



تولید دستی و کنترل کیفی رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ برای تصویربرداری اختصاصی سرطان پروستات با PET-CT: بهینه سازی و تجربه ۶۰ سری تولید

نازیلا قلی پور: دکتری، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، پژوهشکده سیستم بیولوژی مسمومیت‌ها و گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

مهدی اخلاقی: دکتری، مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) m-akhlaghi@sina.tums.ac.ir

بابک نیک خلق: پزشک، مرکز PET-CT خاتم، بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی خاتم الانبیا، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

سرطان پروستات،

PET-CT،

PSMA-11،

تولید دستی

زمینه و هدف: $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ ، به عنوان یک رادیوداروی جدید PET، اخیراً برای تصویربرداری تقریباً تمامی سرطان‌های پروستات استفاده می‌شود. به هر حال، تولید این رادیودارو به صورت اتوماتیک توصیه شده است. در این تحقیق، با توجه به ماهیت شیمیایی PSMA-11، تولید دستی، بهینه و ایمن این رادیودارو بررسی شده و یک روش استاندارد برای تولید با کیفیت تکرار پذیر با بکار گیری یک ژنراتور گالیوم-۶۸ ساخت ایران ارائه شده است.

روش کار: تاثیر وزن PSMA-11، دما، اسیدیته و مدت زمان نشاندارسازی بر خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو ارزیابی شد. تاثیرگذاری روش بهینه شده بر کیفیت رادیودارو در ۶۰ سری تولید، طبق دستورالعمل‌های دارونامه آمریکا بررسی شد. همچنین با پایش نرخ دوز پرسنل پرتوکار ایمن بودن روش تولید دستی واریسی شد.

یافته‌ها: افزایش دمای واکنش از دمای اتاق به 40°C خلوص رادیوشیمیایی مقدار 10 میکروگرم از PSMA-11 را به محدوده قابل پذیرش بالای ۹۰٪ رساند. وزن‌های ۲۵ و ۵۰ میکروگرم در دمای اتاق خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۰٪ داشتند. محدوده مناسب اسیدیته، $\text{pH}=5-6$ تعیین شد. مدت زمان واکنش ۱۰ دقیقه خلوص رادیوشیمیایی تکرارپذیر بالای ۹۰٪ را برای مقدار ۱۰ میکروگرم از PSMA-11 در ۶۰ سری تولید ارائه کرد. نرخ دوز بدن و دست به ترتیب ۱۵ و ۴٪/۲ مقدار دوز مجاز سالیانه بدن و دست یک پرسنل پرتوکار بود.

نتیجه گیری: نتایج نشان‌دهنده کیفیت بالای ژنراتور ژرمانیوم-۶۸/گالیوم-۶۸ است. مراکز PET-CT می‌توانند رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ را به دور از چالش‌های مربوط به مشکلات حمل و نقل به صورت دستی، ایمن، با کیفیت تکرار پذیر برای تصویربرداری از سرطان‌های پروستات در محل مرکز تولید کنند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

شیوه استناد به این مقاله:

Gholipour N, Akhlaghi M, Nikkholgh B. Manual production and quality control of $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ radiopharmaceutical for PET-CT imaging of prostate cancer: optimization and 60 production series experience. Razi J Med Sci. 2019;26(4):32-43.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 1.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) صورت گرفته است.

Manual production and quality control of ^{68}Ga -PSMA-11 radiopharmaceutical for PET-CT imaging of prostate cancer: optimization and 60 production series experience

Nazila Gholipour, PhD, Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute & Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mehdi Akhlaghi, PhD, Research Center for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) m-akhlaghi@sina.tums.ac.ir

Babak Nikkholgh, MD, Khatam PET/CT center, Specialty and Subspecialty hospital of Khatam ol-Anbia, Tehran, Iran

Abstract

Background: ^{68}Ga -PSMA-11, a novel PET radiopharmaceutical, is currently used for imaging of almost all prostate cancers. However, automatic radiolabeling procedures have been recommended. In this research, according to the chemical nature of the PSMA-11, manual, optimized and safe production of this radiopharmaceutical has been investigated and a standard method has been presented to achieve a repeatable quality with the use of an Iran made $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator.

Methods: The effect of the PSMA-11 weight, temperature, pH, and radiolabeling time on the radiochemical purity (RCP) was evaluated. The effectiveness of the optimized condition on the quality of radiopharmaceutical in 60 production series was studied according to US Pharmacopeia guidelines. Also, by monitoring the dose rate of the personnel, the safety of the manual production was checked.

Results: Increasing the temperature from room temperature (RT) to 40°C enhanced the RCP of 10 µg of PSMA-11 to acceptable ranges of > 90%. The weights of 25 and 50 µg had RCPs > 90% at RT. The appropriate pH range was determined to be 5-6. The 10 minutes' reaction time yielded a repeatable RCP > 90% for the 10 µg PSMA-11 in 60 production series. Body and hands dose rates were 15% and 2.4% of the recommended annual dose rate limit for body and hands, respectively.

Conclusion: The results indicate the high quality of the Iran made $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. PET-CT centers can in-site, manually, safely and with repeatable quality produce ^{68}Ga -PSMA-11 for prostate cancer imaging away from the challenge of transport problems.

Conflicts of interest: None

Funding: Baqiyatallah University of Medical Sciences

Keywords

prostate cancer,
PET-CT,
PSMA-11,
Manual production

Received: 11/12/2018

Accepted: 09/04/2019

Cite this article as:

Gholipour N, Akhlaghi M, Nikkholgh B. Manual production and quality control of ^{68}Ga -PSMA-11 radiopharmaceutical for PET-CT imaging of prostate cancer: optimization and 60 production series experience. Razi J Med Sci. 2019;26(4):32-43.

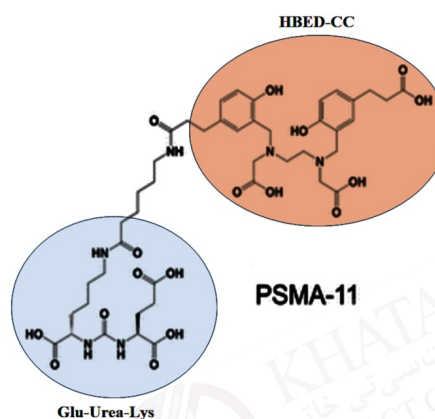
This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



