

# Radioisotope für die medizinische Diagnostik

V. Bechtold, B. Kemmerer, HZY

## Einleitung

Das Forschungszentrum Karlsruhe ist in der Bundesrepublik der einzige Hersteller von Radiopharmaka auf der Basis von Jod-123 und neben dem Forschungszentrum Jülich und dem Herzzentrum Oeynhausen einer der größten Hersteller von Glukose die mit radioaktivem Fluor-18 (F-18 FDG) markiert ist (FDG = Fluordesoxyglukose).

Beide Isotope werden mit Hilfe von hochenergetischen Protonen aus einem Ringbeschleuniger, einem sogenannten Zyklotron [1] erzeugt. Für die medizinische Fragestellung geeignete Biomoleküle werden dann mit den hergestellten Radioisotopen markiert und den Patienten injiziert. Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften lässt sich das  $\gamma$ -Strahlung-emittierende Isotop außerhalb des Körpers mit geeigneten Detektoren, sogenannte SPECT-Kameras (Single-Photon-Emission-Computer-Tomography) oder PET-Kameras (Positron-Emission-Tomography) messen.

Damit wird es möglich, das Biomolekül beim Stoffwechsel in Zielorganen „live“ zu beobachten. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung des radioaktiv markierten Biomoleküls lassen sich Rückschlüsse auf die Fehlfunktion des entsprechenden Organs ziehen.

Jod-123 markierte Verbindungen werden zu Untersuchungen von Funktionsstörungen an Schilddrüse, Nieren, der Leber und dem Herzen eingesetzt. Bei F-18 FDG

stand anfangs die Diagnostik von Veränderungen des Hirns oder Herzens im Vordergrund. Heute liegt der Schwerpunkt der Anwendung im Bereich der Tumordiagnostik, weil gezeigt werden konnte, dass selbst kleinste Metastasen im Körper sicher nachgewiesen werden können. Tumoren und deren Metastasen haben einen höheren Glukosestoffwechsel als gesundes Gewebe. Deshalb reichert sich FDG bevorzugt im schnellwachsenden, kranken Gewebe an. (Abb. 1)

Beide Radioisotope sind heute in der modernen nuklearmedizinischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken.

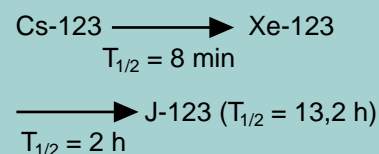
Das Forschungszentrum Karlsruhe besitzt für diese wichtigen radioaktiven Arzneimittel die notwendigen Herstellungs- und Vertriebsgenehmigungen nach dem Pharmarecht. In der Hauptabtei-

lung Zyklotron (HZY) werden die beiden Produktgruppen täglich (5 x Woche) in der Nacht hergestellt und am frühen Morgen (5-7 Uhr) an Kliniken und niedergelassene Ärzte in Deutschland und im angrenzenden Ausland ausgeliefert. Der damit erzielte Umsatz in 1999 betrug 3 Mio DM.

## Jod-123

### Mit Hilfe der Kernreaktion

Xe-124(p,2n)Cs-123 bei der ein Proton aufgenommen und zwei Neutronen abgegeben werden und dem sukzessiven Zerfall von



