



Medikal Siklotronlarda Katı Hedeflerle Elde Edilen Pozitron Yayıncılar

Positron Emitters Obtained From Solid Targets in Medical Cyclotrons

© Fazilet Zümrüt Biber Müftüler¹, © Ayfer Asiye Akit²

¹Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., Kocaeli, Türkiye

Öz

Radyofarmasötikler, vücutta takip edilmesi amaçlanan mekanizmaya uygun biyoaktif bir molekül ile bir radyoizotoptan oluşur. Doğada bulunan radyoizotoplar Nükleer Tıpta kullanılmaya uygun olmadığı için nükleer reaktörler, siklotronlar ve radyonüklid jeneratörler gibi yapay yollarla elde edilmeleri gerekir. Bu bilgiler doğrultusunda bu makalede; medikal siklotronlarda katı hedeflerin protonla ışınlanmasıyla oluşan pozitron yayıcı radyoizotopların (Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44), üretimi ve kullanımıyla ilgili özet bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pozitron yayıcı, siklotron, radyoizotop, katı hedef, radyofarmasötik

Abstract

Radiopharmaceuticals consist of a radioisotope and a bioactive molecule. Since radioisotopes found in nature are not suitable to be used in nuclear medicine, they must be produced by nuclear reactors, cyclotrons and radionuclide generators. The aim of this article is to give summary information about the production and usage of positron emitting radioisotopes (Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 and Sc-44) which are formed by proton irradiation of solid targets in medical cyclotrons.

Keywords: Positron emission, cyclotron, radioisotope, solid target, radiopharmaceutical

Giriş

Nükleer Tıpta kullanılan birçok radyoizotop, nükleer reaktörler, siklotronlar ve radyonüklid jeneratörlerinden elde edilmektedir. Reaktör, siklotron veya jeneratörlerden elde edilen ana radyonüklid ile ürün radyonüklidi kromatografik olarak ayıran bir sistem olup, tek başına bir üretim aracı değildir. Siklotronlarda ise gaz, sıvı ya da katı hedeflerin proton, döteron, helyum (alfa), elektron gibi yüklü parçacıklar ile ışınlanmasıyla çeşitli radyonüklidler üretilebilmektedir. Siklotronları enerjisine göre düşük (<20 MeV), orta (20-35 MeV) ve yüksek enerjili (>35 MeV) olarak sınıflandırmak mümkündür. Düşük enerjili siklotronlar "medikal siklotron" olarak da anılmakta ve bu cihazlarda daha çok protonlar hızlandırılmaktadır. Dünyadaki siklotron

sayısının, 2020 rakamlarıyla, 1.200'ün üzerinde olduğu bildirilmektedir (1).

Nükleer Tıpta yaygın kullanımı olan Flor-18 (F-18) (109,7 dakika), Karbon-11 (C-11) (20,4 dakika), Azot-13 (N-13) (9,9 dakika) ve Oksijen-15 (O-15) (2,05 dakika) gibi standart pozitron yayıcı radyonüklidler genellikle medikal siklotronlarda sıvı ve gaz hedeflerde üretilirler. Bu hedeflerin hazırlanması, ışınlanması, ışınlama nedeniyle oluşan ısının giderilmesi ve elde edilen radyoizotopun radyofarmasötik sentez hücresine taşınması oldukça basit ve hızlıdır. Bu radyonüklidlerle işaretlenen peptit, protein ve antikor gibi moleküller görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antikorlar, son yıllarda, kanser tanı ve tedavisinde geniş kullanım alanı bulan özgül yapılardır. Genel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: fazilet.zumrut.biber@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-00018184-9660

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

olarak antikorların farmakokinetiği yavaştır ve vücuttaki biyodağılımlarının tamamlanması birkaç günü bulabilir. Bu durum, görüntüleme için kullanılacak radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün ligandın farmakokinetik yarı ömrüyle uyumlu olmasını gerektirir. Kısa yarı ömürlü standart radyonüklidler bu anlamda uygun değildir. Nükleer Tıpta kullanımı göreceli olarak yeni sayılabilecek, daha uzun yarı ömürlü İyot-124 (I-124) (4,2 gün), Bakır-64 (Cu-64) (12,7 saat), Zirkonyum-89 (Zr-89) (3,27 gün), Sc-44 (Sc-44) (4,04 saat) gibi radyoizotoplar medikal siklotronlarda katı hedeflerden elde edilebilmektedir. Katı hedef kullanımının gaz ve sıvı hedeflere kıyasla içerdiği bazı zorluklar nedeniyle bu radyoizotopların büyük bir kısmının üretimi henüz standartlaşmamıştır.

