

**Methoden für
Stichprobenmessungen
bei der Bestimmung
von Verunreinigungen
in Radiopharmaka**

Methoden für Stichprobenmessungen bei der Bestimmung von Verunreinigungen in Radiopharmaka

Andreas Artmann
Salim Gülez
Hannah Nowitzki
Ilka Petermann
Anna Rempel

Juli 2024

Anmerkung:

Das diesem Bericht zugrunde liegende Forschungsvorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) unter dem Förderkennzeichen 3622S72530 durchgeführt.

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der GRS.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung der GRS wieder und muss nicht mit der Meinung des BMUV übereinstimmen.

Deskriptoren

Freigabe, Radionuklidanalyse, Radiopharmaka, Wirknuklid

Kurzfassung

In diesem Bericht werden die zurzeit verfügbaren Informationen und Daten zu in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit Angaben zu Wirknuklid, Aktivität des Wirknuklids zum Referenzzeitpunkt sowie mögliche herstellungsbedingte langlebige Radionuklidverunreinigungen zusammengestellt. Für eine fachgerechte Entsorgung, möglicherweise auch durch Freigabe, ist die genaue Kenntnis des Radionuklidinventars notwendig. Für die Analyse von Resten der Radiopharmaka nach nuklearmedizinischer Anwendung werden relevante Analysemethoden für die bisher bekannten Radionuklidverunreinigungen vorgestellt.

Abstract

This report summarises the information and data currently available on radiopharmaceuticals authorised to be used in Germany, including details of the nuclide, the activity of the nuclide at the reference time and possible production-related long-lived radionuclide impurities. Precise knowledge of the radionuclide inventory is necessary for proper disposal, possibly by clearance. For the analysis of radiopharmaceutical residues after nuclear medicine use, relevant analytical methods for the known radionuclide impurities are presented.

Danksagung

Die GRS bedankt sich bei allen beteiligten Fachlaboratorien und ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Identifizierung und Diskussion der Analysemethoden. Die Gespräche und das fachliche Feedback haben maßgeblich zum Erfolg des Forschungsvorhabens beigetragen. Unser Dank gilt den nachfolgenden Fachlaboratorien, Forschungszentrum Jülich, Framatome (Herr Dr. Zeh), Helmholtz-Zentrum Hereon (Herr Dr. Wolschke), IAF-Radioökologie GmbH, KTE Kerntechnische Entsorgung Karlsruhe GmbH (Herr Dr. Hahn, Herr Dr. Blunck), Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz (Herr Dr. Hoffmann), Medizinische Hochschule Hannover (Herr Dr. Wanke), Senatsverwaltung für Mobilität, Verkehr, Klimaschutz und Umwelt Berlin (Herr Mierzwa).

Inhaltsverzeichnis

	Kurzfassung.....	I
	Abstract.....	III
	Danksagung.....	V
1	Einleitung	1
1.1	Herstellungsprozesse radioaktiver Isotope für die Nuklearmedizin	2
1.2	Radionuklidverunreinigungen von Radiopharmaka im Herstellungsprozess	4
1.3	Regularien zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Radiopharmaka.....	5
2	AP 1: Zusammenstellung relevanter Informationen zu in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka	9
3	AP 2: Entwicklung und Bewertung von Analysemethoden und - techniken.....	11
3.1	Analysemethoden	12
3.1.1	Probenvorbereitung	13
3.1.2	Gammaspektrometrische Messung.....	14
3.1.3	Alphaspektrometrische Messung	16
3.1.4	Messung von Betastrahlen	18
3.1.5	Weitere Aspekte beim Vorgehen bei einer Radionuklidanalyse	20
4	Radiopharmaka, mögliche Radionuklidverunreinigungen und Nachweismethoden	23
4.1	Fluor-18	23
4.1.1	Herstellungsmethoden	23
4.1.2	Zugelassene Präparate.....	24
4.1.3	Radionuklidverunreinigungen	28
4.2	Gallium-68	29
4.2.1	Herstellung	29

4.2.2	Zugelassene Präparate.....	30
4.2.3	Radionuklidverunreinigungen	30
4.2.4	Nachweismethode	31
4.3	Selen-75	32
4.3.1	Herstellung	32
4.3.2	Zugelassene Präparate.....	32
4.3.3	Radionuklidverunreinigungen	32
4.4	Krypton-81m	33
4.4.1	Herstellung	33
4.4.2	Zugelassene Präparate.....	33
4.4.3	Radionuklidverunreinigungen	34
4.4.4	Nachweismethoden	35
4.5	Rubidium-82	36
4.5.1	Herstellung	36
4.5.2	Zugelassene Präparate.....	36
4.5.3	Radionuklidverunreinigungen	36
4.5.4	Nachweismethoden	37
4.6	Yttrium-90	37
4.6.1	Herstellung	38
4.6.2	Zugelassene Präparate.....	38
4.6.3	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von SIR-Spheres und Yttriga.....	39
4.6.4	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von TheraSpheres	40
4.6.5	Mögliche Verunreinigungen von Yttriumcitrat.....	44
4.7	Technetium-99m.....	46
4.7.1	Herstellung	46
4.7.2	Zugelassene Präparate.....	47
4.7.3	Radionuklidverunreinigungen	48
4.7.4	Nachweismethoden	49
4.8	Indium-111.....	52
4.8.1	Herstellung	52
4.8.2	Zugelassene Präparate.....	52

4.8.3	Radionuklidverunreinigungen	53
4.8.4	Nachweismethoden	54
4.9	Iod-123	54
4.9.1	Herstellung	55
4.9.2	Zugelassene Präparate.....	55
4.9.3	Radionuklidverunreinigungen	56
4.9.4	Nachweismethoden	57
4.10	Iod-131	57
4.10.1	Herstellung	57
4.10.2	Zugelassene Präparate.....	58
4.10.3	Radionuklidverunreinigungen	59
4.10.4	Nachweismethoden	60
4.11	Samarium-153.....	60
4.11.1	Herstellung	60
4.11.2	Zugelassene Präparate.....	60
4.11.3	Radionuklidverunreinigungen	60
4.11.4	Nachweismethoden	61
4.12	Holmium-166	62
4.12.1	Herstellung	62
4.12.2	Zugelassene Präparate.....	62
4.12.3	Radionuklidverunreinigungen	63
4.12.4	Nachweismethoden	64
4.13	Erbium-169.....	64
4.13.1	Herstellung	64
4.13.2	Zugelassene Präparate.....	64
4.13.3	Radionuklidverunreinigungen	64
4.13.4	Nachweismethoden	66
4.14	Lutetium-177.....	66
4.14.1	Herstellung	66
4.14.2	Zugelassene Präparate.....	67
4.14.3	Radionuklidverunreinigungen	68

4.14.4	Nachweismethoden	69
4.15	Rhenium-186	69
4.15.1	Herstellung	69
4.15.2	Zugelassene Präparate.....	69
4.15.3	Radionuklidverunreinigungen	70
4.15.4	Nachweismethoden	70
4.16	Rhenium-188	71
4.16.1	Herstellung	71
4.16.2	Zugelassene Präparate.....	71
4.16.3	Radionuklidverunreinigungen	71
4.16.4	Nachweismethoden	72
4.17	Thallium-201	72
4.17.1	Herstellung	72
4.17.2	Zugelassene Präparate.....	73
4.17.3	Verunreinigungen	73
4.18	Radium-223	73
4.18.1	Herstellung	73
4.18.2	Zugelassene Präparate.....	74
4.18.3	Radionuklidverunreinigungen	74
4.18.4	Nachweismethoden	75
5	Zusammenfassung	77
	Abkürzungsverzeichnis.....	79
	Abbildungsverzeichnis.....	81
	Tabellenverzeichnis.....	83
	Literaturverzeichnis.....	85

1 **Einleitung**

Die Nuklearmedizin umfasst die medizinische Anwendung offener radioaktiver Stoffe am Menschen /ELS 03/. Radiopharmaka sind Arzneimittel, die Radionuklide enthalten und in der Nuklearmedizin genutzt werden. Die meisten Radiopharmaka enthalten neben dem Radionuklid ein biologisch aktives Molekül, das als Träger, dem sogenannten Carrier, fungiert und die Lokalisierung und Verteilung im Körper bestimmt. Das Radiopharmakon kann auch allein aus der radioaktiven Substanz bestehen, wenn dieses geeignete biologische Eigenschaften aufweist, wie beispielsweise Iod-131 /ZIE 14/, /SSK 22/. Radiopharmaka werden in der nuklearmedizinischen Diagnostik, Therapie oder in der sogenannten Theranostik, die im zusammengesetzten Begriff die beiden Aspekte der Therapie und Diagnostik vereint, eingesetzt /SSK 22/.

Die nuklearmedizinische Diagnostik stellt eine Ergänzung zu der morphologischen Darstellung von Organen dar. Der Einsatz von Radiopharmaka ermöglicht die qualitative und quantitative Verfolgung von Transport-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsvorgängen im Körper /ELS 03/. In der Diagnostik spielt Gammastrahlung eine wichtige Rolle, da sie Gewebe nahezu ungehindert durchdringt und leicht erfasst werden kann. In den bildgebenden Verfahren der Diagnostik kann zwischen drei Techniken unterschieden werden, der konventionellen Szintigraphie, den Tomographieverfahren Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Bei der Szintigraphie und der SPECT werden Gammakameras verwendet, um die räumliche Verteilung eines mit einem Gammastrahler markierten Tracers darzustellen. Im Gegensatz dazu nutzt die PET Radionuklide, die beim Zerfall niederenergetische β^+ -Teilchen (Positronen) freisetzen. Diese Positronen werden im Gewebe abgebremst und reagieren mit Elektronen, ihren Antiteilchen. Bei dieser sogenannten Annihilation wird die Masse der beiden Teilchen in zwei messbare Gammaquanten von je 511 keV umgewandelt /DIE 23/.

Bei der Therapie mit offenen Radionukliden werden überwiegend Radionuklide verwendet, die beim Zerfall hochenergetische Alpha- oder Betastrahlung abgeben. Diese Strahlungsarten haben eine begrenzte Reichweite im Gewebe, da sie unter gleichzeitiger Abgabe ihrer kinetischen Energie stark abgebremst werden. Dadurch entsteht eine hohe Radiotoxizität, die jedoch auf das Gewebe in unmittelbarer Nähe des Zerfalls beschränkt bleibt. Da diese Partikelstrahlung oft von Gammastrahlung begleitet wird, kann die

Verteilung der Radionuklide häufig durch bildgebende Verfahren wie Szintigraphie und SPECT dargestellt werden /DIE 23/.

1.1 Herstellungsprozesse radioaktiver Isotope für die Nuklearmedizin

Es gibt zwei Hauptmethoden zur Herstellung von Radionukliden, mit Hilfe von Reaktoren oder Teilchenbeschleunigern. Da das Targetmaterial ein stabiles Nuklid ist, erhält man im Allgemeinen entweder ein neutronenreiches Radionuklid (im Reaktor erzeugt) oder ein neutronenarmes Radionuklid (im Beschleuniger erzeugt) /AME 14/.

Kernreaktor

Zur Erzeugung von pharmazeutisch relevanten Radionukliden in einem Reaktor werden in der Regel Forschungsreaktoren genutzt. Anders als Reaktoren im Kernkraftwerk, die zur Stromerzeugung verwendet werden, dienen Forschungsreaktoren zu Forschungszwecken oder der neutroneninduzierten Produktion von Radionukliden für medizinische oder technische Anwendungen oder zur Ausbildung von Personal /BUN 22/.

Der Neutronenbeschuss von schweren Kernen führt zu Spaltprodukten, die isoliert werden können. Das prominenteste Beispiel der Isolierung von Spaltprodukten ist die Produktion des Molybdän-99. Es entsteht durch die neutroneninduzierte Kernspaltung von Uran-235. Das Mo-99 wird als Mutternuklid zur Herstellung des radiopharmazeutisch wichtigen Nuklids Tc-99m in Mo-99/Tc-99m-Generatoren verwendet /FRO 18/, /NAT 09/. Weitere Isotope, die aus den Spaltprodukten von U-235 separiert werden können, sind I-131 und Xe-133 /NAT 09/. Der Beschuss von Nukliden mittleren Atomgewichts mit Neutronen niedriger Energie (Neutronenaktivierung) in einem Kernreaktor führt zu neutronenreichen Radionukliden. Neutronenreiche Radionuklide (z. B. Iod-131, Molybdän-99), die durch Kernspaltung oder Neutronenaktivierung erzeugt werden, unterliegen dem Beta-Minus-Zerfall /ZIE 14/.

Teilchenbeschleuniger (Zyklotron)

Radionuklide mit pharmazeutischer Relevanz werden nicht nur neutroneninduziert produziert, sondern ebenso über Teilchenstrahlung mittels Teilchenbeschleuniger, typischerweise einem Zyklotron. Dabei werden geladene Teilchen wie Protonen, Deuteronen ($^2\text{H}^+$) oder α -Teilchen (^4He), im elektrischen Feld beschleunigt und auf ein Target geschossen und protonenreiche Nuklide produziert /KUW 08/. Protonenreiche

Radionuklide unterliegen einem Positronenzerfall (z. B. Fluor-18) oder einem Elektrophoneneinfang (z. B. Iod-123, Thallium-201 und Indium-111) /ZIE 14/.

Generatorsysteme

Die Verwendung sehr kurzlebiger Radionuklide ist oft auf medizinische Einrichtungen mit lokaler Produktion dieser Radionuklide oder mit guter Anbindung an Produktionsanlagen beschränkt. Eine Alternative stellen Radionuklidgeneratorsysteme dar, die das Mutternuklid mit längeren Halbwertszeiten (Monate bis Jahre) des medizinisch relevanten Radionuklids enthalten. Das Tochternuklid kann in regelmäßigen Abständen aus diesen Radionuklidgeneratoren eluiert werden. Die radiochemische Trennung von zerfallenden Mutternukliden und der Tochterradiation kann durch verschiedene Trennungsstrategien erfolgen, wie z. B. Lösungsmittelextraktion und Säulenchromatographie um die Tochter in einer radiochemisch reinen Form zu erhalten /IAEA 09a/.

Die Herstellung eines Radionuklids für ein Radiopharmakon mit Hilfe eines Radionuklidgenerators ist in Abb. 1.1 schematisch dargestellt und kann in wenigen Schritten durchgeführt werden:

1. Herstellung des radioaktiven Mutternuklids mittels mehr oder weniger aufwendigen Kernreaktionen (aus der Isolierung von Spaltprodukten, direkt in Kernreaktoren oder in Teilchenbeschleunigern)
2. Einbringen des Mutternuklids in eine gegenüber dem Elutionsmittel unlösliche Matrix
3. Nach einem von der Halbwertszeit des Mutternuklids abhängigen Zeitraums hat sich die benötigte Menge des Wirknuklids (Tochternuklids) gebildet.
4. Abtrennung des Tochternuklids

Die Schritte 3 und 4 können mehrfach wiederholt werden.

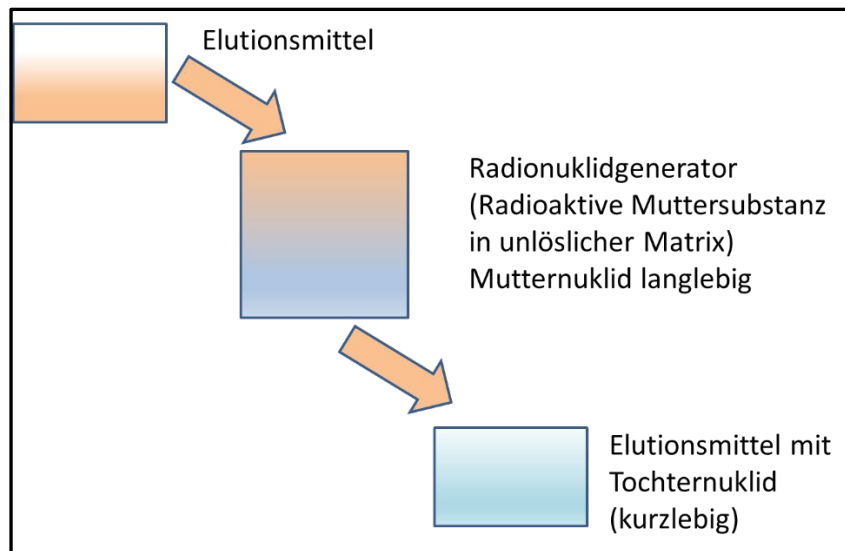
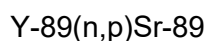
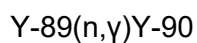


Abb. 1.1 Herstellung der Radionuklide für Radiopharmaka mittels eines Radionuklidgenerators

1.2 Radionuklidverunreinigungen von Radiopharmaka im Herstellungsprozess

Prozessbedingt können während der Herstellung der Wirknuklide des Radiopharmakons auch andere Radionuklide als Verunreinigungen entstehen, die sich dann anschließend in geringen Mengen auch in der Applikationsform des Radiopharmakons wiederfinden können. Bei der Produktion des Wirknuklids im Kernreaktor oder Zyklotron kann es während der Bestrahlung des Targets zu Nebenreaktionen kommen. Beispielsweise kann bei der Herstellung von Yttrium-90 im Kernreaktor durch Neutronenaktivierung von Yttrium-89 auch Strontium-89 entstehen /IAEA 21a/:



Eine weitere Möglichkeit ist, dass Verunreinigungen im Targetmaterial durch Bestrahlung ebenfalls Kernreaktionen eingehen. Für die Zyklotronproduktion von Iod-123 kann angereichertes Tellur-123 verwendet werden. Je nach Anreicherungsgrad kann das Tellur-123-Target auch Verunreinigungen von Tellur-124 enthalten, welches bei der Bestrahlung zu einer unerwünschten Produktion Iod-124 führt /IAEA 21b/:

Te-123(p,n)I-123

Te-124(p,n)I-124

Bei der Verwendung von Radionuklidgeneratorsystemen kann es zu dem sogenannten Durchbruch des Mutternuklids kommen. Dabei geht ein in der Regel sehr kleiner Anteil des Mutternuklids bei der Elution in das Elutionsmittel über. Durch den Durchbruch kann damit das Mutternuklid als Verunreinigung in dem applizierten Radiopharmakon vorliegen /IAEA 09a/.

Der Begriff ‚Verunreinigung‘ wird im Folgenden nur verwendet als Beschreibung, dass neben dem Wirknuklid noch weitere Radionuklide herstellungsbedingt in einem Präparat vorliegen können. Er enthält keinerlei Wertung zur Qualität eines Präparates.

Die Verunreinigungen sind für die Behandlung irrelevant und für den Patienten unbedenklich, für die Entsorgung der Reststoffe nach nuklearmedizinischer Anwendung sind sie aber maßgeblich. Reste von Radiopharmaka müssen fachgerecht entsorgt werden. Dies kann als radioaktiver Abfall bei den Landessammelstellen oder, wenn eine behördliche Freigabe möglich ist, als konventioneller Abfall erfolgen. Bei der Entsorgung von Resten von Radiopharmaka sind grundsätzlich alle vorhandenen Radionuklide, auch langlebige Begleitnuklide, zu berücksichtigen. Liegen langlebige Radionuklide vor, können die Reste von Radiopharmaka in Einzelfällen nicht freigegeben werden. Dem Anwender ist dies oftmals nicht klar, da solche Verunreinigungen nicht deklariert sind. Aus diesem Grund ist auf Seiten des Gesetzgebers eine Deklarationspflicht für Radiopharmaka geplant, die Angaben zu dem klinisch relevanten Radionuklid, sowie der übrigen im radioaktiven Arzneimittel enthaltenen Radionuklide mit ihren jeweiligen spezifischen Aktivitäten, soweit diese Radionuklide bei der Freigabe berücksichtigt werden müssen, enthält. Die in einer solchen Deklaration aufgeführten Radionuklide sollen von den Freigabestellen dann stichprobenartig überprüft werden können.

1.3 Regularien zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Radiopharmaka

Das Arzneimittelgesetz (AMG) ist in Deutschland die rechtliche Grundlage für die Herstellung, die Zulassung und Registrierung von Fertigarzneimitteln, das Inverkehrbringen sowie die Sicherung und Kontrolle der Qualität von Arzneimitteln /BMG 76/. Das AMG wird durch eine Reihe an Verordnungsermächtigungen konkretisiert und ergänzt. Die

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) legt die Anforderungen an die Qualität von Arzneimitteln und die Bedingungen für die Herstellung (Anwendung nach Good Manufacturing Practice, GMP) fest /BMG 06/. Besondere Anforderungen an die Herstellung von Radiopharmaka sind in der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) geregelt /BMG 87/.

Um Verunreinigungen in Radiopharmaka zu minimieren, existieren Regularien zur Herstellung und zu Qualitätskontrollen. In der Europäischen Union gelten zwei Arten von Rechtsvorschriften zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Radiopharmaka, Vorschriften zur Arzneimittelqualität (z. B. GMP) und Sicherheitsvorschriften (z. B. Strahlenschutzgesetze, toxikologische Daten). Bindende Dokumente sind z. B. das Europäische Arzneimittelbuch oder EU-Richtlinien. Deutschland hat als Mitglied der Europäischen Union die bestehenden europäischen Richtlinien in nationale Gesetze und Verordnungen umgesetzt. Die rechtliche Grundlage für den Betrieb eines radiochemisch-radiopharmazeutischen Labors ist die Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung, StrlSchV /SSV 24/). Die Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung - Strahlenschutz in der Medizin bezieht sich auf den Strahlenschutz in der Medizin bei Anwendungen am Menschen und führt aus, wie die StrlSchV erfüllt werden soll /BMU 11/.