پیتیدی ساختارهای گلوتامات-اوره-گلوتامات، گلوتامات-اوره-لیزین، گلوتامات-اوره-تیروزین و گلوتامات-اوره-سیستین دارند که از بین آنها پیتید با توالی گلوتامات-اوره-لیزین به علت حضور گروه عاملی آمین نوع اول در زنجیره جانبی و امکان بسط مولکول از این طریق اتصال مولکولهای دیگر به مهارکننده، بیشتر مورد توجه بوده است (۷، ۸). ریز مولکولهای نشاندار شده همانند کولین، سدیم استات نشاندار شده با ایزوتوپهای کربن-۱۱ و فلئور-۱۸ به علت نیاز به تجهیزات پیشرفته مانند سیکلوترون و دستگاههای اتوماتیک سنتزکننده رادیودارو به علت بالا بودن قیمت تمام شده رادیودارو مورد استقبال نبوده است. البته کارایی تشخیصی آنها نیز در مواردی که سطح PSA در خون بیماران کم بوده است، در مقایسه با PSMA نشاندار شده، کمتر بوده است (۵، ۹). از سوی دیگر، معرفی رادیوداروهای جدید بر پایه مهارکنندگی PSMA، با مطرح شدن ارجحیت قدرت تفکیک مکانی سیستم تصویربرداری PET (تصویربرداری با نشر پوزیترون) نسبت به قدرت تفکیک مکانی سیستم تصویربرداری SPECT (تصویر برداری با نشر تک فوتون) بوده است. قدرت تفکیک مکانی بالا از ملزومات مکان-یابی متازتازهای کوچک سرطان پروستات است. به همین دلیل، این رادیودارو و بیشتر بر پایه رادیوایزوتوپهای نشرکننده پوزیترون مانند گالیوم-۶۸ و مس-۶۴ ارائه شده است و رادیوایزوتوپهای نشر کننده تک فوتون، مانند تکنسیم-۹۹m با وجود گستردگی استفاده در پزشکی هسته‌ای، کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۱۰). گالیوم-۶۸، رادیوایزوتوبی با نیمه عمر ۶۷/۸۳ دقیقه است که از یک ژنراتور ژرمانیوم-۶۸/گالیوم-۶۸ بدست می‌آید. رادیوایزوتوپ مادر، با نیمه عمر ۲۷۰/۸ روز در دسترس بودن طولانی مدت گالیوم-۶۸ را برای مراکز پزشکی هسته‌ای فراهم می‌آورد. این مشخصه ژنراتور باعث محبوبیت فزاینده رادیوایزوتوپ گالیوم-۶۸ در مراکز پزشکی هسته‌ای شده و طراحی رادیوداروها براساس این رادیوایزوتوپ افزایش یافته است (۱۱، ۱۲). اولین پیتید ارائه شده برای مکان یابی سرطان پروستات با ساختار گلوتامات-اوره-لیزین و

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان مردان و دومین علت مرگ آنها در تمامی کشورها است (۱). تشخیص اولیه این سرطان، به روش سنتی با پایش مقدار آنتی‌ژن ویژه پروستات (PSA) در خون، و یا روشهای ناخوش‌آیند معاینه دستی از طریق رکتال و یا تصویربرداری سونوگرافی داخل رکتال انجام می‌شود (۲). در صورت اثبات سرطان، مراحل اولیه برای درمان سرطان، خارج کردن توده سرطانی با جراحی و درمان توده‌های احتمالی باقی مانده در محل به وسیله پرتوهای پرنانژی (رادیوتراپی) است (۳، ۴). به هر حال تشخیص زود هنگام این سرطان به روشهای سنتی و همچنین احتمال وجود متاستاز این نوع سرطان در بافت‌های دیگر و احتمال بالای عود دوباره سرطان چالش بزرگی در زمینه سلامت مردان ایجاد کرده است. تشخیص زود هنگام اولیه، پی بردن به عود سرطان پروستات و تعیین موقعیت متاستازهای احتمالی به روش تصویربرداری مولکولی اهمیت بالایی در درمان بالینی دارد (۵). تصویربرداری مولکولی بر پایه تعیین محل و کثرت حضور آنتی‌ژن غشایی ویژه پروستات (PSMA) در بدن می‌باشد. این آنتی‌ژن، یک پروتئین ۷۵۰ اسید آمینه‌ای است که در غشای سلول‌های پروستات و بعضی از اندامهای دیگر مانند کلیه، دوازدهه، ابتدای روده باریک و غدد بزاقی وجود دارد. کثرت حضور این پروتئین در سلول‌های سرطانی پروستات و متاستازها با منشاء سرطان پروستات و ۱۰۰-۱۰۰۰ برابر بیشتر از سلول‌های نرمال پروستات و بافتهای دیگر است (۶). تعیین محل این آنتی‌ژن به روش تصویربرداری با استفاده از ردیاب‌های رادیواکتیو از جنس آنتی‌بادیها، پپتیدها و ریزمولکولها انجام می‌شود. آنتی‌بادیهای نشاندار شده به واسطه سرعت پایین تجمع در بافت سرطانی و همچنین سرعت پایین حذف از خون تصاویر با کنتراست پایین و نامناسب را ایجاد می‌کنند. پپتیدها و مولکولهای کوچک عموماً با خاصیت مهار کنندگی PSMA، با تمایل بسیار بالا برای اتصال به آن، طراحی شده‌اند. این مهار کننده‌های

فرمولاسیون نهایی برای استفاده انسانی دارند (۱۵). یکی از شاخصه های مهم برای پذیرش کیفیت یک رادیودارو برای تزریق به انسان، خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از حد نصاب تعیین شده در دارونامه ها است. در مواردی که مراحل نشاندارسازی به صورت تک مرحله ای منجر به خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از حد نصاب نشود، خالص سازی قبل از فرمولاسیون نهایی اجتناب ناپذیر است. عوامل موثر بر خلوص رادیوشیمیایی شامل کیفیت و خلوص شیمیایی پپتید، مقدار پپتید، ماهیت شلاتور موجود در ساختار، دمای محلول نشاندارسازی و کیفیت رادیویزوتوپ هستند. در مراکز پزشکی هسته ای، بر اساس این عوامل تاثیرگذار، شرایط بهینه ای بدست می آید و بعد از پذیرش به عنوان دستورالعمل در تولید رادیودارو به صورت دستی و یا از طریق برنامه ریزی یک دستگاه اتوماتیک تولیدکننده رادیودارو بکار گرفته می شود. تولیدکننده های اتوماتیک، هر چند تکرارپذیری بالا دارند و دوز جذبی فرد پروتوکار را کاهش می دهند، گران قیمت هستند (۱۶، ۱۷). همین دلیل باعث شده است که بعضی از مراکز پزشکی هسته ای مجهز به دستگاه PET-CT محدود به استفاده از رادیوداروی روتین ۲-فلوئورو-۲-داکسی-D-گلوکوز (^{18}F FDG) که به صورت تجاری و با مقدار مناسب در کشور وجود دارد، شوند. تهیه تجاری رادیوداروی PSMA-11 نشاندار شده آماده تزریق نیز با توجه به نیمه عمر بسیار کوتاه و مقدار رادیواکتیویته قابل ارائه پایین، چالش های جدی دارد. بنابراین تولید رادیوداروی PSMA نشاندار شده در خود مراکز ضروری است. در این مقاله با توجه ماهیت شلاتور HBED-CC با ثابت تشکیل برابر با $39/57 = \log K_1(\text{Ga}^{3+})$ و نشاندار شدن بهینه در دمای پایینتر نسبت به شلاتور DOTA با ثابت تشکیل $26/05 = \log K_1(\text{Ga}^{3+})$ (۱۸)، امکان تهیه دستی، تا حد امکان سریع و با رعایت دوزگیری مناسب فرد پروتوکار بررسی و شرایط بهینه نشاندارسازی معرفی شده است. محصول تمام سری های تولید مورد مطالعه در این تحقیق با در نظر گرفتن شاخص های ضروری از لحاظ کیفی بررسی شده و در صورت مناسب بودن به بیماران برای ارزیابی سرطان پروستات و متاستازهای آن استفاده شده است.