Katı hedeflerle radyonüklid elde edilmesi aşamaları: hedef hazırlama, ışınlama, ayırma, hedefin geri kazanılması olarak özetlenebilir.

Katı hedeflerin hazırlanmasında çeşitli mekanik, fiziksel ve kimyasal metotlar bulunmakla birlikte en çok toz halindeki malzemenin metal bir taşıyıcı üzerine preslenmesi veya katı materyalin folyo, disk gibi formlarda kullanılması yöntemleri yaygınlaşmıştır. Hedef materyalinin seçiminde mekanik, ısı ve radyasyon dayanıklılığı, yüksek ısı iletkenliği, saflığı ve ışınlama sonrası işlemlere uygun kimyasal formda olması gibi kriterlere dikkat edilmelidir. Hedefin içereceği kimyasal ve izotopik safsızlıkların, ışınlama sonucunda, istenmeyen yan ürünleri meydana getirerek hem radyonüklid saflığı düşüreceği hem de molekül işaretlemeye sorun yaratacağı göz önüne alınarak, mümkün olan en saf malzeme kullanılmalıdır. Enerjinin ve hedef kalınlığının optimize edilmesiyle bu yan reaksiyonların en aza indirilmesi mümkün olabilir (2).

Işınlama sırasında açığa çıkacak ısı nedeniyle hedef bütünlüğünün bozulmasını, erimesini veya buharlaştırmasını önlemek için uygun bir soğutma sisteminin bulunması şarttır. Bu maksatla genellikle su ve helyum gazı kullanılmaktadır. Aksi halde, ısınmayı önlemek için, düşük akımla daha uzun süre ışınlama yapmak gerekebilir ki bu da ortaya çıkabilecek bazı teknik sorunlara ek olarak zaman kaybına da sebep olacağı için tercih edilen bir uygulama değildir (3).

Hedef tutucu da benzer şekilde dayanıklı ve kolay kimyasal etkileşim yapmayacak, altın, platin, titanyum gibi bir metalden yapılmış olmalıdır. Gerekirse, açığa çıkacak ısının daha büyük bir alana dağılması amacıyla, gelen ışınla birkaç derecelik açı yapacak şekilde eğimli bir tutucu tasarımı kullanılabilir (4).

Bu koşulları sağlayabilecek katı hedef tutucular uzun yıllar "in-house" olarak tasarlandığından yerleşik üretim yöntemleri ve standart ürünlerden bahsetmek mümkün olmamışsa da günümüzde ticari olarak geliştirilen, takip çıkarması ve bakımı kolay, otomasyona izin veren optimum tasarımlarla bu radyoizotopların üretim ve kullanımını yaygınlık kazanmaya başlamıştır.

Ürünü ışınlanan hedeften ve oluşan safsızlıklardan hızlı ve yüksek verimle ayırabilmek için bir çözelti içinde eritip istenen radyonüklidi ekstrakte etmek yolu takip edilir. Genellikle, bu işlemin ürünün yarı ömründen kısa sürede tamamlanması tercih edilir (3-5).

Ürün saflığını sağlamak üzere kullanılması gereken yüksek oranda zenginleştirilmiş ham maddelerin pahalılığı nedeniyle ışınlama sonrası arta kalan hedef materyalinin geri kazanılarak tekrar kullanılmasını gündeme getirmiştir. Sıvı ve gaz hedeflerde söz konusu olmayan bu seçenikle, her ışınlamada çok az bir miktarın kaybolması şartıyla, bir katı hedef materyaliyle defalarca ışınlama yapmak mümkün olabilmektedir. Aşağıda medikal siklotronlarda katı hedeflerin proton ile ışınlanmasıyla elde edilen Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44 radyoizotoplarının üretimi ve kullanımıyla ilgili detaylar verilmiştir.

