

### Einleitung

Weltweit werden strenge Grenzwerte für Radiopharmaka von den Gesetzgebern der einzelnen Länder festgelegt. Im Vereinigten Königreich muss die Herstellung von Radiopharmaka in Krankenhäusern den Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) entsprechen, die in der europäischen Richtlinie 2003/94/EG festgelegt und in den Medicines Act 1968<sup>(1)</sup> aufgenommen wurden.

Um die Qualitätssicherung (QA) bei Radiopharmaka zu gewährleisten, haben die britische UK Radiopharmacy und das NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee gemeinsam umfassende Richtlinien entwickelt<sup>(2)</sup>. Diese Richtlinien decken verschiedene Aspekte der Qualitätssicherung ab, einschließlich der Prüfung der radiochemischen Reinheit (RCP). Regelmäßige Tests von Radiopharmaka werden für alle Radiopharmazien empfohlen, und diese Richtlinien dienen als Mindeststandards bei Inspektionen, die von der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) durchgeführt werden.

Darüber hinaus legt der Leitfaden "Good Manufacturing Process Vol. IV" der Europäischen Kommission Mindeststandards für Einrichtungen, Personal und Qualitätssysteme fest, die für kommerzielle Hersteller erforderlich sind, um solche Produkte zu vermarkten<sup>(3)</sup>. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Übereinkommens über die pharmazeutische Inspektion und des Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) Normen speziell für die Herstellung von Radiopharmaka in Krankenhäusern festgelegt<sup>(4)</sup>.

Aufgrund einer zunehmenden Anzahl von Vorschriften ist das Bewusstsein für die Bedeutung der Prüfung der radiochemischen Reinheit (RCP) gestiegen. Um die Bedeutung der radiochemischen Reinheit zu verstehen, ist es wichtig zu definieren, was sie ist und warum sie auf dem Gebiet der Nuklearmedizin eine solche Bedeutung hat.

### Radiochemische Reinheit

Niedrige radiochemische Reinheit ist ein häufiges Phänomen von Radiopharmaka, das durch unvollständige Markierung, die Zersetzung radioaktiv markierter Präparate oder durch das Einbringen von Verunreinigungen während der Herstellung entsteht. Radiochemische Verunreinigungen können die klinische Interpretation behindern, indem sie das Dargestellungsverhältnis von Target zu Nicht-Target verringern, was dazu führt, dass der Patient für eine

erneute Untersuchung in die Abteilung zurückkehrt. Das führt wiederum zu einer zusätzlichen Strahlendosis für den Patienten. Wenn ein Radiopharmakon für die Therapie verwendet wird, kann eine niedrige radiochemische Reinheit eine inakzeptable Strahlendosis für gesunde Organe und Gewebe durch eine veränderte Bioverteilung bedeuten. Um ein Radiopharmakon wie <sup>18</sup>F-FDG auf den Markt zu bringen, liegt die Untergrenze für die radiochemische Reinheit bei 95 %, d. h. mindestens 95 % des radioaktiven Isotops müssen korrekt an den Liganden gebunden sein.

### Warum ist Prüfung der radiochemischen Reinheit wichtig?

Die Prüfung der radiochemischen Reinheit gewährleistet die Reinheit zu dem Zeitpunkt, zu dem das Produkt die Radiopharmazie verlässt. Gemäß den Leitlinien des Vereinigten Königreichs<sup>(2)</sup> ist die RCP-Prüfung ein Mindeststandard, der für die Off-Label-Herstellung erforderlich ist. Ein Beispiel hierfür ist, wenn versehentlich eine zu hohe Aktivität eines Radionuklids zu einem Kit hinzugefügt wird. In Zeiten der Molybdän-99 Knappheit kann das Wegwerfen eines Kits mit perfekt zufriedenstellender radioaktiver Markierung zu Terminabsagen und Verzögerungen bei Diagnose und Behandlung führen. Ein Test der radiochemischen Reinheit könnte so die Entscheidung das Radiopharmakon zur Verwendung freizugeben objektiv unterstützen.

