



Ge-68/Ga-68 Jeneratörleri ve Ga-68 Radyofarmasötiklerine Güncel Yaklaşım

Ge-68/Ga-68 Generators and Current Approach to Ga-68 Radiopharmaceuticals

© Meltem Ocak

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda Galyum-68 (Ga-68) radyofarmasötikleri ile hedefe yönelik pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleme klinik uygulamalarda yaygın olarak yer almaktadır. Bu duruma Ga-68'in fiziksel özellikleri, daha basit bir şelasyon kimyasına sahip olması, [Germanyum-68 (Ge-68)/Ga-68] jeneratör sisteminden elde edilebilmesi, tam otomatik sentez ünitelerinde veya kit bazlı hazırlanabilmesi ile birlikte radyonüklid tedavide kullanılan İtiryum-90 ve Lutesyum-177'nin teranostik çifti olarak kullanılabilmesinin etkisi büyüktür. Bu derleme Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemlerinin özellikleri, Ga-68 radyoşaretlemelerinde kullanılan bifonksiyonel şelatları, Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanma şekillerini ve kalite kontrollerini kapsamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ge-68/Ga-68 jeneratörleri, Ga-68, Ga-68 radyofarmasötiklerin hazırlanması

Abstract

The short half-life, favourable nuclear decay properties, convenient availability through [Germanium-68 (Ge-68)/Gallium-68 (Ga-68)] generators, ease of radiolabeling through automated synthesis module and kit methodology and possible combination with Lutetium-177/Yttrium-90 as a theranostic pair for treatment, the radiometal Gallium-68 is increasingly used in diagnostic positron emission tomography. This review discusses the properties of Ge-68/Ga-68 generators, bifunctional chelators that can be efficiently radiolabeled with Ga-68, the way of preparation of Ga-68 radiopharmaceuticals with their quality control.

Keywords: Ge-68/Ga-68 generators, Ga-68, preparation of Ga-68 radiopharmaceuticals

Giriş

Ge-68/Ga-68 Jeneratörleri

Galyum-68 (Ga-68), Germanyum-68'in [(Ge-68), ana radyonüklid] radyoaktif bozunma ürünüdür. Ge-68, kararlı Galyum-69 (Ga-69) izotopundan [Ga-69 (p,2n) Ge-68] yüksek enerjili siklotronun elde edilir. Günümüzde Ga-68 radyoizotopunu elde etmenin en yaygın yöntemi Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemleridir. Ge-68'in 270.93 günlük yarı ömrü bir yıla kadar Ga-68 [t_{1/2} = 68 dakika (dk.), %89, E_βmax: 1.899 kiloelektronvolt (keV), E_βmean: 890 keV] erişimini garanti etmektedir (1). Radyonüklid jeneratör sistemlerinde ana ve yavru

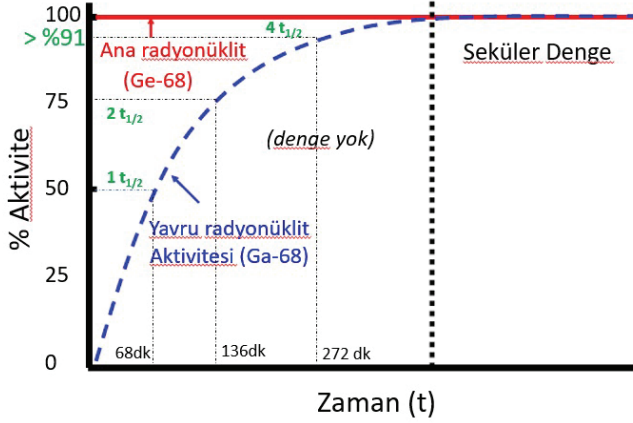
radyonüklidleri arasında yarı ömür farklarına bağlı olarak geçici (transient equilibrium) veya daimi, seküler (secular equilibrium) denge oluşmaktadır. [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörlerinde radyonüklidlerin yarı ömürleri arasındaki fark çok büyük olmadığından geçici bir denge söz konusudur. Fakat ana ve yavru radyonüklidin yarı ömürleri arasındaki fark çok fazla ise aralarında seküler denge oluşmaktadır (2). Ge-68 bozunması ve Ga-68 birikimi arasındaki denge ilişkisi, Ge-68'in yarı ömrünün Ga-68'inkinden 100 kat daha uzun olmasından dolayı seküler denge ile tanımlanmaktadır (Şekil 1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem Ocak, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: melocak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9214-3938

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



Şekil 1. Ge-68 bozunması ve Ga-68 birikimi ile oluşan seküler dengenin grafiği

Ge-68/Ga-68 jeneratör sisteminde seküler dengeye ilk jeneratör sağımından (elüsyonundan) 14,1 saat sonra ulaşılır. Bu an aynı zamanda maksimum teorik Ga-68 aktivitesine ulaşıldığı andır (2). Bu durum ile birlikte jeneratörün ilk sağımından (elüsyon) 68 dakika sonra jeneratörden maksimum elde edilebilecek Ga-68 aktivitesinin %50'sine, 4 saat sonra da >%91'ine ulaşılır (Şekil 1). Böylece Ge-68/Ga-68 jeneratörünün aktivitesine ve yaşına bağlı olarak ihtiyaç anında jeneratör saatte bir veya bir iş günü içerisinde 3 kez (dört saatte bir olacak şekilde) elue edilerek Ga-68 radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılabilir (3). Ge-68'den Ga-68 radyonüklidinin eldesi 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. Literatür kayıtlarına bakıldığında Ge-68'den Ga-68'i ayırmanın iki temel yöntemi olduğu görülmektedir. Bir tanesi sıvı-sıvı ekstraksiyonu diğeri ise çeşitli eluentler ile (alkali, asidik veya kompleksleme ajanları) kolondan ekstraksiyondur. İlk Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemi 1960'lı yıllarda sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemine dayanmaktadır (4). Mevcut ilk jeneratör sisteminden Ga-68, Ga-68 etilendiamin tetraasetik asit kompleksi halinde elde edilmiştir ve iyonik formda (Ga-68^{+3}) elde edilen Ga-68 işaretlemelerde (Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında) doğrudan kullanılamamıştır. Ek olarak 1970'li yıllarda Tc-99m ve Flor-18 (F-18) radyofarmasötiklerinin ortaya çıkışı ve kullanımının yaygınlaşması Ga-68 radyofarmasötiklerinin geliştirilmesini yavaşlatmıştır. Sonraki yıllarda radyokimya alanındaki gelişmeler hidroklorik asit (HCl) içerisinde iyonik formda (Ga-68^{+3}) eldesini sağlayan yeni jeneratör sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (5). Yeni jeneratör sistemleri kolondan Ga-68 ekstraksiyon yöntemine dayalıdır. Bu jeneratörlerden elde edilen

68GaCl_3 (Ga-68^{+3}) radyoişaretlemelemlerde doğrudan kullanılarak hedefe yönelik pozitron emisyon tomografi radyofarmasötiklerinin geliştirilmesinde büyük rol almıştır.