Nach GMP muss bei der Radiopharmakaherstellung von jedem Präparat die dreifache Menge hergestellt werden, je ein Teil für die Rückstellprobe, für die Referenzprobe und zur Anwendung am Patienten /EU 06/. Die Rückstellproben sind repräsentativ für den zertifizierten Syntheseweg. Beispielsweise gilt der Wechsel des Targetlieferanten (auch wenn es sich um das gleiche Target handelt) als neuer Syntheseweg /FAC 23/. Nach § 18 Absatz 1 AMWHV müssen Rückstellproben von jeder Charge eines Fertigarzneimittels in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung und zum Nachweis der Kennzeichnung einschließlich der Packungsbeilage mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus aufbewahrt werden /BMG 06/.

Bei diagnostischen Radiopharmaka kann die Herstellung nicht zugelassener Präparate auf Grundlage einer Herstellungserlaubnis durchgeführt und verantwortet werden. Die entsprechenden Verantwortlichkeiten für Herstellung, Qualitätskontrolle und Freigabe sind dabei in der AMWHV definiert. Diese Möglichkeit ist für therapeutische Radiopharmaka derzeit nicht gegeben /SSK 22/.

Die Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit dem Arzneibuch mit einer Qualitätskontrolle für jede Charge durchgeführt werden. Im Allgemeinen umfasst die Qualitätskontrolle mindestens die pH-Messung und Sichtprüfung, die Aktivitätsbestimmung, die Bestimmung der chemischen, radiochemischen und nuklearen Reinheit und Identität sowie die Sterilität /IAEA 18/. Die Radionuklidreinheit ist ein wesentlicher Parameter, der angibt, ob ein Radionuklid in reiner Form vorliegt bzw. ob noch weitere Nuklide enthalten sind. Die Radionuklidreinheit ist das in Prozent ausgedrückte Verhältnis der Aktivität des betreffenden Radionuklids zu der gesamten Aktivität des Arzneimittels. Unmittelbar nach der Herstellung wird mittels Bestimmung der Halbwertszeit nachgewiesen, dass keine große Verunreinigung mit anderen Radionukliden vorliegt. Die Radionuklidreinheit wird zudem üblicherweise retrospektiv mittels Gamma-spektrometrie ermittelt, um zu überprüfen, ob langlebige Radionuklide vorliegen. Mit dieser Methode können jedoch die Alpha- und Betastrahler nicht nachgewiesen werden. Die Vorgaben, bis zu welchem Gehalt Radionuklidverunreinigungen vorliegen dürfen, hängt von der Spezifikation des Radiopharmakons ab und können dem Europäischen Arzneibuch und den Herstellerabgaben entnommen werden /IAEA 18/, /ZLG 23/.

2 AP 1: Zusammenstellung relevanter Informationen zu in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka

Im Rahmen dieses Arbeitspaketes wurden verschiedene Informationssysteme auf Informationen zu weiteren neben dem Wirknuklid enthaltenen Radionukliden in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka abgefragt.

Laut dem Europäischen Arzneibuch zählen zu Radiopharmaka radioaktive Arzneimittel, Radionuklid-Generatoren, Kits für ein radioaktives Arzneimittel und radiopharmazeutische Vorläufersubstanzen /EU 11/.

Das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) ist eine Datenbank, die relevante Informationen zu den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln bündelt. Es enthält Dokumente der zugelassenen und ehemals zugelassenen Arzneimittel. AMIce wird von den für die Arzneimittelzulassung zuständigen Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) aktualisiert und gepflegt /BUN 24/. Der Abschnitt „AMIce-Öffentlicher Teil“ ist frei zugänglich und enthält allgemeine Informationen wie Arzneimittelbezeichnung und Darreichungsform, administrative Daten, wie Zulassungsinhaber, Zulassungsinformationen sowie Informationen zur Zusammensetzung mit Angabe des Wirkstoffes und der Stoffmenge. Teilweise wurden auch Zusatzdokumente, wie die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels hinterlegt. In der Datenbank wurden die Arzneimittel nach dem Suchkriterium der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Klassifikation) V09 Radiodiagnostika und C10 Radiotherapeutika identifiziert. Diese identifizierten Arzneimittel beinhalten gebrauchsfertige Radiopharmaka, Radionuklidgeneratoren sowie Kits für radioaktive Arzneimittel, die ohne Wirknuklid geliefert werden. Die Kits für radioaktive Arzneimittel werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Daraus konnte eine vollständige Liste an in Deutschland als Arzneimittel zugelassener Radiopharmaka mit einem radioaktiven Wirknuklid generiert werden. Informationen zu Radionuklid-Verunreinigungen und der Syntheseweg waren in dem Informationssystem nicht enthalten.

Neben den Radiopharmaka, die als Arzneimittel zugelassen sind, existieren zugelassene Medizinprodukte, die Radionuklide enthalten. Hierzu zählen beispielsweise die radioaktiven Glaskügelchen TheraSpheres und die radioaktiven Harzkügelchen SIR-Spheres, mit dem Wirknuklid Y-90 oder QuiremScout und QuiremSpheres mit dem Wirknuklid Ho-166.

Für weitere Informationen zu dem Radiopharmakon, wie die spezifische Aktivität zum Referenzzeitpunkt, wurden die jeweiligen Fachinformationen oder die Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) entweder aus AMIce oder der Webseite des Herstellers gesichtet. Diese Dokumente enthalten u. a. Daten über die spezifische Aktivität zum Referenzzeitpunkt, die Darreichungsform, Anwendungsgebiete, Verpackung, Dosierung, Wirkung und Nebenwirkungen. Waren diese Dokumente nicht verfügbar, wurden Gebrauchsinformationen (Beipackzettel, Packungsbeilage) herangezogen. Diese richten sich an den Patienten und besitzen einen entsprechend reduzierten Informationsgehalt.

In den genannten Informationsquellen sind jedoch kaum Informationen über mögliche Radionuklidverunreinigungen zu finden. Häufig ist die Radionuklidreinheit lediglich in prozentualer Reinheit angegeben. Für die Recherche zu möglichen Verunreinigungen wurden daher vorwiegend Publikationen in Fachzeitschriften oder Veröffentlichungen der Internationale Atomenergie-Organisation (IAEA) gesichtet.

Experimentelle radionuklidhaltige Präparate, die direkt von (Universitäts-) oder Forschungseinrichtungen hergestellt werden und nicht als Fertigarzneimittel erhältlich sind, tauchen nicht in Pharma-Datenbanken wie AMIce auf und werden im Folgenden nicht betrachtet.

Die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka sind in Kapitel 4 sortiert nach ihrem Wirknuklid aufgeführt. Für das Wirknuklid sind Zerfalleigenschaften und die möglichen Herstellungsprozesse beschrieben. Zudem werden die zugelassenen Präparate mit Angaben zum Namen, Hersteller, Wirkstoff und Aktivität des Radionuklids zu einem angegebenen Zeitpunkt aufgeführt. Die Ergebnisse aus der Recherche zu den möglichen Verunreinigungen sind tabellarisch gelistet mit Angabe der Halbwertszeit, der Freigabewerte für die uneingeschränkte Freigabe sowie für die spezifische Freigabe zur Verbrennung nach StrlSchV und einer Auswahl an Zerfallsenergien, die für einen Nachweis genutzt werden können. Beruhend auf diesen Energien sind Nachweismethoden aufgeführt. Die Zerfallsenergien und die Zerfallswahrscheinlichkeit stammen aus der Datenbank Lund/LBNL Nuclear Data Search (<http://nucldata.nuclear.lu.se/toi/>)/CHU 99/. Die Lund/LBNL Nuclear Data Search bietet einen Online-Zugriff auf Daten aus dem Handbuch Table of Isotopes.

3 AP 2: Entwicklung und Bewertung von Analysemethoden und -techniken

Auf Grundlage der in AP 1 recherchierten literaturbekannten Verunreinigungen, die in den in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka vorliegen können, wurden Analysemethoden recherchiert. Beim Nachweis der Radionuklidverunreinigungen in Radiopharmaka sind ein paar Randbedingungen zu beachten. Da die Aktivität des Wirknuklids zum Zeitpunkt der Herstellung um mehrere Größenordnungen höher liegt als die Aktivitäten der Verunreinigungen, sollte eine Analyse erst erfolgen, wenn das Wirknuklid abgeklungen ist. Eine zweite Besonderheit ist, je nach Radiopharmaka, die geringe Probenmenge, die möglicherweise für eine Analyse zur Verfügung steht, beispielsweise könnte dies ein Vial mit nur wenigen Millilitern Inhalt sein. Ein weiteres Problem, welches die Analyse erschweren könnte, ist die Darreichungsform, z. B. als Glaskügelchen des Präparates. Je nach Laborausstattung müsste vor der Analyse ein chemischer Aufschluss durchgeführt werden. Die recherchierten Methoden, siehe hierzu Kapitel 4, sollten anschließend auf ihre Richtigkeit und Durchführbarkeit mit Fachlaboratorien diskutiert werden.

Die Recherche nach möglichen Fachlaboratorien erfolgte über die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS). Es wurden Labore identifiziert, die eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025:2018 in Bezug auf die Untersuchungen von radioaktiven Stoffen aufweisen. Aus den mehr als 50 möglichen Laboratorien wurde eine Prioritätenliste mit 14 Laboratorien zusammengestellt, wobei für möglichst jedes Bundesland ein Labor ausgewählt wurde.

Die ausgewählten Fachlaboratorien wurden für einen fachlichen Austausch über die Analysemethoden angefragt. Acht Labore haben sich hierzu bereit erklärt. Die Informationen aus den Gesprächen mit den Fachlaboren werden entsprechend gekennzeichnet.

Die vorgeschlagenen Analysemethoden für die identifizierten möglichen Radionuklidverunreinigungen der Radiopharmaka werden in Kapitel 4 aufgeführt. Im Folgenden werden Aspekte der Analysemethoden für Gamma-, Alpha- und Betastrahler sowie der Probenvorbereitung für diese Messungen vorgestellt.

3.1 Analysemethoden

Eine Radionuklidanalyse besteht aus der Probenvorbereitung, ggf. einer radiochemischen Trennung, der Messung der entsprechenden Nuklide und der Auswertung. Die Untersuchungen der Verunreinigungen in Radiopharmaka sollte grundsätzlich retrospektiv erfolgen, da das Wirknuklid bei Applikation des Radiopharmakons eine deutlich höhere Aktivität aufweist als die Verunreinigungen. Für die Analyse wäre ein Verhältnis zwischen Wirknuklid und Verunreinigung von $< 1:10^{-03}$ vorteilhaft. Eine Analytik der Verunreinigungen kann dementsprechend erst nach ausreichendem Abklingen des Wirknuklids erfolgen. Eine dafür ausreichende Abklingzeit hängt von den vorliegenden Radionukliden (Wirknuklid und Verunreinigung) mit entsprechenden Halbwertszeiten und Aktivitäten zum Referenzzeitpunkt ab.

Die Analysemethode für eine vollständige Radionuklidanalyse hängt von den vorliegenden Radionukliden und der vorliegenden Aktivität ab. Radionuklide können am leichtesten anhand der diskreten und für sie charakteristischen Energie erkannt werden, die sie durch ihre Gamma- oder Alphastrahlung aussenden, sofern sie keine reinen Betastrahler sind. Die Messung dieser Energien kann für die Identifizierung der Radionuklide und für Aktivitätsmessungen verwendet werden. Betateilchen hingegen besitzen kein diskretes Energiespektrum /PHI 06/. Im Weiteren werden Aspekte zur Probenvorbereitung und zu die Analysemethoden für Gamma-, Alpha- und Betastrahlung aufgeführt.

Die einzuhaltende Nachweisgrenze beim Nachweis der ebenfalls im Präparat enthaltenen Radionuklide orientiert sich an deren Freigabewerten. Die Nachweisgrenze hängt von vielen Faktoren, wie der spezifischen Aktivität, der Messdauer, der Probenmenge und den Spezifika des Detektors ab. Die Nachweisgrenze ist auch maßgeblich vom Untergrund, dem Nulleffekt, abhängig. Der Untergrund, bedingt durch Strahlungsemissionen von außen, kann durch die Verwendung von sogenannten Low-level Countern reduziert werden.

Die notwendige Ausstattung ist abhängig von den vorliegenden Radionukliden und der entsprechend benötigten Messmethode. Ein Gammaspektrometer gehört grundsätzlich zu der Standard-Ausrüstung eines Analytiklabors zur Radionuklidanalyse. Jedoch hat sich in den Laborgesprächen herausgestellt, dass nicht überall entsprechende Geräte vorhanden sind, um den niederenergetischen Bereich der Gammastrahlung abzubilden. Besonders in Bezug auf die Messung der Alpha- und Betastrahler gab es Unterschiede in der Geräteausstattung.

3.1.1 Probenvorbereitung

Die Herstellung der Messpräparate richtet sich nach der genutzten Messmethode, der Messapparatur, den zu bestimmenden Radionukliden und der Art und Geometrie der Messpräparate. Eine gammaspektrometrische Untersuchung kann in der Regel ohne chemische Aufarbeitung der Probensubstanz erfolgen. Proben mit Alpha- und Betastrahlern können aufgrund ihrer geringen Reichweite meist nicht direkt gemessen werden, weshalb eine Abtrennung der emittierenden Radionuklide von der Probenmatrix und die Herstellung geeigneter Messpräparate notwendig ist. Gängige Verfahren sind beispielsweise Extraktionen, saure Aufschlüsse oder Auslaugungen. Für die Aufarbeitung wird eine ausreichende Masse der Probensubstanz benötigt. Die benötigte Probenmenge ist abhängig von der vorhandenen Aktivität, der radiochemischen Ausbeute und der Nachweiswahrscheinlichkeit der Messapparatur, der Messdauer und der Messunsicherheit. Für eine Messung der Alpha- oder Betastrahler müssen die zu untersuchenden Radionuklide von der störenden bzw. inaktiven Probenmatrix sowie von anderen Radionukliden abgetrennt und ggf. angereichert werden. Die Abtrennung kann durch unterschiedliche Methoden erfolgen, wie beispielsweise mithilfe von Fällungsreaktionen, Ionenaustausch, Extraktionschromatographie oder auch durch Flüssig-Flüssig-Extraktion /BMUV 11/. Beim Einengen von Lösungen bei bzw. nach dem Trennungsgang muss darauf geachtet werden, dass bestimmte Nuklide bei diesem Prozess flüchtig sind und aus der Lösung entweichen können, wie z. B. Actinium, Strontium, Natrium, Yttrium oder Europium /FAC 23/.

Bei der radiochemischen Probenaufarbeitung muss die chemische Ausbeute des Trennverfahrens berücksichtigt werden. Dafür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, wie beispielsweise die Zugabe eines Tracers zu Beginn des Trennverfahrens. Beispielsweise kann bei der Strontiumbestimmung Sr-85, ein Gammastrahler, der Analysenprobe in genau bekannter Aktivität zu Beginn des radiochemischen Trennungsganges zugegeben werden. Damit kann die Strontium-Ausbeutebestimmung nach Herstellung des Messpräparates gammaspektrometrisch bestimmt werden /FS 08/. In der Regel werden stabile Nuklide zu Beginn der Probenaufbereitung zugegeben, wie das Sr-88. Nach der Probenaufbereitung kann die chemische Ausbeute des Strontiums durch Fällung und Massenbestimmung (z. B. mittels ICP-OES) bestimmt werden /FAC 23/.

Einen Spezialfall stellen die Medizinprodukte SIR-Spheres bzw. TheraSpheres dar, die als Kunstharz- bzw. Glasmikrosphären appliziert werden. Hierfür existieren verschiedene Möglichkeiten der Probenvorbereitung für eine gammaspektrometrische Messung.

In den Gesprächen mit Fachlaboratorien wird teilweise empfohlen, einen chemischen Aufschluss durchzuführen. Aufgrund der anderen enthaltenen Materialien, die abschirmend wirken, gestaltet sich die Bestimmung der Aktivität aus Feststoffproben, besonders für Spurenelemente als schwierig /FAC 23/. Wie in /WAN 16/ beschrieben, kann die Messung jedoch ohne chemische Aufarbeitung durchgeführt werden. Es muss dabei beachtet werden, dass die Referenzprobe die gleiche Geometrie wie das zu bestimmende Präparat besitzt /FAC 23/.

3.1.2 Gammaspektrometrische Messung

Die Vorteile der Gammaspektrometrie sind die gleichzeitige Identifikation und Aktivitätsbestimmung verschiedener Radionuklide in einem Präparat ohne aufwendige Probenvorbereitung. Für Gammastrahlung ist die Selbstabsorption in der Probe gering, weshalb die gammaspektrometrische Messung in der Regel ohne Probenaufbereitung erfolgen kann, also die Probe nicht zerstört wird /PHI 06/.

Gammastrahlung erzeugt aufgrund ihrer Wechselwirkungen mit dem Detektorkristall (Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt) elektrische Spannungsimpulse. Messtechnisch erzeugen der Strahlungsdetektor und die nachgeschaltete Elektronik sogenannte Impulshöhenspektren. Diese geben die Anzahl der elektrischen Impulse (Höhe des Peaks) in Abhängigkeit von ihrer Energie wieder /PHI 06/. Das Impulshöhenspektrum besteht aus breiten Verteilungen und schmalen Linien. Für die quantitative Auswertung werden nur die Linien verwendet, da sie als Folge des Photoeffekts die gesamte Gammaenergie repräsentieren (Gesamtabsorptionslinien). Aus der Lage der Linien können die Radionuklide identifiziert werden. Die Aktivität eines Radionuklids ist proportional zu der Nettozählrate in der betrachteten Gammalinie. Die Nettozählrate wird nach Abzug der vorhandenen Untergrundbeiträge und Nulleffektbeiträge ermittelt. Für die Auswertung der spezifischen Aktivität aus den ermittelten Nettozählraten ist eine Energiekalibrierung des Gammaspektrometers erforderlich. Hierfür werden Kalibrierpräparate mit bekannten gammastrahlenden Radionukliden verwendet. Zudem muss die Energieabhängigkeit der Linienform kalibriert werden, da die Halbwertsbreite bei der Liniensuche, bei der Ermittlung der Impulsanzahl und bei der Identifizierung des Radionuklids verwendet wird. Die Bestimmung des Nachweisvermögens erfolgt nuklidspezifisch. Die Bestimmung der Nachweiswahrscheinlichkeit (Effizienz) erfolgt als Funktion der Energie. Je nach Messaufgabe ist eine der beiden Kalibrierungen erforderlich, um die quantitative Korrelation zwischen der Nettozählrate einer Gammalinie im Impulshöhenspektrum und der im Messpräparat vorliegenden Aktivität zu erhalten. Bei unbekannter

Zusammensetzung von Radionukliden wird die Bestimmung der Nachweiswahrscheinlichkeit benötigt. Die Effizienz kann experimentell über Kalibrierpräparate erfolgen. Dafür sollte eine definierte Geometrie der Probe vorliegen. Die Geometrie und die Matrix von Kalibrier- und Messpräparat sollten weitestgehend übereinstimmen. Alternativ kann die geometrieabhängige Effizienzkalibrierung mathematisch in Monte-Carlo-Simulationen, die die Wechselwirkung der Photonen mit dem Messgerät simuliert, erfolgen /BMUV 18a/.

Gammadetektoren werden anhand der verwendeten Detektormaterialien und der Bauformen unterschieden. Verwendet werden derzeit die Detektormaterialien NaI(Tl), LaBr₃, Si(Li) und Reinstgermanium (High Purity Germanium, HPGe). Für die Aktivitätsbestimmung niederenergetischer Gammastrahler mit Photonenenergien unterhalb 60 keV sind Si(Li)-Detektoren geeignet. HPGe-Detektoren besitzen eine hohe Energieauflösung und sind daher geeignet für die gleichzeitige Bestimmung verschiedener Radionuklide in Messpräparaten /BMUV 18a/. Der bevorzugte Detektor für die Gammaspektrometrie ist hochreines Germanium. HPGe-Detektoren sind die empfindlichsten und effizientesten Geräte und werden häufig zur Bestimmung der Aktivität bis hinunter zu weniger als 0,1 Bq eingesetzt /IAEA 21a/. Es wird zwischen zwei Arten von HPGe-Detektoren unterschieden, dem p-typ-Germanium und dem n-typ-Germanium. Der p-typ-Germaniumdetektor ist mit einem dreiwertigen Element (z. B. Bor), der n-typ-Germaniumdetektor mit einem fünfwertigen Element (z. B. Phosphor) dotiert. Bei n-typ-Detektoren ist die Dicke der Totschicht auf der Eintrittsseite der Strahlung dünner, weshalb sie sich besser für die Messung niederenergetischer Gammastrahler eignen /BMUV 18a/. Die Messbarkeit von den unterschiedlichen Energiebereichen hängt jedoch nicht nur vom Kristalltyp ab, sondern ist auch von der Bauart abhängig (z. B. auch davon welches Fenster eingebaut ist). Die Differenzierung zwischen n-typ-Detektoren für den niederenergetischen Bereich und p-typ-Detektoren für einen höheren Energiebereich ist nicht mehr so strikt, es existieren auch p-typ-Detektoren, mit denen der niederenergetische Bereich gut messbar ist, beispielsweise aufgrund von variierenden Eintrittsfensterdicken. Die Möglichkeit die gammastrahlenden Verunreinigungen, die in den Radiopharmaka vorkommen können, nachweisen zu können, hängt damit von dem Energiebereich der Gammastrahlung, der Zerfallswahrscheinlichkeit und der verfügbaren Ausstattung an Gammaspektrometern ab /FAC 23/.