wird Jod-123 mit einer Halbwertszeit von 13,2 h erzeugt. Aus-

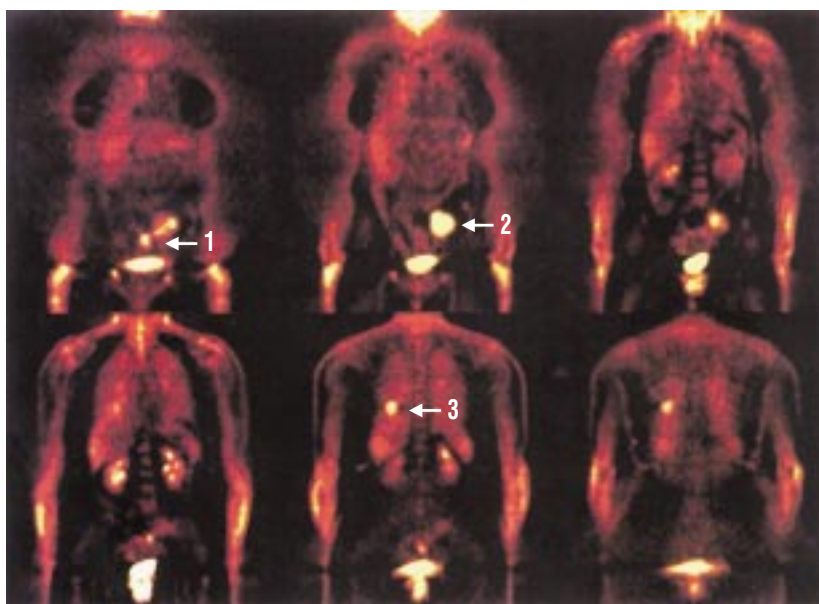


Abb. 1: Koronale Emissionstomogramme von ventral nach dorsal, Kolonkarzinom, Primärtumor (Pfeil 2) und Lokalmetastase (Pfeil 1) und Lungenmetastase (Pfeil 3) aus [3].

gangsstoff für das Jod-123 ist das Xenonisotop Xe-124, das im natürlichen Xenon-Isotopen-Gemisch mit 0,1 % vorhanden ist. Für die Produktion wird nahezu 100 % reines Xe-124-Gas verwendet, um eine möglichst hohe Isotopenreinheit des Endproduktes J-123 zu erzeugen. Damit kann eine deutlich reduzierte Strahlenbelastung bei Patienten erreicht werden. Enthielte das Xe-124-Gas noch andere Xenon-Isotope, so würden neben dem gewünschten Jod-123 durch die Kernreaktion weitere Jodisotope wie J-124 ( $T_{1/2} = 4,2 \text{ d}$ ) und J-125 ( $T_{1/2} = 60 \text{ d}$ ) unvermeidbar erzeugt, die wegen ihrer physikalischen Eigenschaften nur zusätzliche Strahlenbelastung verursachen, aber keine diagnostische Aussage liefern.

### Targettechnologie

Da das hochreine Xe-124-Gas sehr teuer ist (eine Targetfüllung = 1,7 Gramm ca. 55 TDM) wurde eine sehr aufwendige, auf höchste Sicherheit und Zuverlässigkeit ausgelegte Target- und Diagnostikanordnung bei HZY entwickelt (siehe Abb. 2).

Diese besteht aus einem gasgefüllten und wassergekühlten Metallzylinder (AlMg3), der mit einer 50  $\mu\text{m}$  dünnen Mo-Folie gas- und druckdicht abgeschlossen ist. Durch diese Folie trifft der 30 MeV Protonenstrahl, nachdem er vorher in der Diagnostikbox exakt auf Metallzylinderachse gebracht wurde und die gewünschte Strahlgeometrie erhalten hat, auf die Xe-124-Atome und erzeugt das Jod-123, das sich auf der gekühl-

ten Zylinderwand niederschlägt. Nach Bestrahlungsende und einer Wartezeit von 5 h (Aufbau der max. Jod-123-Aktivität durch den Zerfall von Xe-123) wird die Gasfüllung abgepumpt und das verbleibende Jod-123 mit destilliertem Wasser von der Zylinderwand gelöst. Diese Jod-Wasser-Lösung wird anschließend über eine 25 m Edelstahlpipeline (Innendurchmesser 1,5 mm) in eine „Heiße Zelle“ gepumpt und dort chemisch aufgearbeitet. Am Ende des Produktionsprozesses steht die Abfüllung des Produktes in Kundenpackungen. Diese Abfüllung erfolgt unter Reinraumbedingungen, damit eine sterile, partikelfreie Jodinjektionslösung gewährleistet werden kann. Pro Produktionsprozess können bis zu 5 Curie Jod-123 erzeugt werden.