شکل ۱- ساختار شیمیایی PSMA-11

نام تجاری PSMA-11 و با نام اختصار شیمیایی Glu-urea-Lys (Ahx)-HBED-CC (شکل ۱) بوده است (۱۳).

در این مولکول شیمیایی قسمت Glu-urea-Lys نقش لیگاند مولکولی برای اتصال به PSMA، قسمت N^1, N^2 -بیس (۲-هیدروکسی-۵-(اتیلن- β -کربوکسی) بنزیل) اتیلن دی آمین- N^1, N^2 دی استیک اسید (HBED-CC) نقش شلاتور رادیویزوتوپ کاتیونی گالیوم-۶۸ و قسمت ۶-آمینو هگزانونیک اسید (Ahx) نقش فاصله دهنده فضایی بین لیگاند مولکولی و شلاتور برای پرهیز از ایجاد ممانعت فضایی برای لیگاند مولکولی در هنگام اتصال به آنتی ژن را برعهده دارد. پپتیدهای دیگری بر رویکرد تغییر در ساختار شلاتور و همچنین فاصله دهنده طراحی و به صورت تجاری ارائه شده اند. این مولکولها با نام تجاری PSMA-617 و PSMA-I & T وجود دارند. شلاتور بکار گرفته شده در این پپتیدها یک مولکول ماکروسیکلیک با نام ۱، ۴، ۷، ۱۰-تترا آزا سیکلودودکان-۱، ۴، ۷، ۱۰-تترا استیک اسید و با نام اختصاری DOTA به عنوان شلاتور کاتیون به کار گرفته شده است. این شلاتور در دمای بالاتر از 60°C ، علاوه بر کاتیون گالیوم-۶۸ توانایی شلات کردن کاتیون های لوتسیم-۱۷۷ و ایتريم-۹۰ (رادیویزوتوپهای نشر دهنده پروتو- β درمانگر سرطان) را دارد (۶). به همین مولکولهای PSMA-617 و PSMA-I & T اصطلاحاً ترانسوستیک (theranostic) نامیده می شوند (۱۴). البته این رادیوداروها به علت راندمان نشاندارسازی پایینتر از حد نصاب مورد قبول گاهاً نیاز به خالص سازی قبل از

روش کار

ژنراتور ژرمانیوم-۶۸/گالیوم-۶۸ از شرکت پارس ایزوتوپ ایران خریداری شد. PSMA-11 (با خلوص شیمیایی بالاتر از ۹۵٪) از شرکت ABX آلمان تهیه شد. آب آلتراپیور، محلول اسید کلریدریک ۳۰٪ سوپراپیور، سدیم استات سوپراپیور، سدیم استات آمونیوم استات با گرید سنتزی و متانول از شرکت مرک تهیه شدند. دستگاه اسکنر TLC مدل BSCAN ساخت بلژیک استفاده شد.

کنترل کیفی رومزه ژنراتور (نشت ژرمانیوم-۶۸ و خلوص رادیوشیمیایی گالیوم-۶۸): ژنراتور استفاده شده در این تحقیق از نوع ژرمانیوم-۶۸ بارگذاری شده بر بستری جامد از جنس TiO_2 بوده است. ژنراتور هر روز حتی در مواقعی که رادیودارویی برای استفاده پزشکی تهیه نمی‌شود، با استفاده از ۵ ml از اسید کلریدریک سوپراپیور ۰/۶ نرمال شستشو داده شد. کیفیت گالیوم-۶۸ دوشیده شده به روش کروماتوگرافی لایه نازک بر بستر سیلیکاژلی و فاز متحرک بافر سیترات ۰/۱ مولار (pH=۵) سنجیده شد. در این شرایط، گالیوم-۶۸ با فرم فعال کاتیون Ga^{+3} به همراه حلال حرکت کرده در R_f های ۱-۰/۷ ظاهر میشود. در حالیکه هر گونه فرم کلوئیدی از گالیوم-۶۸ مانند $Ga(OH)_3$ در محل نمونه گذاری باقی می‌ماند (12). برای بررسی نشت احتمالی ژرمانیوم-۶۸ (BTGe) از ژنراتور، رادیواکتیویته مقدار مشخصی از نمونه‌ای از محلول حاصل از شستشو بعد از شستشو (A_0) و بعد از ۴۸ ساعت (A_{48}) از شستشو، یک بار در هر هفته اندازه گیری شد. رادیواکتیویته اندازه‌گیری شده در زمان ۴۸ می‌تواند معادل ژرمانیوم-۶۸ نشت کرده در نظر گرفته شود و با فرمول $(A_{48}/A_0) \times 100 = BTGe\%$ محاسبه و در کل طول عمر ژنراتور پایش شد (19,20).

آماده سازی کیت، نشاندارسازی و تعیین خلوص رادیوشیمیایی: یک میلی‌گرم از مولکول PSMA-11 با خلوص بالاتر از ۹۵٪ در ۱۰ ml آب آلتراپیور حل شد و در حجم‌های معادل ۵۰، ۲۵ و ۱۰ میکروگرم در ویالهای ۱۰ میلی‌لیتری در شرایط استریل تقسیم‌بندی و در حالت منجمد خشک گردید. مقدارهای کمتر از ۱۰ میکروگرم به علت احتمال خطای بالای دستگاههای

تقسیم کننده و عدم تضمین تکرارپذیری در مقدار در زمان کیت سازی مقدر نشد. درب ویالها در شرایط خلا بسته شده و تا قبل از استفاده در فریزر نگهداری شدند. محلول سدیم استات ۱ مولار از حل کردن سدیم استات (سوپراپیور) در آب (آلتراپیور)، و در ادامه با اتوکلاو و فیلتر کردن با فیلترهای ۰/۲۲ میکرون تهیه شد. ویال حاوی PSMA-11 از فریزر خارج شد و به داخل یک هود لامینار منتقل شد، تا به دمای محیط برسد. مقدار ml ۲/۳-۵/۵ از محلول سدیم استات به ویال افزوده شد و در ادامه، ۲/۵ میلی‌لیتر از محلول حاوی گالیوم-۶۸ به آن اضافه شد. براساس پروفایل استاندارد شویش ژنراتور، بیشترین مقدار گالیوم-۶۸ در فرکشن‌های دوم الی سه و نیم میلی‌لیتر از توالی شستشو بدست می‌آید. بلافاصله با استفاده از یک سرنگ یک میلی‌لیتری استریل، مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول به داخل یک تیوب منتقل شده و با استفاده از یک میکروپیپت نمونه‌هایی برای بر روی کاغذ pH برای مشخص شدن اسیدیته چکانده شد. اسیدیته محلول می‌بایست بین حداقل pH=۳/۵ و حداکثر pH=۶ باشد. در صورت پایین بودن اسیدیته، مقداری از محلول سدیم استات برای تنظیم کردن به محلول افزوده می‌شود. خلوص رادیوشیمیایی محصول به روش کروماتوگرافی لایه نازک بر بستر سیلیکاژلی و در دو نوع فاز متحرک، محلول سدیم سیترات ۰/۱ مولار (pH=۵) به عنوان حلال TLC شماره ۱ و مخلوط ۱:۱ از متانول: آمونیوم استات (۱ مولار) به عنوان حلال TLC شماره ۲ بررسی شد.