Ein Vial kann auch als Ganzes in den Detektorraum eingebracht und gemessen werden. Für repräsentative Messungen ist die Geometrie der Probe und der Abstand zum

Detektor ausschlaggebend. Ist die Geometrie der Vials immer gleich, können Messungen, ungeachtet einer mathematischen Anpassung der Geometrie, vorgenommen werden. Andernfalls müsste die Kalibrierung bei jeder Messung neu angepasst werden, was deutlich aufwendiger ist. Eine weitere Möglichkeit wäre es, das Vial beispielsweise mit einer starken Säure, üblicherweise Salzsäure, auszuwaschen und die Flüssigkeit in eine Geometrie zu überführen die der zur Kalibrierung verwendeten Geometrie entspricht /FAC 23/.

Liegen in einer Probe verschiedene Radionuklide vor, die ähnliche oder gleiche Gammaenergien aufweisen, können diese im Impulshöhenspektren überlagern, was Interferenz genannt wird /BMUV 18a/. Die Energiedifferenz, die es erschwert, die Nuklide zu unterscheiden, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, wie den vorhandenen Nukliden und vor allem dem Peak/Compton-Verhältnis. Die Differenzierung zwischen diesen Nukliden hängt von der Halbwertsbreite des Detektors ab. Bei den klassischen verwendeten Messgeräten ist bei Energiedifferenzen von etwa 1 keV und kleiner eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Peaks problematisch und so auch die Bestimmung der zugehörigen Radionuklide /FAC 23/. Emittieren die Nuklide weitere auswertbare Gammalinien ohne Interferenzen, sollten diese zur Bestimmung der Aktivität herangezogen werden. Folglich kann aus der daraus ermittelten Aktivität durch Subtraktion auf die Aktivität des anderen Nuklids mit der überlagerten Linie geschlossen werden /BMUV 18a/. Dieses Vorgehen wird Interferenzkorrektur genannt. Hier muss die Linienauswertung an den ROI (regions of interest) durchgeführt werden /FAC 23/.

3.1.3 Alphaspektrometrische Messung

Alphateilchen werden von Materie stark abgebremst und besitzen daher eine geringe Reichweite von wenigen Zentimetern in Luft und weniger als einem Millimeter in Wasser /BMUV 24/. Um die Selbstabsorption im Probenmaterial zu vermeiden, müssen Alphastrahler von der Matrix der Probe radiochemisch separiert werden. Vorteilhaft an Alphamessungen ist der sehr kleine Untergrund von reinen Alphadetektoren /PHI 06/. Die alphaspektrometrische Messung kann mittels Gitterionisationskammer (GIK), Oberflächensperrschichtzähler (OSZ) oder Flüssigszintillationszähler (LSC) durchgeführt werden.

Die GIK ist mit einem sogenannten Zählgas gefüllt, das entlang der Bahn des Alphateilchens angeregt wird und Elektronen sowie Ionen erzeugt. Diese Ladungsträger werden, durch Anlegen einer Spannung, in einem elektrischen Feld getrennt und fließen,

entsprechend ihrem Ladungszustand, zu den Elektroden. Die Menge der Ladung und die Höhe des durch den ladungsempfindlichen Vorverstärker erzeugten Impulses ist ein Maß für die Energie des Alphateilchens.

Der OSZ ist ein Halbleiterdetektor und benötigt ein Messpräparat von einer sehr dünnen Schicht, ein sogenanntes „masseloses“ Messpräparat /BMU 92/. Dies wird in der Regel durch Elektrodeposition auf einem Edelstahlplättchen durch elektrischen Strom erstellt /BMUV 11/. Beim Messvorgang erzeugt die Alphastrahlung Elektronen-Loch-Paare, die im elektrischen Feld getrennt werden. Die Ladungen werden an den Kontaktierungen gesammelt. Die Höhe des vom Vorverstärker erzeugten Spannungsimpulses ist abhängig von der Höhe der Ladung bzw. der Energie der Alphastrahlung. Für die Messung der Alphastrahlung mittels OSZ ist im Vergleich mit GIK ein höherer Aufwand für die Probenvorbereitung notwendig, da das Messpräparat quasi „masselos“ aufgetragen werden muss, während die Probe im GIK einen Durchmesser bis zu 20 cm besitzen kann. Der Vorteil der OSZ ist die niedrigere Nachweisgrenze, die erreicht werden kann /BMU 92/.

Beim LSC werden die Nuklide homogen in einem Gemisch aus Lösungsmittel, einem Lösungsvermittler und einem Szintillator gelöst. Die Energie der Alphastrahlung wird an die Lösungsmittelmoleküle abgegeben. Die angeregten Lösungsmittelmoleküle übertragen wiederum einen Teil der Anregungsenergie auf andere Lösungsmittelmoleküle und schließlich auf ein Szintillatormolekül. Der Szintillator fluoresziert und emittiert Photonen in Form von Lichtblitzen, die in einem Photomultiplier vervielfacht werden und in elektrische Impulse umgewandelt werden. Der Impuls am Ausgang des Photomultipliers ist proportional zu der Energie der Strahlung. In einem LSC kommen zwei bis drei Photomultiplier zum Einsatz, damit koinzident gemessene Ereignisse ausgewertet werden, so dass Nebeneffekte wie beispielsweise Untergrundrauschen nicht gemessen werden. Da sich die Form der Impulse bei Alpha- und Betastrahlung unterscheidet, kann zwischen den Strahlen unterschieden werden. So lassen sich 99,99 % der durch Beta- oder Gammastrahlung erzeugten Impulse ausblenden bzw. stark reduzieren. Der Vorteil der LSC ist, dass zwar eine radiochemische Abtrennung der Alphastrahler durchgeführt werden muss, die Probenvorbereitung jedoch weniger aufwendig ist als die Herstellung des „masselosen“ Präparates für die OSZ. Nachteilig an der LSC-Messung ist, dass die Photonen ausbeute von verschiedenen Effekten im Lösungsmittelgemisch abhängt und damit unterschiedlich sein kann, wodurch Korrekturen erforderlich sein können /BMU 92/.

Für die alphaspektrometrische Messung von wenigen mBq bis zu einigen Bq werden Messdauern von mindestens einigen Stunden benötigt. Bei geringen Aktivitäten sind

diese Messzeiten notwendig, um die nötige Nachweiswahrscheinlichkeit zu gewährleisten, den Untergrund niedrig zu halten und um eine bessere Zählstatistik zu erreichen. Die dabei erzielten Nachweisgrenzen sind mit einigen zehntel mBq niedriger als bei anderen radiochemischen Messverfahren /BMU 92/.

Eine Alphaspektroskopische Untersuchung inkl. Vorbereitung kann etwa 2 bis 3 Wochen in Anspruch nehmen /FAC 23/.

3.1.4 Messung von Betastrahlen

Betastrahlung wird von Materie weniger stark absorbiert als Alphastrahlung und besitzt daher eine größere Reichweite (einige Zentimeter bis Meter in Luft, wenige Millimeter bis Zentimeter in Weichteilgewebe) /BMUV 24/. Das Energiespektrum von Betastrahlern verläuft kontinuierlich über einen weiten Energiebereich von nahezu Null bis zu einer für den Betastrahler charakteristischen Maximalenergie (Endpunktsenergie). Die mittlere Energie liegt für viele Betastrahler bei etwa $\frac{1}{3}$ der Maximalenergie. Neben den erzeugten Elektronen oder Positronen mit kontinuierlicher Energieverteilung entstehen auch Konversionselektronen mit einer diskreten Energie. Bei einem Gemisch von verschiedenen Betastrahlern ist es schwierig, die Beiträge den einzelnen Radionukliden im Summenspektrum zuzuordnen. Das Summenspektrum stellt eine Überlagerung der einzelnen kontinuierlichen Spektren dar. Möglich ist dies nur, wenn wenige und bekannte Betastrahler mit sehr unterschiedlichen Maximalenergien vorliegen. Die Aktivitäten müssen dabei hoch sein und sie dürfen sich nicht zu stark voneinander unterscheiden. Durch Wahl geeigneter Energiebereiche, auch Fenster genannt, und Subtraktion der Spektren der einzelnen Radionuklide im Summenspektrum, können die Aktivitäten der einzelnen Nuklide bestimmt werden. Alpha- und gammastrahlende Radionuklide mit höherer Aktivität können die Bestimmung der Betastrahler negativ beeinflussen. In den meisten Fällen ist es daher erforderlich, störende Radionuklide radiochemisch aus der Probenmatrix abzutrennen /BMU 97/.

Zur Bestimmung der Aktivität von Betastrahlern können sowohl zählende als auch spektrometrische Messmethoden angewandt werden. Bei der zählenden Methode wird die Anzahl an Beta-Teilchen, die in den Detektor gelangen bzw. die Zählrate bestimmt. Hierbei darf nur das zu messende Radionuklid in der Probe vorhanden sein. Als Detektor können Zählrohre, wie Proportionalzählrohre und Geiger-Müller-Zählrohre oder Szintillationsdetektoren verwendet werden. Bei der spektrometrischen Messmethode kann die Bestimmung der Aktivität eines Radionuklids auch bei Anwesenheit von störenden

Radionukliden oder unter günstigen Umständen von wenigen Betastrahlern erfolgen. Hierbei wird die Zählrate als Funktion der Teilchenenergie gemessen. Als Detektor können Proportionalzählrohre, Flüssigszintillatoren, Festkörperszintillatoren oder Halbleiterdetektoren verwendet werden /BMU 97/. Das Proportionalzählrohr wird üblicherweise für den Nachweis von z. B. Sr-90 und LSC für den Nachweis von z. B. C-14, Eisen, Nickel und auch Sr-90 verwendet /FAC 23/.

Gasgefüllte Detektoren können je nach Aufbau als Ionisationskammer, Proportionalzählrohr oder Geiger-Müller-Zählrohr verwendet werden. Die Wahl des Zählrohrtyps und des Aufbaus richtet sich u. a. nach der Energie des Betateilchens. Für die Messung von Betastrahlen werden Proportionalzählrohre bevorzugt, da die Möglichkeit besteht, Alpha- und Betastrahlung zu unterscheiden und ein Betastrahlungsspektrum aufzunehmen. Zählrohre werden u. a. für die Messung von gasförmigen Betastrahlern (z. B. Edelgase wie Kr-85) und von Radionukliden, die niederenergetische Betastrahlung aussenden eingesetzt /BMU 97/.

Flüssigszintillationsdetektoren (LSC) werden sehr häufig eingesetzt, da aufgrund des engen Kontaktes des zu messenden Radionuklids mit dem Detektor auch niederenergetische Betastrahlung mit einer hohen Nachweiswahrscheinlichkeit gemessen werden kann. Die zu messenden Radionuklide werden in einer Szintillatorlösung, dem sogenannten Cocktail, gelöst oder suspendiert. Die Betastrahlung regt die Lösungsmittelmoleküle energetisch an. Die angeregten Lösungsmittelmoleküle übertragen wiederum einen Teil der Anregungsenergie auf andere Lösungsmittelmoleküle und schließlich auf ein Szintillatormolekül. Dieses sendet Photonen aus, die zu einem Photoelektronenvervielfacher gelangen. Die Lichtimpulse werden in elektrische Impulse umgewandelt und können energieabhängig mit Hilfe einer Software ausgewertet werden. Bei dem Festkörperszintillationsdetektoren werden von Betastrahlung erzeugte Lichtblitze im Szintillatormaterial Photoelektronenvervielfachern zugeführt. Die Zählung der Impulse bzw. die Spektrometrie erfolgt analog zum LSC /BMU 97/.

Čerenkov-Strahlung ist elektromagnetische Strahlung, die beim Durchgang geladener Teilchen durch ein lichtdurchlässiges Medium mit höherer Geschwindigkeit als der Phasengeschwindigkeit des Lichtes in dem Medium entsteht. Die Messung der Čerenkov-Strahlung kann im LSC erfolgen /BMU 97/. Die Schwellenenergie für Elektronen in Wasser zur Erzeugung von Čerenkov-Strahlung beträgt 263 keV /BMU 09/. Damit können auch geringe Aktivitäten von Radionukliden mit hochenergetischer Betastrahlung bei gleichzeitigem Vorliegen von weiteren Radionukliden mit hohen Aktivitäten aber nieder-

energetischer Betastrahlung gemessen werden. Beispielsweise kann so Sr-89 neben Sr-90 bestimmt werden /BMU 97/.

Die Maßgabe an die Probenreinheit ist abhängig von der Messmethode, sodass beispielsweise bei Messung mit einem Proportionalzählrohr besonders auf die Reinheit der Probe geachtet werden muss, da nur Impulsanzahlen registriert werden und keine Unterscheidung der vorliegenden Nuklide getroffen werden kann. Ähnliche Anforderungen gelten für die Messung der Čerenkov-Strahlung. Wird ein Impulshöhenspektrum mit hohen Aktivitäten mit Hilfe eines LSC aufgenommen, können Teilspektren bestimmten Radionukliden zugeordnet werden /BMUV 11/.

3.1.5 Weitere Aspekte beim Vorgehen bei einer Radionuklidanalyse

Eine vollständige Radionuklidanalyse einer Probe kann grundsätzlich auch ohne Angaben zu den möglich vorkommenden Radionukliden durchgeführt werden. Bei der Gamma-spektroskopie handelt es sich um eine sogenannte „Non-Target-Analytik“, d. h. hierbei müssen die vorhandenen Nuklide nicht unbedingt bekannt sein. Da die Energien der emittierten Gammaquanten charakteristisch für die Nuklide sind, können unbekannte Nuklide aus der Messung abgeleitet werden. Eine alpha- bzw. betaspektroskopische Messung ist auch ohne Angabe der vorhandenen Nuklide möglich, hierfür muss jedoch ein vollständiger Trennungsgang durchgeführt werden. Dieser Trennungsgang ist jedoch sehr aufwendig und zeitintensiv. Grundsätzlich gilt je mehr Angaben ein Analytiklabor erhält, desto effizienter ist die Analyse /FAC 23/.

Das übliche Vorgehen der Radionuklidanalyse eines Präparates beginnt mit der gamma-spektrometrischen Messung, da hierfür in der Regel keine chemische Probenaufbereitung notwendig ist, also die Probe zerstörungsfrei gemessen werden kann. Die Probe kann im Anschluss für die weitere Probenvorbereitung zur Untersuchung der Beta- bzw. der Alphastrahler genutzt werden. Die benötigte Masse für eine Charakterisierung hängt von den nachzuweisenden Radionukliden und der anzuwendenden Methode und der verfügbaren Messapparatur ab. Die Menge aus einer Rückstellprobe (beispielsweise ein Vial) ist in der Regel ausreichend für eine vollständige Analyse und Dokumentation von gammastrahlenden Radionukliden. Gamma-spektrometrisch lassen sich Nuklide mit einer Aktivität im Bq-Bereich nachweisen, müssen hierfür jedoch längere Zeit gemessen werden (etwa 24 h oder länger). Für die Bestimmung der Alpha- und Betastrahler wird grundsätzlich mehr Probenmaterial benötigt, da die betrachteten Nuklide in der Probe zunächst von weiteren Nukliden und/oder der Probenmatrix abgetrennt werden müssen.

Hierbei ist die Volumen- oder Masseangabe weniger relevant, sondern die vorhandene Aktivität. Das Volumen lässt sich bei der Probenvorbereitung einstellen. Die Messung eines Alphastrahlers kann auch bei Aktivitäten im mBq-Bereich durchgeführt werden, wobei die Messdauer bei geringeren Aktivitäten entsprechend erhöht werden muss. Bei geringen Aktivitäten sollten die Proben jedoch nach Möglichkeit nicht verdünnt werden /FAC 23/.

4 Radiopharmaka, mögliche Radionuklidverunreinigungen und Nachweismethoden

Im Folgenden werden die in AP 1 identifizierten Radionuklide, ihre Herstellungsmethoden und mögliche Verunreinigungen vorgestellt, sowie deren Nachweismethoden beschrieben.

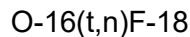
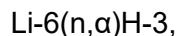
4.1 Fluor-18

Fluor-18 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 109,77 min über einen Beta-Plus-Zerfall (100 %) zu Sauerstoff-18. Für F-18 gibt es einen Hauptgamma-Photonenpeak von 511 keV, der sogenannten Vernichtungsstrahlung oder Annihilationsstrahlung durch die Paarvernichtung des beim Zerfall ausgesendeten Positrons mit einem Elektron.

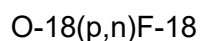
Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von F-18 beträgt 1E+1 Bq/g.

4.1.1 Herstellungsmethoden

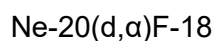
F-18 kann durch verschiedene Methoden hergestellt werden. F-18 wurde erstmals in einem Kernreaktor unter Verwendung von Lithiumcarbonat als Target hergestellt. Dabei laufen zwei Kernreaktionen gleichzeitig ab, die zur Erzeugung von F-18 führen. Bei der ersten Kernreaktion wird Tritium (H-3) freigesetzt, das mit O-16 unter Bildung von F-18 reagiert /IAEA 21c/:



Der Großteil des für die Synthese von Radiopharmaka verwendeten F-18 wird durch Protonenbestrahlung von O-18-Wasser-Targets in einem Zyklotron hergestellt. Hierbei wird angereichertes O-18-Wasser ($\text{H}_2[^{18}\text{O}]\text{O}$) in Form eines flüssigen Targets verwendet /IAEA 21c/, /ZLG 23/:



Eine weitere Möglichkeit stellt die Herstellung von F-18 durch Deuteriumefang unter Verwendung eines Neogas-Targets dar /IAEA 21c/:



4.1.2 Zugelassene Präparate

Die in Deutschland zugelassenen Präparate mit dem Wirknuklid F-18 sind in Tab. 4.1 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet.