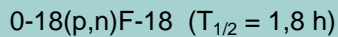
**Abb. 2: Automatisiertes Hochstrom Xenon-Gastarget zur Erzeugung von isotopenreinem Jod-123.**

### Fluor-18

Fluor-18 ist ein Positronemitter mit einer Halbwertszeit von 1,8 h. Positronen besitzen die gleichen physikalischen Eigenschaften wie die Elektronen mit Ausnahme der elektrischen Ladung, die bei den Positronen positiv ist. Bei der Wechselwirkung mit Materie (z.B. in Gewebe eines Patienten) wird das Positron abgebremst und fängt sich ein Elektron ein. Dann wandeln sich ihre beiden Massen vollständig in zwei  $\gamma$ -Quanten um, die in genau entgegengesetzter Richtung auseinanderfliegen (Vernichtungsstrahlung) mit einer Energie von jeweils 511 keV. Der Nachweis dieser  $\gamma$ -Strahlung in der nuklearmedizinischen Diagnostik erfolgt mit der sog. PET-Kamera (Positron-Emission-Tomography).

### Kernreaktion

Das Fluor-18 wird durch die Kernreaktion



mit 18 MeV Protonen gebildet. Als Targetmaterial wird  $H_2O-18$ -Wasser verwendet, das im  $0-18$ -Gehalt auf  $> 95$  % angereichert ist, um eine möglichst hohe Produktionsausbeute pro Strahlstrom zu erhalten.

### Wassertarget

Das Wassertarget besteht aus einem kleinvolumigen zylindrischen Behälter (2,5 ml) aus Reinstsilber oder Titan, der mit einer 25  $\mu$ m Havarfolie abgedichtet wird. Der kollimierte 18 MeV Protonenstrahl tritt durch das Metallfenster in das Wasser ein und erzeugt das Fluor-18 als Fluorid (F<sup>-</sup>) (HAVAR: 43 % Co; 20 % Cr; 13 % Ni; Fe/W/Mo/Mn).

### Synthese

Nach Bestrahlungsende wird das bestrahlte Wasser über eine 20 m lange Polyethylen-Leitung (0,8 mm Innendurchmesser) in eine heiße Zelle transportiert. Mittels eines Ionenauschersystems wird das Fluorid vom Wasser getrennt und anschließend nach dem Hamacher Verfahren [2] in einem mehrstufigen Prozess zu F-18 Fluor-desoxyglukose (F-18 FDG) synthetisiert.

In einem letzten Schritt wird das F-18 FDG chromatographisch gereinigt, steriltfiltriert und zu einer isotonischen Lösung eingestellt, die sich für die direkte Anwendung eignet. Die gesamte Synthese (Abb. 3) ist voll automatisiert und dauert ca. 55 min. Es können bis zu 1,5 Ci pro Produktionszyklus erzeugt werden. Danach wird die FDG-Lösung unter sterilen Bedingungen entsprechend den Kundenbestellungen abgefüllt und verteilt.

### Qualitätskontrolle von Radiopharmaka

Die Produktion und Qualitätskontrolle von radioaktiven Arzneimitteln und Diagnostika unterliegt ebenso dem Arzneimittelgesetz (AMG) wie z.B. die Herstellung von Aspirin®. Auf der Grundlage des AMG gibt es eine Vielzahl von Verordnungen und Richtlinien, die ein Arzneimittelhersteller bei der Produktion und Qualitätskontrolle seiner Produkte einhalten muss. Hierzu gehören z.B. die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, die GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practices) und die Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs.