Günümüzde ticari olarak katı matris (organik veya inorganik) kolon dolgu maddesinden oluşan birçok Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemleri bulunmaktadır (Şekil 2). Araştırmalarda kullanılmak üzere ilk ticari Ge-68/Ga-68 jeneratör 1990'lı yıllarda, farmasötik kalitedeki ilk ticari jeneratör ise 2014 yılında piyasada yer almaya başlamıştır (6). Ticari jeneratörlerin hepsinde Ga-68, Ga-68^{+3} formunda HCl asit (0,01-1M) ile elue edilerek elde edilmektedir. Ticari jeneratörlerin her birinin birbirinden farklı belirli özellikleri vardır. Jeneratörlerin performansını; kullanılan HCl konsantrasyonunun kimyasal ayırım özgüllüğü, kolon dolgu maddesinin radyasyona dayanıklılığı ve kimyasal stabilitesi, eluat sterilitesi, apirojenite, Ge-68 sızıntısı (breakthrough), eluent tipi ve elüsyon profili etkilemektedir (2). İnorganik kolon dolgu maddeleri radyolize karşı daha az duyarlı oldukları için yaygın olarak tercih edilmektedir.

Şu anda, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency) tarafından klinik uygulamalarda kullanılmak üzere TiO_2 kolon materyalli 2 tane Ge-68/Ga-68 jeneratörünün (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler AG, Berlin, Almanya ve GalliAd®, IRE Elit, Fleurus, Belçika) pazarlama izni bulunmaktadır. Dodesigallat ile modifiye edilmiş SiO_2 reçinesi içeren jeneratör (GeGant, ITG, Almanya) FDA tarafından Tip II İlaç Ana Dosyası (Type II Drug Master File) kapsamında desteklenmektedir.

Ticari olarak temin edilebilen Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin çok genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm jeneratörlerin Ge-68 sızıntısı eluatın %0,001'inden azdır ve eluatlar minimum düzeyde metalik safsızlık içerir (7).



Şekil 2. Ticari olarak temin edilebilen Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin bazılarına örnek

Her ne kadar mevcut jeneratörlerden elde edilen Ga-68 eluatının metalik safsızlıkları (Zn^{+2} , Sn^{+4} , Ti^{+4} ve $Fe^{+3/+4}$) düşük olsa da hala Ga-68 konsantrasyonundan daha fazladır. +4 değerlikli metallerin Ga-68^{+3'}ün DOTA ile radyoışaretlemelerde etkisi olmazken Fe^{+3} gibi +3 değerlikli metallere Ga-68⁺³ ile yarışarak radyoışaretleme verimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Ge-68/Ga-68 Jeneratör Eluat Kalitesi

Eluat hacmi (5-6 mL), düşük Ga-68 konsantrasyonu, HCl molaritesi, Ge-68 kontaminasyonu, metalik safsızlıkların konsantrasyonu gibi jeneratör kalitesi ve karakteristik özellikleri Ga-68 ile radyoışaretleme kimyasını etkilemektedir. Jeneratörlerden doğrudan elde edilen eluat hacmin radyoışaretlemelemlerde kullanılması, yüksek miktarda ligand ve yüksek ısı da inkübasyon gerektirmektedir. Dolayısı ile jeneratörden elde edilen Ga-68 eluatının doğrudan radyoışaretlemelemlerde kullanılması özellikle yüksek spesifik aktivitede Ga-68 radyofarmasötici elde edilmesi durumlarında uygun olmamaktadır. Mevcut olumsuzlukları gidermek amaçlı Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden Ga-68 eldesi sırasında elüsyon fraksiyonlaması, anyon değişim kromatografisi, katyon değişim kromatografisi veya bunların kombinasyonu olacak şekilde daha küçük hacimlerde daha konsantre Ga-68 elde edebilmek adına ön işlemler uygulanmaktadır (5,8).

Fraksiyonlama yönteminde jeneratör fraksiyonlar halinde sağlanmaktadır. Yüksek radyoaktiviteye ait fraksiyonlar radyoışaretleme sırasında kullanılır (9). Bu yöntemle azaltılmış hacimde önemli miktarda Ga-68 elde edilebilirken önemli miktarda da Ga-68 aktivitesi kaybedilebilmektedir. Diğer saflaştırma yöntemlerine göre metalik safsızlıkta daha fazla olabilir ve radyoışaretlemelemlerde daha fazla ligand kullanılması gerekebilir.

Tablo 1. Piyasada bulunan Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin genel özellikleri

Üretici	GMP	Kolon materyali	Sağım çözeltisi
IRE elit	Evet	TiO ₂	0,1 M HCl
ITG	Evet	Octadecyl silica	0,05 M HCl
Eckert & ziegler	Evet	TiO ₂	0,1 M HCl
iThemba labs	Hayır	SnO ₂	0,6 M HCl
Obninsk cyclotron co ltd	Hayır	TiO ₂	0,1 M HCl
Pars isotopes	Hayır	nano-SnO ₂	1 M HCl

TiO₂: Titanyum dioksit, SnO₂: Kalay oksit, HCl: Hidroklorik asit

Anyon değişim kromatografisi yönteminde jeneratör >5,5 M HCl asit ile sağılarak Ga-68, $[Ga-68Cl_4]^-$ formunda anyon değiştirici reçine içine emdirilir. Sonrasında Ga-68, H₂O ile Ga-68⁺³ formunda reaksiyon vialine aktarılır (10).

Katyon değişim kromatografisinde ise pozitif yüklü iyonları bağlayan SCX gibi katyon değiştirici reçineler jeneratör sağım sırasında kullanılır. Jeneratör eluati içerisindeki metalik safsızlıklar (Zn^{+2} , Sn^{+4} , Ti^{+4} ve $Fe^{+3/+4}$) belirli konsantrasyonlarda aseton kullanılarak saflaştırılır (8). Bu yöntemin en büyük dezavantajı son üründe intravenöz enjeksiyona uygun olmadığından dolayı aseton içeriğinin olmamasının gerekliliğidir. Sonraki çalışmalarda katyon değişim kromatografisinde sodyum klorür çözeltisinin daha uygun eluat olduğu gösterilmiştir (2).

Son yıllarda jeneratör eluatının konsantrasyonu ve saflaştırılması yönünde yapılan çalışmalara ek olarak klinik kullanım performansını etkilemeden mevcut Ge-68/Ga-68 jeneratör aktivitesini 3,7 GBq'ye (100 mCi) ölçeklendirmenin mümkün olup olmayacağı konusunda da çalışmalar başlamıştır (11). Özellikle $[Ga-68$ prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-11] ile prostat kanseri görüntülemesindeki başarı, Ga-68'in yaygın kullanımının önünü açmıştır. Artan hasta sayısı, ya jeneratör üretimindeki artışı ya da yüksek başlangıç aktivitesine sahip jeneratörlerin üretimini veya her ikisini birden gerektirmektedir. Bu durum için Ga-68'i doğrudan siklotrondan elde etmek üzere çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Fakat radyasyon güvenliği için özel ayrılmış alanlar, nitelikli personel, yüksek enerji tüketimi ve işletme maliyeti gibi birçok teknik ve mali zorluklar (12) mevcuttur. Hala günümüzde Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemi, Ga-68 eldesinde en güvenilir ve erişilebilir araç olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar piyasada bulunan Ge-68/Ga-68 jeneratörleri 1,85 GBq'lık (50 mCi) aktiviteyi geçmemektedir. Bir çalışmada Isotopen firmasının ürettiği 4,04 GBq'lık (109 mCi) Ge-68/Ga-68 jeneratörü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Aynı çalışmada rutin klinik uygulamalar için Ga-68 PSMA-11 sentezleri de başarı ile gerçekleştirilmiştir (11). Bu çalışmanın neticesinde yüksek aktiviteli jeneratör geliştirme çalışmalarının başka firmalar tarafından da ilgi göreceği öngörülmektedir.

