpiperidino)pyridin) als Anionenaustauscherharz.

3.5.2.3 Abfüllung der ^{18}F -2-FDG-Lösung

a) Aseptische Abfüllung in einem Isolator:

Sie erfolgt aus Gründen des Strahlenschutzes in der Regel in einer speziellen geschlossenen und fernbedienbaren Abfüllanlage bzw. -einheit.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 14 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

b) Sterilisation in einem Autoklav:

Alternativ zu a) kann die ^{18}F -2-FDG-Lösung auch im Endbehältnis sterilisiert werden. Als routinemäßig durchführbar hat sich die Hitzesterilisation nach dem F0-Konzept erwiesen, vorausgesetzt der pH-Wert der Lösung liegt im gepufferten, schwach sauren Bereich.

3.5.3 Herstellung von Natrium ^{18}F fluorid-Injektionslösung

Natrium ^{18}F fluorid-Injektionslösung wird in der PET-Diagnostik zur Untersuchung des Knochen-/Skelettsystems eingesetzt.

Natrium ^{18}F fluorid-Injektionslösung wird häufig auch verkürzt als ^{18}F Fluorid bezeichnet. Unter der Nr. 2100 liegt im Europäischen Arzneibuch eine Monographie vor, die die grundlegenden Qualitätskriterien definiert.

3.5.3.1 Herstellung von ^{18}F

Identisch zu 3.5.2.1.

3.5.3.2 Aufreinigung und Formulierung des ^{18}F Fluorids

Das ^{18}F Fluorid entsteht direkt am Zyklotron in wässriger Lösung in dem Targetmaterial ^{18}O Wasser aus dem Sauerstoff-18. Eine chemische Synthese, wie z. B. bei der Fludeoxyglucose (^{18}F), findet nicht statt. Wesentlich bei der Herstellung einer Natrium ^{18}F fluorid-Injektionslösung ist daher nur die Abtrennung des ^{18}F Fluorid vom Targetmaterial ^{18}O Wasser und die anschließende Formulierung in einer sterilen injektionsfähigen Lösung.


Hierzu wird in einem ersten Schritt das bestrahlte, vom Targetsystem des Zyklotrons kommende ^{18}O Wasser, welches das ^{18}F Fluorid enthält, in einer Bleibox über eine Anionenaustauscherharzkartusche geleitet, auf der das ^{18}F Fluorid fixiert und von dem durchlaufenden ^{18}O Wasser abgetrennt wird.

Die Anionenaustauscherharzkartusche wurde zuvor gespült (konditioniert), indem zunächst mit einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, und anschließend mit einer wässrigen Lösung, z. B. Natriumcarbonatlösung, gespült wurde. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die Spüllösungen insgesamt möglichst rein und die wässrigen Spüllösungen steril sind. Meistens werden im Anschluss der Reinigung noch vorhandene Reste der Spüllösungen mittels eines Inertgasstroms verdrängt, um nicht in Resten in die Injektionslösung zu gelangen.

Nachdem das ^{18}F Fluorid auf der Anionenaustauscherharzkartusche fixiert wurde und das ^{18}O Wasser mit einem Inertgasstrom herausgedrückt wurde, wird das ^{18}F Fluorid mit einer sterilen Salzlösung, z. B. physiologischer Kochsalzlösung oder einem Elektrolytgemisch, von der Anionenaustauscherharzkartusche verdrängt und gelangt zusammen mit der Salzlösung in ein Vorratsgefäß, in dem die Volumenradioaktivität (MBq/ml) bei Bedarf weiter verdünnt werden kann, oder auch die Salzlösung, sofern dies noch nicht gegeben sein sollte, isotonisch eingestellt werden kann.

Anschließend findet eine Abfüllung, wie unter 3.5.2.3 für Fludeoxyglucose (^{18}F) Injektionslösung beschrieben, statt.

Die Herstellung von ^{18}F Fluorid-Injektionslösung wird aus Gründen des Strahlenschutzes vorzugsweise in Bleiboxen in fernsteuerbaren Apparaturen durchgeführt.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 15 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.5.4 Herstellung von [¹⁸F]Fluorid-Lösung zur Radiomarkierung

Vorbemerkung:

Vereinzelt gibt es den Fall, dass Herstellungsstätten kein Zyklotron vor Ort zur Herstellung von [¹⁸F]Fluorid besitzen, aber dennoch mit Fluor-18 markierte PET-Radiopharmaka selbst herstellen.

Hierzu beziehen diese Einrichtungen eine [¹⁸F]Fluoridlösung, um diese dann als Ausgangsstoff zur Radiomarkierung einzusetzen. Häufig wird die [¹⁸F]Fluoridlösung vom Lieferanten als Radiochemikalie, „nicht vorgesehen zur Anwendung am Menschen“, deklariert und deshalb unterliegt der Lieferant nicht der Arzneimittelüberwachung. Auf die besondere Verantwortung des Anwenders gem. Ziffer 3.6.1 wird hingewiesen.

Soweit die [¹⁸F]Fluoridlösung Ausgangsstoff in einer mehrstufigen Wirkstoffsynthese mit anschließender Formulierung einer Injektionslösung ist, die aseptisch hergestellt oder hitzesterilisiert wird, muss die [¹⁸F]Fluoridlösung als Radionuklidvorstufe gesehen werden, die unberechtigt als Chemikalie bezogen wird. Die [¹⁸F]Fluoridlösung sollte zumindest der Arzneibuchmonographie Nr. 1504 „[¹⁸F]Fluoridlösung zur Radiomarkierung“ entsprechen.

3.5.4.1 Herstellung von [¹⁸F]Fluorid zur Radiomarkierung

Identisch zu 3.5.2.1.