Die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätskontrolle eines radioaktiven Diagnostikums sind im Europäischen Arzneibuch im Kapitel "Radioaktive Arznei-

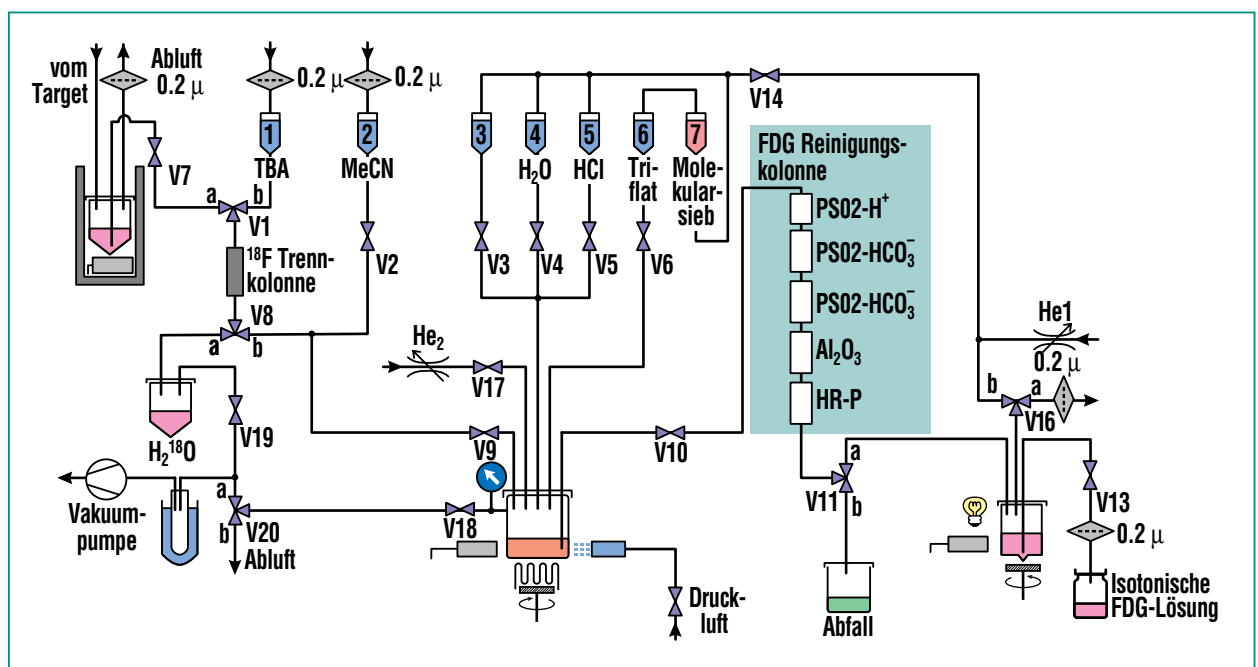


Abb. 3: Schematische Darstellung der Fluor-desoxyglukose (FDG)-Synthese.

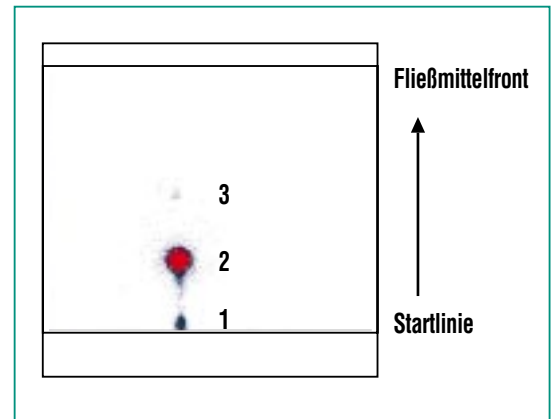
mittel" beschrieben, d.h. bei radioaktiven Arzneimitteln (Radiopharmazeutika) hat der Gesetzgeber sehr präzise Vorgaben darüber gemacht, welche Qualitätsmerkmale überprüft werden müssen, bevor ein Produkt zur Anwendung am Menschen freigegeben werden darf.

Im folgenden werden die zu kontrollierenden Eigenschaften von radioaktiven Arzneimitteln kurz beschrieben und an Hand der bei HZY hergestellten Radiodiagnostika näher erläutert.