Zirkonyum-89 (Zr-89)

Bu radyoizotop, 3,27 günlük yarı ömrünün antikorların optimum biyodağılım süresine yakın olması nedeniyle, antikor bazlı görüntüleme çalışmalarında önemli bir yer kazanmıştır. Yüzde 77 elektron yakalama ve yüzde 23 pozitron yayımı ile yıkılan Zr-89, düşük pozitron enerjisiyle (0,395 MeV) yüksek rezolüsyonlu pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüsü vermektedir. Söz konusu fiziksel özellikleri nedeniyle sadece antikorların değil yavaş farmakokinetiği olan nanoparçacıkların ve geç görüntülemenin yararlı olduğu bazı peptitlerin işaretlemesinde de ümit verici bir metalik radyonüklid olmuştur (6).

Zr-89'un siklotronda sıvı ve katı hedeflerle, proton ve döteron bombardmanı ile elde edilmesi mümkün olmakla birlikte en çok tercih edilen yöntem Y-89 katı hedefin, düşük enerjili siklotronlarda Y-89 (p,n) Zr-89 reaksiyonuna uygun olarak protonla ışınlanmasıdır. Ucuz bir ham madde olan doğal Y-89, folyo, pellet, metal üzerine püskürtme veya kaplama yoluyla, ergime noktası yüksek ve kolay kimyasal reaksiyona girmeyen niyobyum gibi bir tutucuya sabitlenir. Açığa çıkacak ısıyı gidermek için su ve helyum kullanılır (5,7).

Işınlama sırasında istenmeyen yan reaksiyonlar sonucu Zr-89 dışında bazı İtiryum, Stronsiyum ve Zirkonyum izotopları da meydana gelecektir. Bunlar arasında Zr-88 (83,4 gün), Zr-89 (4,16 dakika) ve Zr-90 aynı elementin izotopları olduğundan ortamdaki kimyasal yollarla uzaklaştırılmaları mümkün değildir. Zr-90 kararlı bir izotop olduğundan hastaya verilen bir radyofarmasötik içinde radyasyon dozunu artıracak bir etkisi olmaz. Uzun yarı ömürlü Zr-88'in (ve onun yıkılım ürünü olan 106 gün yarı ömürlü Y-88'in) oluşması ise ışınlama enerjisi 13,5 MeV'nin altında tutularak büyük oranda engellenebilir. Buna karşılık, çok kısa yarı ömürlü Zr-89m yıkılarak Zr-89 ve Y-89m oluştururken yayacağı 0,59 MeV gama ışını nedeniyle görüntü kalitesini etkileyebilir, hasta dozunu artırabilir. Bunu engellemek için ışınlama sonrası ürünü bir saat kadar soğutmak tavsiye edilmektedir (8,9). Hedef tutucu metalden gelebilecek Zn-65, V-48, Co-56 ve Tb-156 gibi safsızlıklar da ışınlama sonrası iyon değişim kolonlarından geçirilerek giderilebilir. Genellikle, kullanıma hazır şekilde bulunabilen hidrosimat reçine kolonlar bu safsızlıkları kuvvetli bir şekilde tutarken bitmiş ürünlerdeki oranı %0,02'yi, Zr-89m oranı ise %0,00015'i geçmediğinde yeterli saflığa ulaşıldığı kabul edilebilir. İşlem sonucu elde edilen Zr-89 Oksalat, işaretlemeye uygun olan Zr-89 klorür formuna getirilir (6,7,9). Klinik olarak kabul görmüş olan Zr-89 işaretli antikorlarda şelatör olarak en çok deferoxamin (DFO) kullanılmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda bildirilen *in vivo* kopma nedeniyle, farklı şelat ajanları (DFO türevleri, DOTA vb.) ile de çalışılmaktadır (9-11).

İyot-124 (I-124)

İyot-124 (I-124) (4,2 gün) yüksek enerjili gama ışını yayması nedeniyle yüksek radyasyon dozuna sebep olmasına rağmen hem pozitron hem de Auger elektronları yayması nedeniyle teranostik bir radyonüklid olarak ilgi çekmektedir. Elde edilmesi için çeşitli nükleer yollar mevcutsa da en başarılı yöntem olarak 14-17 MeV enerjili siklotronlarda Te-124 (p,n) I-124 reaksiyonu görülmüştür. Te-124'te zenginleştirilmiş katı hedeflerin platin, tantal, çelik gibi ısıya dayanıklı metallere tasarlanan tutuculara sabitlenmesiyle, uygun soğutma koşullarında, yüksek radyonüklidik saflıkla elde edilebilmektedir. Elemental telleryum ışınlama koşullarında kolayca buharlaşabildiği için ergime noktası 733 °C olan telleryum dioksit (TeO₂) formunda kullanılmaktadır. Metal yüzey üzerinde camlaşmayı sağlamak, ışınlama sırasında ısı transferini kolaylaştırmak ve buharlaşmayı önlemek için düşük oranda alüminyum oksit (Al₂O₃) de ilave edilmektedir (3-5).