Ga-68 Şelatları

F-18, Karbon-11, Oksijen-15, İyot-131 gibi organik radyoaktif izotopların aksine, Ga-68⁺³ gibi inorganik radyoaktif izotoplar (radyometaller) hedefleyici moleküllere (ligandlara) kovalent bağlar ile bağlanamaz.

Dolayısı ile radyometaller ile konjuge olabilen şelatlarla gereksinim vardır. Şelatların (bifunctional chelators) bir yandan liganda bir yandan da radyometale bağlanabilmesi için iki yönlü işleve sahip olması gerekmektedir. İdeal bir şelat, kolay sentezlenebilmeli, düşük sıcaklıklarda ve nötr potansiyel hidrojeninde (pH) yüksek radyoışaretleme verimi gösterebilmelidir. Şelat bağlandığı ligandın farmakokinetik özelliklerini değiştirmemelidir. Her radyometalin kimyasal özelliklerinin farklılığından dolayı her radyometale uygun tek bir şelat yoktur. Şelatlar tüm gereksinimleri karşılarsa da klinik uygulamalarda başarıları garanti edilemez. Şelat + metal kompleksinin nihai *in vivo* uygulama sırasındaki toplam yükü, lipofilitesi ve kararlılığı da çok önemlidir.

Ga-68 radyofarmasötikleri, Ga-68'in yarı ömrünün kısalığından dolayı hastaya enjekte edilmeden hemen önce hazırlanmaktadır. Ga-68⁺³ iyonik formu Ga-68'in fizyolojik koşullarda en kararlı halidir ve bu formda liganda konjuge edilmiş veya serbest halde bulunan şelatlar ile kompleks oluşturabilir (13,14). Ga-68⁺³ ile şelatın birleşme kinetiği (association kinetics) hızlı olması ve reaksiyonun oda ısısında gerçekleşmesi tercih edilir. Diğer yandan ise ayrışma kinetiğinin (dissociation kinetics) yavaş olması istenir (15). Yeni oluşan Ga-68-kompleksleri, hidrolize karşı dirençli olmalı (kinetik kararlılık) ve termodinamik stabilitesi yüksek olmalı, kanda yüksek oranda bulunan transferrin gibi ligandlar ile yer değiştirmemelidir (16). Son yıllarda Ga-68⁺³'e yüksek seçicilikle ve kararlılıkla kompleksler oluşturabilecek makrosiklik ve asiklik (düz) zincirli yapıda birçok şelatın geliştirildiğini görmekteyiz. DOTA, DOTAGA, NOTA, TRAP ve NOPO (Şekil 3) üzerinde çok çalışmalar yapılmış olup, Ga-68 ile termodinamik açıdan kararlı kompleksler oluşturan siklik şelatlarla örnektir.

Ga-68 radyoışaretlemelelerinde oda sıcaklığında, nötr pH ve düşük ligand konsantrasyonunda hızlı sürede yüksek radyoışaretleme verimi ve kinetik kararlılık sağlayan asiklik şelatlar hala günümüzde de tercih edilmektedir. HBED-CC, H₂dedpa, THP, DFO (Şekil 4) AAZTA ve DATA bu tip asiklik şelatlarla örnek olarak verilebilir.

Şelat seçimindeki çeşitlilik Ga-68-radyofarmasötiklerinin yükü ve lipofilitesinde ayarlamalara olanak sağlayarak radyofarmasötüğün farmakokinetiği, biyodağılımı, kandan atılımı düzenlenebilmektedir (17).

Ga-68 Radyofarmasötiklerini Hazırlama Teknikleri

Ga-68 radyofarmasötikleri manuel, otomatik (veya yarı otomatik) sentez ünitesi ve kit kullanılması olmak üzere üç şekilde hazırlanmaktadır (1).

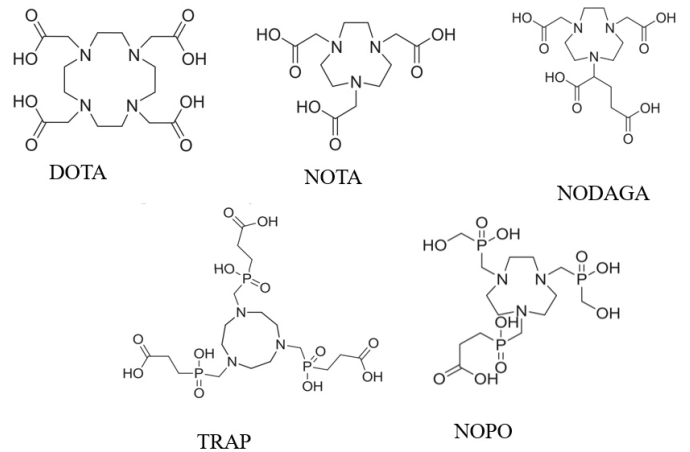
Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Manuel Olarak Hazırlanması

İlk klinik uygulamalarda Ga-68 radyofarmasötikleri, alanında uzmanlaşmış bölümlerde manuel olarak hazırlanıp hastalara uygulanmaktaydı. Bu yöntemde, ilk başta DOTA-ligand içeren reaksiyon çözeltisi Ga-68 eluatu ilave edilerek belli süre ve ısıda Ga-68 DOTA kompleksleşmesi için inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi bitince reaksiyon çözeltisi katı-faz ekstraksiyonu (SPE) kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sırasında ilk başta Ga-68 DOTA-ligand (Ga-68 radyofarmasötüğü) kolonda kalır, serbest Ga-68 atığa gider. En son aseptik koşullarda Ga-68 ligand SPE kolonundan etanol ve devamında serum fizyolojik ile steril filtrasyon ile steril viallere aktarılır (18,19). Bu yöntem radyofarmasötüğü hazırlayan personelin hem parmak hem vücut radyasyon dozunu artırdığı, iyi üretim koşullarına (GMP) uymadığı, tekrarlanabilirliği olmadığı, tutarsız radyokimyasal verim ve safsızlıklara yol açtığı için klinik uygulamalar için artık kabul edilemez bir yöntemdir.