1. Zunächst muss die **Identität des Isotops** überprüft werden. Charakteristisch für ein Isotop ist seine Halbwertszeit sowie die Art und die Energie der Strahlung, die von ihm ausgeht. Für die Prüfung der Identität von Fluor-18 wird die Halbwertszeit kontrolliert. Die Überprüfung von Iod-123 erfolgt mit Hilfe der Gammaskopie.
2. Um die **radionukleare Reinheit** (= das in Prozent ausgedrückte Verhältnis der Radioaktivität des Radionuklids bezogen auf die Gesamtradioaktivität des Materials) eines radioaktiven Arzneimittels festzustellen, müssen die Aktivität und die Identität jedes vorhandenen Radioisotops bekannt sein. Zur Bestimmung der radionuklearen Reinheit wird die Gammaskopie eingesetzt. Diagnostika mit Radionukliden, die nur eine geringe Halbwertszeit haben, müssen nach Ablauf einer Zerfallszeit auf langlebige Verunreinigungen untersucht werden. Das bei HZY hergestellte Iod-123

weist eine radionukleare Reinheit größer 99,65% auf, die radionukleare Reinheit der  $^{18}\text{F}$ -FDG liegt sogar über 99,99%. Das heißt nur 0,35% bzw. 0,01% der Radioaktivität sind auf andere Radionuklide als Jod-123 bzw. Fluor-18 zurückzuführen (z.B. Schwermetalle, die bei der Aktivierung des Targetkörpermaterials entstehen).

3. Bei einem radioaktiven Arzneimittel muss außerdem sichergestellt werden, dass das Radionuklid in der gewünschten chemischen Form vorliegt. Das heißt die **Identität der chemischen Substanz** und die **radiochemische Reinheit** müssen kontrolliert werden. Bei dieser Prüfung werden die verschiedenen, das Radionuklid enthaltenden Substanzen aufgetrennt und deren Radioaktivität gemessen. Ein einfaches Verfahren zur Trennung der chemischen Substanzen ist die Dünnschichtchromatographie (DC). Hierbei wird eine Probe des zu prüfenden Arzneimittels auf eine speziell beschichtete Platte punktförmig aufgetragen. Bei dem Verfahren wandern die verschiedenen chemischen Substanzen unterschiedlich schnell auf der Platte, dies führt zu einer Trennung von einem Substanzgemisch in die einzelnen Bestandteile. Durch Messung der Radioaktivitätsverteilung über die gesamte Laufstrecke des Chromatogramms werden radioaktive Zonen sichtbar, deren Entfernung vom Startpunkt charakteristisch für die einzelnen Substanzen ist. (Abb. 4).



**Abb. 4: Autoradiographische Darstellung eines Chromatogramms von  $^{18}\text{F}$ -FDG. Der Pfeil gibt die Wanderung des Fließmittels über die Dünnschichtchromatografie-Platte an. Bei der Substanz 1 handelt es sich um freies  $^{18}\text{F}$ -Fluorid, dieses bleibt fast am Start zurück. Substanz 3 ist ein Rest des Zwischenproduktes, das bei der Synthese nicht vollständig zu  $^{18}\text{F}$ -FDG (Substanz 2) umgesetzt wurde. Mit Hilfe der Zählraten pro Substanzfleck können die jeweiligen Anteile einer Substanz berechnet werden.**

4. Eine weitere Eigenschaft, die untersucht werden muss, ist die **chemische Reinheit**. Bei  $^{18}\text{F}$ -FDG können aufgrund der chemischen Synthese auch nichtradioaktive Verunreinigungen in das Endprodukt gelangen. Für die einzelnen Syntheseschritte werden nichtradioaktive Chemikalien und Lösungsmittel verwendet, die bei der abschließenden Reinigung des Produktes wieder entfernt werden müssen. Auch die chemische Reinheit kann mittels chromatographischer Analysemethoden ermittelt werden. Im Fall von FDG wird eine Dünnschichtchromatographie durchgeführt, um nachzuweisen, dass kein Kryptofix (ein Hilfsmittel bei der Markierungsreaktion) im Produkt vorhanden

ist. Außerdem wird eine gaschromatographische Bestimmung des Gehalts an Lösungsmittelresten (Ethanol, Ether und Acetonitril) durchgeführt. Diese Lösungsmittel werden bei der Synthese und bei der Reinigung der Syntheseanlage verwendet.