Elde edilen I-124'ün hedeften ayrıştırılması için "dry distillation" yöntemi kullanılarak NaOH çözeltisi içinde Na I-124 olarak elde edilir. Bu kimyasal formda tiroid hastalıklarında PET görüntülemesi ve dozimetre hesaplarında kullanıldığı gibi çeşitli moleküllerin işaretlenmesinde özellikle immünPET çalışmalarında da yer almaktadır. Saf ham maddenin yüksek maliyetli olması geri kazanım yöntemlerinin geliştirilmesini ve diğer üretim alternatiflerini anlamlı hale getirmektedir (12-14).

Galyum-68 (Ga-68)

Galyum-68 (Ga-68), yarı ömrü 67,7 dakika olan bir pozitron yayıcıdır. Ge-68'in (271 gün) yıkılım ürünüdür ve Ge-68/Ga-68 radyonüklid jeneratörlerinden elde edilerek Nükleer Tıpta gittikçe artan bir oranda kullanılmaktadır. Jeneratörden seyreltik hidroklorik asit ile klorür formunda sağılan Ga-68, ligandlara bağlanıp PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötikler elde edilir. Jeneratör raf ömrünün sonlarına doğru, ihtiyacı karşılayacak miktarda aktivite alınamadığından alternatif üretim yolları araştırılmıştır. Standart PET radyoizotoplarının elde edilmesi için kullanılan medikal siklotronların sayısının artması ve dünyanın çeşitli yerlerine yayılması da kısa yarı ömürlü bu radyoizotopun katı ve sıvı hedeflerle yerel olarak üretilip hasta kullanımına sunulmasını cazip hale getirmiştir. Sıvı hedefler kullanıldığında çinko klorür ve çinko nitrat gibi kimyasallar ve yüksek konsantrasyonda asitlerle çalışma zorunluluğu, yüksek basınç gibi problemler gündeme gelmektedir.

Doğal çinko veya Zn-68 ile zenginleştirilmiş katı hedeflerin medikal siklotronlarda protonla ışınlanmasıyla Zn-68 (p,n) Ga-68 reaksiyonu ile oluşturulabilmektedir. Fakat bu ışınlama sonucu Ga-66 (9,5 saat) ve Ga-67 (3,2 gün) safsızlıklarının oluşması engellenememektedir. Bu iki safsızlık da galyum elementinin izotopları olduğu için ortamdaki kimyasal yolla uzaklaştırılmaları mümkün değildir fakat ışınlama enerjisinin ~12 MeV civarında tutulmasıyla düşük düzeye indirilebilir (<%0,2) (2,3,15,16). Çinko hedefin, ısı iletkenliği düşük ama pahalı bir metal olan, platin disk üzerine elektrokaplama yapılmasıyla, uzun yarı ömürlü safsızlıklar [Zn-65 (255 gün) ve Cd-104 (453 gün)] engellenerek, Ga-68'i saf olarak elde etmek mümkün olmaktadır.

Işınlanmış hedeften Ga-68'i saf olarak ayırmak, özellikle metalik safsızlıkları gidermek ve gerektiğinde çinkoyu geri kazanmak için iyon değişimi kromatografisi, solvent ekstraksiyonu, termal difüzyon ve çöktürme gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

Elde edilen Ga-68 klorür çözeltisinin kalite kontrolü, ilgili EP monograflarına göre yapıldıktan sonra radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılabilir. Jeneratör ve siklotron ürünü Ga-68 klorür için bu monograflarda belirtilen spesifikasyonlar benzerdir. Sadece radyonüklidlik saflıkta ayrışmaktadır (15-17).