3.5.4.2 Aufreinigung und Formulierung des [¹⁸F]Fluorids zur Radiomarkierung

Da die [¹⁸F]Fluoridlösung typischerweise in einer (mehrstufigen) Synthese weiterverarbeitet wird, kann die Zusammensetzung der Lösung, in der das [¹⁸F]Fluorid geliefert wird, variieren.

Die [¹⁸F]Fluoridlösung kann z. B. folgende Zusammensetzung haben:

- Es wird direkt das bestrahlte, noch nicht weiter gereinigte Targetwasser ([¹⁸O]Wasser) geliefert, welches das [¹⁸F]Fluorid enthält.
- Es wird eine [¹⁸F]fluoridhaltige Carbonatlösung geliefert, hier wurde bereits das [¹⁸F]Fluorid auf einer Anionenaustauscherharzkartusche vom Targetwasser abgetrennt und anschließend mit einer Carbonatlösung, die sich für eine spätere nukleophile Markierungsreaktion des [¹⁸F]Fluorid eignet, von der Kartusche gespült.
- Weitere Variationen der Lösung sind je nach Kundenwunsch, abhängig von dessen nachfolgenden Synthesen, möglich.
- Eine Arzneibuchmonographie (Monographie Nr. 2390) liegt unter dem Titel „[¹⁸F]Fluorid-Lösung zur Radiomarkierung“ vor und nennt u. a. folgende Eckpunkte:
 - [¹⁸F]Fluorid in alkalischer Lösung, pH 8,0 bis 14,0
 - klare, farblose Lösung
 - Halbwertszeit und Strahlung von Fluor-18
 - Bakterienendotoxine: < 20 IU/ml
 - Radionuklidgehalt Fluor-18: > 99,9 %
 - Radiochemische Reinheit als Fluorid: > 98,5 %

3.5.5 Herstellung von [¹⁸F]Fluormethyl- bzw. -ethylcholin-Injektionslösung

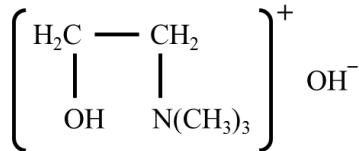


Fig. 1: Cholin = 2-Hydroxyethyl-trimethyl-ammoniumhydroxid

Cholin (Fig. 1) besitzt ein vierfach substituiertes Stickstoffatom, das daher als Ammoniumion positiv geladen ist. In Cholin findet der Ladungsausgleich durch ein Hydroxidion als Gegenion statt.

Cholin wird in Zellmembranen als Phosphatidylcholin eingebaut. Seine Aufnahme korreliert mit dem Zellwachstum. Entsprechend findet bei schnell wachsenden Zellen, wie z. B. Tumorzellen, eine gesteigerte Cholinaufnahme statt.

Aus diesem Grund hat radioaktiv markiertes Cholin in der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik Bedeutung erlangt.

Heute haben in der Nuklearmedizin drei radioaktiv markierte Cholinderivate praktische Bedeutung erlangt:

- **¹¹C-Cholin:** Chemisch betrachtet ist ¹¹C-Cholin das naturidentische Cholin. Markiert ist es mit dem PET-Strahler Kohlenstoff-11, der allerdings lediglich eine physikalische Halbwertszeit von 20 Minuten hat, was einen Vertrieb vom Herstellungsort, wie von Fludeoxyglucose (¹⁸F) bekannt, ausschließt.
- **[¹⁸F]Fluormethylcholin bzw. [¹⁸F]Fluorcholin (FCH):** Bei [¹⁸F](Fluormethyl)cholin oder [¹⁸F]Fluorcholin (Fig. 2) wurde ein Wasserstoffatom einer der drei Methylgruppen gegen Fluor-18 ausgetauscht. Daher kommt diesem Molekül die im Vergleich zu Kohlenstoff-11 längere Halbwertszeit von Fluor-18 von 110 Minuten zugute. Ein Vertrieb vom Herstellungsort aus ist möglich.

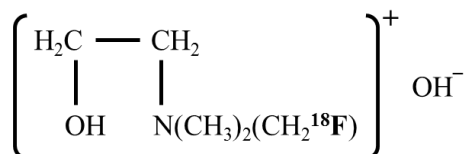


Fig. 2: [¹⁸F]Fluorcholin (FCH) = 2-Hydroxyethyl-dimethyl-[¹⁸F]Fluormethyl-ammonium-hydroxid

- **[¹⁸F]Fluorethylcholin (FEC):** Bei [¹⁸F](Fluorethyl)cholin (Fig. 3) wurde eine der drei Methylgruppen des Stickstoffs gegen eine 1-[¹⁸F]Fluorethylgruppe ausgetauscht. Das [¹⁸F]Fluorethylcholin unterscheidet sich chemisch betrachtet um eine Fluormethylgruppe vom Cholin, die ein Wasserstoffatom einer der drei Methylgruppen des Stickstoffs substituiert hat.

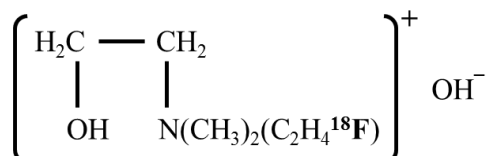



Fig. 3: [¹⁸F]Fluorethylcholin (FEC) = 2-Hydroxyethyl-dimethyl-[¹⁸F]Fluorethyl-ammonium-hydroxid

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 17 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.5.5.1 Herstellung von ^{18}F

Identisch zu 3.5.2.1.

3.5.5.2 Radiochemische Synthese von [^{18}F]Fluorcholin (FCH) oder [^{18}F]Fluorethylcholin (FEC)

Wie bei PET-Radiopharmaka üblich, findet die Synthese aus Gründen des Strahlenschutzes in Bleizellen in ferngesteuerten/automatisierten Syntheseapparaturen statt.