5. Weitere durch typisch chemische Verfahren zu überprüfende Produkteigenschaften von  $^{18}\text{F}$ -FDG sind der **pH-Wert** und die **Osmolalität**. Da die FDG-Lösung einem Patienten direkt injiziert werden soll, muss die Lösung physiologisch verträgliche Eigenschaften haben, d.h. sie muss einen pH-Wert und eine Salzkonzentration (Osmolalität) aufweisen, die dem Blut entspricht.
6. Für die Überprüfung der mikrobiologischen Eigenschaften wird die **Sterilität** und der Gehalt an **bakteriellen Endotoxinen** (= fiebererzeugende Abbauprodukte von Bakterien) im Produkt überprüft.

Die Sterilitätsprüfung ist sehr aufwendig und benötigt viel Zeit im Verhältnis zu den Halbwertszeiten der Radioisotope. Das Ergebnis dieser Prüfung liegt zum Zeitpunkt der Anwendung der Radiodiagnostika noch nicht vor. Die Prüfung ist daher weniger eine Qualitäts-

kontrolle des Produktes, sondern eher ein Maß für die Qualität des Herstellungsprozesses.

Die Prüfung auf bakterielle Endotoxine, die von Bakterien gebildet werden, kann schneller durchgeführt werden. Im sogenannten LAL-Test (**Limulus Amöbozyten Lysat-Test**) wird das zu prüfende Produkt mit einem Reagenz, das aus dem Blut des Limulus-Krebsses gewonnen wird, zur Reaktion gebracht. Mit Hilfe eines speziellen Gerätes ist es möglich quantitativ Angaben zum Endotoxingehalt des Produktes zu machen.

Alle hier genannten Untersuchungen mit Ausnahme der Sterilitätsprüfung werden bei HZY durchgeführt. Die Sterilitätsprüfung wird von einem externen mikrobiologischen Labor, das für die Prüfung von Arzneimitteln zugelassen ist, durchgeführt.

## Zukünftige Radiopharmaka

### Jod-124

Zur Qualifizierung von J-123 SPECT-Radiopharmaka, die insbesondere in der Hirnforschung Anwendung finden, werden mittels eines positronen-emittieren-

den Jodisotops PET-Untersuchungen durchgeführt werden. Als Positronenemitter hat Jod-124 eine Halbwertszeit von 4,15 d und eignet sich daher besonders gut für langsame biochemische Vorgänge. Dieses Isotop wird über die Kernreaktion  $\text{Te-125}(p,2n)$  erzeugt und anschließend über trockene Destillation aus dem Target extrahiert. Es ist geplant, dieses Radioisotop ab Ende 2000 für klinische Studien zur Verfügung zu stellen.

### Tc-94m

Der Positronenstrahler Tc-94m (Halbwertszeit 52 min) findet in der Nuklearmedizin zunehmend Interesse, weil er für das verbreitet eingesetzte SPECT-Nuklid Tc-99m SPECT äquivalente PET-Untersuchungen bei der Tumor- und Metastasensuche, Vitalitätsbestimmung am Herzmuskel und Entzündungserkennung an Endoprothesen ermöglicht. Die zu entwickelnde Produktionsmethode für Tc-94m wird Ende 2000 zur Verfügung stehen.

## Literatur

[1] H. Schweickert, *KfK-Nachrichten* Jahrg. 16, 4/84 S. 204-213

[2] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöckling, *Nucl. Med.* 27, 1986, 235-238,

[3] J. Ruhlmann, P. Oehr, H.-J. Biersack, *Springer Verlag Berlin*, ISBN 3-540-65077-6