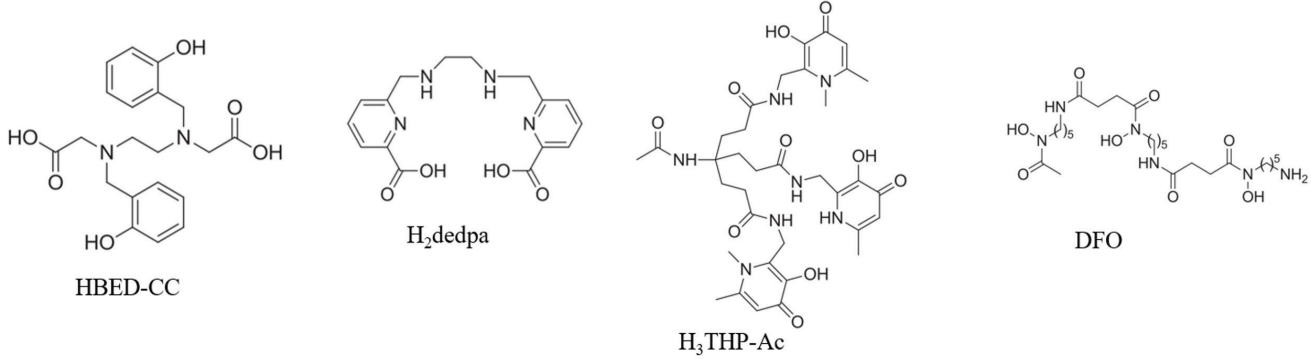
Günümüzde klinik öncesi çalışmalarda ve Ga-68 radyofarmasötik araştırma & geliştirme çalışmalarında reaksiyon parametrelerinin optimizasyonunda tercih edilmektedir.

Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Otomatik Sentez Üniteleri ile Hazırlanması

Bir önceki bölümde bahsedildiği gibi klinik öncesi ve klinik araştırmalarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanması ve hazırlanma koşullarının optimizasyonu manuel olarak yapılmaktaydı. Sonraki yıllarda hem



Şekil 3. Ga-68 radyoışaretlemelelerinde kullanılan bazı siklik şelatların kimyasal yapısı



Şekil 4. Ga-68 radyoışaretlemede kullanılan bazı asiklik şelatların kimyasal yapısı

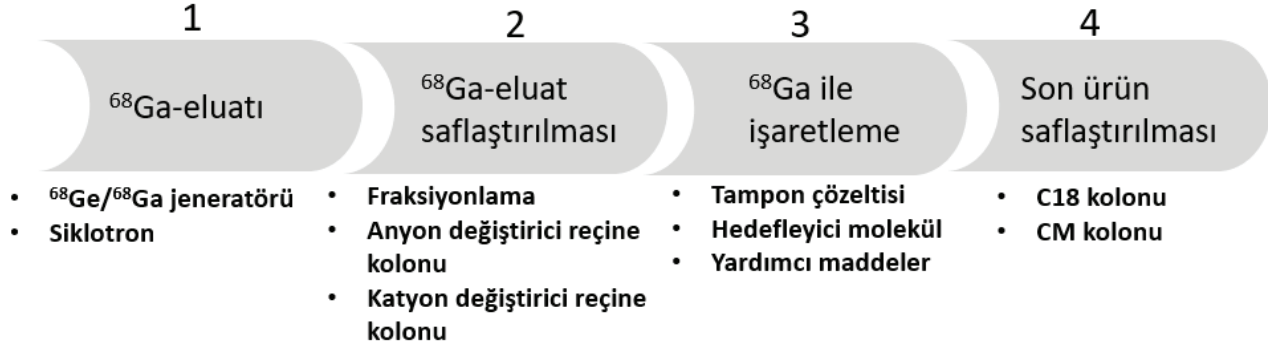
GMP'nin gerekliliklerinden hem de personelin radyasyondan korunmasını sağlamak adına Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında otomatik modüler sentez üniteleri geliştirilmiştir. Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanma basamakları sentez ünitesi içerisinde uzaktan kontrol edilebilen yazılım programı ile yönetilmektedir. Otomatik sentez ünitelerinde Ge-68/Ga-68 jeneratörünün sağım ve Ga-68 eluatının konsantrasyonu/safılaştırılması gibi kritik işlem basamakları yüksek tekrarlanabilirlikle gerçekleştirilebilmektedir. Sentez sırasında tüm parametreler kontrol edilir ve veriler depolanır. Böylelikle hastane içinde kullanılmak üzere hazırlanan radyofarmasötiklerin denetlenmesi için ilgili düzenleyici kurumlara gerekli dokümantasyon da sağlanmış olmaktadır (20,21). Jeneratör eluatının safılaştırılması amaçlı geliştirilen yöntemlerin (fraksiyonlama, anyonik ve katyonik safılaştırma) adapte edildiği ve son ürünün safılaştırılabildiği birçok sentez ünitesi ticari olarak elde edilebilmektedir. Sentez ünitelerinde Ga-68 radyofarmasötik hazırlama basamakları genel olarak Şekil 5'de özetlenmiştir.

Ga-68 eluatının Avrupa farmakopesinde nasıl olması gerektiği tanımlanmıştır. Ga-68 eluatının elde edilme yöntemine göre (siklotron veya jeneratör) farklı safılaştırma yöntemleri uygulanmaktadır. Jeneratör sistemlerinde kullanılan farklı dolgu maddelerine göre (organik/inorganik) 0,05-2 M HCl asit Ga-68⁺³'ü, Ge-68'den ayırmak için kullanılır (2). Kullanılacak HCl molaritesi ve miktarı bilgisi jeneratör üreticisi tarafından verilir ve genellikle 5-10 mL arasında Ga-68 eluatı elde edilir (22). Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlandığı otomatik sentez üniteleri sahip oldukları teknolojiye göre sabit boru (fixed tubing) veya kaset sistemi şeklinde olabilmektedir. Her iki sistemde kendi içerisinde avantajı ve dezavantajı vardır. Sabit boru sistemine dayalı sentez ünitesinin kullanımı daha esneklik sağlar. Radyoışaretleme

koşullarının optimizasyonu sırasında parametreler daha kolay değiştirilir, sarfiyat malzemelere ihtiyaç daha azdır ve daha uygun maliyetlerde radyofarmasötik hazırlanabilmektedir (23). Belirtilen avantajlarının yanında hazırlanan radyofarmasötüğün sterilitesini sağlamak ve korumak için her sentez sonrasında ek özel yıkama ve dezenfeksiyon prosedürleri gereklidir. Aynı sentez ünitesinde farklı radyofarmasötikler çapraz kontaminasyon riskinden dolayı hazırlanamazlar. Dolayısı ile tubing sistemine dayalı otomatik sentez üniteleri günümüzde sıklıkla radyofarmasötik araştırma & geliştirme ve klinik öncesi radyofarmasötiklerin hazırlanmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Kaset sistemine dayalı sentez ünitelerinde ilgili radyofarmasötik hazırlanmasında steril, ajirojen tek kullanımlık kasetler kullanılmaktadır. Bu nedenle hem mikrobiyolojik hem de çapraz kontaminasyon riski ortadan kalkarak mevcut iyi üretim uygulamalarının gerekliliklerine uyum sağlanır. Farklı radyofarmasötikler yalnızca kaseti değiştirerek hazırlanabilmektedir (24). Fakat kasete dayalı sentez ünitelerinin de bazı dezavantajları vardır. Sabit boru yöntemi gibi sentez parametrelerini değiştirmede esneklik yoktur. Radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılan tek kullanımlık kasetlerin göz ardı edilmeyecek bir maliyeti vardır ve kaset üreticilerine bağımlılık söz konusudur. Yeni kaset sistemlerinin geliştirilmesi büyük ölçüde pazarlanabilirliğine bağlıdır. Günümüzde NET'lere, prostat kanserine ve kemokin reseptörlerine hedefli Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanması için piyasada bulunan her sentez ünitesine uyumlu tek kullanımlık kasetler bulunmaktadır.

Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Liyofilize Kit Kullanılarak Hazırlanması

Hasta hacmi az olan Nükleer Tıp departmanlarında Ga-68 radyofarmasötiklerinin otomatik sentez



Şekil 5. Otomatik sentez ünitelerinde Ga-68 radyofarmasötik hazırlama genel basamakları

üniteleri ile hazırlanmaları kolayca erişemeyecekleri alt yapı yatırımını gerektirmektedir (sıcak hücreler, sentez modülleri, kalite kontrol ekipmanları vb). Bu durum ekonomik olarak Ga-68 pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülemenin yaygın kullanımını engelleyici faktördür. Dolayısı ile son yıllarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında kit bazlı formülasyonların geliştirilmesine ilginin arttığını görmekteyiz. Bir kit belirli bir radyofarmasötüğün hazırlanması için tasarlanmış önceden paketlenmiş steril, liyofilize bileşenler (hedefleyici molekül veya ligand, tampon, gerektiğinde indirgeyici ve stabilize edici madde) olarak tanımlanmaktadır.

Ga-68 radyofarmasötikleri için kit formülasyonu geliştirilmesi Tc-99m radyofarmasötikleri için geliştirilenden daha zorlu bir iştir. Nedeni ise Ge-68/Ga-68 ile Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinden elde edilen eluat farklılığıdır. Günümüz Nükleer Tıp departmanlarında ticari olarak bulunan tüm Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin kolon materyali Alüminyum Oksit'dir ve normal serum fizyolojik (%0,9 NaCl) çözeltisi ile Tc-99m elde edilir. Jeneratör eluatı, Tc-99mO₄⁻, radyoişaretleme sırasında liyofilize kit içerisine eklendiğinde kit içeriğinde önemli bir pH değişikliğine neden olmaz. Bu nedenle Tc-99m kitlerinde hacim veya jeneratörlere özgü değişiklik yoktur. Klinik uygulamalar için temin edilen bir Tc-99m kiti kullanılacak Mo-99/Tc-99m jeneratörünün markasına bakılmaksızın tüm jeneratörler ile dünya çapında kullanılabilir. Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin aksine ticari olarak temin edilen Ge-68/Ga-68 jeneratörleri yüksek hacimde (5-10 mL) farklı molaritede HCl asit (pH 1-2) ile sağılırlar. Ga-68 kimyası pH'a çok duyarlıdır. Dolayısıyla Ga-68 radyofarmasötik hazırlamalarında Ga-68⁺³ iyonunu stabilize etmek ve belli pH aralığında tutmak için uygun tampon çözeltiyi formüle etmek gerekir. Kullanılacak tampon çözeltisi radyoişaretleme

sırasında Ga-68⁺³ iyonu ile zayıf kompleksler oluşturarak Ga-68 kolloid oluşumunu engellemektedir. Ek olarak radyoişaretleme işleminin belirli pH arasında (pH 3-4) kalmasını sağlamaktadır. Liyofilizasyon veya dondurarak kurutma işlemi bu kitlerin üretiminde çok önemli bir adımdır. İşlem sırasında ürün moleküllerinden su ve nem giderilerek kuru bir toz elde edilir. Böylelikle ürün stabilitesi artar, raf ömrü uzar, kolay depolanır, transport kolaylaşır ve liyofilize kit radyoişaretleme sırasında sulu çözeltide çözünmeye hazır hale gelir. Liyofilize kit formülasyonlarında kullanılan ligand miktarı, tampon çözeltinin pH'ı kadar önemlidir. Çok fazla ligand kullanılması çözünürlük ve hedef reseptörlerin doyurulmasına yol açarken az kullanıldığında ise düşük radyokimyasal saflığa neden olmaktadır. Günümüzde geliştirilen Ga-68 kitlerin çoğu kullanılan jeneratör sistemine uygun şekilde valide edilmiştir. Ga-68 ile radyoişaretleme sırasında pH'ın 3-4 arasında olması istenmektedir. Dolayısı ile farklı jeneratörlerden farklı hacimlerde Ga-68 eluatı elde edildiğinden Ga-68 kitleri çoğunlukla ligand ve tampon çözeltisi olmak üzere 2 flakon içermektedir. Ticari olarak temin edilen kitlerde kullanılan ligand miktarına göre tekli hasta dozu veya çoklu hasta dozu hazırlanabilmektedir.

Ticari kitlere örnek olarak nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılan Ga-68 DOTA-TOC'un (SomaKit TOC®, Novartis) GalliaPharm® (Eckert & Ziegler, Bazel, İsviçre) ve GalliaAd® (IRE Elit) jeneratörlerinden hazırlanması verilebilir.

SomaKit TOC kiti iki adet flakon içermektedir. Flakon 1, 40 µg ligand, flakon 2 ise pH ayarı için tampon çözeltisi içermektedir. GalliaAd ve GalliaPharm jeneratörleri SomaKit TOC kitlerinden radyoişaretleme sırasında kullanılması için onaylıdır. Ga-68 DOTA-TOC, GalliaPharm jeneratöründen (maksimum; 1,110 MBq) 3 basamakta hazırlanmaktadır (Şekil 6). İlk basamakta jeneratörden

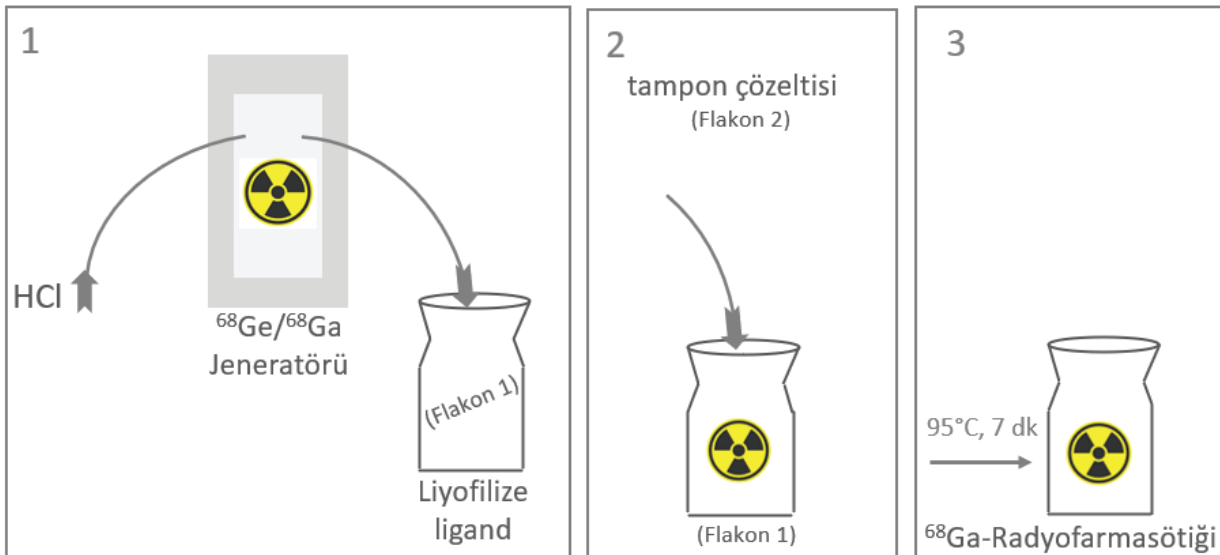
elde edilen Ga-68Cl_3 (5 mL, 0.1 N HCl) liyofilize halde ligand ve yardımcı maddelerin bulunduğu flakon 1 içerisine aktarılır. Devamında flakon 2 içerisinde bulunan 0,5 mL tampon çözeltisi flakon 1 içerisine aktarılır. Son işlemde ise son karışım 95°C 'de 7-10 dk. inkübasyona bırakılır. Bir diğer örnek olan NETSPOT kiti 2016 yılında FDA tarafından Ga-68 DOTA-TATE hazırlanmasında kullanılmak üzere onaylanmıştır. NETSPOT kiti de SomaKit TOC gibi 2 flakondan oluşmaktadır. Sadece GalliaPharm Ge-68/Ga-68 jeneratörü NETSPOT kitleri için onay almıştır ve hazırlanışı SomaKit TOC'a benzerdir. Fakat kullanılan jeneratör farklılığından dolayı kullanılacak tampon çözelti miktarı kullanılan jeneratöre göre ayarlanmaktadır.