Die Herstellung von [^{18}F]Fluorcholin (FCH) oder [^{18}F]Fluorethylcholin (FEC) läuft in der Regel über zwei Stufen ab. Der erste Schritt beinhaltet die Einführung des [^{18}F]Fluorid über die Standardmethode einer nukleophilen Fluorierung in ein Alkylierungsmittel, das dann im zweiten Schritt Dimethylaminoethanol zu einem Cholinderivat alkyliert.

Schritt 1:

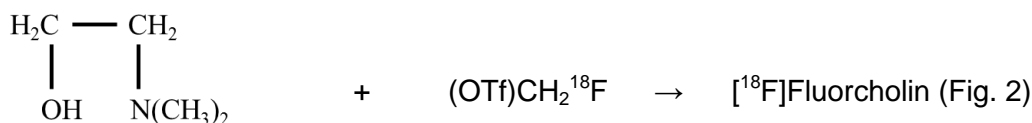
[^{18}F]Fluorid wird an ein Alkylierungsagens gebunden, wie z. B. an Dibrommethan oder Ditosylmethan im Fall der Herstellung von [^{18}F]Fluorcholin oder 1,2-Dibrom-ethan oder 1,2-Ditosyl-ethan im Fall der Herstellung von [^{18}F](Fluorethyl)cholin, z. B.:



$(\text{OTf})\text{CH}_2^{18}\text{F}$ = Alkylierungsagens, hier [^{18}F]Methyltriflat

Hintergrund: OTf = Triflat = Trifluormethansulfonsäurerest aktiviert durch elektronenziehende Effekte angebundene Alkylreste, hier in $(\text{OTf})\text{CH}_2^{18}\text{F}$ ist es der Rest „ CH_2^{18}F “, die dann durch die aktivierenden Effekte der Triflatgruppe besonders gut als Alkylierungsagens mit dem Stickstoff in Dimethylaminoethanol weiter zum jeweiligen Cholinderivat abreagieren können.

Entsprechend reagiert dann das Alkylierungsagens $(\text{OTf})\text{CH}_2^{18}\text{F}$ mit N,N-Dimethylaminoethanol zum gewünschten Endprodukt [^{18}F]Fluorcholin:




Nach dem gleichen Prinzip wird auch [^{18}F]Fluorethylcholin (FEC) hergestellt.

Wichtig für eine gute radiochemische Syntheseausbeute mit Blick auf die Cholinderivate ist ein möglichst stark aktiviertes Alkylierungsagens. Dies wird besonders durch elektronenziehende Effekte in dem oben beschriebenen Triflat erreicht.

Aus diesem Grund ist zunächst ein wesentlicher Bestandteil der Herstellung von FCH oder FEC die Gewinnung eines möglichst aktiven Alkylierungsagens, in der Regel basierend auf dem oben beschriebenen Trifluormethansulfonsäurerest (OTf bzw. Triflat).

Wenn auch die Gewinnung des Alkylierungsagens, welches das Fluor-18 trägt, chemisch betrachtet nach vergleichbaren Reaktionsmechanismen erfolgt (nukleophile Fluorierung durch Austausch mit einer Abgangsgruppe), gibt es häufig Unterschiede in den Reaktionsdetails sowie ggf. hinsichtlich von zwischengeschalteten Reinigungsschritten, die sich Kartuschensysteme oder auch nur einfaches Abdampfen des nicht umgesetzten Dimethylaminoethanol zu Nutzen machen können.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 18 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Neben einer herkömmlichen Reaktionsführung der Alkylierungsreaktion in einem Reaktionsgefäß ist in der Literatur auch eine Methode beschrieben, bei der das Dimethylaminoethanol auf eine C18-Kartusche aufgebracht wurde und die Alkylierung auf der Kartusche durchgeführt wird. Da bei der Alkylierung ein Ammoniumion entsteht, ist eine nachfolgende Abtrennung über weitere Kartuschen vom unpolaren Dimethylaminoethanol einfach durchführbar.

Der zweite Schritt der Synthese, die Alkylierung des Stickstoffatoms im Dimethylaminoethanol zum Cholinderivat, läuft immer nach dem gleichen Grundprinzip ab.

Weitere Variationen im Detail können an dieser Stelle nicht diskutiert werden und sollten einer individuellen Betrachtung des jeweiligen Einzelfalls vorbehalten bleiben.

Hinweis:

Die Alkylierungsreagenzien [¹⁸F]Methyltriflat oder [¹⁸F]Ethyltriflat können auch als Ausgangsstoff zur Wirkstoffsynthese von einem Zyklotronbetreiber zur weiteren Synthese an einen Hersteller, der selber kein Zyklotron besitzt, zugeliefert werden.

3.5.5.3 Aufreinigung und Formulierung von [¹⁸F]Fluorcholin (FCH) oder [¹⁸F]Fluor-ethylcholin (FEC)

Die Aufreinigung der radiofluorierten Cholinderivate FCH und FEC erfolgt in der Regel über hintereinander geschaltete Kartuschensysteme, ähnlich wie es auch von der Fludeoxyglucose (¹⁸F) Injektionslösung her bekannt ist.

Anschließend findet eine Abfüllung, wie unter 3.5.2.3 für Fludeoxyglucose (¹⁸F) Injektionslösung beschrieben, statt.

Die Herstellung von [¹⁸F]Fluorcholin oder [¹⁸F]Fluorethylcholin-Injektionslösung wird aus Gründen des Strahlenschutzes vorzugsweise in Bleiboxen in fernsteuerbaren Apparaturen durchgeführt.


3.5.6 Herstellung mit Gallium-68 markierter PET-Radiopharmaka

Das Nuklid Gallium-68 ist ein Positonenstrahler, der als ⁶⁸Ga³⁺ in unkomplexierter Form aus einem ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generator eluiert werden kann.

