

Radiopharmaka- Herstellung

Frank Füchtner, Jörg Zessin, Stephan Preusche, Jörg Steinbach

Für die im Forschungszentrum betriebene Krebsforschung spielt das moderne bildgebende Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine entscheidende Rolle. Die PET ist für die Darstellung von Tumoren und Metastasen die derzeit empfindlichste Methode. Sie basiert auf der Gabe eines radioaktiven Arzneimittels, dessen Strahlung von außen mit Hilfe von Detektoren verfolgt und gemessen werden kann. Dementsprechend ist die radiopharmazeutische Forschung im FZD einerseits auf die Bildgebung von Tumoren auf molekularer Ebene und andererseits auf die Therapie onkologischer Erkrankungen mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen fokussiert. Am Anfang eines neuen Radiopharmakons stehen radiochemisch-radiopharmakologische Grundlagenarbeiten zur Entwicklung einer maßgeschneiderten Substanz. Dem folgen Tests an Zellen und kleinen Versuchstieren, bis schließlich die Herstellung des Präparats zur Nutzung für die medizinische Forschung und klinische Anwendung direkt am Menschen erfolgen kann. Der Entwicklungsprozess eines neuen Radiopharmakons umfasst somit chemische, biologische, pharmakologische sowie medizinische Forschungsarbeiten, die einen mehrjährigen Zeitraum erfordern.

Die Nutzung von Substanzen mit kurzlebigen, Positronen emittierenden Radonukliden für die medizinische Forschung setzt voraus, dass sie unter Bedingungen hergestellt werden, die ihre Anwendung als radioaktive Arzneimittel am Menschen erlauben. Wie bei konventionellen Pharmaka erfordert dies die strikte Einhaltung einer Vielzahl gesetzlicher Grundlagen wie beispielsweise das Arzneimittelgesetz und GMP-Richtlinien (GMP - Good Manufacturing Practice). Das Forschungszentrum erhielt 1997 die Herstellungserlaubnis für PET-Radiopharmaka und besitzt seitdem den Status eines Arzneimittelherstellers. Im Jahr 2006 wurde die arzneimittelrechtliche Zulassung für das Radiopharmakon 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glukose (FDG, *GlucosRos*[®]) erteilt. *GlucosRos*[®] wird vom FZD in Kooperation mit einem mittelständischen Unternehmen vertrieben. Direkte Abnehmer des Präparates sind zugleich auch enge Forschungspartner des FZD, das sind die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität Dresden im gemeinsamen

Manufacturing of radiopharmaceuticals

The modern imaging process Positron Emission Tomography (PET) plays a decisive role in cancer research performed at the research centre. At the moment PET is the most sensitive method of displaying tumours and metastasis. It is based on the administration of a radioactive substance, radiation from which is followed from outside using detectors and can be measured. On the one hand radiopharmaceutical research at FZD is focussed on displaying tumours on a molecular level and on the other hand on therapy for oncological illnesses with the aid of radioactively marked substances. The first step in the development of a new radiopharmaceutical is radiochemical-radiopharmaceutical background work to develop a tailor-made substance. Thereafter, the preparation is tested on cells and small laboratory animals and finally produced for use in medical research and clinical application. The development process of a new radio-medicine therefore includes chemical, biological, pharmaceutical and medical research over many years.

Substances for medical research with short-lived radionuclides emitting positrons are manufactured under conditions allowing their use as radioactive medication for humans. As with conventional pharmaceuticals, this strictly demands the observation of a multitude of legal regulations like the medicines law and the GMP guidelines (GMP - Good Manufacturing Practice). The Rossendorf research centre received the manufacturing authorization for PET radiopharmaceuticals in 1997 and has since then possessed the status of a pharmaceutical manufacturer. The radiopharmaceutical 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glukose (FDG, *GlucosRos*[®]) obtained a marketing authorization in 2006. *GlucosRos*[®] is marketed by FZD in cooperation with a small business. Direct purchasers of this preparation are also close research partners of the FZD. These are the clinic and health centre for nuclear medicine at the Technische Universität Dresden in the shared PET-Centre, and the centre for medical radiation research in oncology, abbreviated „OncoRay“, a cooperative enterprise of the TU Dresden, the FZD and the University Hospital Dresden. External nuclear medical establishments are also supplied with radiopharmaceuticals manufactured by FZD for research purposes and clinical use.