بهینه سازی مقدار PSMA-11، دما و اسیدیته محیط و مدت زمان نشاندارسازی: به منظور یافتن حداقل مقدار بهینه از PSMA-11 لازم با خلوص رادیوشیمیایی مورد قبول، مقدارهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم (n=۳) در دمای اتاق و pH=۵ با گالیوم-۶۸ (۳۰ mCi) نشاندار و خلوص رادیوشیمیایی آنها ارزیابی شد. در آزمایش دیگر برای بررسی تاثیر دما بر خلوص رادیوشیمیایی محصول، نشاندارسازی در دماهای ۲۵، ۴۰، ۶۰ و ۹۰ درجه سانتیگراد (n=۳) برای ۱۰ و ۲۰ میکروگرم از PSMA تکرار شد. در مرحله دیگر نشاندارسازی مقدار ۱۰ و ۲۰ میکروگرم از PSMA در اسیدیته‌های pH=۲-۷ (n=۳) انجام گرفت. در نهایت

خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو می‌بایست بالاتر از ۹۰٪ باشد که به روش کرماتوگرافی با دو روش ذکر شده ارزیابی شد. اسیدیته محلول رادیودارو با نمونه برداری از ویال در شرایط آسپتیک و تست آن با کاغذ pH مشخص گردید. محدوده قابل قبول برای اسیدیته رادیوداروهای تزریقی بین ۴-۸ pH است. تست اندوتوکسین با استفاده از دستگاه آنالیزگر LAL اتوماتیک PTS100 به انجام رسید. محدوده قابل برای تست اندوتوکسین کمتر از ۱۷۵ واحد در هر دوز تزریقی به بیمار است (۲۳).

پایش میزان دوز دریافتی پرسنل: یکی از شاخص‌های ایمن بودن کار با مواد رادیواکتیو میزان مجاز پرتوگیری پرسنل در زمان انجام کار بر اساس اصل ALARA (حد اقل دست یافتنی) می‌باشد. در این تحقیق فرد پرتوکار به دو دستگاه دزیمتر فردی -Dose DIGI3000C ساخت ایران، متصل به کمر و مچ دست مجهز گردید و میزان دوز گیری بررسی شد.

تصویربرداری PET-CT: مقدار ۴-۵ میلی‌کوری از رادیودارو به صورت وریدی به بیمار (با رعایت کلیه پروتکل‌های مصوب بیمارستان برای پذیرش بیمار و انجام تصویربرداری) تزریق شد. بعد از ۶۰ دقیقه از زمان تزریق، تصاویر PET-CT با استفاده از دستگاه Biograph mCT ساخت زیمنس بدست آمد.

یافته‌ها

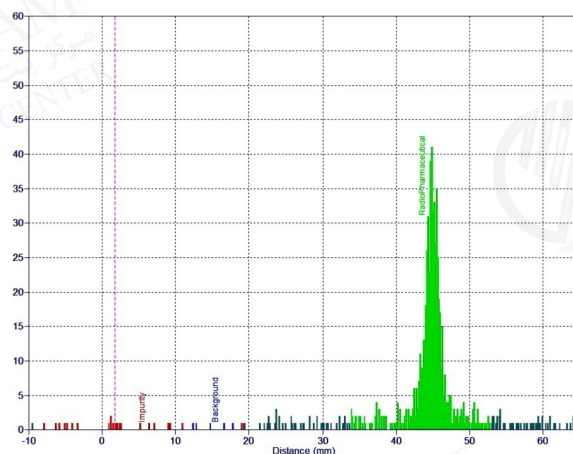
نگهداری و کنترل کیفی روزمره ژنراتور: ژنراتور بکار رفته در این مطالعه بر اساس ماده جاذب TiO_2

خلوص رادیوشیمیایی محصول نشاندار شده مقدارهای ۱۰ و ۲۰ میکروگرم از PSMA-11 در مدت زمانهای ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه در شرایط بهینه سنجیده شد.

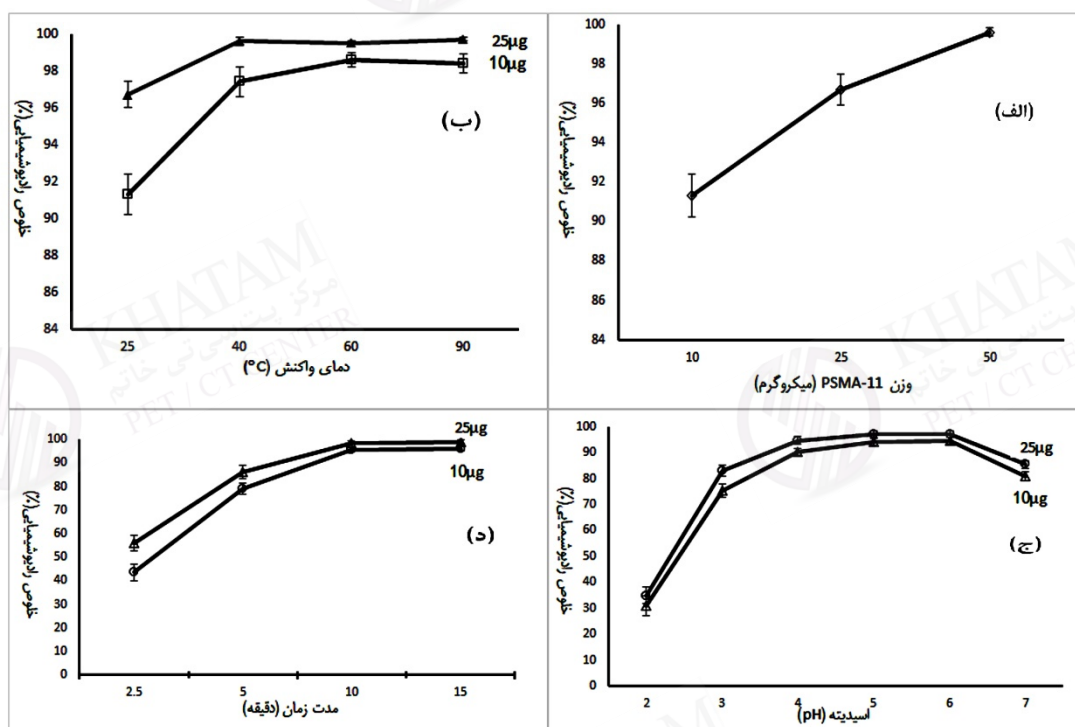
کنترل کیفی رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$: هر چند هنوز شاخصه‌های مصوبی برای رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ در دارونامه معتبر ارائه نشده است، اما بررسی شاخصه‌های ظاهری، خلوص رادیونوکلئیدی، خلوص رادیوشیمیایی، اسیدیته و تست اندوتوکسین برای تمامی رادیوداروها ضروری است. کنترل کیفی و پذیرش کیفیت رادیوداروی تولید شده طبق دارونامه آمریکا، ردیف <۸۲۳> "فرمولاسیون رادیوداروها برای تصویربرداری PET-CT" انجام گرفت (۲۱). مشخصات ظاهری دارو با مشاهده چشمی آن از پشت یک شیشه سربی بررسی شد. رادیودارو می‌بایست بدون رنگ و عاری از هر ماده جامد معلق قابل مشاهده باشد. خلوص رادیونوکلئیدی با اندازه‌گیری نیمه عمر بررسی شد. میزان رادیواکتیویته مقدار مشخصی از رادیودارو در زمان صفر و ۱۰ دقیقه با استفاده از یک کالیبراتور رادیواکتیویته اندازه‌گیری و نیمه عمر آن با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد. نیمه عمر رادیوداروی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ می‌بایست بین ۶۴-۷۲ دقیقه باشد. A_0 (رادیواکتیویته نمونه در زمان صفر)، A_t (رادیواکتیویته نمونه در زمان $t=10$)، t و $T_{1/2}$ بر حسب دقیقه هستند.