Die ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generatoren sind aufgrund der Halbwertszeit des Mutternuklides in der Regel länger als ein Jahr verwendbar. Für die aus dem Generator eluierte ⁶⁸Galliumchloridlösung ist die Arzneibuchmonographie Gallium-(⁶⁸Ga)-chloridlösung zur Radiomarkierung einschlägig.

Die Nutzung von nicht zugelassenen Generatoren ist zur Sicherstellung der Patientenversorgung nur bei nachgewiesenen Lieferengpässen im Einzelfall möglich.

Als Tracer kommen Komplexbildner-Peptid-Konjugate zum Einsatz, die spezifisch an Rezeptoren binden, die bei verschiedenen Tumoren überexprimiert sind, idealerweise als zugelassenen Kits zur Herstellung eines radioaktiven Arzneimittels. Derzeit befindet sich im europäischen Arzneibuch eine Monographie für ⁶⁸Ga-edotreotid-Injektionslösung unter der Nr. 2482.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 19 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.5.6.1 Gewinnung von ^{68}Ga

Bei den Generatoren ist das Mutternuklid ^{68}Ge Germanium auf einer Matrix (in der Regel SnO_2 oder TiO_2) fixiert. $^{68}\text{Ga}^{3+}$ lässt sich mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (in der Regel wird 0,1 oder 1 M HCl verwendet) eluieren. Das ^{68}Ge Germanium hat eine Halbwertszeit von ca. 270 Tagen, wohingegen ^{68}Ga Gallium eine Halbwertszeit von lediglich 67 Minuten aufweist. Bei der Elution des Generators wird auch ein gewisser Anteil des radioaktiven ^{68}Ge Germaniums eluiert; das Ausmaß der unerwünschten Germaniumelution ist unter anderem vom Alter des Generators und vom Elutionsmanagement abhängig (nach Inaktivität des Generators steigt der Germaniumanteil in den ersten Elutionen beispielsweise i. d. R. an). Der Anteil des ^{68}Ge Germaniums im Eluat ist durch die Arzneibuchmonographie beschränkt.

Im Rahmen der Zulassung wurden Vorgaben zur Verwendungsdauer des Generators und zum Elutionsmanagement festgelegt, um die Patientin/den Patienten vor der unerwünschten radioaktiven Belastung durch ^{68}Ge Germanium und andere Verunreinigungen zu schützen. Hier ist eine periodische Prüfung gemäß Arzneibuch ausreichend.

Sofern im Rahmen eines nachgewiesenen Lieferengpasses ein $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator ohne Zulassung betrieben wird, ist dies umfangreich wissenschaftlich zu begründen. So sind zu fordern:

- Prozessvalidierung zur Festlegung des Elutionsmanagements; die Eignung des gewählten Elutionsrhythmus und der Elutionsmethode sind zu belegen. Ebenfalls sind Festlegungen hinsichtlich Qualität und Volumen des Elutionsmittels zu treffen.
- engmaschige Prüfung des Eluates gem. europäischen Arzneibuch
- Qualifizierung des $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatorherstellers; hierbei soll neben allgemeinen GMP-Aspekten insbesondere auch auf ein ggf. vorhandenes spezifisches Verunreinigungsprofil abgestellt werden (z. B. aus Säulenmaterialien stammend). Dieses Ergebnis soll sich in den durchgeführten Qualitätskontrollen widerspiegeln.
- Festlegung der Verwendbarkeitsdauer des Generators auf Basis von vorhandenen oder erhobenen Daten

Für das in der Arzneimittelherstellung eingesetzte Eluat ist die Übereinstimmung mit den Forderungen der Arzneibuchmonographie „Gallium (^{68}Ga) chloride solution for radiolabeling“ (2464) durchgängig sicherzustellen.

3.5.6.2 Radiochemische Synthese mit Gallium-68 markierter Arzneimittel

Um die Komplexbildung (Markierung der o. g. Tracer mit Gallium-68) zu ermöglichen, muss der pH-Wert des Eluates erhöht werden. Dies geschieht durch Zugabe eines Puffers. Ein pH-Wert von 3,5 wird dabei in der Regel jedoch kaum überschritten, da die Markierungsreaktion ansonsten durch Bildung von unlöslichem Galliumhydroxid beeinträchtigt wird.

Da die Konzentration von $^{68}\text{Ga}^{3+}$ im Eluat und damit auch die Reaktionsgeschwindigkeit sehr niedrig ist, muss zur Komplexbildung ein hoher (ca. 1.000facher) Überschuss eines DOTA-Peptid-Konjugates (Vorläufer, Precursor) eingesetzt werden. Dies führt dazu, dass die zur Injektion vorgesehene Arzneimittellösung stets eine große Menge nicht markierten, aber biologisch aktiven Konjugats enthält. Ausreichende Nachweise über die Qualität und Eignung der eingesetzten und in der Regel lediglich als Chemikalie in den Verkehr gebrachten Peptid-Konjugate zur Verwendung in der Arzneimittelherstellung sind daher von besonderer Bedeutung (siehe 3.6.1).

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 20 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die das radioaktiv markierte Konjugat enthaltende Lösung wird anschließend durch Zugabe einer sterilen Pufferlösung neutralisiert, sterilfiltriert und erforderlichenfalls auf das zur Anwendung vorgesehene Volumen verdünnt.

3.6 Qualitätskontrolle

Wesentlicher Unterschied in der Qualitätskontrolle von PET-Radiopharmaka im Vergleich zu nicht radioaktiven Arzneimitteln ist die Notwendigkeit, wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeiten der PET-Radionuklide die Qualitätskontrolle und die Freigabe innerhalb kürzester Zeit unmittelbar im Anschluss an die Herstellung durchzuführen.