Ga-68 DOTA-TOC/DOTA-TATE liyofilize kitlerden hazırlandığında Ga-68 jeneratör eluatının ve son ürünün saflaştırılmasına gerek yoktur. Hazırlama ve kalite kontrol işlemleri 20 dk. içerisinde tamamlanır (19). Aynı radyofarmasötikler tam otomatik sentez ünitesi ile hazırlandığında >30 dk. gerekmektedir.

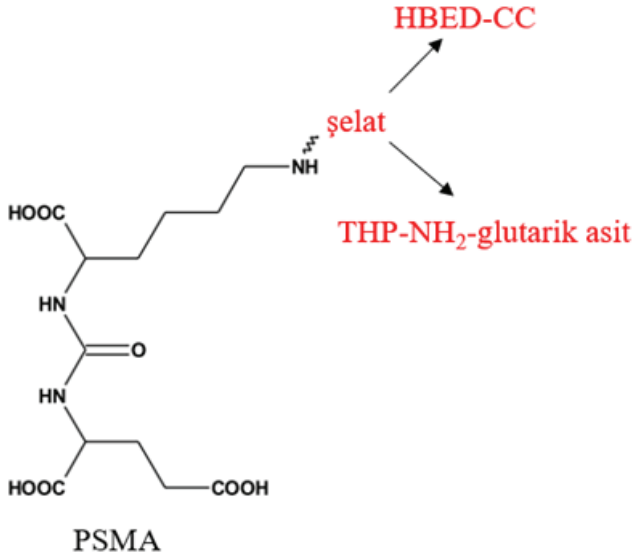
Prostat kanseri görüntülenmesinde GMP uyumlu ilk liyofilize kit TLX591-CDx (illumet) adı ile Telix firması tarafından piyasaya sürülmüştür. Eckert & Zeigler, IRE and ITG firmalarına ait jeneratörlere uygun 3 farklı konfigürasyonda 1 hasta dozluk hazırlanmak üzere geliştirilmiştir. Illumet kiti, Ga-68 eluatı, tampon çözeltisi ve ligand (PSMA-11) için olmak üzere 3 farklı flakondan oluşmaktadır ve tek bir işlemle hazırlanamamaktadır. PSMA-11 ligandı Ga-68 radyoışaretlemelerde sık kullanılan DOTA şelatı yerine HBED-CC şelatı içermektedir.

Son yıllarda Ga-68 PSMA-11 hazırlanması için GMP ile uyumlu tek flakonlu, tek bir işlem ile hazırlanabilen isoPROtrace-11 kiti (ISOTOPIA, Isotopia Molecular Imaging Ltd, İsrail) geliştirilmiştir. Kit Eckert & Ziegler jeneratörü ile kullanılmaktadır ve her bir vialden 3 hasta dozu çıkmaktadır. Ga-68 PSMA-11 ile prostat kanseri görüntülenmesindeki klinik başarı PSMA-11'de bulunan HBED-CC dışında başka şelatlar ile yapılan çalışmaları da devamında getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada tris (hydroxypyridinone), THP, şelatının (Şekil 7) oda ısısında, nötral pH'da yüksek radyokimyasal saflık ve verimde Ga-68 ile kompleks olduğu belirlenmiştir (25). Young ve ark. (26) ile PSMA'nın tek bir adımla Ga-68 ile işaretlenebilmesi için THP-PSMA'yı liyofilize kit formülasyonunu hazırlamıştır. Kit içeriğini sodyum bikarbonat, sodyum fosfat monobazik, sodyum fosfat dibazik heptahidrat ve THP-PSMA (40 μg) içermektedir. Ga-68 radyoışaretleme işlemi Eckert & Ziegler veya IRE Elit jeneratörleri ile yapılabilmektedir. THP-PSMA'nın Ga-68 ile 5 dk.'da oda ısısında (pH 6-7) decay-corrected radyokimyasal verimi >%95 olarak bulunmuştur. Geliştirilen kit ile Ge-68/Ga-68 jeneratör eluatı doğrudan (herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan) kite ilave edilerek ve son ürünün SEP-PAK gibi kartuş kullanılarak saflaştırılmasına gerek kalmadan hazırlanabilmektedir (Şekil 8), GMP uyumlu Ga-68 THP-PSMA'nın tek işlem ile ticari olarak Galliprost (ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Almanya) kitinden hazırlanmasını göstermektedir.



Şekil 6. GalliaPharm jeneratörü ve Somakit TOC kiti kullanılarak Ga-68 DOTA-TOC hazırlanması