(فرمول ۱)

$$T_{1/2} = 0.693t / 2.03 \times [\text{Log } A_0 - \text{Log } A_{10}]$$



شکل ۲- رادیوکروماتوگرام محلول گالیوم-۶۸ دوشیده شده از ژنراتور در فاز متحرک بافر سیترات



شکل ۳- وابستگی خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو (الف) به مقدار وزن PSMA-11 در دمای محیط و pH=5، (ب) به دمای محیط واکنش در pH=5، (ج) به pH محیط واکنش در دمای 40°C و (د) به مدت زمان واکنش در دمای 40°C و pH=5

می‌دهد. رادیوکروماتوگرام رادیودارو در فاز متحرک مخلوط ۱:۱ از متانول: آمونیوم‌استات (۱ مولار) در شکل ۴- (ب) نمایان است. مقدار متوسط خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو (۶۰ سری تولید) با استفاده از حلال سدیم سیترات برابر با $97/1 \pm 2/1$ ٪ و با استفاده از حلال متانول: آمونیوم‌استات برابر با $95/6 \pm 2/7$ ٪ بدست آمد.

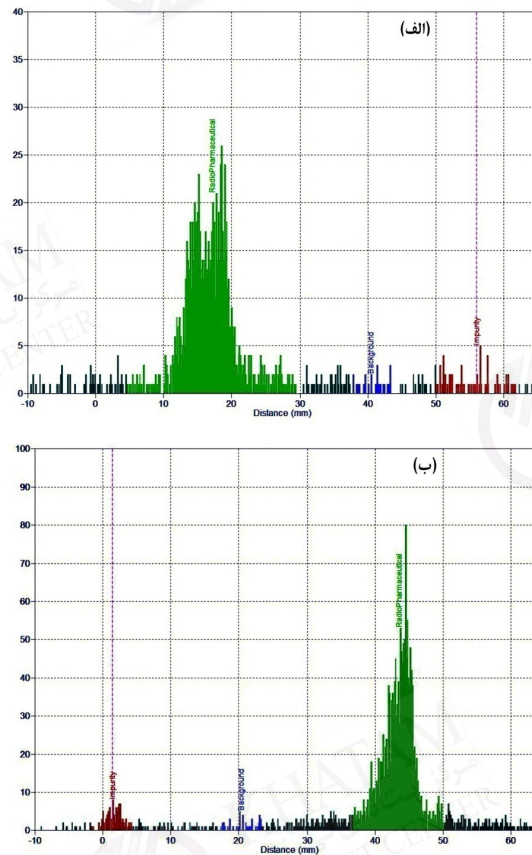
دوز دریافتی پرسنل پرتوکار: مقدار متوسط دوز جذبی فرد پرتوکار، بر اساس داده‌های بدست آمده از دزیومتر متصل به کمر فرد پرتوکار، برابر با ۹/۵ میکروسیورت و دوز جذبی دست، بر اساس دزیومتر متصل به مچ فرد پرتوکار، به طور متوسط ۶۷/۷ میکروسیورت در هر سری تولید بود.

تصویربرداری PET-CT: شکل ۵- (الف)، تصویر PET-CT یک بیمار با توزیع نرمال و شکل ۵- (ب) تصویر PET-CT یک بیمار با سرطان پروستات و متاستاز در استخوان مهره پشت و روده را نشان می‌دهد.

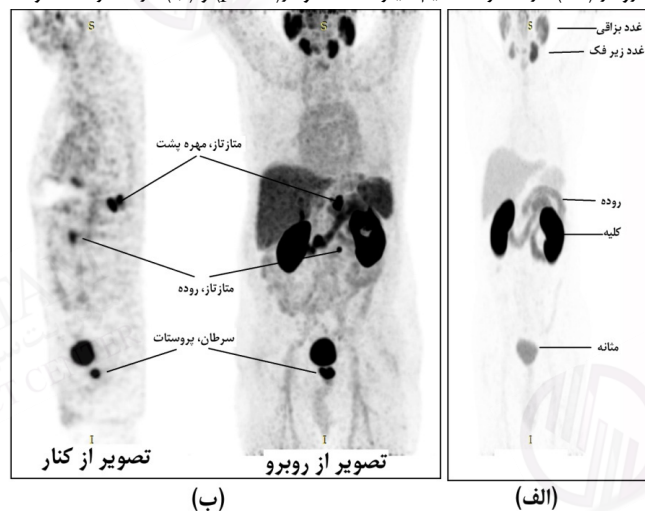
بوده است. بررسی کیفیت محلول شستشو برای اطمینان از فعال بودن گالیوم-۶۸ (به صورت کاتیون) برای شرکت در فرآیند تشکیل کمپلکس انجام شده است (شکل ۲). نتایج مربوط به ۶۰ بار تولید مقدار نشت ژرمانیوم-۶۸ در محدوده ۰/۰۰۴ - ۰/۰۰۲٪ را نشان داد.