Tab. 4.1 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid F-18

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
2-Fluorglukose	ROTOP Pharmaka GmbH	Fludeoxyglucose (F-18)	500–5000 MBq
Amyvid 1900 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml-10ml	Eli Lilly Nederland B.V.	Florbetapir (F-18)	1900 MBq
Amyvid 1900 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml-15ml	Eli Lilly Nederland B.V.	Florbetapir (F-18)	1900 MBq
Amyvid 800 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml-15ml	Eli Lilly Nederland B.V.	Florbetapir (F-18)	800 MBq
Amyvid 800 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml-10ml	Eli Lilly Nederland B.V.	Florbetapir (F-18)	800 MBq
Axumin 1600 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml	Blue Earth Diagnostics Ireland Limited	Fluciclovin (F-18)	1600 MBq
Axumin 3200 MBq/ml Injektionslösung - OP1ml	Blue Earth Diagnostics Ireland Limited	Fluciclovin (F-18)	3200 MBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
DopaRos	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. (Vertrieb und Versand durch ROTOP Pharmaka GmbH)	Fluorodopa (F-18)	10–350 MBq
DOPAVIEW 222 MBq/ml Injektionslösung	Advanced Accelerator Applications	Fluorodopa (F-18)	222 MBq
EFDEGE 1 GBq/ml, Injektionslösung	Curium Austria GmbH (früher ARGOS Zyklotron Betriebs-Ges.m.b.H.)	Fludeoxyglucose (F-18)	1 GBq
FDG Freiburg 300-3100 MBq/ml Injektionslösung	EURO-PET Positronen Emissions Tomographie Untersuchungszentrum Gesellschaft mit beschränkter Haftung	Fludeoxyglucose (F-18)	300–3100 MBq
FDG-HDZ	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum Krankenhausbetriebsges. Bad Oeynhausen mbH	Fludeoxyglucose	40–3000 MBq
FDGscint	Zentralklinik Bad Berka GmbH	Fludeoxyglucose (F-18)	500–5000 MBq
FDGTUM	Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München Nuklearmedizinische Klinik	Fludeoxyglucose (F-18)	208–1665 MBq
FEC Life Radiopharma 100 - 4000 MBq/ml	Life Radiopharma Berlin GmbH	2-(F-18)Fluor-N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylethanaminiumchlorid	100–4000 MBq
FEC-MAX	Life Radiopharma Berlin GmbH	2-(F-18)Fluor-N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylethanaminiumchlorid	100–4000 MBq
Flucose	Universitätsklinikum Essen AöR	Fludeoxyglucose (F-18)	200–2000 MBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
Fludeoxyglucose (18F) Life Radiopharma Bonn	Life Radiopharma Berlin GmbH	Fludeoxyglucose (F-18)	300–2800 MBq
Fludeoxyglucose (18F) RTM	Radboud Translational Medicine B.V.	Fludeoxyglucose (F-18)	200 MBq
Fludeoxyglucose (18F) UJV	UJV Rez, a.s.	Fludeoxyglucose (F-18)	100–1500 MBq
FLUOROCHOL 222 MBq/ml Injektionslösung	Advanced Accelerator Applications	2-(F-18)Fluor-N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylethanaminiumchlorid	222 MBq
Glucopet	Universität Ulm Abt. Nuklearmedizin, Radiopharmazie und Zyklotron	Fludeoxyglucose (F-18)	2200 MBq
GlucoRos	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V.	Fludeoxyglucose (F-18)	25–1250 MBq
GLUCOTRACE Injektionslösung	Nucleis SA	Fludeoxyglucose (F-18)	185 MBq
GLUSCAN 600 MBq/ml Injektionslösung	Advanced Accelerator Applications	Fludeoxyglucose (F-18)	600 MBq
IASOcholine 1,0 GBq/ml Injektionslösung	Curium Austria GmbH (früher ARGOS Zyklotron Betriebs-Ges.m.b.H.)	N-((F-18)Fluormethyl)-2-hydroxy-N,N-dimethylethanaminium	1 GBq
IASOdopa 0,3 GBq/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	Curium Austria GmbH (früher ARGOS Zyklotron Betriebs-Ges.m.b.H.)	Fluorodopa (F-18)	0,3 GBq
IASOfu 2,0 GBq/ml Injektionslösung	Curium Austria GmbH (früher ARGOS Zyklotron Betriebs-Ges.m.b.H.)	Natrium-(F-18)fluorid	2 GBq
NaFRos	Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. oder ROTOP?	Natrium-(F-18)fluorid	0,01–6,67 GBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
Neuraceq 300 MBq Injektionslösung - OP10ml	Life Molecular Imaging GmbH	Florbetaben (F-18)	300 MBq
Pylclari 1500 MBq/ml Injektionslösung	Curium Pet France	N-({N6-[6-(F-18)Fluorpyridin-3-carbonyl]-L-lysine-N(2)-yl}carbonyl)-L-glutaminsäure	1000 MBq
Pylclari 1000 MBq/ml Injektionslösung	Curium Pet France	N-({N6-[6-(F-18)Fluorpyridin-3-carbonyl]-L-lysine-N(2)-yl}carbonyl)-L-glutaminsäure	1000 MBq
Radelumin 1300 MBq/ml Injektionslösung	ABX advanced biochemical compounds - Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH	(3S,10S,14S)-1-[4-[[[(2S)-4-Carboxy-2-[(2S)-4-carboxy-2-(6-[F-18]fluorpyridin-3-amido)butanamido]butanamido]methyl]phenyl]-3-[(naphthalin-2-yl)methyl]-1,4,12-trioxo-2,5,11,13-tetraazahexadecan-10,14,16-tricarbonsäure	1300 MBq
Radelumin 2000 MBq/ml Injektionslösung	ABX advanced biochemical compounds - Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH	(3S,10S,14S)-1-[4-[[[(2S)-4-Carboxy-2-[(2S)-4-carboxy-2-(6-[F-18]fluorpyridin-3-amido)butanamido]butanamido]methyl]phenyl]-3-[(naphthalin-2-yl)methyl]-1,4,12-trioxo-2,5,11,13-tetraazahexadecan-10,14,16-tricarbonsäure	2000 MBq
Radio-Flu 0,1-4 GBq/ml Injektionslösung	Life Radiopharmaka Berlin GmbH	Natrium-(F-18)fluorid	0,1–4 GBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
Steripet 250 MBq/ml Injektionslösung	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Fludeoxyglucose (F-18)	250 MBq
VIZAMYL 400 MBq/ml Injektionslösung	GE Healthcare AS	Flutematamol (F-18)	150 MBq
VIZAMYL 400 MBq/ml Injektionslösung	GE Healthcare AS	Flutematamol (F-18)	150 MBq
[18F]FDG-FZK	ZAG Zyklotron AG	Fludeoxyglucose (F-18)	350–2500 MBq
[18F]FDG-LR	Life Radiopharmaka Berlin GmbH	Fludeoxyglucose (F-18)	300–3100 MBq
[18F]FDG-DKFZ	DKFZ	Fludeoxyglucose (F-18)	230–3000 MBq
[18F]FDG-Le	Universitätsklinikum Leipzig AöR	Fludeoxyglucose (F-18)	500–4000 MBq
[18F]FDG-Tü	Universitätsklinikum Tübingen Anstalt des öffentlichen Rechts	Fludeoxyglucose (F-18)	350–2730 MBq

4.1.3 Radionuklidverunreinigungen

Bei der Herstellung von F-18 durch Protonenbestrahlung von O-18-angereichertem Wasser ($\text{H}_2[^{18}\text{O}]\text{O}$) ist der Anreicherungsgrad ein entscheidender Faktor für die Reinheit des Produktes. Das in natürlichem Wasser vorliegende O-16 geht bei Protonenbestrahlung ebenfalls eine Kernreaktion ($\text{O-16}(p,\alpha)\text{N-13}$) ein, bei der N-13 mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 10 Minuten entsteht (Tab. 4.2). Es wird empfohlen, O-18-Wasser mit einer Anreicherung von >98 % zu verwenden /IAEA 21c/.

Tab. 4.2 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid F-18

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsennergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
N-13	10,0 min	/IAEA 21c/	a) 1 E+2 b) -	γ : 0,277 (0,00031 %)

Nach einer Abklinglagerung berechnet nach dem Wirknuklid F-18 (HWZ = 109,77 min) wird das möglicherweise vorliegende N-13 (HWZ = 10,0 min) ebenfalls abgeklungen sein.

4.2 Gallium-68

Gallium-68 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 67,71 Minuten durch einen Beta-Plus-Zerfall (88,91 %) mit einer maximalen Energie von 1899,1 keV und durch Elektroneneinfang (11,09 %) in den Grundzustand und in angeregte Zustände von Zink-68. Die Hauptgammalinien liegen bei 511 keV (Annihilationsstrahlung) und 1077,32 keV (3,22 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Ga-68 beträgt 1E+1 Bq/g.

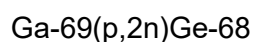
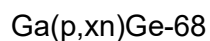
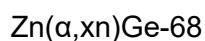
4.2.1 Herstellung

Ge-68/Ga-68-Generatoren sind derzeit die häufigste Methode zur Herstellung von Ga-68 für medizinische Anwendungen. Eine alternative Methode ist die direkte Herstellung durch Bestrahlung von angereichertem Zn-68 im Zyklotron /IAEA 21b/:



Die Herstellung von Ge-68 für den Ge-68/Ga-68-Radionuklidgenerator kann über die Bestrahlung von natürlichem Zink mit Alphateilchen oder durch Protonenbestrahlung von

natürlichem Gallium bzw. von angereichertem Ga-69 erfolgen. Die Route über die Protonenbestrahlung von Gallium ist die effizientere Methode /IAEA 19/.



4.2.2 Zugelassene Präparate

Bei GalliAd und GalliaPharm wird das Wirknuklid über ein Ge-68/Ga-68-Generatorsystem gewonnen; sie besitzen jeweils eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 0,74–1,85 GBq. Die Menge an (Ga-68)Galliumchloridlösung, die aus dem Generator eluiert werden kann, hängt von der Menge an vorhandenem (Ge-68)Germaniumchlorid und dem seit der vorherigen Elution vergangenen Zeitraum ab.

Die in Deutschland zugelassenen Präparate mit dem Wirknuklid Ga-68 sind in Tab. 4.3 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet.

Tab. 4.3 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Ga-68

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
GalliAd	IRE ELiT SA	(Ga-68)Galliumchloridlösung / Tetrachlor(Ge-68)german	0,74–1,85 GBq
GalliaPharm	Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH	(Ga-68)Galliumchloridlösung / Tetrachlor(Ge-68)german	0,74–1,85 GBq
TOCscan	ITM Medical Isotopes GmbH	Edotreotid-(Ga-68)Gallium	20 MBq

4.2.3 Radionuklidverunreinigungen

Bei dem Eluieren des Wirkstoffs aus einem Generatorsystem kann es zu einem Ge-68-Durchbruch kommen (Tab. 4.4). Die Menge an Ge-68-Durchbruch hängt u. a. vom Alter des Generators und vom Eluationszeitpunkt ab. Nach längerer Inaktivität des Generators

steigt der Germaniumanteil in der Regel an /ZLG 23/. Laut Spezifikation /IAEA 18/ darf nicht mehr als 0,001 % Ge-68-Durchbruch vorliegen.

Tab. 4.4 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ga-68

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Ge-68	271 d	/AND 19/ /HER 16/ /SOL 16/	a) 1E-1 (Ge-68+) b) 1E+1 (Ge-68+)	γ : 9,225 (13,1 %) 9,252 (25,7 %) 10,26 (1,64 %) 10,264 (3,2 %)

4.2.4 Nachweismethode

Ge-68 zerfällt durch Elektroneneinfang zu Ga-68, wobei nicht messbare niederenergetische Gammaquanten freigesetzt werden. Dadurch kann das Vorhandensein einer Ge-68-Verunreinigung im Ga-68-Eluat nicht direkt durch γ -Spektrometrie bestimmt werden. Die Ge-68-Aktivität kann jedoch über das Tochternuklid Ga-68 bestimmt werden, da Ga-68 bei dem Beta-Plus-Zerfall Gammaquanten mit Energien von 511 keV (Annihilationsstrahlung) und 1077,32 keV (3,22 %) emittiert. Zur Bestimmung der Ge-68-Aktivität muss die Probe zunächst 48 Stunden lang zerfallen lassen werden, um die zuvor vorhandene Ga-68-Aktivität aus dem Präparat vollständig abklingen zu lassen. Die abgeklungene Probe wird gammaspektrometrisch gemessen, wobei die vom Tochternuklid Ga-68 emittierten Gammastrahlen detektiert werden /IAEA 18/. Alternativ zu einer Abklingzeit von 48 Stunden kann die Probe auch zwei Mal in einem Abstand von einer Stunde gammaspektrometrisch gemessen werden. Aus dem Anstieg der Ga-68-Aktivität kann die Ge-68-Aktivität rechnerisch bestimmt werden /FAC 23/.

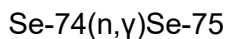
4.3 Selen-75

Selen-75 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 119,78 Tagen durch Elektroneneinfang zu As-75. Die Hauptgammalinien liegen bei 136,00 keV (58,2 %), 264,68 keV (58,9 %) und 279,54 keV (24,99 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Se-75 beträgt 1 Bq/g und für die spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9) $7\text{E}+1$ Bq/g.

4.3.1 Herstellung

Das kommerziell erhältliche Se-75 wird im Allgemeinen durch eine Neutroneneinfangreaktion an natürlichem Selen oder angereichertem Se-74 in einem Kernreaktor hergestellt:



Eine alternativer Herstellungsweg ist der Beschuss von As-75 mit Protonen mittels Zyklotron /BLU 03/:



4.3.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Se-75 Präparat SeHCAT von GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG mit dem Wirkstoff Tauroselcholsäure (Se-75) besitzt eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 370 kBq pro Kapsel. Die spezifische Aktivität beträgt 12,5–31,1 kBq/ μg Tauroselcholsäure (Se-75).

4.3.3 Radionuklidverunreinigungen

Aktuell sind keine möglichen Radionuklidverunreinigungen bekannt.

4.4 Krypton-81m

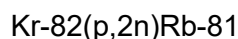
Krypton-81m zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13 Sekunden durch Isomerieübergang (IT) (99,9975 %) zu Kr-81 und zu einem geringen Anteil durch Elektroneneinfang (0,0025 %) zu Br-81. Die Hauptgammalinie liegt bei 190,46 keV (68 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrISchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Kr-81m beträgt $1\text{E}+3$ Bq/g.

4.4.1 Herstellung

Kr-81m wird über einen Rb-81/Kr-81m-Radionuklidgenerator hergestellt.

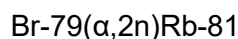
Zur Herstellung von Rb-81 für das Rb-81/Kr-81m-Generatorsystem kann natürlich vorkommendes Krypton mit Protonen bestrahlt werden /IAEA 09b/. Die gängige Methode ist die Bestrahlung eines mit Kr-82 angereicherten Targetgases /RÖS 11/:



Alternativ kann Rb-81 auch über die Deuteronenbestrahlung von Kr-80 erfolgen /QAI 11/, /IAEA 24/:



Eine weitere Methode ist die Bestrahlung von Br-79 mit Alphateilchen /IAEA 24/:



4.4.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Kr-81m Präparat ist Kryptoscan von Curium Netherlands B.V. Kr-81m wird aus einem Rb-81/Kr-81m-Generator gewonnen. Die Aktivität zum Referenzzeitpunkt des Wirkstoffs Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure-(x:y)-(Rb-81)Rubidiumsatz beträgt zwischen 75 und 740 MBq.

4.4.3 Radionuklidverunreinigungen

Kr-81m zerfällt zu Kr-81, welches weiter zu Br-81 (stabil) zerfällt. Somit kann Kr-81 als langlebiges Nuklid vorliegen.

Bei der Bestrahlung von natürlichem Krypton können Radionuklidverunreinigungen, wie Rb-82m, Rb-84 und Rb-83 entstehen. Die Radionuklide Rb-82m und Rb-84 zerfallen zu stabilen Kryptonisotopen, und Rb-83 zerfällt zu 24 % zu stabilem Kr-83 und zu 76 % zu Kr-83m mit einer Halbwertszeit von 1,8 h. Kr-83m emittiert nur schwer nachweisbare niederenergetische Gammastrahlung ($E < 33 \text{ keV}$) /IAEA 09b/.

Bei der Herstellungsrouten über die Kernreaktionen Kr-80(d,n)Rb-81 , Kr-82(p,2n)Rb-81 oder $\text{Br-79(\alpha,2n)Rb-81}$ können ebenfalls Verunreinigungen von Rb-82m entstehen /QAI 11/, /IAEA 24/.

In Tab. 4.5 sind die möglichen Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Kr-81m zusammengetragen.

Tab. 4.5 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Kr-81m

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Kr-81	$2,1 \cdot 10^5 \text{ a}$	/CUR 23/	a) $1 \text{ E}+4$ b) -	γ : 275,988 (0,30 %) $E_{\beta, \text{max}} = 280,7$
Rb-81	4,57 h	/CUR 23/	a) $1 \text{ E}+1 \text{ (Rb-81+)}$ b) -	γ : 190,46 (64,0 %) 446,15 (23,2 %) 510,31 (5,3 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Rb-82m	6,47 h	/IAEA 09b/	a) 1 E+1 b) -	γ: 619,106 (37,98 %) 698,374 (26,3 %) 776,517 (84 %) 1044,002 (32,1 %) 1317,473 (23,7 %) 1474,88 (15,52 %)
Rb-83	86,2 d	/IAEA 09b/	a) 1 (Rb-83+) b) 4 E+1 (Rb-83+)	γ: 520,39 (44,7 %) 529,64 (29,3 %) 552,63 (16 %)
Rb-84	32,8 d	/IAEA 09b/	a) 1 b) -	γ: 881,610 (69 %)
Kr-83m	1,83 h	/IAEA 09b/	a) 1 E+5 b) -	γ: 9,396 (4,90 %) 32,1473 (0,05 %)

4.4.4 Nachweismethoden

Das Kr-81m-Präparat wird als Gas verabreicht. Die ausgeatmete Luft muss als radioaktiver Abfall betrachtet und abgeführt werden. Sie kann durch einen Abklingbehälter, der vom Hersteller geliefert wird, geleitet werden, der so ausgelegt ist, dass durchgeleitetes Kr-81m nach der Passage zerfallen ist /CUR 23/.

Die Anwendung erzeugt keine Abfälle in Form von Restflüssigkeiten oder kontaminierter Verbrauchsmaterialien, die für die Freigabe relevant sind.

Die Rubidiumisotope in Tab. 4.5 lassen sich gammaspektrometrisch nachweisen.

Allgemein können auch gasförmige Proben, die gasförmige Radionuklide wie die Krypton-Isotope Kr-81 oder Kr-83m enthalten, analysiert werden. Das Gas wird für eine Analyse in einem Stahlbehälter komprimiert und anschließend vermessen. Kr-81 kann grundsätzlich durch Messung der Gamma- oder Betastrahlung nachgewiesen werden. Kr-83m kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 1,83 h nach einer Abklinglagerung vernachlässigt werden /FAC 23/.

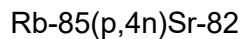
4.5 Rubidium-82

Rubidium-82 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 1,27 Minuten durch Beta-Plus-Emission und Elektroneneinfang (100 %) zu Kr-82 mit einer maximalen Energie von 4440 keV. Die Energien der Hauptgammalinien liegen bei 511 keV (Annihilationsstrahlung) und 776,517 keV (13 %).

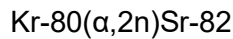
Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Rb-82m beträgt 1E+1 Bq/g.

4.5.1 Herstellung

Rb-82 wird mit Hilfe eines Sr-82/Rb-82-Radionuklidgenerators hergestellt. Der am häufigsten verwendete Herstellungsweg von Sr-82 besteht aus der Bestrahlung von Rb-85 mit Protonen /IAEA 21b/:



Eine weitere Möglichkeit ist die Bestrahlung von Kryptongas mit Alphateilchen /IAEA 21b/:



4.5.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Rb-82 Präparat ist RUBY-FILL von Jubilant Pharmaceuticals NV mit dem Wirkstoff (Rb-82)-Rubidiumchlorid. Rb-82 wird aus einem Sr-82/Rb-82-Generator gewonnen. Die Aktivität zum Referenzzeitpunkt beträgt 3,7 GBq Sr-82.

4.5.3 Radionuklidverunreinigungen

Laut Herstellerangaben von RUBY-FILL können die in Tab. 4.6 aufgeführten Verunreinigungen im Eluat mit maximal 185 kBq Rb-83, 37 kBq Sr-82 und 370 kBq Sr-85 enthalten sein /JUB 20/.

Tab. 4.6 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Rb-82

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsennergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sr-82	25,35 d	/JUB 20/	a) 1 (Sr-82+) b) -	γ : 13,336 (17,0 %) 13,395 (33,0 %)
Rb-83	86,2 d	/JUB 20/	a) 1 (Rb-83+) b) 4 E+1 (Rb-83+)	γ : 520,39 (44,7 %) 529,64 (29,3 %) 552,63 (16 %)
Sr-85	64,85 d	/JUB 20/	a) 1 b) 4 E+1	γ : 514,00 (96 %)

4.5.4 Nachweismethoden

Die Verunreinigungen Rb-83 und Sr-85 können direkt gammaspektrometrisch nachgewiesen werden. Sr-82 kann über das Tochternuklid Rb-82 mittels Gammaspektrometrie nachgewiesen werden. Rb-82 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 1,3 Minuten, die Halbwertszeit des Tochternuklids ist dementsprechend deutlich kürzer als die des Mutternuklids. Dadurch stellt sich ein säkulares Gleichgewicht innerhalb weniger Minuten ein. Gammaspektrometrisch kann die Gammaenergie von 776,517 keV des Rb-82 für den Nachweis herangezogen werden /YOU 22/.

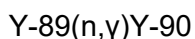
4.6 Yttrium-90

Yttrium-90 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 64 Stunden durch Beta-Minus-Zerfall zu dem stabilen Zr-90 bei einer Energie von 2280,1 keV.

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Y-90 beträgt 1E+3 Bq/g.

4.6.1 Herstellung

Yttrium-90 kann direkt durch Neutronenaktivierung von Y-89 in einem Kernreaktor hergestellt werden /IAEA 21a/:



Da natürlich vorkommendes Yttrium mononuklidisch ist (100 % Y-89), sind für die Bestrahlung keine angereicherten Isotope erforderlich und die Radionuklidreinheit des Produktes ist im Allgemeinen sehr hoch. Es können jedoch aufgrund auftretender (n,p)-Reaktionen nachweisbare Mengen an Sr-89 vorhanden sein /IAEA 21a/.

Prinzipiell kann Y-90 auch über die Reaktorproduktionsroute $\text{Zr-90}(n,p)\text{Y-90}$ hergestellt werden. Hierfür wird jedoch ein zu 100 % angereichertes Zr-90-Target sowie ein schneller Neutronenfluss benötigt, wodurch dieser Produktionsweg nicht praktikabel ist /IAEA 21a/.

Y-90 kann auch über ein Sr-90/Y-90-Generatorsystem hergestellt werden. Sr-90 ist eines der wichtigsten Spaltprodukte von U-235 in Lösungen von hochaktiven Abfällen reichlich vorhanden und kann mit Hilfe geeigneter radiochemischer Trennverfahren von den anderen Bestandteilen der hochaktiven Abfälle getrennt werden /IAEA 21a/.

4.6.2 Zugelassene Präparate

Die in Deutschland zugelassenen Präparate mit dem Wirknuklid Y-90 sind in Tab. 4.7 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgeführt. Die Präparate SIR-Spheres und Yttriga werden über einen Sr-90/Y-90-Generator hergestellt. Die Präparate TheraSpheres und Yttriumcitrat werden durch Neutronenaktivierung hergestellt.

Tab. 4.7 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Y-90

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt
SIR-Spheres	Sirtex Medical Pty Ltd	Y-90	
Yttriga	Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH	(Y-90)Yttrium(III)-chlorid	0,1–300 GBq/ml

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt
TheraSpheres	MDS Nordion (Boston Scientific)	Y-90	3–20 GBq
Yttriumcitrat	Curium	(Y-90)Yttriumcitrat	150–370 MBq/ml

4.6.3 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von SIR-Spheres und Yttriga

Eine Untersuchung zu den Radionuklidverunreinigungen des Präparates SIR-Spheres zeigte keine gammastrahlenden Verunreinigungen /FRE 22/, aufgrund des Generatorsystems kann es jedoch zu einem Sr-90-Durchbruch kommen /WAN 17/ (siehe Tab. 4.8).