Darüber hinaus ergab eine von Ponto und Ponto<sup>(5)</sup> durchgeführte Kosten-Nutzen-Studie, dass die direkten Kosten der radiochemischen Reinheitstests niedriger waren als die direkten Kosten für die Vorbereitung von Ersatzdosen im Falle von Produktfehlern. Dieser Befund dient als Beweis gegen die Behauptung, dass radiochemische Reinheitstests unnötige Kosten verursachen. In der Realität ist der Aufwand für den Ersatz fehlgeschlagener Produkte größer als für die anfängliche radiochemische Reinheitstestung.

Angesichts der umfangreichen Beweise, die für radiochemische Reinheitstests sprechen, ist es daher wichtig, die Gründe zu verstehen, warum manche Menschen sich dagegen wehren.

### Schneiden und zählen (Cut-and-Count)

Die Fachinformationen vieler Kit-Hersteller beschreiben das einfache Cut-and-Count Verfahren als primäre Methode für radiochemische Reinheitstests<sup>(6)</sup>. Dabei wird ein Chromatographiestreifen in Segmente zerschnitten und die Radioaktivität in jedem Segment einzeln mit einem Aktivimeter oder Szintillationszähler gemessen. Dies ermöglicht die Quantifizierung der Radioaktivität und die manuelle Berechnung von Aktivitätsprozentanteilen in bestimmten Abschnitten.

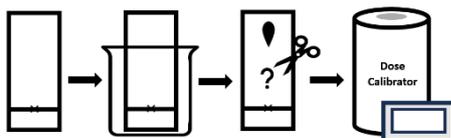


Abbildung 1 - Schematische Darstellung des Cut-and-Count Verfahrens

### Eine grobe und ungenaue Technik

Eine Umfrage unter 26 britischen Radiopharmazien ergab eine überraschend weit verbreitete Ablehnung der Cut-and-Count Methode. Das Personal äußerte Bedenken hinsichtlich der erhöhten persönlichen Strahlenbelastung und des Kontaminationsrisikos beim Umgang mit DC-Streifen mit bekannter Radioaktivität. Sie kritisierten die Technik als "grob und ungenau" mit statistisch ungünstigen Stichproben<sup>(7)</sup>.

### Hypothese der chromatographischen Trennung

Beim Cut-and-Count Verfahren werden häufig Annahmen über den Verlauf der chromatographischen Entwicklung und die Trennung der Substanzen getroffen, die zu falsch negativen und falsch positiven Ergebnissen führen, wie in den Abbildungen 2 und 3 unten dargestellt wird.

Die manuelle Dünnschichtchromatographie leidet unter einem begrenzten Auflösungsvermögen, wodurch sie für eine umfassende Identifizierung von Verbindungen nicht ausreicht. Dies erfordert oft mehrere verschiedene chromatographische Analysen, was den Prozess unnötig in die Länge zieht. Zeitbeschränkungen sind jedoch ein Problem bei hoher Patientenauslastung, wobei einige Methoden 20-30 Minuten oder länger dauern.

Chemische Verunreinigungen in der radioaktiv markierten Verbindung können die Schnitt- und Zählgenauigkeit beeinträchtigen. Nicht-radioaktive Verunreinigungen können zu falsch positiven Ergebnissen führen, während Verunreinigungen, die nicht zum Signal beitragen, zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