تأثیر مقدار PSMA-11، دما، اسیدیته محیط و مدت زمان واکنش بر خلوص شیمیایی رادیودارو: شکل ۳- (الف) تأثیر مقدار وزن PSMA-11 در بهره نشاندارسازی را نشان می‌دهد. وابستگی خلوص شیمیایی به دمای محلول نشاندارسازی در شکل ۳- (ب) نمایان است. شکل ۳- (ج) تأثیر تغییر اسیدیته محلول نشاندارسازی بر خلوص رادیوشیمیایی محصول را در دمای واکنش 40°C و ۱۰ دقیقه مدت زمان واکنش و شکل ۳- (د) تأثیر مدت زمان واکنش بر خلوص رادیوشیمیایی محصول را نشان می‌دهند.

کنترل کیفی رادیوداروی ⁶⁸Ga-PSMA-11: شکل ۴- (الف) رادیوکروماتوگرام مربوط به رادیودارو را در فاز متحرک سدیم سیترات ۰/۱ مولار (pH=5) نشان



شکل ۴- رادیوکروماتوگرام رادیودارو در (الف) فاز متحرک سدیم سیترات 0.1 مولار ($\text{pH}=5$) و (ب) فاز متحرک مخلوط $1:1$ از متانول: آمونیوم استات (1 مولار)



شکل ۵- تصویر PET-CT (الف) یک بیمار با توزیع نرمال و (ب) یک بیمار با سرطان پروستات و متاستاز در مهره پشت و روده

بحث و نتیجه گیری

اولیه، عود و یا متاستازهای سرطان پروستات اثبات شده است (۶، ۲۲، ۲۴). جدول ۱ مشخصات فیزیکی گالیوم-۶۸ و ژرمانیوم-۶۸ را ارائه می کند. نیمه عمر طولانی ژرمانیوم-۶۸ و نیمه عمر کوتاه گالیوم-۶۸ زوج فوق

ارجح بودن عملکرد PSMA نشاندار شده با رادیویزوتوپ گالیوم-۶۸ بر عملکرد کولین نشاندار شده با رادیویزوتوپ کربن-۱۱ و یا فلئور-۱۸ در تشخیص

جدول ۱- مشخصات فیزیکی گالیوم-۶۸ و ژرمانیوم-۶۸

رادیونوکلئید	نیمه عمر	انرژی اشعه گاما KeV و فروانی	انرژی ذرات باردار، نوع ذره و فروانی
گالیوم-۶۸	۶۷/۶۲۹ دقیقه	۱۰۷۷/۳۵، (۰/۰۸۴)۸۰۵/۷۵، (۰/۰۸۳)۱۲۶۰/۹۷، (۳)۱۰۷۷/۳۵، (۰/۱۳۸)۱۸۸۳/۰۹	β^+ ، γ ، EC ، EC ، EC ، EC
ژرمانیوم-۶۸	۲۷۰/۸ روز	بدون گاما	EC ، EC

EC: گیراندازی الکترون

زمانهای کوتاه و دماهای پایین فراهم آورده است. به هر حال، عملکرد این مولکول وابسته به کیفیت محلول گالیوم-۶۸ بدست آمده از ژنراتور است. برای رسیدن به یک دستورالعمل استاندارد برای تهیه رادیودارو با کیفیت تکرارپذیر، بهینه‌سازی عوامل تاثیرگذار برای هر ژنراتور ضروری است. مشخص است مقدار $10 \mu\text{g}$ میکروگرم از PSMA-11 خلوص‌های رادیوشیمیایی در محدوده مرز را در دمای اتاق ارائه می‌دهد (شکل ۳- الف)). برای بررسی اینکه، آیا مقدار $10 \mu\text{g}$ از PSMA-11 با تاثیرپذیری از عوامل دیگر مانند دما و اسیدیته می‌تواند خلوص رادیوشیمیایی تکرار پذیر و در محدوده مورد قبول را حاصل نماید، نشاندارسازی مقدار $10 \mu\text{g}$ و $25 \mu\text{g}$ میکروگرم از PSMA-11 در دماهای بالاتر، اسیدیته‌های مختلف و مدت زمانهای مختلف انجام شد. افزایش دما از 25 به 40 درجه سانتیگراد با تاثیر مثبت باعث شده است که خلوص رادیوشیمیایی رادیوداروی تهیه شده از مقدار $10 \mu\text{g}$ از PSMA-11 در 3 آزمایش در محدوده قابل قبول و قابل اطمینان برابر با $97.0 \pm 4.8\%$ تکرار شود. افزایش بیشتر دمای واکنش تغییر قابل توجهی را در خلوص رادیوشیمیایی ایجاد نکرده است (شکل ۳- ب)). به هر حال برای اجتناب از تاثیر مخرب احتمالی دمای بالا بر پایداری محصول، 40°C به عنوان دمای بهینه انتخاب شده است. از شکل ۳- ج) مشخص است که با افزایش pH از 3 تا 6 ، خلوص رادیوشیمیایی افزایش یافته و بعد از آن در $\text{pH}=7$ کاهش یافته است. محدوده مناسب برای نشاندارسازی محدوده $\text{pH}=5-6$ است. علت کاهش خلوص رادیوشیمیایی در $\text{pH}=7$ می‌تواند به علت تبدیل قسمتی از گالیوم-۶۸ به کلونید $\text{Ga}(\text{OH})_3$ و عدم اتصال آن به PSMA-11 باشد. کاتیون Ga^{+3} در محیط آبی با افزایش pH تمایل به تبدیل شدن به هیدروکسید گالیوم را دارد. تصویر ۳- د) بیانگر این است که مقدار $10 \mu\text{g}$ از PSMA-11 در 10 دقیقه زمان واکنش و دمای 40°C به طور تکرار پذیر خلوص