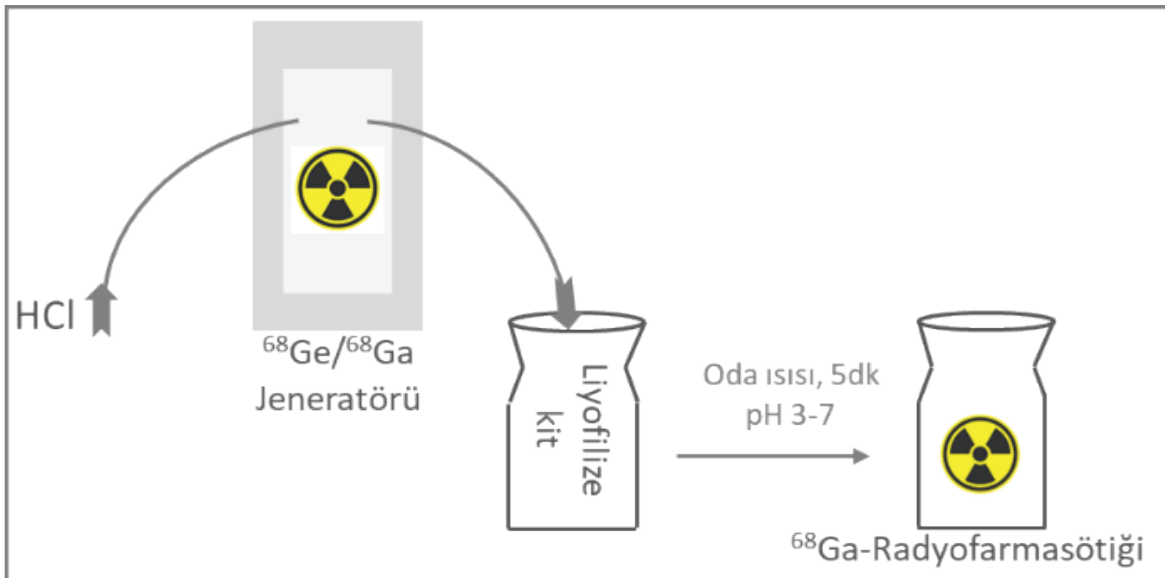
Şekil 7. PSMA ligandı ve liganda HBED-CC ile THP şelatların bağlanma yeri

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

Kit temelli Ga-68 radyofarmasötik hazırlama yöntemi diğer yöntemlere göre ucuzdur, işlem süresi kısa ve basittir, nihai ürün saflaştırmasına gerek yoktur, dolayısı ile nihai ürün etanol içermez ve nihai ürün diğer yöntemlere göre daha küçük hacimlerde elde

edilir. Belirtilen avantajlarının yanında dezavantajları radyasyona maruziyetin fazla olması, diğer yöntemlere göre yüksek miktarda ligand içermesi gerekliliği, eluat saflaştırma basamağı olmadığı için yüksek kalitede Ge-68/Ga-68 jeneratör kullanılması gerekliliği şeklinde özetlenebilir (3). Kleynhans ve ark. (27) bir çalışmada Ga-68 PSMA-11'yı kaset bazlı tam otomatik sentez ünitesinde hazırladıklarında 274 Euro'ya, in-house üretilen kitle hazırladıklarında ligand da dahil 10 Euro'ya elde ettiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Ga-68 RM2'i kaset sisteminde 282.1 Euro'ya, manuel kit formülasyonunda 65.7 Euro'ya hazırladıkları belirtilmiştir. Hatta kit formülasyonunda daha kısa sürede daha yüksek radyoışaretleme verimi elde ettikleri için en az 2 hastaya enjeksiyonluk doz çıktığı belirtilmiştir (28). Fakat yüksek hasta hacmine sahip büyük merkezlerde, radyasyon güvenliği ve GMP uyumluluk ile yeni keşfedilmiş ligandların kliniğe geçişini hızlı sağlaması açısından hala otomatik sentez üniteleri daha avantajlı olabilmektedir. Kit bazlı radyofarmasötikler yalnızca klinik etkinliği gösterilmiş ligandlar için geliştirildiğinden dolayı formülasyon geliştirme süreci ve ticarileşme süresi daha uzun olabilmektedir.

Sonuç olarak yapılan klinik çalışmalarda ve rutin uygulamalarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlama prosedürlerini kolaylaştırmak adına kurumların birçok konuda detaylı bilgiler vermeleri önemlidir. Bu bilgiler arasında Ga-68 radyofarmasötik hazırlanmada kullanılan



Şekil 8. Tek flakon GalliProst kiti (ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Germany) ve Ga-68 THP-PSMA hazırlanışı

yöntem (manuel, sentez ünitesi, kit), eğer ticari bir sentez ünitesi veya kit kullanılıyor ise markası, kullanılan Ga-68 eluatının hacmi, HCl asit molaritesi, kullanılan tampon çözeltisinin molaritesi, miktarı, adı, reaksiyon pH'ı, kullanılan peptit veya ligand miktarı, reaksiyon ısı, süresi, radyokimyasal verimi (decay corrected and non-decay corrected), toplam sentez süresi (siklotron veya jeneratörden Ga-68 elde ettikten sonra), görünen molar aktivite (apparent molar activity) sayılabilir (1).

Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Kalite Kontrolleri

Hastaya uygulanacak nihai radyofarmasötiğin hazırlanma yöntemi ne olursa olsun (manuel, otomatik veya kit bazlı) mutlaka ilgili mevzuat veya farmakope tarafından verilen tüm özgüllükleri karşılamalıdır. Avrupa Farmakopesi'nde Ga-68 ile alakalı olarak 3 adet özgül monograf bulunmaktadır. Bunlar: "Gallium-68 for radiolabelling", "Galliumedotretotide solution for injection" ve "Gallium (Ga-68) PSMA-11 injection" dur. Yaygın olarak Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 PSMA-11 olarak bilinen radyofarmasötikler için Avrupa Farmakopesi'nde bulunan özgüllükler Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

İntravenöz uygulanan Ga-68 radyofarmasötiklerinin partikül içermesi istenmez. Avrupa Farmakopesi'nde önerilen test yöntemi görsel incelemedir. Analiz sırasında gözlerin ve ellerin alacağı radyasyonu azaltmak adına test edilecek vialin ışık demetine doğru uzun maşalar

ile tutulması ve kurşun cam arkasından vialin yavaşça çalkalanarak görsel teste tabi tutulması önerilmektedir (29). Radyokimyasal tanınırlık (radiochemical identity) ve safsızlık testleri ile serbest/kolloidal Ga-68 miktarları radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ITLC kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Kolloidal Ga-68 ayrıca bitmiş ürünün Karbon-18 (C-18) kartuşları ile saflaştırılması sırasında kartuşta kalan aktivitenin hesaplanması yolu ile de tespit edilebilmektedir. Bir Ge-68/Ga-68 jeneratörün radyonüklidlik saflığı tedarikçi tarafından test edilmektedir. Jeneratör kullanımında olduğunda, belirli aralıklar ile herhangi bir Ge-68 atılımı olup olmadığını belirlemek için yüksek saflıkta germanyum dedektörü içeren gamma spektroskopisi ile firma tarafından düzenli olarak kontrol edilmesi önerilmektedir. Gama spektroskopisinde kalite kontrol yapmak için Ga-68 eluatının en az 48 saat bozunmasına izin verilmelidir. Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında radyolizi önlemek veya C-18 kartuşlarından son ürünü elde etmek adına etanol kullanılmaktadır. Son ürünün maksimum etanol içeriği %10 veya 2,5 g/doz olmalıdır. Etanol içeriği gaz kromatografisi (GC) kullanılarak kesin olarak tespit edilebilmektedir. Her laboratuvar GC'si olamayacağından sentez sonunda bitmiş ürün hacmine göre etanol miktarı teorik olarak hesaplanabilir veya başka bir laboratuvar tarafından GC ile analiz edilebilir. Bazı ligandlar yüksek miktarlarda kullanıldığında farmakolojik etkiye veya toksik etkiye yol açabilmektedir.