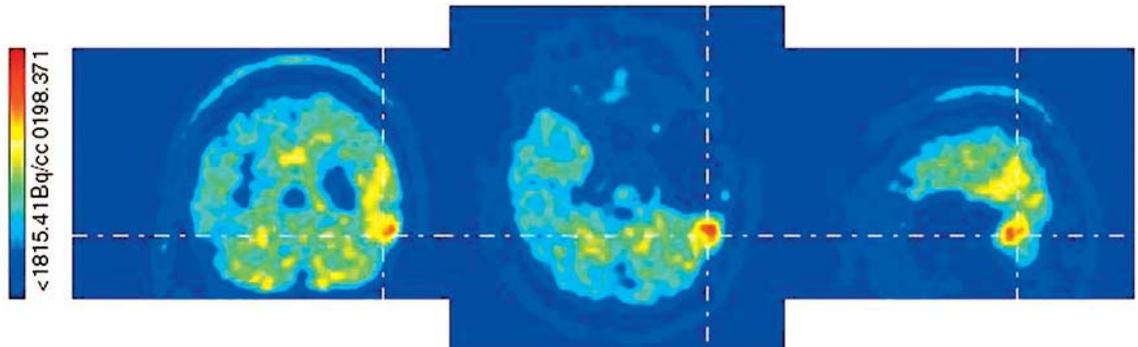


Fig. 1: Hirn-PET mit 3-O-Methyl- ^{18}F Fluor-DOPA:
Rezidiv eines Hirntumors (Astrozytoms) 4 Jahre nach
operativer Entfernung und postoperativer Strahlentherapie

*Brain-PET with 3-O-Methyl- ^{18}F Fluor-DOPA:
brain tumor recurrent (Astrocytoma) 4 years after resection
and postoperative radiotherapy*

PET-Zentrum sowie das Zentrum für medizinische Strahlenforschung in der Onkologie, kurz „Onco-Ray“, eine gemeinsame Einrichtung der TU Dresden, des FZD und des Universitätsklinikums. Aber auch externe nuklearmedizinische Einrichtungen werden für Forschungszwecke mit im FZD hergestellten Radiopharmaka versorgt.

Derzeit stehen zwölf unterschiedliche Radiopharmaka zur Verfügung. Deren Herstellung und Qualitätskontrolle sind mit besonderen Herausforderungen verbunden, die sich etwa durch die kurzen Halbwertszeiten der verwendeten Radionuklide ergeben. Arbeitstäglich werden bis zu vier unterschiedliche Radiopharmaka hergestellt, was sich im Monat auf bis zu 300 Patientendosen summiert. Neue Anforderungen aus der Forschung erfordern auch neue Radiotracer. Ein Beispiel für ein neues Präparat ist das im FZD entwickelte Radiopharmakon 3-O-Methyl- ^{18}F Fluor-DOPA, eine mit dem kurzlebigen Radionuklid Fluor-18 markierte Aminosäure. Sie erlaubt die Erfassung von Hirntumoren, die für die Beurteilung des Erfolges einer vorangegangenen Therapie wie der operativen Entfernung oder Strahlentherapie von Tumoren von Bedeutung ist (Fig. 1). Gegenstand weiterer medizinischer Forschungsarbeiten ist, ob dieses Radiopharmakon das Potential für die Diagnostik anderer Tumorentitäten hat.

Die Verfügbarkeit der Radiopharmaka ist die Basis für die Zusammenarbeit mit zahlreichen externen Kooperationspartnern. Der hohe GMP-Standard der Radiopharmakaherstellung macht das Forschungszentrum als Partner der global agierenden Pharmaindustrie für die Durchführung von klinischen Studien attraktiv.

At the moment, there are twelve different radiopharmaceuticals available. Their manufacture and the quality control pose special challenges arising partly from the short half-life of the radionuclides used. Up to four different radiopharmaceuticals are produced every working day, which gives a total of up to 300 patient doses per month. New challenges arising from research also demand new radiotracers. An example of a new preparation is the radiopharmaceutical developed by FZD 3-O-Methyl- ^{18}F Fluoro-DOPA, an amino-acid marked with the short-lived radionuclide fluorine 18. This permits the detection of brain tumours, which is important in the evaluation of the success of completed treatments like the operative removal of tumours, or radiation therapy of tumours (Fig. 1). The aim of further medical research is to determine whether this radiopharmaceutical has potential in the diagnosis of other tumour entities.