العاده‌ای را برای مرکز PET-CT مهیا کرده است. گالیوم-۶۸ می‌تواند ۲-۳ بار در روز از ژنراتور استحصال شده و با برای نشاندارسازی ردیاب‌های بیولوژیک بکار گرفته شود. ژنراتور ژرمانیوم-۶۸/گالیوم-۶۸ بر پایه جذب حداکثری رادیویزوتوپ ژرمانیوم-۶۸ بارگذاری شده و جذب حداقلی رادیویزوتوپ گالیوم-۶۸ تولید شده از واپاشی ژرمانیوم-۶۸ بر روی یک بستر جامد مانند TiO_2 ، SnO_2 و در ژنراتورهای نسل جدید بر روی بستر جامد با پوششهای آلی مانند نانوذره اکسید سریم با پوشش پلی‌آکریلونیتریل و سیلیس با پوشش گالیک اسید برای رسیدن به کیفیت بسیار بالای محلول گالیوم-۶۸ طراحی می‌شود (۲۵). براساس دستورالعمل سازنده ژنراتور بکار رفته در این تحقیق، شرکت پارس ایزوتوپ ایران، شستشوی روزانه ژنراتور ضروری است. دلیل این است که محصول واپاشی گالیوم-۶۸ با گذشت زمان در ستون داخل ژنراتور انباشته شده و بعد از شسته شدن، به هنگام نشاندارسازی با گالیوم-۶۸ رقابت کرده و باعث پایین آمدن خلوص رادیوشیمیایی و پایین آمدن کیفیت تصاویر PET-CT می‌شود (۲۶). یکی از شاخصه‌های کیفیت ژنراتور گالیوم-۶۸/گالیوم-۶۸، نشت حداقلی ژرمانیوم-۶۸ از ژنراتور به هنگام شستشوی گالیوم-۶۸ است. مقدار قابل قبول برای نشت ژرمانیوم-۶۸ کمتر از 0.05% مقدار گالیوم-۶۸ دوشیده شده است. بالا بودن این مقدار باعث رقابت ژرمانیوم-۶۸ با گالیوم-۶۸ شده و منجر به کاهش خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو می‌شود. پایین بودن مقدار نشت ژرمانیوم ژنراتور ($0.02-0.04\%$)، بیانگر کیفیت مناسب و قابل قبول ژنراتور ساخت ایران است. مولکول HBED-CC، یک شلاتور غیرحلقوی است که به صورت متصل شده به آنتی بادی‌ها و پپتیدها، برای شلات کردن رادیویزوتوپهای کاتیونی بکار رفته است. پایداری سینتیکی کمپلکس این شلاتور با کاتیون Ga^{+3} و ثابت تشکیل بسیار بالایی آن ($\log K_1(\text{Ga}^{3+}) = 39/57$) امکان تهیه کمپلکس رادیواکتیو را در

پیروگالول (Pyrogallol) که کیفیت بسیار بالایی از محلول گالیوم-۶۸ در مقایسه با ژنراتورها با پایه بستر جامد TiO_2 و SnO_2 ارائه می کند و همچنین با استفاده از یک دستگاه سنتزکننده اتوماتیک مقدار $1/6$ میکروگرم از ماده-11 PSMA در بافر HEPES با اسیدیته $\text{pH}=4.5$ و در دمای 80°C و مدت زمان ۱۰ دقیقه نشاندار کرده و در ادامه برای حذف مقدار اضافی HEPES از یک ستون C-18 برای خالص سازی استفاده کرده است. مشخص است که استفاده از ژنراتور طراحی شده بر پایه جاذب آلی و کیفیت بسیار بالای محلول گالیوم-۶۸ بدست آمده از ژنراتور باعث کاهش مقدار لازم از PSMA-11 برای نشاندارسازی شده است. بر اساس نتایج آزمایشهای بهینه سازی، یک روش استاندارد برای نشاندارسازی $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ تدوین شد و مبنای تهیه مکرر این رادیودارو در آزمایشگاه قرار گرفت. به طور خلاصه، ویال حاوی $10\ \mu\text{g}$ از PSMA-11 (آماده شده در شرایط استریل) از فریزر خارج شده و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گیرد. سپس، مقدار $2/7$ میلی لیتر از محلول سدیم استات ۱ مولار استریل به کیت افزوده شد و ویال به داخل هیتر تنظیم شده در دمای 40°C (محافظت شده با ۵ سانتی متر سرب) منتقل شود. بعد از ۵ دقیقه، ابتدا ژنراتور با $0/8$ محلول اسید کلریدریک ($0/6$ مولار) شستشو و محلول خروجی دور ریخته شود. بلافاصله، ژنراتور با $2/5$ میلی لیتر از محلول اسید کلریدریک شستشو و به ویال حاوی PSMA-11 افزوده شود. با استفاده از یک سرنگ استریل، مقدار $100\ \mu\text{l}$ از محلول برداشته شده و اسیدیته آن، که می بایست بین $5-6\ \text{pH}$ باشد، مشخص شود. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه، نمونه ای دیگر از ویال برداشته و بروی ورقه های TLC نمونه گذاری شود. بعد از بالا آمدن حلال تا ارتفاع $6\ \text{cm}$ ، ورقه ها با هوای گرم خشک شده و با یک دستگاه اسکن کننده TLC بررسی شوند. در صورتیکه خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از 90% باشد، کل محتوی ویال به داخل یک سرنگ ۵ میلی لیتری (در داخل یک شیلد سرنگ تنگستنی) منتقل شده و از یک فیلتر $0/22$ میکرونی عبور داده شده و در یک ویال خلا استریل جمع آوری شود. به منظور تنظیم قدرت یونی محلول، و همچنین شستشوی رادیوداروی باقی مانده در روی فیلتر، ۵ میلی لیتر از

رادیوشیمیایی مورد قبول برابر با $0/9 \pm 95/9$ ارائه می دهد. افزایش مدت زمان واکنش هر چند باعث افزایش خلوص رادیوشیمیایی می شود، اما منجر به واپاشی بیشتر گالیوم-۶۸ و کمتر شدن میزان رادیواکتیویته نیز می شود. بنابراین ۱۰ دقیقه، مدت زمان مناسبی برای نشاندارسازی مقرون به صرفه مقدار کم از PSMA-11 است. تعداد گزارشهای محدودی در زمینه بهینه سازی نشاندار سازی PSMA-11 وجود دارد که در آنها از ژنراتورهای گالیوم-۶۸ بر پایه بسترهای جامد مختلف استفاده شده است. Ebenhan و همکارانش (۱۷) در گزارشی از ژنراتور گالیوم-۶۸ بر پایه بستر جامد SnO_2 استفاده کرده و مقدار خلوص رادیوشیمیایی حدود 95% را برای مقدار $5\ \mu\text{g}$ از PSMA-11- DKFZ در بافر سدیم استات و اسیدیته $\text{pH}=4.5$ ، دمای اتاق و زمان نشاندارسازی ۱۵ دقیقه گزارش کرده اند. هر چند مقایسه دقیق به علت تفاوت در کارخانه سازنده ژنراتور و همچنین ماده موثره PSMA-11 امکان پذیر نمی باشد اما شباهت های زیادی در نتایج این تحقیق و گزارش مربوط به Ebenhan و همکارانش وجود دارد. در تحقیق حاضر اثر مثبت تغییر اندک دما بر بهبود بهره نشاندارسازی مشهود است. Szydlo و همکارانش (۲۲) در گزارشی از ژنراتور گالیوم-۶۸ بر پایه بستر جامد TiO_2 کمپانی Eckert-Ziegler و یک دستگاه سنتزکننده اتوماتیک استفاده کرده و PSMA-11 را در بافر HEPES در دمای 80°C و مدت زمان ۱۰ دقیقه نشاندار کرده و در ادامه برای حذف بافر اضافه شده که تزریق مقدار بالای $20\ \mu\text{g/ml}$ با استفاده از یک ستون C-18 خالص سازی محصول انجام گرفته است. تحقیق حاضر به علت استفاده از بافر استات برای نشاندارسازی و بدون نیاز به مرحله خالص سازی بر روش ذیولو و همکارانش ارجحیت دارد. Satpati و همکارانش (۲۷) در گزارشی از ژنراتور گالیوم-۶۸ بر پایه بستر جامد SnO_2 کمپانی ITG آلمان استفاده کرده و مقدار ثابت ۲۰ میکروگرم از PSMA-11 را در بافر سدیم استات و اسیدیته $\text{pH}=4/5$ در دمای 85°C و مدت زمان ۱۰ دقیقه نشاندار کرده اند. در این گزارشی مطالعه ای بر بهینه سازی مقدار ماده اولیه لازم انجام نشده است. Eder و همکارانش (۵) در گزارشی از ژنراتور گالیوم-۶۸ بر پایه بستر جامد آلی