Tab. 4.8 Mögliche Verunreinigungen von Sr-90/Y-90-Radionuklidgeneratoren

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sr-90	28,8 a	/WAN 17/	a) 1 (Sr-90+) b) 4 E+1 (Sr-90+)	Reiner β -Strahler $E_{\beta, \max} = 546,0$

4.6.3.1 Nachweismethoden

Sr-90 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 28,8 Jahren zu dem kurzlebigen Tochternuklid Y-90 (HWZ = 64 h). Sr-90 und das Tochternuklid Y-90 sind reine β -Strahler mit sich überlappenden β -Spektren. Zum Nachweis von Sr-90 wird zunächst das Strontium aus der Probe extrahiert. Hierfür kann eine Strontium-spezifischen Minisäule mit speziell auf Strontium abgestimmten Ionenchromatographie-Trennharz genutzt werden /WER 14/. Dadurch wird das Strontium rückstandslos vom Yttrium entfernt. Nach der Extraktion wird gewartet bis sich annähernd das Sr-90/Y-90-Gleichgewicht eingestellt hat. Im Anschluss wird Yttrium von Strontium abgetrennt und gemessen /FS 08/. Die Messdauer

beträgt im Routinebetrieb etwa 25 Stunden. Durch Messung der Y-90-Aktivität kann auf die ursprüngliche Aktivität von Sr-90 geschlossen werden /WER 14/, /FS 08/.

Wird das Messergebnis schneller benötigt kann auch direkt nach der ersten Trennung von Sr-90 und Y-90 die Betastrahlen der Sr-90-Probenlösung (vor signifikanter Yttrium-Nachbildung) gemessen werden /FS 08/.

Die Messung der Betastrahlung kann mittels Geiger-Müller-Zähler, Proportionalzähler oder LSC erfolgen /IAEA 10a/.

Einen Spezialfall in der Probenvorbereitung stellen SIR-Spheres dar, die als Kunstharz-mikrosphären appliziert werden. Hierbei muss zunächst ein chemischer Aufschluss des Probenmaterials durchgeführt werden.

4.6.4 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von TheraSpheres

Bei TheraSpheres von MDS Nordion (Boston Scientific) handelt es sich um Glasmikrosphären mit Y-90. Die Aktivität zum Referenzzeitpunkt kann zwischen in 3–20 GBq Dosisgrößen in 0,5 GBq-Schritten eingestellt werden.

Gammaspektroskopische Untersuchungen des Präparates ergaben die in Tab. 4.9 aufgelisteten Verunreinigungen /WAN 16/, /FRE 22/.

Tab. 4.9 Mögliche Verunreinigungen des Präparates TheraSpheres

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Na-22	2,6 a	/WAN 16/	a) 1E-1 b) 9	γ: 1274,53 (99,944 %) 511 (179,8 %) (Annihilationsstrahlung)
Sc-46	83,8 d	/FRE 22/	a) 1E-1 b) 9	γ: 889,278 (99,984 %) 1120,55 (99,987 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Cr-51	27,7 d	/SSK 22/ /AND 19/ /FRE 22/	a) 1E+2 b) 9E+2	γ : 320,0824 (10 %) $E_{\beta, \max} = 752,73$
Mn-54	312,13 d	/WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ : 834,848 (99,976 %)
Co-57	271,8 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+2	γ : 122,06 (85,60 %) 136,47 (10,68 %)
Co-58	70,85 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ : 810,775 (99 %)
Fe-59	44,494 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1 +1	γ : 1099,251 (56,5 %) 1291,596 (43,2 %)
Co-60	5,3 a	/FRE 22/ /HER 16/ /WAN 16/	a) 1E-1 b) 7	γ : 1173,23 (99,974 %) 1332,50 (99,986 %)
Zn-65	243,9 d	/FRE 22/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ : 1115,55 (50,60 %)
Rb-86	18,6 d	/WAN 16/	a) 1E+2 b) 1E+2	γ : 1076,64 (9 %)
Y-88	106,6 d	/FRE 22/ /AND 19/ /HER 16/ /WAN 16/ /SSK 22/	a) 1E-1 b) 7	γ : 1836,063 (99,2 %) 898,04 (93,7 %)
Y-91	58,5 d	/SSK 22/ /AND 19/	a) 1E+2 b) 1E+3	γ : 1204,77 (0,3 %) $E_{\beta, \max} = 1544,8$
Nb-95	34,99 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ : 765,794 (100 %)
Zr-95	64,03 d	/WAN 16/	a) 1 (Zr-95+) b) 1E+1 (Zr-95+)	γ : 724,199 (44,17 %) 756,729 (45 %)
Cd-109	464 d	/WAN 16/	a) 1 (Cd-109+) b) 4E+3 (Cd-109+)	γ : 88,04 (3,61 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sb-124	60,21 d	/WAN 16/	a) 1 b) 9	γ: 602,729 (98,26 %) 645,8549 (7,456 %) 722,786 (10,81 %) 1690,983 (47,79 %)
Cs-134	754 d	/WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 563,246 (8,35 %) 604,721 (97,62 %) 795,864 (85,53 %) 801,953 (8,69 %)
Ce-139	137,64 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+2	γ: 165,864 (80 %)
Ce-141	32,5 d	/WAN 16/	a) 1E+2 b) 1E+2	γ: 145,44 (48,2 %)
Eu-152	13,5 a	/HER 16/ /WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 121,78 (28,58 %) 344,2785 (26,5 %) 778,904 (12,94 %) 964,079 (14,61 %) 1085,8 (10,20 %) 1112,07 (13,64 %) 1408,00 (21,00 %)
Gd-153	240,4 d	/WAN 16/	a) 1E+1 b) 1E+2	γ: 97,431 (29 %) 103,18 (21,11 %)
Eu-154	8,6 a	/FRE 22/ /HER 16/ /WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 23,07 (40,79 %) 723,304 (20,22 %) 873,190 (12,27 %) 996,262 (10,6 %) 1004,72 (18,01 %) 1274,44 (35,20 %)
Dy-159	144,4 d	/WAN 16/	a) 1E+2 b) -	γ: 58,00 (2,22 %)
Tb-160	72,3 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ: 86,788 (13,15 %) 298,580 (26,13 %) 879,38 (30,1 %) 966,17 (25,1 %) 1177,96 (14,87 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Yb-169	32,0 d	/WAN 16/	a) 1E+1 b) -	γ: 109,779 (17,47 %) 177,214 (22,16 %) 97,95 (35,8 %) 307,737 (10 %)
Hf-181	42,39 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ: 133,024 (43,3 %) 345,916 (15,12 %) 482,182 (80,5 %)
Ta-182	114,61 d	/WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 100,10595 (14,10 %) 152,4299 (6,93 %) 222,1085 (7,49 %) 1121,3007 (34,9 %) 1189,0503 (16,23 %) 1221,4066 (26,98 %) 1231,0157 (11,440 %)
Ir-192	73,83 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ: 295,95827 (28,67 %) 308,45692 (30,0 %) 316,50791 (82,81 %) 468,07152 (47,83 %) 604,41464 (8,23 %)
Bi-207	31,55 a	/WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 569,702 (97,74 %) 1063,662 (74,5 %) 1770,237 (6,87 %)
Pa-233	26,98 d	/WAN 16/	a) 1E+1 b) 1E+2	γ: 300,34 (6,62 %) 312,17 (38,6 %)

4.6.4.1 Nachweismethoden

Die möglichen Verunreinigungen können wie in den Untersuchungen in /WAN 16/ und /FRE 22/ gammaspektrometrisch nachgewiesen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Radionuklide Y-91, Cd-109 und Dy-159 aufgrund der geringen Zerfallswahrscheinlichkeit eine längere Messdauer benötigen. Das Radionuklid Dy-159 besitzt niederenergetische Gammastrahlen, weshalb die gammaspektrometrischen Messungen mittels

Detektoren für hoch- sowie niederenergetische Gammastrahlen vorgenommen werden sollten /BMUV 19/.

Für die Probenvorbereitung der TheraSpheres-Glasmikrosphären existieren verschiedene Möglichkeiten für eine gammaspektrometrische Messung. In den Gesprächen mit Fachlaboratorien wird teilweise empfohlen einen chemischen Aufschluss durchzuführen. Aufgrund der anderen enthaltenen Materialien, die abschirmend wirken, gestaltet sich die Bestimmung der Aktivität aus Feststoffproben, besonders für Spurenelemente als schwierig /FAC 23/. Wie in /WAN 16/ beschrieben kann die Messung jedoch ohne chemische Aufarbeitung durchgeführt werden. Es muss dabei beachtet werden, dass die Referenzprobe die gleiche Geometrie wie das zu bestimmende Präparat besitzt /FAC 23/.

4.6.5 Mögliche Verunreinigungen von Yttriumcitrat

Yttriumcitrat von Curium besitzt den Wirkstoff (Y-90)Yttriumcitrat mit einer Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 150–370 MBq/ml.

Gammaspektroskopische Untersuchungen des Präparates ergaben die in Tab. 4.10 aufgelisteten Verunreinigungen /WAN 16/, /FRE 22/.

Tab. 4.10 Mögliche Verunreinigungen des Präparates Yttriumcitrat

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Na-22	2,6 a	/HER 16/, /WAN 16/	a) 1E-1 b) 9	γ : 1274,53 (99,944 %)
Sc-46	83,8 d	/HER 16/, /WAN 16/, /FRE 22/	a) 1E-1 b) 9	γ : 889,278 (99,984 %) 1120,55 (99,987 %)
Cr-51	27,7 d	/SSK 22/, /FRE 22/	a) 1E+2 b) 9E+2	γ : 320,0824 (10 %) $E_{\beta, \max} = 752,73$

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Co-57	271,8 d	/WAN 16/	a) 1 b) 1E+2	γ: 122,06 (85,60) 136,47 (10,68)
Zn-65	243,9 d	/FRE 22/ /HER 16/ /WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 1115,55 (50,60 %)
Rb-86	18,6 d	/HER 16/ /WAN 16/ /FRE 22/	a) 1E+2 b) 1E+2	γ: 1076,64 (9 %)
Y-88	106,6 d	/FRE 22/ /AND 19/ /HER 16/ /WAN 16/ /SSK 22/	a) 1E-1 b) 7	γ: 1836,063 (99,2 %) 898,04 (93,7 %)
Y-91	58,5 d	/FRE 22/ /HER 16/ /WAN 16/ /SSK 22/	a) 1E+2 b) 1E+3	γ: 1204,77 (0,3 %) $E_{\beta, \max} = 1544,8$
Ce-141	32,5 d	/HER 16/ /WAN 16/	a) 1E+2 b) 1E+2	γ: 145,44 (48,2 %)
Pm-143	266 d	/HER 16/ /WAN 16/	a) 1 b) -	γ: 741,98 (39 %)
Eu-152	13,5 a	/HER 16/ /WAN 16/ /FRE 22/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 121,78 (28,58 %) 344,2785 (26,5 %) 778,904 (12,94 %) 964,079 (14,61 %) 1085,8 (10,20 %) 1112,07 (13,64 %) 1408,00 (21,00 %)
Gd-153	240,4 d	/HER 16/ /WAN 16/	a) 1E+1 b) 1E+2	γ: 97,431 (29 %) 103,18 (21,11 %)
Eu-154	8,6 a	/FRE 22/ /HER 16/ /WAN 16/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 23,07 (40,79 %) 723,304 (20,22 %) 873,190 (12,27 %) 996,262 (10,6 %) 1004,72 (18,01 %) 1274,44 (35,20 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Dy-159	144,4 d	/WAN 16/	a) 1E+2 b) -	γ: 58,00 (2,22 %)
Tb-160	72,3 d	/HER 16/ /WAN 16/	a) 1 b) 1E+1	γ: 86,788 (13,15 %) 298,580 (26,13 %) 879,38 (30,1 %) 966,17 (25,1 %) 1177,96 (14,87 %)
Yb-169	32,0 d	/HER 16/ /WAN 16/ /FRE 22/	a) 1E+1 b) -	γ: 109,779 (17,47 %) 177,214 (22,16 %) 97,95 (35,8 %) 307,737 (10 %)

4.6.5.1 Nachweismethoden

Die möglichen Verunreinigungen können wie auch in den Untersuchungen in /WAN 16/ und /FRE 22/ gammaspektrometrisch nachgewiesen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Radionuklide Y-91, Cd-109 und Dy-159 aufgrund der geringen Zerfallswahrscheinlichkeit eine längere Messdauer benötigen.

4.7 Technetium-99m

Technetium-99m zerfällt mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden durch Isomerieübergang (IT) (99,9963 %) zu Tc-99 unter Freisetzung von Gammastrahlen bei 140,511 keV (89 %) sowie zu einem sehr kleinen Anteil durch Beta-Minus-Zerfall (0,0037 %) zu dem stabilen Ru-99.

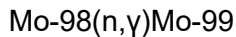
Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Tc-99m beträgt 1E+2 Bq/g.

4.7.1 Herstellung

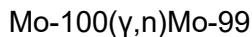
Die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit dem Wirknuklid Tc-99m werden über einen Mo-99/Tc-99m-Generator hergestellt.

Mo-99 kann durch Spaltung von U-235 mit Neutronen, die in Deuteronen- und Protonenbeschleunigern durch (d,n)- und (p,n)-Reaktionen an schweren Targets erzeugt werden hergestellt werden, wie z. B. $U-235(n,f)Mo-99$ /IAEA 13/. Dies stellt den Großteil der heutigen Mo-99-Produktion dar /IAEA 10b/.

Prinzipiell kann Mo-99 auch durch Neutronenaktivierung von Mo-98 hergestellt werden /IAEA 13/:

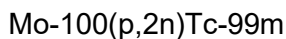


Auch durch Photospaltung von Mo-100 kann Mo-99 hergestellt werden /IAEA 13/:



Die energetischen Photonen, die in diesem Produktionsschema verwendet werden, werden durch die Bestrahlung schwerer Targets mit Elektronenstrahlen aus Linearbeschleunigern gewonnen /IAEA 13/.

Grundsätzlich ist es auch möglich Tc-99m mittels eines Zyklotrons durch Bestrahlung von angereichertem Mo-100 bzw. Mo-98 herzustellen /IAEA 21b/:



4.7.2 Zugelassene Präparate

Die in Deutschland zugelassenen Präparate mit dem Wirknuklid Tc-99m sind in Tab. 4.11 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet. Das Wirknuklid Tc-99m wird über ein Mo-99/Tc-99m-Generatorsystem gewonnen. Die Menge an Natrium-(99mTc)pertechnetat und die entsprechende Aktivität, das aus dem Generatorsystem eluiert werden kann, hängt von der Menge an vorhandenem Natrium-(Mo-99)molybdat und dem seit der vorherigen Elution vergangenen Zeitraum ab.

Tab. 4.11 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Tc-99m

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt
MONTEK	Monrol Europe S.R.L	Natrium-(Mo-99)molybdat/ Natrium-(Tc-99m)pertechnetat	10–40 GBq (Mo-99)
Pertector	ROTOP Pharmaka GmbH	Natrium-(Mo-99)molybdat/ Natrium-(Tc-99m)pertechnetat	2,3–57,1 GBq (Mo-99)
Tekcis	Curium Germany GmbH	Natrium-(Mo-99)molybdat/ Natrium-(Tc-99m)pertechnetat	2–50 GBq (Mo-99)
Ultra-Technekow FM	Curium Netherlands B.V.	Natrium-(Mo-99)molybdat/ Natrium-(Tc-99m)pertechnetat	2,15–43,00 GBq (Mo-99)

4.7.3 Radionuklidverunreinigungen

Nach der Spezifikation beträgt die Menge an Verunreinigung bezogen auf 1 MBq Tc-99m pro verabreichter Dosis in der Injektion zum Zeitpunkt der Verabreichung /IAEA 18/:

- Mo-99 nicht mehr als 0,15 kBq
- I-131 und Ru-103 nicht mehr als 0,05 kBq
- Sr-89 nicht mehr als 0,0006 kBq
- Sr-90 nicht mehr als 0,00006 kBq
- Alle anderen radionuklidischen Verunreinigungen: nicht mehr als 0,01 % aller anderen Beta- und Gammastrahler, nicht mehr als 0,001 Bq an Gesamt-Alpha-Verunreinigungen.

Tc-99 entsteht zu einem geringen Anteil direkt als Zerfallsprodukt aus dem Mo-99 sowie durch den Zerfall von Tc-99m /GIL 17/.

Die möglichen Radionuklidverunreinigungen sind in Tab. 4.12 aufgelistet.

Tab. 4.12 Mögliche Radionuklidverunreinigungen der Mo-99/Tc-99m-Radionuklidgeneratoren

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sr-89	50,6 d	/IAEA 18/	a) 1E+3 (Sr-89+) b) 1E+3 (Sr-89+)	γ : 908,96 (0,01 %) $E_{\beta, \max} = 1495,1$
Sr-90	28,8 a	/IAEA 18/, /HER 16/	a) 1 (Sr-90+) b) 4 E+1 (Sr-90+)	Reiner β -Strahler $E_{\beta, \max} = 546,0$
Mo-99	65,9 h	/GIL 17/, /HER 16/, /IAEA 18/	a) 1E+1 (Mo-99+) b) -	γ : 140,511 (89,43 %) 739,50 (12,13 %) $E_{\beta, \max} = 1357,2$
Tc-99	2,11·10 ⁵ a	/GIL 17/	a) 1 b) 6	γ : 89,65 (0,0006 %) $E_{\beta, \max} = 293,7$
Ru-103	39,8 d	/IAEA 18/	a) 1 (Ru-103+) a) 5E+1 (Ru-103+)	γ : 497,080 (90,9 %)
I-131	8,02 d	/IAEA 18/	a) 1E+1 b) 7E+1	γ : 284,305 (6,14 %) 364,49 (81,7 %) 636,99 (7,17 %)

4.7.4 Nachweismethoden

Die möglichen Verunreinigungen I-131, Mo-99 und Ru-103 können mittels Gammaskopimetrie nachgewiesen werden.

Tc-99, Sr-89 und Sr-90 sind Betastrahler, die keine bzw. nichtmessbare Gammaquanten emittieren. Daher ist eine radiochemische Abtrennung von Technetium und Strontium von der Matrix und weiteren Nukliden notwendig.

Tc-99 zerfällt durch Beta-Minus-Zerfall mit einer Halbwertszeit von 2,11·10⁵ Jahren in das stabile Ru-99. Grundsätzlich kann die Messung von Tc-99 mittels

Gasionisationsdetektion (Gasfluss-Geiger-Müller-Zählrohr) oder LSC erfolgen. Die Messung von Proben mit geringen Aktivitäten können beim Einsatz eines Gasfluss-Geiger-Müller-Zählrohrs bis zu einigen Tagen dauern. Dem stehen die Messungen mit kurzer Messdauer im Bereich von Stunden mittels LSC gegenüber, jedoch mit dem Nachteil einer höheren Nachweisgrenze. LSC hat sich als die allgemein bevorzugte Methode für die Zählung von weichen β -Emittern wie Tc-99 erwiesen /SHI 12/, /MOH 21/. Vorzugsweise wird ein Flüssigkeitsszintillationsspektrometer in low-level-Ausführung verwendet. Vor der Messung muss Tc-99 aus der Probenmatrix extrahiert werden. Ausbeuteverluste müssen entsprechend bestimmt und berücksichtigt werden. Für die Messung von Tc-99 wird das Messpräparat zu einer Szintillatorlösung gegeben /BMUV 09/.

Sr-89 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 50,6 Tagen zu dem stabilen Isotop Y-98, während Sr-90 mit einer Halbwertszeit von 28,8 Jahren zu dem kurzlebigen Tochternuklid Y-90 (HWZ = 64 h) zerfällt. Die Aktivitäten von Sr-90 und Y-90 liegen folglich im säkularen Gleichgewicht /FS 08/. Sr-89, Sr-90 und das Tochternuklid Y-90 sind reine β -Strahler. Strontium (Sr-89 und Sr-90) kann durch eine Strontium-spezifischen Minisäule mit speziell auf Strontium abgestimmten Ionenchromatographie-Trennharz extrahiert werden /WER 14/. Zur Bestimmung von Sr-90 und Sr-89 eignen sich drei Messstrategien, die im Folgenden genauer beschrieben werden.

Messstrategie A

Strontium wird chemisch aus dem Präparat abgetrennt und unmittelbar nach der Abtrennung, bevor Y-90 nachgebildet wird, gemessen. Dieser Messwert entspricht der Aktivität von Sr-90 und Sr-89. Im Anschluss wird gewartet, bis in einem Zeitraum von ein bis zwei Halbwertszeiten des Y-90 (2,7 bis 5,4 Tage) dieses nachgebildet wird, was einer Aktivität des Y-90 von 50 bis 75 % der Sr-90-Aktivität entspricht. Eine weitere Möglichkeit ist zu warten bis sich das Gleichgewicht annähernd eingestellt hat (ca. 19 Tage). In der Folge wird das Y-90 abgetrennt und gemessen, woraus auf die ursprüngliche Aktivität von Sr-90 geschlossen werden kann. Der Sr-89-Gehalt wird aus der Differenz zur Sr-89/Sr-90-Messung berechnet /FS 08/, /TAI 12/. Die reine Messdauer beträgt im Routinebetrieb etwa 25 Stunden /WER 14/. Die Messung der Betastrahlung kann mit Geiger-Müller-Zählern, Proportionalzählern oder LSC erfolgen /IAEA 10a/. Nachteilig an dieser Messmethode ist die lange Wartezeit, der Zeitaufwand für die radiochemische Trennung und die notwendige Ausbeutebestimmung des Trennverfahrens /TAI 12/.