Bestimmte Prüfungen, wie der Test auf Sterilität oder die Bestimmung der Radionuklidreinheit (langlebige Verunreinigungen) mittels γ -Spektroskopie, lassen sich technisch bedingt nur nach bereits erfolgter Anwendung auswerten. Die entsprechenden Prüfungen sind im Arzneibuch ausgewiesen.

Nachfolgend werden die für PET-Radiopharmaka-Injektionslösungen typischen Freigabekriterien beschrieben. Dabei beziehen sich diese Empfehlungen in erster Linie auf mit Fluor-18 und Kohlenstoff-11 markierte PET-Radiopharmaka. Außer im Fall der vorgenannten Ausnahmen (Sterilitätstest und γ -Spektroskopie) lassen sich die beschriebenen Freigabetests bei entsprechender Labororganisation vor der Anwendung des PET-Radiopharmakons durchführen, wovon auch nur in Ausnahmefällen abgewichen werden sollte.

Für mit Sauerstoff-15 (Halbwertszeit = 2,05 min) und Stickstoff-13 (Halbwertszeit = 10 min) markierte PET-Radiopharmaka sind aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeiten die nachfolgenden Empfehlungen nur eingeschränkt anwendbar. Allerdings enthält das Arzneibuch zu den am häufigsten mit Sauerstoff-15 und Stickstoff-13 markierten Radiopharmaka [^{15}O]Wasser-Injektionslösung und [^{13}N]Ammoniak-Injektionslösung eigene Monographien (1582 und 1492), an denen sich in diesen speziellen Fällen orientiert werden kann.

Darüber hinaus sind im Arzneibuch auch noch weitere Monographien zu Kohlenstoff-11 und Fluor-18 markierten PET-Radiopharmaka zu finden.

Bei dem Thema „Qualitätskontrolle von Radiopharmaka“ sollte auch vor Beginn der Herstellung der Qualität der Ausgangsstoffe Beachtung geschenkt werden. Typischerweise wird ein nicht radioaktiver organisch-chemischer Ausgangsstoff (Vorläufersubstanz, Präkursor, engl.: precursor) mit einem im Zyklotron erzeugten PET-Radionuklid markiert. Da der radioaktiv markierte Wirkstoff nur in Lösung vorliegt und nicht als Substanz isoliert werden kann, sollte dem organisch-chemischen Ausgangsstoff, der in der Regel noch stofflich isoliert werden kann, besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die Herstellung der Vorläufersubstanz als auch deren Qualitätskontrolle einschließlich der Freigabespezifikation sollte ausreichend dokumentiert sein. Die Belege zur Qualität des organisch-chemischen Vorläufers sollten in Art und Umfang auf dem Niveau eines organisch-chemischen Wirkstoffs sein. In diesem Zusammenhang wird auch auf Kapitel 3.6.1 verwiesen.

Beispielsweise wird der organisch-chemische Vorläufer für die Herstellung von ^{18}F -2-FDG, das Mannosetriflat (*1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethansulfonyl- β -D-mannopyranose*; s. Abschnitt 3.5.2.2), auch von Zulieferern zusammen mit einer Qualitätsdokumentation angeboten. Eine Monographie zu Mannosetriflat unter der Nr. 2294 und dem Titel „Tetra-O-acetylmannosetriflat zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln“ ist im Arzneibuch zu finden.

In der folgenden Tabelle werden für PET-Radiopharmaka-Injektionslösungen, insbesondere solchen mit den Nukliden Fluor-18 und Kohlenstoff-11, typische Qualitätskriterien und Qualitätskontrollen beschrieben:

Prüfungen	Erläuterungen
Eigenschaften der Darreichungsform	klare (farblose) Lösung, partikelfrei
Volumen der Injektionslösung	Je nach Herstellungsprozess, Verdünnung und Portionierung typischerweise zwischen 1 bis 15 ml
Identität	a) <u>des Radionuklids</u> : Bestimmung der physikalischen Halbwertszeit, dies ist mit elektronischen Messgeräten innerhalb von Minuten durchführbar b) <u>des Radiopharmakons</u> : durch chromatographische Methoden, HPLC und DC
pH-Wert der Injektionslösung	Der pH-Wert kann mit den üblichen Methoden (Messelektrode oder Indikator) bestimmt werden.
Osmolalität der Injektionslösung	Generell sind isotone Injektionslösungen anzustreben, insbesondere bei größeren Injektionsvolumina.
Radionuklidreinheit	Bei diesem Prüfpunkt geht es darum, auszuschließen, ob andere Radionuklide, bedingt durch den Herstellungsprozess des gewünschten Radionuklids, noch beigemischt sind. Hier sind üblicherweise zwei Prüfungen zu unterscheiden: 1. Unmittelbar nach der Herstellung des Radionuklids wird über die Bestimmung der Halbwertszeit (innerhalb von Minuten in elektronischen Messgeräten) nachgewiesen, dass keine größere Verunreinigung mit einem anderen Nuklid vorliegt. Typisches Beispiel: Stickstoff-13 als Verunreinigung von Fluor-18. 2. Retrospektiv wird per γ -Spektroskopie untersucht, ob langlebige Radionuklidverunreinigungen vorliegen. Die Aussagekraft dieser Methode hängt in erster Linie von der Empfindlichkeit des verwendeten γ -Spektroskops ab.
Gehalt an Radioaktivität, mitunter gleichgesetzt mit dem Gehalt an Radiopharmakon	Der Gehalt wird durch die Radioaktivität [meistens in Megabequerel (MBq)] zu einem bestimmten Zeitpunkt (Kalibrierzeitpunkt) angegeben. Da diese Gehaltsbestimmungen mit Hilfe von Ionisationsmesskammern durchgeführt werden, die nur auf die radioaktive Strahlung ansprechen, ist immer parallel eine Überprüfung der radiochemischen Reinheit nötig, um Aussagen zum prozentualen Gehalt machen zu können.
Radiochemische Reinheit	Hier wird überprüft, ob der Gehalt an Radioaktivität auch tatsächlich dem Gehalt an Radiopharmakon entspricht. Die radiochemische Reinheit wird typischerweise mit chromatographischen Methoden, insbesondere der HPLC und DC, bestimmt. Da diese Überprüfung auch ein wesentlicher Bestandteil der Gehaltsbestimmung ist und gleichzeitig sicherstellt, dass bei den PET-Diagnostika nicht Verunreinigungen zu diagnostischen Fehlinterpretationen führen, ist eine Überprüfung der radiochemischen Reinheit vor Freigabe essentiell. Der Strahlenschutz ist bei entsprechender Strahlenschutzorganisation kein Argument, diese Prüfung retrospektiv durchzuführen. Die einzelnen Verunreinigungen sind zu nennen und in der Spezifikation zu begrenzen. Die Summe der radiochemischen Verunrei-