Tablo 2. Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 PSMA-11'in Avrupa Farmakopesi'ndeki spesifikasyonları

Test	Ga-68 DOTA-TOC	Ga-68 PSMA-11	Yöntem
Görünüş	Berrak, renksiz	Berrak, renksiz	Görsel
pH	4 ve 8 arası	4 ve 8 arası	pH kağıdı
Endotoksin	<175I.E./V (maks. doz/mL)	<175I.E./V (maks. doz/mL)	
Radyokimyasal tanınırlık ve radyokimyasal safsızlık	Genel saflığın >%91 olması Kolloidal Ga-68 <%3 Serbest Ga-68-Cl ₃ <%2	Genel saflığın >%91 olması Kolloidal Ga-68 < %3, Serbest Ga-68-Cl ₃ <%2	TLC
Radyonüklidlik tanınırlık	0,511 MeV, 1,077 MeV, Toplam pik 1,022 MeV, 62-74 dk	0,511 MeV, 1,077 MeV, Toplam pik 1,022 MeV, 61-75 dk	Gamma spektroskopisi ve yarı ömür
Radyonüklidlik saflık	Ge-68<%0,001	Ge-68<%0,001	Gamma spektrometri
Kalıntı çözücüler	Etanol maks. %10 (V/V) veya 2,5 g/doz	Etanol maks. %10 (V/V) veya 2,5 g/doz	Gaz kromatografisi
Kimyasal saflık	Edotreotide, Galliumedotreotide ve diğerleri <50 µg/V, HEPES <200 µg/V	PSMA-11, Gallium PSMA-11, ve diğerleri <30 µg/V HEPES <500 µg/V	HPLC 220 nm (DOTA-TOC), HPLC 280 nm (PSMA-11), TLC (HEPES)
Sterilite	Steril	Steril	Membran filtrasyonu

Ga-68: Galyum-68, pH: Potansiyel hidrojen, maks.: Maksimum, MeV: Elektronvolt, HEPES: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazineetansulfonik asit, TLC: Total akciğer kapasitesi

Dolayısı ile kimyasal saflık analizi böyle durumlarda mutlaka gerçekleştirilmelidir.

Ga-68 radyofarmasötığının raf ömrünü fiziksel ve kimyasal işlemlerden sonra kararlı kalabilmesi belirlemektedir. Bu durum için oksidasyon kadar radyolitik parçalanma da önemli faktörler arasındadır. Askorbik asit ve/veya etanol gibi stabilizatörler uygun bir raf ömrü sağlamak adına kullanılabilir. Son ürünün (serum fizyolojik veya %10 etanol + serum fizyolojik içerisinde) raf ömrü kararlılığı 4 saat boyunca belirli aralıklar ile oda ısısında bekletilerek HPLC analizleri ile tespit edilebilir. Ayrıca 4 °C'de stabilite testleri önerilmektedir. Test sırasında radyoliz tespit edilir ise son ürüne askorbik asit veya gentisik asit radyoliz şiddetini azaltmak adına eklenebilir (30).

Kaynaklar

- Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for 68Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2022;7:27.
- Velikyan I. 68Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules* 2015;20:12913-12943.
- Lepareur N. Cold Kit Labeling: The Future of 68Ga Radiopharmaceuticals? *Front Med* 2022;9:812050.
- Gleason GI. A positron cow. *Int J Appl Radiat Isot* 1960;8:90-94.
- Rösch F. Past, present and future of 68Ge/68Ga generators. *Appl Radiat Isot* 2013;76:24-30.
- Velikyan I. Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* 2014;4:47-80.
- Romero E, Martínez A, Oteo M, Ibañez M, Santos M, Morcillo MÁ. Development and long-term evaluation of a new 68Ge/68Ga generator based on nano-SnO₂ for PET imaging. *Sci Rep* 2020;10:12756.
- Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, et al. Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J Nucl Med* 2007;48:1741-1748.
- Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:478-485.
- Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. 68Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1097-1104.
- Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) 68Ge/68Ga generator, first of its kind - extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [68Ga]Ga-PSMA-11. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2020;5:5.
- Pandey MK, Byrne JF, Jiang H, Packard AB, DeGrado TR. Cyclotron production of (68)Ga via the (68)Zn(p,n)(68)Ga reaction in aqueous solution. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:303-310.
- Shetty D, Lee YS, Jeong JM. (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44:233-240.
- Parker D. Tumour targeting with radiolabelled macrocycle-antibody conjugates. *Chem Soc Rev* [Internet]. The Royal Society of Chemistry 1990;19:271-291. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/CS9901900271>
- Velikyan I. Positron emitting [68Ga]Ga-based imaging agents: chemistry and diversity. *Med Chem* 2011;7:345-379.
- Jeong JM, Seelam SR, Lee Y-S. Chelators for 68 Ga radiopharmaceuticals. *J Radiopharm Mol Probes* 2016;2:22-36.
- Satpati D. Recent Breakthrough in 68Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy. *Bioconjug Chem* 2021;32:430-447.
- De Decker M, Turner JH. Automated module radiolabeling of peptides and antibodies with gallium-68, lutetium-177 and iodine-131. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:72-76.
- Meisenheimer M, Saenko Y, Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging - A Lot to Consider. In: Naqvi SAR, Imrani MB, editors. *Med Isot*. Rijeka: IntechOpen; 2019.
- Kolenc Peitl P, Rangger C, Garnuszek P, et al. Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *J Labelled Comp Radiopharm* 2019;62:673-683.
- Decristoforo C, Neels O, Patt M. Emerging Radionuclides in a Regulatory Framework for Medicinal Products - How Do They Fit? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:678452.
- Decristoforo C. Gallium-68 -- a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator - automation and applications. *Curr Radiopharm* 2012;5:212-220.
- Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, et al. A fully automated synthesis for the preparation of 68Ga-labelled peptides. *Nucl Med Commun* 2007;28:870-875.
- Petrik M, Knetsch PA, Knopp R, et al. Radiolabelling of peptides for PET, SPECT and therapeutic applications using a fully automated disposable cassette system. *Nucl Med Commun* 2011;32:887-895.
- Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv* 2017;7:49586-49599.
- Young JD, Abbate V, Imberti C, et al. 68Ga-THP-PSMA: A PET Imaging Agent for Prostate Cancer Offering Rapid, Room-Temperature, 1-Step Kit-Based Radiolabeling. *J Nucl Med* 2017;58:1270-1277.
- Kleynhans J, Rubow S, le Roux J, Marjanovic-Painter B, Zeevaert JR, Ebenhan T. Production of [68 Ga]Ga-PSMA: Comparing a manual kit-based method with a module-based

- automated synthesis approach. *J Labelled Comp Radiopharm* 2020;63:553-563.
28. Chastel A, Vimont D, Claverol S, et al. 68Ga-Radiolabeling and Pharmacological Characterization of a Kit-Based Formulation of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor (GRP-R) Antagonist RM2 for Convenient Preparation of [68Ga]Ga-RM2. *Pharmaceutics* 2021;13:1160.
 29. International Atomic Energy Agency. Quality control in the production of radiopharmaceuticals. *laea Tecdoc* 2018;150.
 30. Pisaneschi F, Viola NT. Development and Validation of a PET/SPECT Radiopharmaceutical in Oncology. *Mol Imaging Biol* 2022;24:1-7.