Messstrategie B

Eine weitere Messmethode, ist die Messung mit einem LSC. Der Vorteil bei dieser Messmethode ist, dass die Nachbildung von Y-90 nicht abgewartet werden muss. Die beim Zerfall von Sr-89 und Y-90 emittierten β -Teilchen können in wässrigen Lösungen Čerenkov-Strahlung erzeugen /FS 08/. Die Schwellenenergie für Elektronen in Wasser zur Erzeugung von Čerenkov-Strahlung beträgt 263 keV /BMU 09/. Die Čerenkov-Strahlung kann im LSC gemessen werden. Bei klassischen LSC-Geräten beträgt die Detektornachweiswahrscheinlichkeit bei der Messung von Sr-89 etwa 28 %, von Y-90 etwa 80 % und für Sr-90 unter 2 %. Daher ist es möglich, bei der Anwesenheit von Sr-90 in der Messprobe nur Y-90-Zerfälle oder nur Sr-89-Zerfälle zu zählen /FS 08/. Nach der Abtrennung von Strontium wird mit der Messung im Čerenkov-Zählmodus ohne Szintillationsflüssigkeit die Aktivität von Sr-89 ($E_{\beta, \max} = 1,49 \text{ MeV}$) mit einem vernachlässigbaren Beitrag von Sr-90 ($E_{\beta, \max} = 0,546 \text{ MeV}$), aufgrund seiner niedrigen Betaenergie, bestimmt. Die Zugabe der Szintillationsflüssigkeit und die Zählung im Flüssigszintillationsmodus liefern ein Maß für die Gesamtaktivität des Radiostrontiums (Sr-89 und Sr-90). Es wird vorausgesetzt, dass beide Messungen vor der Nachbildung signifikanter Mengen an Y-90 durchgeführt werden /FS 08/, /TAI 12/. Der Beitrag von sukzessiv nachgebildetes Y-90 ($E_{\beta, \max} = 2,28 \text{ MeV}$) kann alternativ durch Berechnung oder durch Čerenkov-Zählung berücksichtigt werden /IAEA 10a/.

Messstrategie C

Moderne, mit Vielkanalanalysatoren ausgestattete LSC-Spektrometer ermöglichen die Messung der Zählraten in mindestens drei Energiebereichen gleichzeitig. Da die Szintillationsspektren der Nuklide Sr-89, Sr-90 und Y-90 ausreichend unterschiedlich (unterschiedlichen maximale und mittleren β -Energien) sind, können prinzipiell alle drei Nuklide gleichzeitig in einem Analysepräparat nuklidspezifisch gemessen werden. Ein Teil des Y-90-Spektrums ist in einem von Sr-89- und Sr-90-freien Fenster messbar, ein Teil des Sr-89-Spektrums ist in einem Sr-90-freien Fenster messbar. Zuerst müssen Spektren von Sr-89 und von dem Sr-90/Y-90-Gleichgewicht sowie von Y-90 gemessen werden. Das Spektrum des Sr-90 kann durch Subtraktion des Y-90-Anteils vom Sr-90/Y-90-Spektrum rechnerisch erzeugt werden. Diese Strategie bedeutet jedoch einen erheblichen Kalibrieraufwand im Voraus für die Bestimmung von Messunsicherheiten, Nachweis- und Erkennungsgrenzen. Für diese Messungen wird ein gut kalibriertes low-level-LSC benötigt /FS 08/, /TAI 12/.

Die Wahl des Messverfahrens hängt von den verfügbaren Messgeräten und dem zur Verfügung stehenden Zeitrahmen, in dem ein Messergebnis erbracht werden muss, ab.

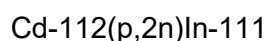
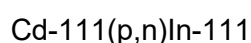
4.8 Indium-111

In-111 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,81 Tagen durch Elektroneneinfang zum stabilen Cd-111. Die Hauptgammalinien liegen bei Energien von 171,28 keV (90 %) und 245,39 keV (94 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von In-111+ beträgt 1E+1 Bq/g.

4.8.1 Herstellung

In-111 kann mittels Zyklotronproduktion durch Protonenbestrahlung von natürlichem Cadmium hergestellt werden. Die beiden möglichen Kernreaktionen, die zur Bildung von In-111 führen sind /IAEA 09b/:



4.8.2 Zugelassene Präparate

Die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit dem Wirkstoff In-111 sind in der Tab. 4.13 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt gelistet.

Tab. 4.13 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid In-111

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
Indium-(111In) Oxinate Curium	Curium Netherlands B.V.	(In-111)Indiumchlorid	37 MBq
Indium DTPA (In 111)	Curium Netherlands B.V.	(In-111)Indiumdihydrogenpentetat	37 MBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
OctreoScan	Curium Netherlands B.V.	(In-111)Indiumchlorid / Nach dem Ansetzen und der Markierung (In-111)Indium-Pentetreotid	111 MBq

4.8.3 Radionuklidverunreinigungen

Die Hauptverunreinigung bei der Herstellung aus einem natürlichen Cadmium-Target ist In-114m /IAEA 09b/.

Laut Fachinformation von Indium DTPA (In 111) kann neben In-111 auch In-114m bis zu 0,05 % (0,5 kBq/MBq In-111), bezogen auf den Kalibrierungszeitpunkt der Aktivität, enthalten sein. Bezogen auf den Verfallszeitpunkt enthält die Injektionslösung bis zu 0,067 % (0,67 kBq/MBq In-111) In-114m. Andere Nuklide (wie z. B. Zn-65) können bis zu 0,1 %, bezogen auf den Kalibrierungszeitpunkt, in der Injektionslösung enthalten sein /CUR 22/.

Eine weitere mögliche Verunreinigung ist Cd-109. Die Verunreinigungen mit Cd-109+ und/ oder In-114m+ kann in der Größenordnung von einigen 10 bis weniger als 100 Bq/g (bezogen auf das applikationsfertige In-111-Radiopharmakon zum Referenzzeitpunkt) vorliegen /HER 16/.

Die möglichen Verunreinigungen mit weiteren Angaben sind in Tab. 4.14 aufgelistet.

Tab. 4.14 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Kr-81m

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsennergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Zn-65	28,8 a	/MAL 01/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ : 1115,55 (50,60 %)
Cd-109	462,6 d	/HER 16/	a) 1 (Cd-109+) b) 4E+3 (Cd-109+)	$E_{\beta, \max} = 214$ γ : 88,04 (3,61 %)
In-114m	49,51 d	/MAL 01/ /HER 16/ /WAN 17/	a) 1E+1 (In-114m+) b) 1E+2 (In-114m+) a) 1E+3 (In-114) b) - (In-114)	γ : 190,29 (15,56 %)

4.8.4 Nachweismethoden

Die Verunreinigungen In-114m, Zn-65 und Cd-109 können mittels Gammaspektrometrie nachgewiesen werden.

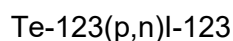
4.9 Iod-123

Iod-123 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13,2 Stunden durch Elektroneneinfang zum stabilen Te-123 unter Gammaemissionen mit Energien von 158,97 keV (83,3 %), 440,02 keV (0,4 %) und 528,96 keV (1,4 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von I-123 beträgt 1E+2 Bq/g.

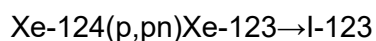
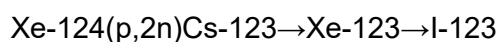
4.9.1 Herstellung

Für die Zyklotronproduktion von I-123 gibt es zwei Möglichkeiten, die Bestrahlung von angereichertem Tellur oder angereichertem Xenongas. Für die Herstellung über das Tellurtarget wird angereichertes Te-123 verwendet /IAEA 21b/:



Angereichertes Te-123 kann Te-124 enthalten. Bei der Bestrahlung kann dadurch I-124 entstehen /IAEA 21b/.

Die präferierte Methode ist die indirekte Herstellung über Bestrahlung von Xenongas Xe-124 durch folgende Reaktionen /IAEA 21b/:



4.9.2 Zugelassene Präparate

Die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit dem Wirknuklid Iod-123 sind in Tab. 4.15 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet.

Tab. 4.15 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid I-123

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
AdreView	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Iobenguan (I-123)	74 MBq
Celsunax	Pinax Pharma GmbH	Ioflupan (I-123)	74 MBq
DaTSCAN	GE Healthcare Limited	Ioflupan (I-123)	74 MBq
GE Healthcare [123I] Sodium Iodide Injection	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Natriumiodid (I-123)	30 MBq
Hippuran (123 I) Injektion DRN 5376	Curium Netherlands B.V.	o-(I-123)Iodo-hippursäure	37 MBq

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
Ioflupan (123I) ROTOP 74 MBq/ml Injektionslösung	ROTOP Radiopharmacy GmbH	Ioflupan (I-123)	74 MBq
MIBG (I123) Injection DRN 5379	Curium Netherlands B.V.	Iobenguan (I-123)	74 MBq
Sodium Iodide (I123) Injection DRN 5379	Curium Netherlands B.V.	Natriumiodid (I-123)	37 MBq
Striascan 74 MBq/ml Injektionslösung	CIS bio international	Ioflupan (I-123)	74 MBq

4.9.3 Radionuklidverunreinigungen

Laut /WAN 17/ sind Te-121 und I-125 typische Verunreinigungen von I-123. Je nach Herstellermethode kann zudem I-124 als Verunreinigung vorliegen /IAEA 21b/. Eine Untersuchung des Radiopharmakons AdreView von GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG zeigte das Vorhandensein der Nuklide Te-121, I-124 und I-125. I-125 konnte aufgrund der geringen Gammaenergie mit dem verwendeten Detektor nicht quantifiziert, jedoch nachgewiesen werden /FRE 22/. Die möglichen Verunreinigungen mit weiteren Daten sind in Tab. 4.16 aufgeführt.

Tab. 4.16 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid I-123

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Te-121	19,2 d	/WAN 17/, /FRE 22/	a) 1E+1 b) - a) 1 (Te-121m) b) - (Te-121m)	γ: 573,139 (80,3 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
I-124	4,2 d	/IAEA 21b/, /FRE 22/	a) 1E+1 b) -	γ: 602,729 (63 %) 722,786 (10,35 %) 1690,983 (10,88 %)
I-125	59,4 d	/WAN 17/, /FRE 22/	a) 1E+2 b) 1E+3	γ: 35,4919 (6,68 %)

4.9.4 Nachweismethoden

Die möglichen Verunreinigungen Te-121, I-124 und I-125 können mittels Gammaskopimetrie nachgewiesen werden. Für die Bestimmung von I-125 wird ein Detektor für niederenergetische Gammastrahlen benötigt.

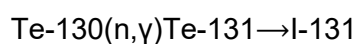
4.10 Iod-131

Iod-123 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 8,02 Tagen durch Beta-Minus-Zerfall in angeregte Zustände von Xe-131, welche weiter zu dem stabilen Xe-131 unter Gammaemission mit den Energien 284,305 keV (6,14 %), 364,49 keV (81,7 %) und 636,99 keV (7,17 %) zerfallen.

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von I-131 beträgt 1E+1 Bq/g und für die spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9) 7E+1 Bq/g.

4.10.1 Herstellung

Iod-131 wird im Kernreaktor durch die Bestrahlung von Tellur-130 mit Neutronen erzeugt /IAEA 03/:



I-131 kann auch durch die Extraktion von Uran-235-Spaltprodukten gewonnen werden /IAEA 03/.

4.10.2 Zugelassene Präparate

In Tab. 4.17 sind die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit dem Wirknuklid I-131 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet.

Tab. 4.17 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid I-131

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt
GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Iobenguan (I-131)	185–493,3 MBq/ml
GE Healthcare MIBG-131 zur Diagnose	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Iobenguan (I-131)	18,5 MBq oder 37 MBq/ml
Iodid [131I] NAB	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Natriumiodid (I-131)	74 oder 925 MBq/ml
IodoPol 37 - 7400 MBq Hartkapsel	Narodowe Centrum Badan Jadrowych (Inhaber der Zulassung), ROTOP	Natriumiodid (I-131)	37–7400 MBq/Kapsel
MONIYOT-131 zur Therapie 14,8–3700 MBq/ml Lösung zum Einnehmen	Monrol Europe S.R.L.	Natriumiodid (I-131)	14,8–3700 MBq/ml
MONIYOT-131 zur Therapie 37 - 7400 MBq Hartkapseln	Monrol Europe S.R.L.	Natriumiodid (I-131)	37–7400 MBq/Kapsel
Natriumiodid (I131) Hartkapsel zur Therapie, 37-7400 MBq	Curium Netherlands B.V.	Natriumiodid (I-131)	37-7400 MBq/Kapsel
Natriumjodid J-131	Curium Netherlands B.V.	Natriumiodid (I-131)	37-740 MBq/ml
Natriumjodid (131J) Diagnostikkapseln	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Natriumiodid (I-131)	0,333–3,7 MBq/Kapsel
Natriumjodid (131J)	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Natriumiodid (I-131)	37–1110 MBq/ml
Theracap131	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	Natriumiodid (I-131)	37–740 MBq/Kapsel

4.10.3 Radionuklidverunreinigungen

Bei dem Zerfall von I-131 entsteht Xe-131m. Bei der Herstellungsmethode über die Zyklotronproduktion kann entsprechend Xe-131m als Verunreinigung in dem Radiopharmakon vorkommen.

Bei der Herstellung über U-235-Spaltprodukte können zudem weitere Verunreinigungen im Präparat vorliegen. Laut /IAEA 03/ entfallen bei dieser Herstellungsmethode mindestens 99,9 % der gesamten Radioaktivität auf I-131 und höchstens 0,1 % auf I-133 und I-135 sowie andere Verunreinigungen (wie Nb-95, Zr-95, I-132). Die möglichen Verunreinigungen sind in Tab. 4.18 aufgelistet.

Tab. 4.18 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid I-131

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Nb-95	34,99 d	/IAEA 03/	a) 1 b) 1E+1	γ: 765,794 (100 %)
Zr-95	64,03 d	/IAEA 03/	a) 1 (Zr-95+) b) 1E+1 (Zr-95+)	γ: 724,199 (44,17 %) 756,729 (45 %)
I-132	2,295 h	/IAEA 03/	a) 1E+1 b) -	γ: 630,19 (13,3 %) 667,718 (99 %) 772,60 (75,6 %) 954,55 (17,6 %)
I-133	20,8 h	/IAEA 03/	a) 1E+1 b) -	γ: 529,872 (87,0 %) 1678,027 (9,62 %)
I-135	6,57 h	/IAEA 03/	a) 1E+1 (I-135+) b) -	γ: 1131,511 (22,74 %) 1260,409 (28,90 %)
Xe-131m	11,8 d	/SSK 22/	a) 1E+4 b) -	γ: 163,93 (1,91 %)

4.10.4 Nachweismethoden

Die in Tab. 4.18 aufgeführten möglichen Verunreinigungen können mittels Gammaskopie nachgewiesen werden.

4.11 Samarium-153

Samarium-153 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 46,3 Stunden durch Beta-Minus-Zerfall zu dem stabilen Eu-153 unter Gammaemission mit den Energien 69,67 keV (4,85 %) und 103,2 keV (30 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Sm-153 beträgt $1\text{E}+2$ Bq/g.

4.11.1 Herstellung

Sm-153 wird durch die Kernreaktion $\text{Sm-152}(n,\gamma)\text{Sm-153}$ erzeugt. Dafür werden entweder Sm_2O_3 - oder $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ -Targets in einem Kernreaktor mit Neutronen bestrahlt. Es kann sowohl natürliches Samarium als auch angereichertes Sm-152 verwendet werden /IAEA 21a/.

4.11.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Sm-153 Präparat Quadramet von CIS bio GmbH mit dem Wirkstoff Samarium-(Sm-153)-Lexidronam-Pentanatrium besitzt eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 1,3 GBq/ml Sm-153.

4.11.3 Radionuklidverunreinigungen

In einer Untersuchung der gammastrahlenden Verunreinigungen des Präparates Quadramet konnten die Nuklide Eu-152, Eu-154 und Eu-155 identifiziert werden /FRE 22/. Laut SSK kann zudem Eu-156 als langlebiges Begleitnuklid vorhanden sein /SSK 22/ (Tab. 4.19).

Tab. 4.19 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Sm-153

Spalte Freibewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Eu-152	4941,0 d	/FRE 22/ /SSK 22/ /WAN 17/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 121,78 (28,58 %) 344,2785 (26,5 %) 778,904 (12,94 %) 964,079 (14,61 %) 1085,8 (10,20 %) 1112,07 (13,64 %) 1408,00 (21,00 %)
Eu-154	8,6 a	/AND 19/ /SSK 22/ /HER 16/ /FRE 22/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 23,07 (40,79 %) 723,304 (20,22 %) 873,190 (12,27 %) 996,262 (10,6 %) 1004,72 (18,01 %) 1274,44 (35,20 %)
Eu-155	4,8 a	/FRE 22/ /SSK 22/	a) 1 b) 1E+2	γ: 86,545 (30,7 %) 105,545 (21,2 %) $E_{\beta, \max} = 252,1$
Eu-156	15,2 d	/SSK 22/	a) 1E+1 b) -	γ: 646,22 (6,28 %) 811,79 (9,7 %) 1153,67 (6,79 %) 1242,47 (6,60 %) $E_{\beta, \max} = 2451$

4.11.4 Nachweismethoden

Alle bekannten möglichen bekannten Verunreinigungen können mittels Gammaskopie nachgewiesen werden.

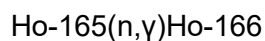
4.12 Holmium-166

Holmium-166 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 26,8 Stunden durch Beta-Minus-Zerfall mit einer maximalen Energie von 1854,9 keV zu dem stabilen Er-166 unter Gammaemission bei Energien von 80,6 keV (6,7 %) und 1379,40 keV (0,93 %).

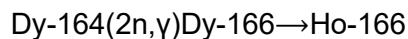
Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Ho-166 beträgt $1\text{E}+2$ Bq/g.

4.12.1 Herstellung

Ho-166 kann mittels direkter Methode durch thermische Neutronenbestrahlung von Ho-165 unter Verwendung eines natürlichen Ho_2O_3 -Targets (100 % Ho-165) in Forschungsreaktoren hergestellt werden /IAEA 21a/:



Alternativ kann Ho-166 auch über die indirekte Methode durch Bestrahlung von angereichertem Dy-164 hergestellt werden /IAEA 21a/:



4.12.2 Zugelassene Präparate

Folgende Ho-166 Präparate sind in Deutschland als Medizinprodukte zugelassen und aktuell kommerziell verfügbar:

- QuiremScout von Quirem Medical B.V. (Terumo Corporation) besitzt eine Gesamtaktivität von max. 300 MBq Ho-166 zum geplanten Verabreichungszeitpunkt.
- QuiremSpheres von Quirem Medical B.V. (Terumo Corporation) besitzt eine Aktivität von 200–400 Bq pro Mikrosphäre Ho-166 zum geplanten Verabreichungszeitpunkt.

4.12.3 Radionuklidverunreinigungen

In einer Untersuchung der gammastrahlenden Verunreinigungen des Präparates QuiremSpheres konnten folgende Nuklide identifiziert werden: Eu-152, Tb-160 und Ho-166m /FRE 22/. Laut SSK kann in beiden zugelassenen Präparaten Ho-166m als langlebiges Begleitnuklid vorhanden sein /SSK 22/ (Tab. 4.20).

Tab. 4.20 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ho-166

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfall- senergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Eu-152	4941,0 d	/FRE 22/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 121,78 (28,58 %) 344,2785 (26,5 %) 778,904 (12,94 %) 964,079 (14,61 %) 1085,8 (10,20 %) 1112,07 (13,64 %) 1408,00 (21,00 %)
Tb-160	72,3 d	/FRE 22/	a) 1 b) 1E+1	γ: 86,7882 (13,15 %) 298,580 (26,13 %) 879,383 (30,10 %) 962,317 (9,81 %) 966,171 (25,10 %) 1177,962 (14,87 %)
Ho-166m	1200 a	/FRE 22/, /SSK 22/	a) 1E-1 b) -	γ: 80,574 (12,33 %) 184,410 (72,6 %) 280,459 (29,77 %) 410,944 (11,41 %) 529,801 (9,69 %) 711,683 (55,32 %) 810,276 (58,08 %) 830,577 (9,82 %)

4.12.4 Nachweismethoden

Alle möglichen bekannten Verunreinigungen können mittels Gammaspektrometrie nachgewiesen werden.

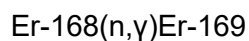
4.13 Erbium-169

Erbium-169 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 9,4 Tagen durch Beta-Minus-Zerfall mit einer maximalen Energie von 351,1 keV zu dem stabilen Thallium-169 unter Emission von sehr niedrigen Gammaintensitäten bei den Energien 8,41 keV (0,158 %), 109,786 keV (0,0013 %) und 118,19 keV (0,00014 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Er-169 beträgt 1E+3 Bq/g. Der Freigabewert für die spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9) von Er-169 beträgt 1E+4 Bq/g.

4.13.1 Herstellung

Erbium-169 wird derzeit durch Neutronenbestrahlung von hochangereicherten (98,2 %) $^{168}\text{Er}_2\text{O}_3$ -Targets in Kernreaktoren hergestellt /TAL 21/:



Aufgrund der Verunreinigung von Yb-168 während der Anreicherung von Er-168 entsteht hierbei auch gleichzeitig Yb-169 /IAEA 21a/.