Prüfungen	Erläuterungen
	<p>nigungen sollte 10 % nicht überschreiten, für einzelne diagnostische Verfahren könnte dieser Wert bereits zu hoch sein. Dies muss im Einzelfall vor dem jeweiligen diagnostischen Hintergrund entschieden werden.</p> <p>Bei therapeutisch eingesetzten Radiopharmaka sollte aufgrund der starken Strahlentoxizität eine möglichst hohe radiochemische Reinheit angestrebt werden.</p> <p><u>Hinweis:</u> Die DC-Methode zur Bestimmung der radiochemischen Reinheit hat den Vorteil, dass immer 100 % der aufgetragenen Stoffmenge (Radioaktivität) nachweisbar sind. Bei der HPLC-Methode besteht im Gegensatz dazu die Gefahr, dass aufgrund der geringen Stoffmengen Verunreinigungen auf der Trennsäule haften bleiben und nicht detektiert werden. Die erhaltenen Chromatogramme geben in diesem Fall eine nicht zutreffende radiochemische Reinheit wieder.</p>
Spezifische Aktivität	<p>Die spezifische Aktivität ist definiert als der Quotient aus Radioaktivitätsgehalt eines Stoffes, z. B. Fludeoxyglucose und der gesamten radioaktiven und nicht radioaktiven Stoffmenge in [MBq/μmol] oder [MBq/μg] und sollte möglichst hoch sein.</p> <p>Der Stoffgehalt im Nenner ist die Summe aus den identischen radioaktiv markierten Molekülen und den nicht radioaktiv markierten „kalten“ Molekülen. Dies spielt besonders dann eine Rolle, wenn entweder kalter Stoff („Träger“) absichtlich zugemischt wird, z. B. [¹⁸F]F₂-Gas bei der elektrophilen Fluorierung, oder wenn bereits überall in der Natur kalter Stoff vorhanden ist, z. B. CO₂ in der Luft, das bei der ¹¹C-Synthese mit eingebunden werden kann. Insbesondere bei PET-Radiopharmaka wird häufig betont, dass bei ihnen aufgrund der sehr geringen eingesetzten (radioaktiven) Stoffmengen keine pharmakologischen Effekte zu erwarten sind. Diese Aussage trifft aber nur dann zu, wenn keine bzw. nur wenig kalte Stoffmenge in den Synthesevorgang gelangt. Besonders kritisch ist dieser Umstand bei der Herstellung von [¹¹C]-markierten Rezeptorliganden, da dort einerseits sehr hohe spezifische Aktivitäten (gleichzeitig kleine Stoffmengen) benötigt werden, andererseits aber nicht radioaktives CO₂ aus der Luft leicht in den Synthesevorgang gelangt.</p> <p>Welchen Wert die spezifische Aktivität im Einzelfall nicht überschreiten soll, hängt von den jeweiligen pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes ab und lässt sich nicht pauschal festlegen.</p>
Chemische Reinheit	<p>Es sind die Mengen an nicht radioaktiven Verunreinigungen, wie z. B. Restlösungsmitteln, Resten von Syntheseausgangsstoffen und verwandten Substanzen zu bestimmen. Typischerweise erfolgen diese Bestimmungen mit chromatographischen Methoden, wie z. B. der DC, GC und HPLC.</p> <p>Bei den mit Gallium-68 markierten Peptiden liegt meistens noch die gesamte Menge an nicht radiomarkiertem Peptid-Vorläufer als Syntheseausgangsstoff im Endprodukt vor, da aufgrund der geringen Unterschiede in den Molekulargewichten von mit Gallium-68 markierten und nicht markierten Peptiden eine chromatographische Trennung nicht funktioniert.</p>

Prüfungen	Erläuterungen
Endotoxingehalt	<p>Der Endotoxingehalt lässt sich nach den im Arzneibuch unter der Monographie Nr. 2.6.14 beschriebenen Methoden bestimmen. Als besonders geeignet für eine schnelle Bestimmung noch vor der Anwendung am Patienten haben sich die photometrischen Methoden bewährt.</p> <p>Da eine schnelle Bestimmung technisch möglich ist, sollte sie in der Regel – auch wenn dies von einzelnen Arzneibuch-Monographien nicht gefordert wird – vor der Anwendung am Patienten durchgeführt werden.</p> <p>Als Grenzwert für die Endotoxinkonzentration pro Patientendosis definiert das Arzneibuch für das PET-Radiopharmakon [¹⁸F]Fludeoxyglucose-Injektionslösung 175 I.E.</p>
Sterilität	<p>Die Sterilität der Injektionslösungen kann aufgrund der kurzen physikalischen Halbwertszeiten nur retrospektiv bestimmt werden. Häufig werden externe Labors mit der Prüfung beauftragt und es werden über einen längeren Zeitraum gesammelte Proben an das Auftragslabor geschickt. Bei dieser Vorgehensweise ist darauf zu achten, dass sich der Erhalt des Ergebnisses nicht noch dadurch verzögert, dass die Proben über einen zu langen Zeitraum gesammelt werden.</p>
Filterintegrität	<p>Bei Injektionslösungen, die nicht im Endbehältnis hitzesterilisiert werden, sollte die Integrität des Sterilfilters im unmittelbaren Anschluss an den Abfüllvorgang geprüft werden. Da die Ergebnisse des Steriltests nur retrospektiv vorliegen, ist eine Durchführung des Filterintegritätstest vor der Anwendung des PET-Radiopharmakons erforderlich.</p>