The availability of radiopharmaceuticals is the basis of collaboration with numerous external cooperation partners. The high GMP standard of radiopharmaceutical manufacture makes the research centre attractive as a partner for the globally active pharmaceutical industry in the implementation of clinical studies.

1. Radionukliderzeugung am Zyklotron

Nuklid	HWZ [min]	Kernreaktion	max. Aktivität [GBq]
¹¹ C	20	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	100
¹³ N	10	¹⁶ O(p,α) ¹³ N	15
¹⁵ O	2	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	24
¹⁸ F	110	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F ⁻	120
		²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F ₂	12

1. Radionuclide production in the Cyclotron

Nuclide	HL [min]	Nuclear reaction	maximum [GBq]
¹¹ C	20	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	100
¹³ N	10	¹⁶ O(p,α) ¹³ N	15
¹⁵ O	2	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	24
¹⁸ F	110	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F ⁻	120
		²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F ₂	12

2. Herstellung im Reinraum unter GMP-Bedingungen

Radiopharmaka

Zucker

2-[¹⁸F]Fluoro-2-desoxy-D-glukose

Aminosäuren

6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA

3-O-Methyl-6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA

Rezeptorliganden

[¹¹C]GSK215083

(+)-[¹⁸F]FMe-McN5652

16α-[¹⁸F]Fluoroestradiol

weitere

[¹¹C]Acetat, [¹⁸F]FMISO, [¹⁸F]Fluorid

[¹⁵O]Wasser, [¹³N]Ammoniak

2. Manufacture in clean room under GMP conditions

Radiopharmaceuticals

Sugar

2-[¹⁸F]Fluoro-2-desoxy-D-glukose

Amino acids

6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA

3-O-Methyl-6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA

Receptor ligands

[¹¹C]GSK215083

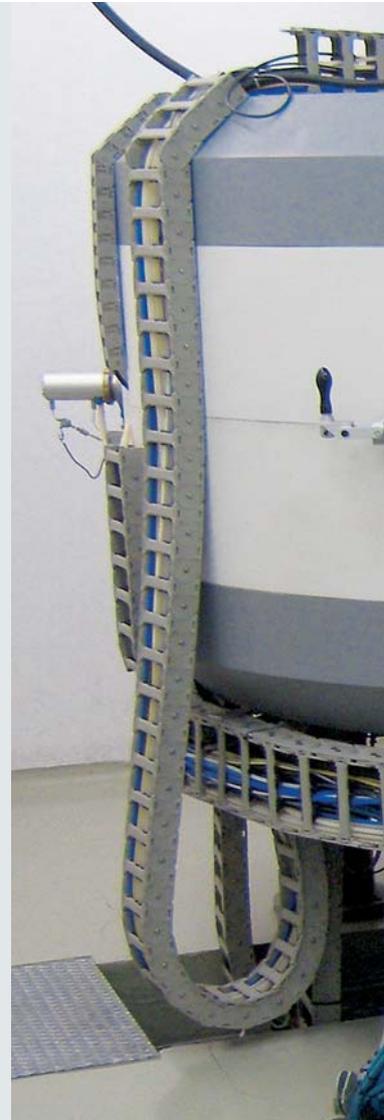
(+)-[¹⁸F]FMe-McN5652

16α-[¹⁸F]Fluoroestradiol

Other

[¹¹C]Acetate, [¹⁸F]FMISO, [¹⁸F]Fluoride

[¹⁵O]Water, [¹³N]Ammonia



Radiopharmakaherstellung Radiopharmaceutical manufacture





3. Qualitätskontrolle Freigabe der Arzneimittel

Prüfparameter

- Identität
- Radiochemische Reinheit
- Chemische Reinheit
- Radionuklidreinheit
- Spezifische Aktivität
- pH-Wert, Osmolalität
- Sterilität, Apyrogenität

Nuklearmedizinische Diagnostik

- Onkologie
- Neurologie
- Kardiologie

3. Quality controls, release as medicines

Test parameters

- Identity
- Radiochemical purity
- Chemical purity
- Radionuclide purity
- Specific activity
- pH value, osmolality
- Sterility, apyrogenity

Nuclearmedical diagnosis

- Oncology
- Neurology
- Cardiology