4.13.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Er-169 Präparat Erbiumcitrat [169Er] von Curium Germany GmbH mit dem Wirkstoff (Er-169)Erbiumcitrat besitzt eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 111 MBq/ml.

4.13.3 Radionuklidverunreinigungen

Laut /WAN 17/ sind für Er-169 Präparate folgende Nuklide als Verunreinigung möglich: Sc-46, Co-60, Eu-152. Eine gammaspektrometrische Untersuchung des Erbiumcitrat-

Präparates zeigte Radionuklidverunreinigungen von Sc-46, Ce-141, Eu-152, Yb-169 und Ir-192 /FRE 22/. Die möglichen Radionuklidverunreinigungen sind in Tab. 4.21 aufgelistet.

Tab. 4.21 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Er-169

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sc-46	83,8 d	/FRE 22/, /WAN 17/	a) 1E-1 b) 9	γ: 889,278 (99,984 %) 1120,55 (99,987 %)
Co-60	5,3 a	/WAN 17/	a) 1E-1 b) 7	γ: 1173,23 (99,974 %) 1332,50 (99,986 %)
Ce-141	32,5 d	/FRE 22/	a) 1E+2 b) 1E+2	γ: 145,44 (48,2 %)
Eu-152	13,6 a	/FRE 22/, /WAN 17/	a) 1E-1 b) 1E+1	γ: 121,78 (28,58 %) 344,2785 (26,5 %) 778,904 (12,94 %) 964,079 (14,61 %) 1085,8 (10,20 %) 1112,07 (13,64 %) 1408,00 (21,00 %)
Yb-169	32 d	/FRE 22/, /SSK 22/	a) 1E+1 b) -	γ: 109,779 (17,47 %) 177,214 (22,16 %) 197,95 (35,8 %) 307,737 (10 %)
Ir-192	73,8 d	/FRE 22/	a) 1 b) 1E+1	γ: 295,95827 (28,67 %) 308,45692 (30,00 %) 316,50791 (82,81 %) 468,07152 (47,83 %)

4.13.4 Nachweismethoden

Alle möglichen bekannten Verunreinigungen können mittels Gammaskpektrometrie nachgewiesen werden.

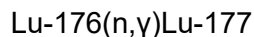
4.14 Lutetium-177

Lutetium-177 zerfällt in 76 % der Ereignisse ($E_{\beta, \max} = 0,497 \text{ MeV}$) in den stabilen Grundzustand von Hf-177 mit einer Halbwertszeit von 6,65 Tagen. Lu-177 zerfällt ebenfalls in angeregte Zustände von Hf-177, die mit Photonenemission in den Grundzustand übergehen. Während dieser radioaktiven Zerfallsereignisse werden Gamma-Photonen mit Energien bei 112,95 keV (6,4 %) und 208,37 keV (11 %) emittiert.

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Lu-177 beträgt $1\text{E}+2 \text{ Bq/g}$.

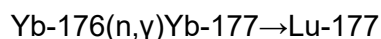
4.14.1 Herstellung

Das Wirknuklid Lu-177 kann auf zwei Wegen hergestellt werden. Bei der direkten Methode wird Lu-177 durch die Neutroneneinfangreaktion erzeugt.



Das Target Lu_2O_3 (mit Lu-176 angereichert) wird bestrahlt und in Salzsäure aufgelöst, um eine (Lu-177) LuCl_3 -Lösung zu bilden. Durch eine Abklingzeit von drei Tagen wird die Aktivität von Lu-176m, das durch eine Nebenreaktion entsteht, reduziert. Die Bestrahlungszeit sollte dabei so gewählt werden, dass eine Erhöhung der Aktivität des langlebigen Isomers Lu-177m vermieden wird.

Eine indirekte Methode zur Herstellung von Lu-177 beruht auf der Neutronenbestrahlung von angereichertem Yb-176, wobei Yb-177 entsteht, das mit einer Halbwertszeit von 1,91 h zu Lu-177 zerfällt.



Das Targetmaterial Yb wird durch ein mehrstufiges Festphasen- oder Flüssigextraktionsverfahren von Lu-177 getrennt. Das über den Yb-176-Pfad hergestellte Lu-177 enthält kein Träger-Lu und kein Lu-177m als Verunreinigung /IAEA 18/, /SSK 22/.

4.14.2 Zugelassene Präparate

In Tab. 4.22 sind die in Deutschland zugelassenen Radiopharmaka mit dem Wirknuklid Lu-177 mit Angaben des Herstellers, des Wirkstoffs und der Aktivität zum Referenzzeitpunkt aufgelistet.

Tab. 4.22 Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Lu-177

Name	Hersteller	Wirkstoff	Aktivität zum Referenzzeitpunkt pro ml
EndolucinBeta	ITM Medical Isotopes GmbH	(Lu-177)Lutetium(III)-chlorid	40 GBq
Pluvicto	Novartis	(Lu-177)Lutetiumvivotidtetraacetat	1000 MBq
Lumark	I.D.B. Holland B.V.	(Lu-177)Lutetium(III)-chlorid	80 GBq
Lutathera	Advanced Accelerator Applications (gehört zu Novartis)	(Lu-177)Lutetium(III)-chlorid	370 GBq
Lutenca	Monrol Europe S.R.L.	(Lu-177)Lutetium(III)-chlorid	40 GBq
Lutetium (177Lu) Chlorid Billev	Billev Pharma ApS	(Lu-177)Lutetium(III)-chlorid	51,8 GBq

Die Herstellung von EndolucinBeta /ITG/, Lutathera /BAL 23/, Lutenca /MON 23/ und Lutetium (Lu-177) Chlorid Billev /BIL/ erfolgt über den indirekten Weg. Die Herstellung von Lumark erfolgt über den direkten Weg /IDB/. Die Herstellung von Pluvicto kann über den direkten oder indirekten Weg erfolgen /BAL 23/.

4.14.3 Radionuklidverunreinigungen

Laut Spezifikation beträgt die Radionuklidreinheit von Lu-177 über 99,9 %. Die Verunreinigung an Lu-177m beträgt nicht mehr als 0,1 %, an Yb-175 nicht mehr als 0,07 % und die von weiteren Nukliden nicht mehr als 0,01 % /IAEA 18/.

In einer Untersuchung der gammastrahlenden Verunreinigungen des Präparates Endo-lucinBeta konnten die Verunreinigungen Sc-46 und Lu-177m und in der Untersuchung von Lutathera konnte Lu-177m nachgewiesen werden /FRE 22/.

Analysen verschiedener Lu-177 enthaltender Radiopharmaka zeigten, dass auch in den Radiopharmaka, die durch indirekte Methode hergestellt wurden, Lu-177m gefunden wurde /BAL 23/.

Die genannten möglichen Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Lu-177 sind in Tab. 4.23 aufgelistet.

Tab. 4.23 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Lu-177

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Sc-46	83,8 d	/FRE 22/	a) 1E-1 b) 9	γ: 889,278 (99,984 %) 1120,55 (99,987 %)
Yb-175	5,19 d	/IAEA 18/	a) 1E+2 b) -	γ: 282,522 (3,01 %) 396,329 (6,4 %)
Lu-177m	160,4 d	/FRE 22/ /HER 16/ /SSK 22/ /WAN 17/ /BAL 23/	a) 1E-1 (Lu-177m+) b) -	γ: 208,37 (55,4 %) 228,48 (35,9 %) 378,50 (29,4 %) 418,54 (21,72 %)

4.14.4 Nachweismethoden

Alle möglichen bekannten Verunreinigungen können mittels Gammaskpektrometrie nachgewiesen werden.

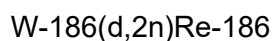
4.15 Rhenium-186

Rhenium-186 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 3,72 Tagen zu 92,53 % der Zerfallsergebnisse über Beta-Minus-Zerfall mit einer maximalen Betaenergie von 1069,5 keV und unter Emission von Gamma-Photonen ($E = 137,157 \text{ keV}$ (9,47 %)) zu dem stabilen Os-186 und in 7,47 % der Zerfallsergebnisse über Elektroneneinfang und Emission von Gamma-Photonen bei einer Energie von 122,30 keV (0,603 %) zum stabilen W-186.

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Re-186 beträgt $1\text{E}+3 \text{ Bq/g}$.

4.15.1 Herstellung

Re-186 kann durch Protonen- bzw. Deuteronenbeschuss von Wolfram über folgende Reaktionen hergestellt werden /IAEA 21b/:



In der Regel werden angereicherte Targets verwendet, um die Ausbeute zu maximieren und die Produktion anderer (langlebiger) Rheniumisotope wie Re-183 (HWZ = 70 d) und Re-184 (HWZ = 35 d) zu minimieren, die über die Reaktionen W-183(p,n)Re-183 bzw. W-184(p,n)Re-184 erzeugt werden /IAEA 21b/.

4.15.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Re-186 Präparat Rheniumsulfid (^{186}Re) von CIS bio GmbH mit dem Wirkstoff Rheniumsulfid(Re-186) besitzt eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 220–335 MBq/ml. Die Herstellung erfolgt durch Neutronenaktivierung /CIS 18/.

4.15.3 Radionuklidverunreinigungen

In einer Untersuchung der gammastrahlenden Verunreinigungen des Präparates Rheniumsulfid konnten die Verunreinigungen Re-184 und Re-184m und in der Untersuchung von Lutathera konnte Lu-177m nachgewiesen werden /FRE 22/. Laut SSK kann in beiden zugelassenen Präparaten Re-184 und Re-188 als langlebiges Begleitnuklid vorhanden sein /SSK 22/. Laut Herstellerangaben beträgt die Radionuklid-Verunreinigung mit Re-184 und Re-188 weniger als 1 % zum Kalibrierzeitpunkt /CIS 18/. Die möglichen Verunreinigungen sind in Tab. 4.24 aufgeführt.

Tab. 4.24 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Re-186

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Re-184	38,2 d	/FRE 22/ /SSK 22/ /CIS 18/	a) 1 b) -	γ : 111,208 (17,1 %) 792,071 (37,5 %) 894,757 (15,6 %) 903,279 (37,9 %)
Re-184m	18 min	/FRE 22/ /SSK 22/	a) 1E-1 b) -	γ : 104,729 (13,4 %) 216,548 (9,43 %) 252,848 (10,7 %) 920,932 (8,14 %)
Re-188	17,00 h	/SSK 22/ /CIS 18/	a) 1E+2 b) -	γ :155,032 (15,1 %)

4.15.4 Nachweismethoden

Alle möglichen bekannten Verunreinigungen können mittels Gammaskpektrometrie nachgewiesen werden.

4.16 Rhenium-188

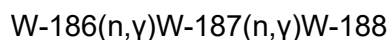
Rhenium-188 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 17 Stunden über Beta-Minus-Zerfall in angeregte Zustände von Os-188, die in den Grundzustand von Os-188 (stabil) übergehen. Die Hauptgammalinie bei den Zerfallsereignissen liegt bei einer Energie von 155,0 keV (15,1 %).

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Re-188 beträgt $1\text{E}+2$ Bq/g.

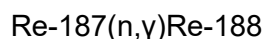
4.16.1 Herstellung

Die gängigste Methode zur Herstellung von Re-188 ist über einen W-188/Re-188-Generator /IAEA 10a/. Das in Deutschland verwendete Radiopharmakon wird ebenfalls durch ein W-188/Re-188-Generatorsystem hergestellt.

Das Mutternuklid W-188 wird durch Neutronenaktivierung in einem Reaktor erzeugt /IAEA 10a/:



Eine weitere Methode zur Herstellung von Re-188 ist die Neutronenbestrahlung hoch angereicherter Re-187-Targets in Forschungsreaktoren /IAEA 21a/:



4.16.2 Zugelassene Präparate

Re-188 Präparat Rhenium-SCT von OncoBeta, welches Re-188 aus einem W-188/Re-188-Radionuklidgenerator gewinnt ist als Medizinprodukt in Deutschland zugelassen.

4.16.3 Radionuklidverunreinigungen

Herstellungsbedingt kann es zu einem W-188-Durchbruch bei dem Eluieren des Wirkstoffs kommen (Tab. 4.25). Es ist zu vermuten, dass W-187 als Verunreinigung des Mutternuklids, ebenfalls in das Eluat gelangen könnte, hierzu liegen aber keine Informationen vor.

Tab. 4.25 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Re-188

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsennergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
W-188	69,8 d		a) 1E+1 (W-188+) b) 1E+2 (W-188+)	γ : 227,290 (0,4 %) $E_{\beta, \max} = 349$

4.16.4 Nachweismethoden

W-188 kann mittels Gammaspektrometrie nachgewiesen werden, es wird jedoch eine längere Messdauer benötigt aufgrund der geringen Zerfallswahrscheinlichkeit.

Alternativ kann W-188 auch über Messung der Betastrahlen nachgewiesen werden.

4.17 Thallium-201

Thallium-201 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 3,04 Tagen über Elektroneneinfang und unter Emission von Gamma-Photonen mit Energien bei 135,34 keV (2,6 %), 167,43 keV (10 %), 70,818 keV (46,0 %), 79,824 keV (5,45 %) und 80,255 keV (10,5 %) zum stabilen Hg-201.

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Tl-201 beträgt 1E+2 Bq/g.

4.17.1 Herstellung

Tl-201 wird fast ausschließlich über die Protonenbestrahlung von hoch angereichertem Tl-203 in einem Zyklotron hergestellt. Dabei bildet sich das intermediäre, kurzlebige Pb-201, welches zu Tl-201 zerfällt /IAEA 21b/:



4.17.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Tl-201 Präparat Thalliumchlorid (201Tl) Curium von Curium Netherlands B.V. mit dem Wirkstoff (Tl-201)Thalliumchlorid besitzt eine Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 37 MBq/ml.

4.17.3 Verunreinigungen

Aktuell sind keine möglichen Radionuklidverunreinigungen bekannt.

4.18 Radium-223

Radium-223 besitzt eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen und durchläuft ein kompliziertes Zerfallsschema mit einer Reihe von sechs Tochterprodukten, bevor es zu stabilem Pb-207 zerfällt. Die insgesamt emittierte Energie beträgt 28,2 MeV, wovon 95 % auf Alpha-Emissionen, 3,2 % auf Beta-Teilchen und <2 % auf Gamma-Emissionen entfallen /FLU 17/.

Die wichtige Umwandlungsenergien (α , β , γ) sind /SSK 22/:

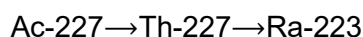
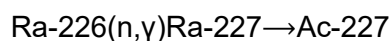
- α : 5979,3 keV (100 %), Ra-223 $\rightarrow$ Rn-219 (HWZ = 11,4 d)
- α : 6946,1 keV (100 %), Rn-219 $\rightarrow$ Po-215 (HWZ = 4 s)
- α : 7526,4 keV (100 %), Po-215 $\rightarrow$ Pb-211 (HWZ = 1,8 ms)
- α : 6750,5 keV (99,7 %), Bi-211 $\rightarrow$ Tl-207 (HWZ = 2,1 min)
- β^- : 1423,0 keV (100 %), Tl-207 $\rightarrow$ Pb-207 (HWZ = 4,8 min)
- β^- : 1370,0 keV (100 %), Pb-211 $\rightarrow$ Bi-211 (HWZ = 36,1 min)
- γ : 81,1 keV (15,2 %), 83,7 keV (25,6 %), 154 keV (5,6 %), 269 keV (13,7 %)

Der Freigabewert für die uneingeschränkte Freigabe (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3) von Ra-223+ beträgt 1E+2 Bq/g. Der Freigabewert für die spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen (nach StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9) von Ra-223+ beträgt 6E+1 Bq/g.

4.18.1 Herstellung

Ra-223 wird über einen Ac-227/Ra-223-Radionuklidgenerator gewonnen. Für die Herstellung des Mutternuklids Ac-227 wird Ra-226 in einem Reaktor mit Neutronen

bestrahlt, wobei die Kernreaktion $\text{Ra-226}(n,\gamma)\text{Ra-227}$ stattfindet. Ra-227 zerfällt in einem Beta-Zerfall zu Ac-227 /SGO 10/.



4.18.2 Zugelassene Präparate

Das in Deutschland zugelassene Ra-223 Präparat ist Xofigo, hergestellt von der Bayer AG. Es enthält den Wirkstoff Radium-223-Dichlorid mit einer Aktivität zum Referenzzeitpunkt von 1100 kBq/ml und wird in Einwegfläschchen mit je 6 ml Lösung geliefert.

4.18.3 Radionuklidverunreinigungen

Herstellungsbedingt können die Verunreinigungsnuklide Ac-227 und Th-227 enthalten sein (Tab. 4.26).

Tab. 4.26 Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ra-223

Spalte Freigabewert in Bq/g: a) uneingeschränkte Freigabe von festen u. flüssigen Stoffen, StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 3; b) spezifische Freigabe von Stoffen bis zu 100 Mg/a zur Beseitigung in Verbrennungsanlagen StrlSchV Anlage 4 Tabelle 1 Spalte 9.

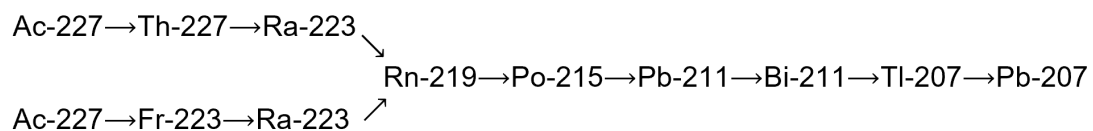
Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Ac-227	21,8 a	/HER 16/ /BS 17/ /SSK 22/ /WAN 17/	a) 1E-2 (Ac-227+) b) 1E-1 (Ac-227+)	$E_{\beta,\max} = 44,8$ α : 4940,7 (39,6 %) 4953,7 (47,7 %)

Nuklid	HWZ	Referenzen	Freigabewert in Bq/g a) uneingeschränkte Freigabe b) Freigabe zur Verbrennung	Auswahl an Zerfallsenergien in keV (Zerfallswahrscheinlichkeit)
Th-227	18,7 d	/HER 16/ /BS 17/ /SSK 22/ /WAN 17/	a) 1E+1 b) 1E+1	γ: 50,13 (8,0 %) 235,971 (12,3 %) 256,25 (7,0 %) α: 5708,8 (8,3 %), 5756,87 (20,4 %) 5977,72 (23,5 %) 6038,01 (24,2 %)

4.18.4 Nachweismethoden

Radium-223 und Thorium-227 können gammaspektrometrisch nachgewiesen werden.

Ac-227 zerfällt hauptsächlich über Beta-Übergänge (98,62 %) mit einer sehr geringen Übergangsenergie von 44,8 keV zu Th-227. Die Zerfallsreihe zu stabilem Pb-207 ist im Folgenden dargestellt /ERI 12/:



In der Zerfallsreihe wird eine Vielzahl von γ-Strahlen emittiert, vor allem aus den Th-227→Ra-223- und Ra-223→Rn-219-Zerfällen /MAR 19/. Ac-227 kann damit gammaspektrometrisch über seine kurzlebigen Tochternuklide Th-227, Ra-223 und Rn-219 nachgewiesen werden. Bevorzugt wird die Gammaenergie des Th-227 bei 235,971 keV im Impulshöhenspektrum ausgewertet. Die anderen in Frage kommenden Gammaenergien besitzen entweder niedrigere Emissionsintensitäten oder werden durch Gammaenergien anderer Radionuklide gestört /BMUV 18b/. Aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit von Ac-227 gegenüber dem Tochternuklid Th-227 stellt sich nach etwa 10 Halbwertszeiten des Tochternuklids ein Gleichgewicht ein. Nach Einstellung des Gleichgewichtszustands kann die Aktivität von Th-227 mit der Aktivität von Ac-227 gleichgesetzt werden, da angenommen werden kann, dass das nachgewiesene Th-227 aus dem Zerfall von Ac-227 stammt und nicht bereits vorher vorhanden war /GEH 23/.

Alternativ zu einer Wartezeit bis sich der Gleichgewichtszustand eingestellt hat kann die Probe auch in einem Abstand von etwa zwei Wochen zwei Mal gemessen werden. Aus dem Anstieg der Aktivität von Th-227 kann rechnerisch aus der Zerfallskurve auf die Aktivität von Ac-227 geschlossen werden /FAC 23/.

Der Nachweis der Nuklide der Uran-Actinium-Zerfallsreihe, insbesondere von Ac-227, Th-227, Ra-223 mit Folgeprodukten sind auch Teil der aktuellen Forschung.

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) konnte zeigen, dass die Aktivitätsbestimmung von Ra-223 und seinen Folgeprodukten mittels Flüssigszintillationszählung (LSC) mit sehr kleinen Unsicherheiten durchgeführt werden kann. Die relativen Standardmessunsicherheiten liegen unter 0,3 %. Die Messmethode wurde auch für die Bestimmung von Ac-227 eingesetzt. Die relative Unsicherheit liegt hier dabei jedoch bei ca. 1 %. Diese lässt sich auf die niederenergetischen Betaübergänge des Ac-227 zurückführen. Rn-219 ist ein Edelgas, das vor seinem Zerfall aus dem Flüssigszintillator entweichen könnte. Dies würde zu einer Verringerung der Zähleffizienz führen. Dieser Verlust ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da die Löslichkeit von Radon in einer organischen Flüssigkeit wie dem Szintillationscocktail sehr hoch ist und die Halbwertszeit von Rn-219 sehr kurz ist /KOS 15/.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen des Vorhabens 3622S72530 wurden die in Deutschland zugelassene Radiopharmaka zusammengetragen, mögliche Radionuklidverunreinigungen dieser recherchiert sowie Analysemethoden für die Verunreinigungen vorgeschlagen.