Bakır-64 (Cu-64)

Bakır-64 (Cu-64); en yaygın olarak kullanılan radyoizotop olup, kısa ortalama doku giriciliği ve düşük pozitron enerjisi nedeniyle yüksek çözünürlüklü PET görüntüleme ve radyoteranostikler için idealdir (18,19). Cu-64 sırasıyla; %18 β^+ (0,65 MeV), %38 β^- (0,58 MeV) ve %44 EC bozunumları yapmaktadır (6,20). Cu-64'ün β^+ enerjisi (ortalama: 278 keV, maks: 653 keV); F-18 (ortalama: 250 keV, maks: 634 keV) ile karşılaştırıldığında, benzer β^+ enerji aralıkları nedeniyle mükemmel (spatial) uzamsal çözünürlüğe yol açtığı bilinmektedir (21). Cu-64'ün 12,7 saatlik uzun yarı ömrü radyoimmünoterapide monoklonal antikorların ve oligopeptidlerin *in vivo* kinetiği ve biyodağılımlarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (22).

Günümüzde Cu-64 için en yaygın üretim metodu, siklotronda Ni-64 (p,n) Cu-64 reaksiyonudur. Üretim için kullanılan katı hedef zenginleştirilmiş Ni-64 (%99,6) olup, Ni-64 altın bir disk üzerine elektroliz ile kaplanır. Bombardıman sonrasında, Cu-64 bir iyon değişim kolonu ile tek basamakta Nikel hedeften ayrılır. Zenginleştirilmiş Ni-64; %85-95'e kadar geri kazanılabilir ve sonraki bombardımanlarda tekrar kullanılabilir. Bu durum Cu-64 üretimini daha uygun maliyetli hale getirir ve yüksek saflıkta, yüksek verimde, >185 GBq (5 Ci) ve yüksek öngün aktivitede Cu-64 üretimine izin verir (3,6,22).

Skandiyum-44 (Sc-44)

Skandiyum-44 (Sc-44); 3,97 saatlik yarı ömrü ile %94,3 pozitron bozunumu yapan ($E\beta=0,632$ MeV) ve PET/bilgisayarlı tomografide (BT) (DOTA, DTPA, NOTA gibi) bifonksiyonel şelatlayıcı ajanlar içeren radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan bir radyonüklid (23). Sc-44 radyoizotopu; Ti-44/Sc-44 jeneratörü ve siklotron olmak üzere iki farklı sistemden üretilmektedir (24,25). Jeneratör sisteminde kullanılan Ti-44; Sc-45 (p, 2n) Ti-44 reaksiyonu ile elde edilir ve elektron yakalama ile Sc-44'e bozunur. Ancak yarı ömrü 60 yıl olan Ti-44, yüksek maliyette ve limitli bir verim ile üretilebilir (26). İlk kez Filosofov ve ark. (27) tarafından yüksek radyokimyasal saflık ve konsantrasyonda 20 mL hacimde ~185 MBq (5 mCi) Sc-44 elüsyonu sağlayan bir jeneratör sistemi geliştirilmiştir.

GBq aralığındaki aktivitelerde Sc-44 sağlayan üretim rotaları için çeşitli araştırmalar yapılmış, siklotronda zenginleştirilmiş kalsiyum (Ca) yanı sıra doğal kalsiyum (Ca) hedeflerinin siklotronda proton ışınlanmasıyla [Ca-44 (p,n) Sc-44] yüksek radyonüklidlik saflık ve verimle elde edilebilirliği tanımlanmıştır (26). Doğal kalsiyum hedeflerinin 1 saat ışınlanmasından sonra %95,8 radyonüklidlik saflıkta 650 MBq'den fazla aktivitede Sc-44 elde edilmiş, ancak üründe Sc-44m, Sc-47 ve Sc-48 gibi uzun yarı ömürlü radyonüklidiksafsızlıklar görüldüğünden, hastada kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu vurgulanmıştır (27). Daha yüksek radyonüklidlik saflıkta Sc-44 elde etmek için ticari olarak karbonat formunda bulunan zenginleştirilmiş Ca-44 hedefleri [^{44}Ca]CaCO₃] 9 MeV protonlar ile ışınlanmış ve GBq mertebesinde verim alınmıştır (28). Siklotron yoluyla üretimde, ürünün hedef malzemedan verimli bir şekilde ayrılması için filtrasyon veya şelatlayıcı reçinelerin (UTEVA, Chelex 100 ve DGA reçineleri gibi) farklı iyon değiştiricilerin kullanıldığı iyon değişimi temeline dayanan farklı yöntemler araştırılmıştır (29-31). Siklotronda zenginleştirilmiş Ca-44'ten üretilen Sc-44 ile yapılan ilk preklinik uygulama; İsviçre'deki Paul Scherrer Institut'ta tümör oluşturulmuş fareler üzerinde ^{44}Sc -DOTA-folat konjugatının uygulamasıdır (32). Bunun yanı sıra siklotronda üretilen Sc-44'ün ilk klinik uygulaması ise metastatik nöroendokrin tümörlerine ^{44}Sc -DOTATOC ile PET/BT uygulamasıdır (33). Siklotron ile jeneratör ürünü Sc-44 kıyaslandığında, >%99 radyonüklidlik saflıkta yüksek aktivitelerin elde edildiği ve Ti-44 atık yönetimi sorununun ortadan kalktığı dolayısıyla siklotron üretim yönteminin daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Tartışma ve Sonuç