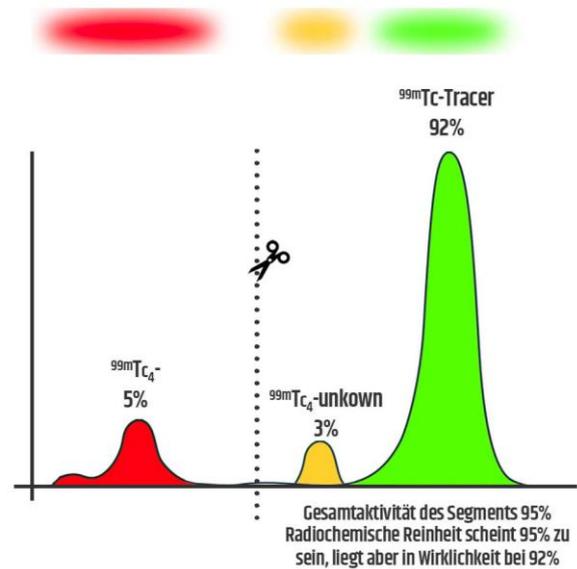


Abbildung 2 - Falsch-positives Ergebnis aufgrund unbekannter chemischer Verunreinigung

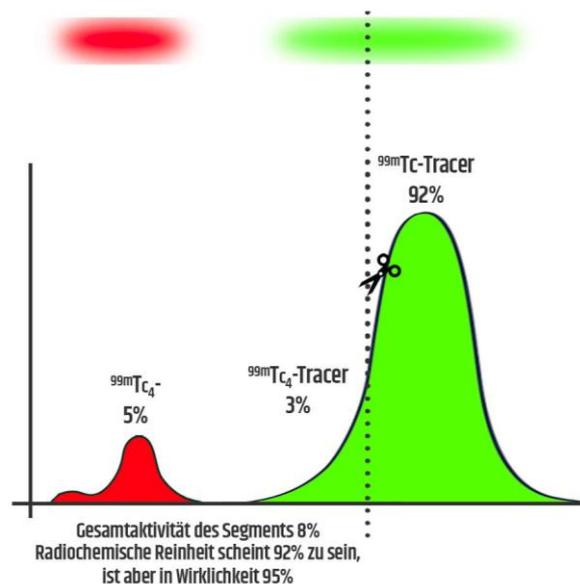


Abbildung 3: Falsch-negatives Ergebnis aufgrund des Peak-Tailing-Effekts

Verlaufende Peaks (Peak-Tailing) kann im Cut-and-Count Verfahren zu einer ungenauen Quantifizierung führen, was es schwierig macht, die wahre Fläche unter der Kurve zu bestimmen. Darüber hinaus können verlaufende Peaks mit benachbarten Peaks überlappen, was die genaue Identifizierung und Quantifizierung einzelner Komponenten behindert und möglicherweise zu falschen Ergebnissen bei der Bewertung der radiochemischen Reinheit führt.

### Reduzierte Reproduzierbarkeit

Radiopharmazeuten legen Wert auf Datenintegrität und Robustheit bei Testmethoden. Diese Eigenschaften sind mit Cut-and-Count schwer zu erreichen, da Daten nicht effizient reproduziert werden können. Das Aufkommen von Radiochromatogramm-Scannern hat die Robustheit und Datenintegrität von RCP-Tests verbessert, was uns dazu veranlasst hat, ihre spezifischen Vorteile zu untersuchen.

### Radio-TLC-Scannen

DC-Chromatogramme können mit einem Radiochromatogramm-Scanner analysiert werden was eindeutige Vorteile bietet wie verbesserte Reproduzierbarkeit, reduzierten Strahlenbelastung und geringeres Kontaminationsrisiko.

### Hohe Empfindlichkeit

Der Radio-TLC-Scanner ist bekannt für seine außergewöhnliche Empfindlichkeit bei der Erkennung radiochemischer Verunreinigungen. Selbst bei niedrigen Konzentrationen kann diese Methode Verunreinigungen nachweisen und quantifizieren, was sie zu einem unschätzbaren Werkzeug für die Qualitätskontrolle bei der Herstellung von Radiopharmaka macht, bei der strenge Reinheitsanforderungen erfüllt werden müssen.

### Reduzierte Strahlenbelastung

Um die persönliche Strahlenbelastung zu reduzieren, sind Radio-TLC-Scanner so konzipiert, dass sie radioaktive DC-Streifen mit etwas Abstand handhaben können. Das bedeutet, dass das Laborpersonal nicht direkt mit dem radioaktiven Material in Berührung kommt und schon gar nicht den Streifen zerschneiden muss. Stattdessen können sie die Streifen mit Hilfe einer Trägerplatte auf den Scanner laden und das Gerät aus sicherer Entfernung bedienen.