Die Recherche zu den zugelassenen Radiopharmaka und ihrer Hersteller erfolgte u. a. über das Arzneimittelinformationssystem (AMIce). Aus Fachinformationen oder der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels konnten weitere Informationen zu dem Radiopharmakon, wie dem Wirknuklid, dessen spezifische Aktivität zum sogenannten Referenzzeitpunkt zusammengetragen werden. Mittels Literaturrecherche wurden die Herstellungsmethoden des Wirknuklids ergänzt.

Zu den Radiopharmaka wurden mögliche Radionuklidverunreinigungen, die aufgrund des Herstellungsprozesses vorliegen können oder die durch eine Radionuklidanalyse nachgewiesen wurden, zusammengetragen. Zu jeder möglichen Radionuklidverunreinigung wurde eine Analysemethode identifiziert. Die vorgeschlagenen Analysemethoden wurden mit ausgewählten Fachlaboratorien diskutiert.

Im Ergebnis konnten für 95 Radiopharmaka, basierend auf 18 unterschiedlichen Wirknukliden, und 66 Radionukliden, die herstellungsbedingt als Verunreinigungen im Präparat vorhanden sein können, die entsprechenden Nachweis- bzw. Analysemethoden zusammengestellt werden.

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMRadV	Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
d	Tage
DAkKS	Deutsche Akkreditierungsstelle
GIK	Gitterionisationskammer
GMP	Good Manufacturing Practice
h	Stunden
HPGe	High Purity Germanium, Reinstgermanium
HWZ	Halbwertszeit
IAEA	Internationale Atomenergie-Organisation
IT	Isomerieübergang
LSC	Flüssigkeitsszintillationsspektrometer/Flüssigszintillaionszähler
min	Minuten
OSZ	Oberflächensperrschichtzähler

PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	regions of interest
SOP	Standard Operation Procedure
SmPC	Summary of Product Characteristics, Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Herstellung der Radionuklide für Radiopharmaka mittels eines Radionuklidgenerators	4
----------	--	---

Tabellenverzeichnis

Tab. 4.1	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid F-18.....	24
Tab. 4.2	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid F-18.....	29
Tab. 4.3	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Ga-68	30
Tab. 4.4	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ga-68	31
Tab. 4.5	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Kr-81m	34
Tab. 4.6	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Rb-82	37
Tab. 4.7	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Y-90	38
Tab. 4.8	Mögliche Verunreinigungen von Sr-90/Y-90-Radionuklidgeneratoren	39
Tab. 4.9	Mögliche Verunreinigungen des Präparates TheraSpheres	40
Tab. 4.10	Mögliche Verunreinigungen des Präparates Yttriumcitrat.....	44
Tab. 4.11	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Tc-99m.....	48
Tab. 4.12	Mögliche Radionuklidverunreinigungen der Mo-99/Tc-99m-Radionuklidgeneratoren.....	49
Tab. 4.13	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid In-111	52
Tab. 4.14	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Kr-81m	54
Tab. 4.15	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid I-123.....	55
Tab. 4.16	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid I-123.....	56
Tab. 4.17	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid I-131	58
Tab. 4.18	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid I-131	59
Tab. 4.19	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Sm-153.....	61
Tab. 4.20	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ho-166	63

Tab. 4.21	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Er-169	65
Tab. 4.22	Zugelassene Präparate mit dem Wirknuklid Lu-177	67
Tab. 4.23	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Lu-177	68
Tab. 4.24	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Re-186	70
Tab. 4.25	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Re-188	72
Tab. 4.26	Mögliche Radionuklidverunreinigungen von Präparaten mit dem Wirknuklid Ra-223	74

Literaturverzeichnis

- /AME 14/ American Association of Physicists in Medicine: Nuclear medicine physics, A handbook for teachers and students. STI/PUB, Bd. 1617, STI PUB 1617, 736 S., ISBN 978-92-0-143810-2, International Atomic Energy Agency: Vienna, 2014.
- /AND 19/ Anders, M.: Langlebige Verunreinigungen in Radiopharmaka – Nachforschungen und Maßnahmen in Sachsen, Vortrag in der Sitzung des Arbeitskreises Freigabe. Präsentation, Staatsministerium für Umwelt und Landwirtschaft Sachsen, 25. September 2019.
- /BAL 23/ Balzer, M., Spiecker, F., Bluemel, S., Amthauer, H., Brenner, W., Spreckelmeyer, S.: Evaluation of the ^{177}Lu -concentration in in-house produced ^{177}Lu -radiopharmaceuticals and commercially available Lutathera®. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, Bd. 8, Nr. 1, S. 37, DOI 10.1186/s41181-023-00222-2, 2023.
- /BIL / Billev Pharma ApS: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS für Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml Markierzubereitung, Lösung.
- /BLU 03/ Blum, T.: Development of no-carrier-added radioselenation methods for the preparation of radiopharmaceuticals. Dissertation, Universität zu Köln, 2003.
- /BMG 76/ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz (AMG)) in der Fassung vom 19. Juli 2023, zuletzt geändert 24. August 1976.
- /BMG 87/ Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) in der Fassung vom 29. November 2018, zuletzt geändert 28. Januar 1987.

- /BMG 06/ Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)) in der Fassung vom 9. August 2019, zuletzt geändert 3. November 2006.
- /BMU 92/ Vogl, K.: Alphaspektrometrie, alpha-SPEKT/GRUNDL. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, Juli 1992.
- /BMU 97/ Vogl, K.: Messungen von Betastrahlern, beta-MESS/GRUNDL. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, Mai 1997.
- /BMU 09/ Rühle, H., Kanisch, G., Vogl, K., Keller, H., Bruchertseifer, F., Schkade, U.-K., Wershofen, H.: Glossar zu den Messanleitungen für die Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), September 2009.
- /BMU 11/ Durchführung der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) (RdSchr. d. BMU v. 17.10.2011 - RS II 4 - 11432/1) in der Fassung vom 11. Juli 2014, zuletzt geändert 17. Oktober 2011.
- /BMUV 24/ Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) (Hrsg.): Arten ionisierender Strahlung. Erreichbar unter <https://www.nuklearesicherheit.de/wissen/physikalische-grundlagen/ionisierende-strahlung/arten-ionisierender-strahlung/>, abgerufen am 6. Mai 2024.
- /BMUV 09/ Vogl, K.: Verfahren zur Bestimmung der mittleren Aktivitätskonzentration von Technetium-99 in der Fortluft kerntechnischer Anlagen, J-Tc-99-ALUFT-01. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Mai 2009.

/BMUV 11/ Heckel, A., Vogl, K., Wershofen, H.: Grundlagen der Radiochemie, RAD-CHEM/GRUNDL. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, Juli 2011.

/BMUV 18a/Arnold, D., Debertin, K., Hackel, A., Kanisch, G., Wershofen, H., Wilhelm, C.: Grundlagen der Gammaspektrometrie, gamma-SPEKT/GRUNDL. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, März 2018.

/BMUV 18b/Schkade, U.-K., Heckel, A., Wershofen, H.: Gammaspektrometrische Bestimmung der Aktivitäten natürlicher Radionuklide, gamma-SPEKT/NATRAD. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, Juni 2018.

/BMUV 19/ Kanisch, G., Mundschenk, H., Schkade, U.-K., Wershofen, H.: Interferenzen bei der Gammaspektrometrie, gamma-SPEKT/INTERF. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV), Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung“, März 2019.

/BS 17/ Brenk Systemplanung (BS): Einzelfallnachweis Xofigo Endbericht 1609-04 Brenk SP. 9. Mai 2017.

/BUN 22/ Bundesamt für die Sicherheit der nuklearen Entsorgung (BASE): Forschungsreaktoren. Stand vom 20. Dezember 2022, erreichbar unter <https://www.base.bund.de/DE/themen/kt/kta-deutschland/kta-uebersicht/forschungsreaktoren/forschungsreaktoren.html>, abgerufen am 29. Februar 2024.

- /BUN 24/ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Arzneimittelinformationssystem AMIce. Stand von 2024, erreichbar unter Das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) ist eine Datenbank und bündeln relevante Informationen zu den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln sowie den bei diesen eingesetzten Wirkstoffen., abgerufen am 1. März 2024.
- /CHU 99/ Chu, S. Y. F., Ekström, L. P., Firestone, R. B.: The Lund/LBNL Nuclear Data Search, WWW Table of Radioactive Isotopes, database version 1999-02-28. Erreichbar unter <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/index.asp>.
- /CIS 18/ CIS bio international: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Rheniumsulfid. 2018.
- /CUR 22/ Curium Netherlands: Fachinformation für Indium DTPA (In111) Injektion. Januar 2022.
- /CUR 23/ Curium Belgium: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS von Kryptoscan 75 - 740 MBq Radionuklidgenerator. September 2023.
- /DIE 23/ Dietlein, M., Kopka, K., Schmidt, M. (Hrsg.): Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung. 9. Aufl., 576 S., ISBN 9783132439276, Thieme: Stuttgart, 2023.
- /ELS 03/ Elser, H.: Leitfaden Nuklearmedizin, Praktische Anleitung und Prüfungswissen Für Medizinisch-Technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). 2. Aufl., 322 S., ISBN 9783662122594, Dietrich Steinkopff: Heidelberg, 2003.
- /ERI 12/ Eriksen, D. Ø., Ryningen, B., Schoultz, B., Salberg, G., H. Larsen, R.: Liquid Scintillation Spectroscopy of ²²⁷Ac and Daughters. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation, Bd. 02, Nr. 01, S. 33–36, DOI 10.4236/jasmi.2012.21007, 2012.
- /EU 06/ Europäische Kommission: EU-GMP Leitfaden, EU Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis, Humanarzneimittel und Tierarzneimittel. 2006.

- /EU 11/ ohne Autor: Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Amtliche deutsche Ausgabe. Europäisches Arzneibuch, 7.2011, Bd. 1, 7. Aufl., 2011, 1980 S., ISBN 978-3-7692-5360-3, Dt. Apotheker-Verl.
- /FAC 23/ fachliches Informationsgespräch mit Fachlaboratorien: Methoden für Stichprobenmessungen bei der Bestimmung von Verunreinigungen in Radiopharmaka. An GRS, 2023/2024.
- /FLU 17/ Flux, G. D.: Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. The British journal of radiology, Bd. 90, Nr. 1077, S. 20160748, DOI 10.1259/bjr.20160748, 2017.
- /FRE 22/ Freudenberg, R., Hesse, L., Kotzerke, J.: Überprüfung der Radionuklidreinheit in ausgewählten Radiotherapeutika. Nuklearmedizin - NuclearMedicine, Bd. 61, Nr. 04, S. 339–346, DOI 10.1055/a-1759-1815, 2022.
- /FRO 18/ Froehner, A.: European_Research_Reactor_Position_Paper_for_DGE_Energy__2018_report_20180801. 14 S., 15. Juni 2018.
- /FS 08/ Fachverband für Strahlenschutz: Moderne Routine- und Schnellmethoden zur Bestimmung von SR-89 und SR-90 bei der Umweltüberwachung, Bericht einer Ad-hoc-Arbeitsgruppe des Arbeitskreises Umweltüberwachung (AKU). Publikationsreihe Fortschritte im Strahlenschutz, 08-147-AKU, 203 S., ISBN 978-3-8249-1119-6, TÜV Media: Köln, 2008.
- /GEH 23/ Gehr, R., Thierfeldt, S.: Methoden zur Freigabe in der Nuklearmedizin; Schriftenreihe des LfULG, Heft 9/2023. Hrsg.: Sächsisches Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie (LfULG), Brenk Systemplanung GmbH (BS), 33 S., 2023.
- /GIL 17/ Gildehaus, F. J., Curium: Kleiner Ratgeber Nuklearmedizin, Qualitätssicherung im Nuklearmedizinischen Labor. Curium, 2017.
- /HER 16/ Herkner, R., May, M.: Radioaktive Verunreinigungen in Verfahren §§ 29, 44 StrlSchV – Staatliches Gewerbeaufsicht Hannover. 10. August 2016.

- /IAEA 24/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Decay properties for generators of short-lived radionuclides. Erreichbar unter https://human-health.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting_the_Generator/Generator_Module/Design_principles/Non_99mTc_generators/table.html, abgerufen am 2. April 2024.
- /IAEA 03/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA-TECDOC, Bd. 1340, 254 S., ISBN 92-0-101103-2, IAEA: Vienna, 2003.
- /IAEA 09a/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Therapeutic Radionuclide Generators: 90Sr/90Y and 188W/188Re Generators. Technical Report Series, Nr. 470, 2009.
- /IAEA 09b/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Cyclotron produced Radionuclides: Physical characteristics and production Methods. Technical Report Series, Bd. 468, ISBN 978-92-0-106908-5, International Atomic Energy Agency: Place of publication not identified, 2009.
- /IAEA 10a/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: 68Ge, 82Sr, 90Sr and 188W, IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2. Wien, 2010.
- /IAEA 10b/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Nuclear Technology Review 2010. 2010.
- /IAEA 13/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m. IAEA Nuclear Energy Series, No. NF-T-5.4, 2013.
- /IAEA 18/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-1856. IAEA TECDOC SERIES: Wien, 2018.
- /IAEA 19/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Gallium-68 Cyclotron Production, IAEA-TECDOC-1863. IAEA TECDOC SERIES: Wien, 2019.

- /IAEA 21a/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Production, Quality Control and Clinical Applications of Radiosynovectomy Agents. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports, v.3, 140 S., ISBN 978-92-0-118520-4, IAEA: Vienna, 2021.
- /IAEA 21b/ International Atomic Energy Agency (IAEA): Alternative Radionuclide Production with a Cyclotron. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports, v.4, 84 S., ISBN 978-92-0-103021-4, IAEA: Vienna, 2021.
- /IAEA 21c/ IAEA: Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals. IAEA TECDOC SERIES, v.1968, 168 S., ISBN 978-92-0-122621-1: Vienna, 2021.
- /IDB/ I.D.B. Holland B.V.: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS für Lumark 80 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung.
- /ITG / ITG Isotope Technologies Garching GmbH: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS für EndolucinBeta 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung.
- /JUB 20/ Jubilant Pharmaceuticals NV: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS RUBY-FILL®, zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 81452.00.00. Oktober 2020.
- /KOS 15/ Kossert, K., Bokeloh, K., Dersch, R., Nähle, O.: Activity determination of ²²⁷Ac and ²²³Ra by means of liquid scintillation counting and determination of nuclear decay data. Applied Radiation and Isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine, Bd. 95, S. 143–152, DOI 10.1016/j.apradiso.2014.10.005, 2015.
- /KUW 08/ Kuwert, T., Grünwald, F., Haberkorn, U., Krause, T. (Hrsg.): Nuklearmedizin, 1.5 Radiopharmazeutische Chemie, Radiopharmazie. ISBN 9783131185044, DOI 10.1055/b-003-125780, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2008.
- /MAL 01/ Mallinckrodt Inc.: Indium In 111 Chloride Sterile Solution. 2001.

- /MAR 19/ Marouli, M., Lutter, G., Pommé, S., van Ammel, R., Hult, M., Pierre, S., Dryák, P., Carconi, P., Fazio, A., Bruchertseifer, F., Morgenstern, A.: Measurement of absolute γ -ray emission probabilities in the decay of ^{227}Ac in equilibrium with its progeny. *Applied Radiation and Isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, Bd. 144, S. 34–46, DOI 10.1016/j.apradiso.2018.08.023, 2019.
- /MOH 21/ Mohammad, A.: Development of a new method to measure environmental Tc-99 in seaweed samples using AMS. Dissertation, Department of Earth and Environmental Sciences and A.E Lalonde AMS laboratory, Faculty of Science: Ottawa, Canada, 2021.
- /MON 23/ Monrol Europe S.R.L: Fachinformation für Lutenca 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung. Mai 2023.
- /NAT 09/ National Research Council (US) Committee: Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium. National Research Council (U.S.), National Academies Press (US), 2009.
- /PHI 06/ Philipsborn, H. von, Geipel, R.: Radioaktivität und Strahlungsmessung, 8. überarbeitete Auflage. Hrsg.: Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz (StMUGV), 2006.
- /QAI 11/ Qaim, S. M.: Development of novel positron emitters for medical applications: nuclear and radiochemical aspects. *Radiochimica Acta*, Bd. 99, Nr. 10, S. 611–625, DOI 10.1524/ract.2011.1870, 2011.
- /RÖS 11/ Rösch, F., Knapp, F. F.: Radionuclide Generators. In: Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., Lovas, R. G., Rösch, F. (Hrsg.): *Handbook of Nuclear Chemistry*. S. 1935–1976, ISBN 978-1-4419-0719-6, DOI 10.1007/978-1-4419-0720-2_40, Springer US: Boston, MA, 2011.

- /SGO 10/ Sgouros, G., Roeske, J. C., McDevitt, M. R., Palm, S., Allen, B. J., Fisher, D. R., Brill, A. B., Song, H., Howell, R. W., Akabani, G., Bolch, W. E., Meredith, R. F., Wessels, B. W., Zanzonico, P. B.: MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, Bd. 51, Nr. 2, S. 311–328, DOI 10.2967/jnumed.108.058651, 2010.
- /SHI 12/ Shi, K., Hou, X., Roos, P., Wu, W.: Determination of technetium-99 in environmental samples: a review. Analytica chimica acta, Bd. 709, S. 1–20, DOI 10.1016/j.aca.2011.10.020, 2012.
- /SOL 16/ Solle, A., Wanke, C., Geworski, L.: Entsorgung radioaktiv kontaminierter Reststoffe aus der Ga-68-PET – Berechnung eines Freigabewertes für Ge-68+. Zeitschrift für Medizinische Physik, Bd. 27, Nr. 1, S. 49–55, DOI 10.1016/j.zemedi.2016.06.004, 2016.
- /SSK 22/ Strahlenschutzkommission (SSK): Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin, Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. 2022.
- /SSV 24/ Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) in der Fassung von 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034, 2036; 2021 I S. 5261), zuletzt geändert 10. Januar 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 8).
- /TAI 12/ Tait, D.: Schnelle Bestimmung des ⁸⁹Sr und des ⁹⁰Sr mit dem Flüssigkeitsszintillationszähler (LSC). Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU), Umweltradioaktivität in der Bundesrepublik Deutschland - Stand 2011. Methoden, Daten und Bewertung, Auswirkungen der Ereignisse in Fukushima: Bericht der Leitstellen des Bundes und des Bundesamtes für Strahlenschutz, Mai 2012.

- /TAL 21/ Talip, Z., Borgna, F., Müller, C., Ulrich, J., Duchemin, C., Ramos, J. P., Stora, T., Köster, U., Nedjadi, Y., Gadelshin, V., Fedosseev, V. N., Juget, F., Bailat, C., Fankhauser, A., et al.: Production of Mass-Separated Erbium-169 Towards the First Preclinical in vitro Investigations. *Frontiers in medicine*, Bd. 8, S. 643175, DOI 10.3389/fmed.2021.643175, 2021.
- /WAN 16/ Wanke, C., Solle, A., Geworski, L.: Radioaktive Verunreinigungen in Radiopharmazeutika mit Y-90 – Konsequenzen für die Entsorgung von Reststoffen, Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz 2016, Strahlenschutz für Mensch und Umwelt - 50 Jahre Kompetenz im Fachverband. 2016.
- /WAN 17/ Wanke, C., Szermerski, B., Geworski, L.: Entsorgung von Reststoffen aus der Nuklearmedizin - Berücksichtigung radioaktiver Verunreinigungen bei der Freigabe, Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz 2017, Das neue Strahlenschutzrecht - Expositionssituationen und Entsorgung. 2017.
- /WER 14/ Wershofen, H.: Radiochemische Bestimmung von Alpha- und Betastrahlen emittierenden Radionukliden. *PTB Mitteilungen*, Bd. 124, S. 47–55, 2014.
- /YOU 22/ Younes, A., Fitzsimmons, J., Ali, J. S., Groveman, S., Cutler, C. S., Medvedev, D.: Inorganic resins enable the increased purification efficiency of ⁸²Sr from rubidium targets for use in PET imaging isotope production. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Bd. 331, Nr. 10, S. 4087–4097, DOI 10.1007/s10967-022-08498-5, 2022.
- /ZIE 14/ Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., Thrall, J. H.: Nuclear medicine, The requisites. *Requisites*, 4. Aufl., 452 S., ISBN 9780323082990, Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA, 2014.
- /ZLG 23/ Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG): Aide Memoire 07120805 ‚Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka‘. 13. Februar 2023.

**Gesellschaft für Anlagen-
und Reaktorsicherheit
(GRS) gGmbH**

Schwertnergasse 1
50667 Köln

Telefon +49 221 2068-0

Telefax +49 221 2068-888

Boltzmannstraße 14

85748 Garching b. München

Telefon +49 89 32004-0

Telefax +49 89 32004-300

Kurfürstendamm 200

10719 Berlin

Telefon +49 30 88589-0

Telefax +49 30 88589-111

Theodor-Heuss-Straße 4

38122 Braunschweig

Telefon +49 531 8012-0

Telefax +49 531 8012-200

www.grs.de

ISBN 978-3-910548-54-1