Nükleer Tıp uygulamalarında PET sistemlerinin yeri oldukça önemli olup, bu sebeple günümüzde yeni PET ajanlarının geliştirilmesi üzerine pre-klinik ve klinik çalışmaların sayısının arttığı görülmektedir. Medikal siklotronlarda sıvı ve gaz hedeflerde üretilen F-18, C-11, O-15 ve N-13 gibi standart pozitron yayıcı radyoizotoplar, fiziksel yarı ömürlerinin kısıtlılığı nedeniyle, kanser tanı ve tedavisinde geniş kullanım alanı bulan antikorlar gibi farmakokinetiği yavaş olan ligandların görüntülenmesi için uygun değildir. Daha uzun yarı ömürlü Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44 gibi radyoizotoplar medikal siklotronlarda katı hedeflerden elde edilebilmektedir. Bu makalede bu radyoizotoplara yönelik üretim ve kullanım alanları detaylı olarak verilmiş ve konunun önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

- MEDraysintell report, Cyclotrons used in Nuclear Medicine, World Market Report & Directory, Edition 2020.
- Talip Z, Favaretto C, Geistlich S, Meulen NPV. A Step-by-Step Guide for the Novel Radiometal Production for Medical Applications: Case Studies with ⁶⁸Ga, ⁴⁴Sc, ¹⁷⁷Lu and ¹⁶¹Tb. *Molecules* 2020;25:966.
- Synowiecki MA, Perk LR, Nijsen JFW. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2018;3:3.
- Standardized high current solid targets for cyclotron production of diagnostic and therapeutic radionuclides. Technical reports series No. 432, Vienna 2004.
- International Atomic Energy Agency. Alternative radionuclide production with a cyclotron. *Radioisotopes and radiopharmaceuticals reports* No. 4.
- Ikotun OF, Lapi SE. The rise of metal radionuclides in medical imaging: copper-64, zirconium-89 and yttrium-86. *Future Med Chem* 2011;3:599-621.
- Pandey MK, Bansal A, Ellinghuysen JR, Vail DJ, Berg HM, DeGrado TR. A new solid target design for the production of ⁸⁹Zr and radiosynthesis of high molar activity [⁸⁹Zr]Zr-DBN. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2022;12:15-24.
- Alfuraih A, Alzimami K, Andy KM, Alghamdi A, Al Jammaz I. Effective dose to immuno-PET patients due to metastable impurities in cyclotron produced zirconium-89. *Radiat Phys Chem* 2014;104:145-149.
- Jalilian AR, and Osso JA. Production, applications and status of zirconium-89 immunoPET agents. *J Radioanal Nucl Chem* 2017;314:7-21.
- Novel Chelating Agents for Zirconium-89-Positron Emission Tomography (PET) Imaging: Synthesis, DFT Calculation, Radiolabeling, and In Vitro and In Vivo Complex Stability. *ACS Omega* 2022;7:37229-37236.
- Holik HA, Ibrahim FM, Elaine AA, Putra BD, Achmad A, Kartamihardja AHS. The Chemical Scaffold of Theranostic Radiopharmaceuticals: Radionuclide, Bifunctional Chelator, and Pharmacokinetics Modifying Linker. *Molecules* 2022;27:3062.
- Braghirolli AM, Waissmann W, da Silva JB, dos Santos GR. Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine. *Appl Radiat Isot* 2014;90:138-148.
- Bzowski P, Borys D, Gorczewski K, et al. Efficiency of ¹²⁴I radioisotope production from natural and enriched tellurium dioxide using ¹²⁴Te(p,xn)¹²⁴I reaction. *EJNMMI Phys* 2022;9:41.
- Fonslet J, and Kozirowski J. Dry distillation of radioiodine from TeO₂ targets. *Appl Sci* 2013;3:675-683.