### Verbesserte Reproduzierbarkeit

Reproduzierbarkeit ist ein kritischer Aspekt jeder Analysemethoden, und der Radio-TLC-Scanner zeichnet sich in dieser Hinsicht aus. Geht man von konsistenten und kontrollierten Bedingungen des chromatographischen Prozesses aus und kombiniert diese mit der Fähigkeit des Scanners, zuverlässige und wiederholbare Ergebnisse zu liefern, erhält man ein robustes System für die routinemäßige radiochemische Reinheitsprüfungen.

### Quantitative Analyse

Radio-TLC-Scanner liefern quantitative Daten, die eine präzise Berechnung der radiochemischen Reinheit einer Probe ermöglichen. Diese quantitative Analyse ist entscheidend für die Einhaltung gesetzlicher Vorschriften und die Qualitätssicherung in verschiedenen Branchen, einschließlich des Gesundheitswesens und der Nuklearforschung.

### Schlussfolgerung

Angesichts der zunehmenden Besorgnis der Regulierungsbehörden, sollte das in Radiopharmazien tätige Personal in der Qualitätssicherung und der Qualitätskontrolle bestrebt sein, sein Wissen und die Implementierung von robusten und sicheren Analysemethoden zur Beurteilung der radiochemischen Reinheit ständig auf den neuesten Stand zu bringen.

In Übereinstimmung mit den britischen Gesetzen und Richtlinien ist die Durchführung von radiochemischen Reinheitstests, vor der Freigabe für die Verwendung am Patienten und dem Verlassen der Radiopharmazie, von größter Bedeutung. Während radiochemische Reinheitstests in der Vergangenheit auf Kritik gestoßen sind, haben jüngste Fortschritte wie Radio-TLC-Scanner die Effizienz, Sicherheit und Datenintegrität erheblich verbessert.

Der Radio-TLC-Scanner zeichnet sich durch seine hohe Empfindlichkeit, die quantitativen Analysemöglichkeiten und die verbesserte Reproduzierbarkeit als überlegene Methode zur Prüfung der radiochemischen Reinheit aus. In einer Zeit, in der Genauigkeit und Zuverlässigkeit von größter Bedeutung sind, hat diese Technik ihren Platz als Eckpfeiler der radiochemischen Analyse in Bereichen vom Gesundheitswesen bis zur Kernforschung verdient. Der Radio-TLC-Scanner ist ein robustes und exaktes Instrument, um die Qualität und Sicherheit radiochemischer Verbindungen zu gewährleisten.

### Referenzen

1. <https://www.legislation.gov.uk/ukpa/1968/67>
2. Qualitätssicherung von Radiopharmaka. Bericht einer gemeinsamen Arbeitsgruppe: der UK Radiopharmacy Group und des NHS Pharmaceutical Quality Control Committee Nucl Med Commun 2012
3. die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft. Band IV: Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel. HMSO. 1992

4. PIC/S-Leitfaden für bewährte Verfahren bei der Herstellung von Arzneimitteln in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Kooperationsprogramm für pharmazeutische Inspektionen 2008. [http://www.picscheme.org/publis/guides/PE\\_010\\_3%20Revised\\_GPP\\_Guide.pdf](http://www.picscheme.org/publis/guides/PE_010_3%20Revised_GPP_Guide.pdf)
5. Ponto JA, Ponto LL. Kosteneffizienz der routinemäßigen radiochemischen Qualitätssicherungsprüfung von Technetium Tc 99m Radiopharmaka. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1218–1222
6. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Osteose <https://imedi.co.uk/osteocis/summary>
7. Ballinger JR, Blower PJ, Radiochemische Reinheitsprüfung von 99mTc-markierten Radiopharmaka: Wie viel ist genug? Nuclear Medicine Communications, 2011, 32:761–763