3.6.1 Herstellung radioaktiver Arzneimittel unter Verwendung von Ausgangsstoffen, die als (radioaktive) Chemikalien deklariert sind

Zur Herstellung radioaktiver Arzneimittel werden in der Praxis auch Ausgangsstoffe eingesetzt, die lediglich als (radioaktive) Chemikalien deklariert sind. Dies kann im Einzelfall zulässig sein, falls kein Arzneimittel mit einem vergleichbaren (radioaktiven) Stoff existiert, der in Deutschland bereits zugelassen ist.


In diesem Fall muss jedoch der Hersteller bzw. derjenige, unter dessen Verantwortung die Herstellung erfolgt, die Eignung der Ausgangsstoffe für den Verwendungszweck belegen (Einzelfallprüfung). Eine solche Einzelfallprüfung kann bei der Einreichung eines Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) auch durch die zuständige Bundesoberbehörde vorgenommen werden.

Die Einzelfallprüfung an diesen Ausgangsstoffen soll mindestens folgende Kriterien umfassen: Identität, Radionuklidreinheit, Radiochemische Reinheit, Reinheit von Trägermolekülen, mikrobiologische Belastung (z. B. Keimstatus und Endotoxinbelastung)¹, Belastung mit nicht-radioaktiven Metallkationen¹, Strukturaufklärung².

Der Anwender muss nachweisen, dass er sich im Rahmen der Prozessentwicklung mit der Eignung der Verfahren beschäftigt und rational begründete Spezifikationen festgelegt hat. Dabei sind existierende Arzneibuchmonographien (gegebenenfalls sinngemäß) zu beachten.

¹ an der abgeklungenen Lösung, regelmäßig, aber nicht an jeder Charge

² am Trägermolekül, vor der erstmaligen Verwendung und anschließend in regelmäßigen Abständen

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 24 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Werden zur Herstellung radioaktiver Verbindungen die aktiven Isotope mit anderen Substanzen, z. B. Peptiden gekoppelt, ist vor deren Verwendung ebenfalls deren Identität und Reinheit zu belegen.

Anforderungen an monoklonale Antikörper, die im Rahmen der Herstellung radioaktiver Arzneimittel als Ausgangsstoffe Verwendung finden, werden hier nicht erfasst.

3.6.2 Besondere Schwerpunkte bei der Prüfung mit Gallium-68 markierter Arzneimittel

Bezüglich der [⁶⁸Ga]Galliumchlorid-Lösung zur Radiomarkierung, gewonnen als Ausgangsstoff zur Radiomarkierung aus dem Germanium-68/Gallium-68 Radionuklidgenerator, ist deren Übereinstimmung mit den Anforderungen der Monographie Nr. 2464 zu zeigen. Sofern der ⁶⁸Ga/⁶⁸Ge-Generators eine arzneimittelrechtliche Zulassung besitzt, ist eine periodische Prüfung des Eluats ausreichend. Weitere Festlegungen sind nicht notwendig, sofern der Generator gemäß den Vorgaben der Fachinformation betrieben wird.

Weitere Hinweise im Falle der Nutzung eines nicht zugelassenen ⁶⁸Ga/⁶⁸Ge-Generators bei nachgewiesenem Lieferengpass:

Sofern radiomarkierte Arzneimittel mit Gallium-68 aus nicht zugelassenen Radionuklidgeneratoren radiomarkiert werden, kommen Nachweisen über die Eignung der Ausgangsstoffe zur Arzneimittelherstellung sowie der Prüfung der hergestellten Arzneimittel eine erhebliche Bedeutung zu. Zu weiteren Anforderungen beim Einsatz eines nicht zugelassenen ⁶⁸Ga/⁶⁸Ge-Generators siehe auch Abschnitt 3.5.6. Insbesondere sind auch Prüfungen bzgl. spezifischer Verunreinigungsprofile festzulegen und ggf. zu validieren.


In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass die nicht radioaktiven Vorläufer, dies sind bei den Gallium-68 radiomarkierten Arzneimitteln meistens Peptide, bezüglich ihrer Qualität hinreichend charakterisiert sein sollten. Die Anwenderin/der Anwender muss nachweisen, dass sie/er sich mit der Eignung der Ausgangsstoffe, Verfahren und Endprodukte beschäftigt und wissenschaftlich begründete Spezifikationen festgelegt hat.

Hinsichtlich des Betriebs des Radionuklidgenerators ist die Qualität der zur Elution verwendeten Salzsäure zu spezifizieren und jeweils zu belegen sowie die Eignung des einzelnen Generators über den kompletten von der Benutzerin/vom Benutzer festgelegten Verwendbarkeitszeitraum zu kontrollieren.

Darüber hinaus müssen Nachweise über Identität und Reinheit des verwendeten noch nicht radioaktiven Vorläufers vorliegen.

Für ⁶⁸Ga-markierte Arzneimittel sind entsprechende Arzneibuchmonographien vorhanden. Diese sind sinngemäß anzuwenden, sofern eine spezifische Monographie nicht vorhanden ist.