- International Atomic Energy Agency. Gallium-68 cyclotron production. *Tecdoc-1863*, Vienna 2019.
- Gallium (⁶⁸Ga) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabeling. *European Pharmacopoeia* 04/2023/3109.
- Gallium chloride (⁶⁸Ga) solution for radiolabelling. *European Pharmacopoeia* 07/2013/2464.
- Follacchio GA, De Feo MS, De Vincenti G, et al. Radiopharmaceuticals Labelled with Copper Radionuclides: Clinical Results in Human Beings. *Curr Radiopharm* 2018;11:22-33.
- Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today* 2018;23:1489-1501.
- Zhou Y, Li J, Xu X, et al. ⁶⁴Cu-based Radiopharmaceuticals in Molecular Imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819830758.
- George JH, Borjian S, Cross MC, et al. Expanding the PET radioisotope universe utilizing solid targets on small medical cyclotrons. *RSC Adv* 2021;11:31098-31123.
- Ahmedova A, Todorov B, Burdzhiev N, Goze C. Copper radiopharmaceuticals for theranostic applications. *Eur J Med Chem* 2018;157:1406-1425.
- van der Meulen NP, Hasler R, Talip Z, et al. Developments toward the Implementation of ⁴⁴Sc Production at a Medical Cyclotron *Molecules* 2020;25:4706.
- Pruszyński M, Majkowska-Pilip A, Loktionova NS, Eppard E, Roesch F. Radiolabeling of DOTATOC with the long-lived positron emitter ⁴⁴Sc. *Appl Radiat Isot* 2012;70:974-979.
- Müller C, Domnanich KA, Umbricht CA, van der Meulen NP. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. *Br J Radiol* 2018;91:20180074.
- Eppard E. Pre-Therapeutic Dosimetry Employing Scandium-44 for Radiolabeling PSMA-617. *Prostatectomy* 2018:1-20.
- Filosofov DV, Loktionova NS, Rösch F. A ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc radionuclide generator for potential application of ⁴⁴Sc-based PET-radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta* 2010;98:149-156.
- Severin GW, Engle JW, Valdovinos HF, Barnhart TE, Nickles RJ. Cyclotron produced ⁴⁴gSc from natural calcium. *Appl Radiat Isot* 2012;70:1526-1530.
- Krajewski S, Cydzik I, Abbas K, et al. Cyclotron production of ⁴⁴Sc for clinical application. *Radiochim Acta* 2013;101:333-338.
- Valdovinos HF, Hernandez R, Barnhart TE, Graves S, Cai W, Nickles RJ. Separation of cyclotron-produced ⁴⁴Sc from a natural calcium target using a dipentyl pentylphosphonate functionalized extraction resin. *Appl Radiat Isot* 2015;95:23-29.
- van der Meulen NP, Bunka M, Domnanich KA, et al. Cyclotron production of (⁴⁴)Sc: From bench to bedside. *Nucl Med Biol* 2015;42:745-751.
- Müller C, Bunka M, Reber J, et al. Promises of cyclotron-produced ⁴⁴Sc as a diagnostic match for trivalent β⁻-emitters:

- in vitro and in vivo study of a ^{44}Sc -DOTA-folate conjugate. *J Nucl Med* 2013;54:2168-2174.
33. Singh A, van der Meulen NP, Müller C, et al. First-in-Human PET/CT Imaging of Metastatic Neuroendocrine Neoplasms with Cyclotron-Produced ^{44}Sc -DOTATOC: A Proof-of-Concept Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2017;32:124-132.
34. Eppard E, de la Fuente A, Benešová M, et al. Clinical Translation and First In-Human Use of [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Theranostics* 2017;7:4359-4369.