Die Analysenergebnisse zur radiochemischen und chemischen Reinheit müssen vor Anwendung an der Patientin/am Patienten vorliegen. Da für Endotoxine eine schnelle Bestimmung technisch möglich ist, sollte sie in der Regel – auch wenn dies von einzelnen Arzneibuch-Monografien nicht gefordert wird – vor der Anwendung an der Patientin/am Patienten durchgeführt werden.

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 25 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.7 Herstellung und Prüfung durch Ärztinnen/Ärzte gem. § 13 Abs. 2b AMG

3.7.1 Allgemeines

Bei der Herstellung von Arzneimitteln auch unter Inanspruchnahme von § 13 Abs. 2b AMG gilt das AMG. Besonders zu beachten sind §§ 8 Abs. 1 Nr. 1 und 69 Abs. 1 Nr. 2 AMG. Gemäß der zuletzt genannten Vorschrift können die zuständigen Behörden die Herstellung und Anwendung von Arzneimitteln untersagen, wenn die anerkannten pharmazeutischen Regeln bei der Herstellung und der Qualitätskontrolle nicht eingehalten werden.

Hierunter sind insbesondere die einschlägigen Monografien des Europäischen Arzneibuches zu verstehen. Die Monografie 5.1.1 des Europäischen Arzneibuches setzt die Einhaltung der GMP-Richtlinien, insbesondere hinsichtlich Personal, Räumlichkeiten, Produktionsausstattung, validen Herstellungsverfahren, Monitoring und Inprozesskontrollen voraus. Die Monografie 5.19 „Extemporaneous Preparation of Radiopharmaceuticals“ des Europäischen Arzneibuchs hat gemäß der Einleitung zur Monographie empfehlenden Charakter für die Herstellung durch Ärztinnen und Ärzte. Einschlägige GMP-Kriterien sind insbesondere die Anhänge 1 und 3 zum Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I. Auf Basis eines Qualitätsrisikomanagements können ggf. auch die einschlägigen Regelungen des Dokumentes „PE 010-4 PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments) zur Anwendung kommen.

Des Weiteren können das Votum V02004 „Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln“, sowie die „Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“, AG AATB, zu Fragen der Anforderungen herangezogen werden.

3.7.2 Herstellung und Prüfung durch Ärztinnen/Ärzte gem. § 13 Abs. 2b AMG in externen Einrichtungen


Die Herstellung von Radiopharmaka stellt auf Grund der kurzen Halbwertszeit der meisten Arzneimittel jedoch eine besondere Situation dar, die spezifische Regelungen insbesondere für die Herstellung in externen Einrichtungen erfordert.

Die Ärztin/Der Arzt muss die Herstellung praktisch und theoretisch durch die entsprechende Dokumentation beurteilen können. Sie/Er muss jedoch nicht physisch während der Herstellung anwesend sein.

Die Bewertung im Einzelfall, ob die Ärztin/der Arzt ihrer/seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung nachkommt und somit die Voraussetzungen des § 13 Abs. 2b AMG vorliegen, obliegt jedoch der zuständigen Behörde.

Voraussetzung für die Inanspruchnahme von § 13 Abs. 2b AMG ist in jedem Falle der Nachweis, dass der anwendende Arzt/die anwendende Ärztin seine/ihre unmittelbare fachliche Verantwortung wahrnimmt. Hierzu müssen entsprechende Vereinbarungen mit dem ausführenden Personal vorhanden sein, aus denen Weisungsbefugnis und Informationsverpflichtung hervorgehen. Eine nachvollziehbare Dokumentation der Anwendung ist als weitere Bedingung für die Prüfung der Voraussetzungen erforderlich.

Falls die herstellende Ärztin/der herstellende Arzt eine externe Betriebsstätte für die Herstellung und Prüfung von radioaktiven Arzneimitteln in Anspruch nehmen möchte, sollten zumindest die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein:

Aide-Mémoire 07120804	Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka	Seite 26 von 26
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Audit der Betriebsstätte mit positivem Ergebnis durch die Ärztin/den Arzt
- detaillierter Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen der Ärztin/dem Arzt und dem Unternehmen
- durch die Ärztin/den Arzt autorisierte Herstellungs- und Prüfvorschrift(-en)
- Nachweis der Erfahrung der Ärztin/des Arztes bei der Herstellung und Prüfung von Radiopharmaka
- Begründung, warum das jeweilige Arzneimittel für die Patientenversorgung erforderlich ist (bei Verfügbarkeit eines entsprechenden, zugelassenen Arzneimittels, sollte diesem der Vorzug gewährt werden)

Sämtliche durchgeführten Herstellungs- und Prüfvorgänge sind nachvollziehbar zu dokumentieren.

Die Vorschrift des § 13 Abs. 2b AMG bestimmt, dass die betreffenden Arzneimittel „zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden“. Eine Anwendung von § 13 Abs. 2b AMG (i. d. geltenden Fassung) scheidet in externen Betrieben daher aus, falls eine Arzneimittelcharge für die Anwendung durch mehrere Ärztinnen/Ärzte gleichzeitig hergestellt wird und eine patientenkonkrete Aufteilung erst durch abschließende Portionierung erfolgt.

Die abschließende Freigabe des hergestellten Arzneimittels hat die Ärztin/der Arzt vorzunehmen und zu dokumentieren.

3.8 Beanstandungen und Produktrückruf

Siehe AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“

3.9 Selbstinspektion

Siehe AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“

4 Anlagen und Formulare

Keine

5 Änderungsgrund

Integration der Voten V02001, V12001 und V12002

Neuaufnahme von Ausführungen zur erlaubnisfreien Herstellung und Prüfung durch Ärzte gem. § 13 Abs. 2b AMG in externen Einrichtungen