دارد، در شرایط بهینه شده عوامل تاثیرگذار در کیفیت رادیوداروی به صورت تکرار پذیر و ایمن تهیه گردید. نتایج بدست آمده حاکی از این است که این رادیودارو در مراکز PET-CT به صورت اقتصادی و به دور از چالش‌هایی مانند از بین رفتن رادیودارو حین حمل و نقل تهیه شده و برای تشخیص سرطان پروستات و متاستازهای مربوطه بکار رود. خلوص رادیوشیمیایی عمدتاً در صورت رعایت دقیق روش استاندارد نشاندارسازی بالاتر از ۹۰٪ بوده و بر اساس دارونامه‌های معتبر می‌تواند به صورت تزریق وریدی استفاده شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تحت طرح با عنوان "سنتر پیریدوکسال ایزونیکوتینویل هیدرازون و نشاندارسازی آن با رادیویازوتوپ گالیوم-۶۷ و بررسی زیستی رادیولیگند تهیه شده با SPECT-CT جهت تعیین فارماکوکینتیک کمپلکس"، به شماره "۹۵-۰۴-۰۰۶۱۵" انجام شده است.

References

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*; 2012. 61(6):1079-1092.
- Taghavi R, Ameli M, Mahdavi R, Shakiba B GML. Relationship between body mass index and prostate specific antigen in patient with lower urinary tract symptoms. *Razi J Med Sci*; 2013. 20(113):87-91.
- National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. 2015. <http://www.nccn.org/patients/Aguidelines/prostate/files/assets/common/downloads/Afiles/prostate.pdf>.
- European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Published 2015.
- Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals*; 2014. 7(7):779-796.
- Lenzo N, Meyrick D, Turner J, Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA

محلول سدیم کلرید ۰/۹٪ نیز، از فیلتر عبور داده شده و در ویال نهایی جمع آوری شود.

در کرماتوگرام رادیودارو در فاز متحرک سدیم سیترات (شکل ۴- الف)، PSMA-11 نشاندارشده در محدوده ۰/۳-۰/۰-۰/۰ R_F نمایان می‌شود در حالیکه گالیوم-۶۸ آزاد به محدوده ۰/۹-۰/۷ مهاجرت می‌کند. در کرماتوگرام رادیودارو در حلال متانول: آمونیوم‌استات (شکل ۴- ب)، PSMA-11 نشاندار شده به محدوده R_F ۰/۸ مهاجرت می‌کند، اما گالیوم آزاد و همچنین کلوئید هیدروکسید گالیوم در محل نمونه گذاری باقی می‌ماند. با توجه به نتایج بدست آمده برای کیفیت رادیودارو، مشخص است روش دستی تهیه رادیوداروی ⁶⁸Ga-PSMA-11 در شرایط بهینه کاملاً قابل اطمینان و تکرارپذیر بوده است و خلوص رادیوشیمیایی تمام ۶۰ سری تولید مورد مطالعه در محدوده قابل قبول (بالاتر از ۹۰٪) برای استفاده انسانی برای تشخیص سرطان پروستات بوده است.

میزان دوز مجاز برای فرد پرتوکار برابر با متوسط ۲۰ میلی سیورت در سال برای یک دوره ۵ ساله است که دوز جذبی در یک سال بالاتر از ۵۰ میلی‌سیورت نباشد. مقدار مجاز دوز جذبی برای دستها برابر با ۵۰۰ میلی‌سیورت در سال است (۲۸). با در نظر گرفتن میزان دزهای جذبی متوسط روزانه و با فرض انجام تولید در هر روز کاری سال، دزهای جذبی بدن و دستها در سال، تقریباً برابر با ۳ و ۲۱ میلی‌سیورت خواهند بود که در مقایسه با حد مجاز دوز سالانه، قابل قبول است و ایمن بودن تولید دستی رادیودارو ⁶⁸Ga-PSMA-11 را نشان می‌دهد.

در شکل ۵- الف)، تجمع رادیودارو در قشر کلیه‌ها، دوازدهه، روده کوچک، غدد بزاقی و زیر فک پایینی که محل حضور طبیعی آنتیژن ویژه پروستات است مشهود است (۲۹، ۳۰). شکل ۵- ب) به طور مشخص تجمع رادیودارو در محل سرطان پروستات و همچنین متاستاز در استخوان مهره پشت و روده را نشان می‌دهد.

این تحقیق اولین گزارش در مورد بررسی امکان تولید دستی رادیوداروی ⁶⁸Ga-PSMA-11 در ایران است. مولکول PSMA-11، به عنوان مهارکننده آنتیژن غشایی ویژه پروستات که دارای یک شلاتور با تمایل بالا برای تشکیل کمپلکس با کاتیون ³⁺Ga در ساختار خود

PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics*; 2018. 8(1):16.

7. Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, Keith D, Barone C, Joyal JL, et al. A Series of Halogenated Heterodimeric Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) as Radiolabeled Probes for Targeting Prostate Cancer. *J Med Chem*; 2009. 52(2):347-357.

8. Gourni E, Henriksen G, Gamez P, Caballero AB. Metal-based PSMA radioligands. *Molecules*; 2017. 22(4):523.

9. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2014. 41(1):11-20.

10. Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18349789>. Accessed September 11, 2018.

11. Velikyan I. Prospective of ^{68}Ga -Radiopharmaceutical development. *Theranostics*; 2014. 4(1):47-80.

12. Gholipour N, Akhlaghi M, Kheirabadi AM, Beiki D, Geramifar P, Yousefnia H, et al. Chelator-free radiolabeling of dextran with ^{68}Ga for PET studies. *J Radioanal Nucl Chem*; 2017. 311(3):1811-1817.

13. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. *Curr Top Med Chem*; 2013. 13(8):951-962.

14. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2018.45(3):471-495.

15. Kilian K. ^{68}Ga -DOTA and analogs: Current status and future perspectives. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol*; 2014.19(Suppl):S13-S21.

16. Wang Y, Shao G, Wu J, Cui C, Zang S, Qiu F, et al. Preparation of ^{68}Ga -PSMA-11 with a Synthesis Module for Micro PET-CT Imaging of PSMA Expression during Prostate Cancer Progression. *Contrast Media Mol Imaging*; 2018.2018: 8046541.

17. Ebenhan T, Vorster M, Marjanovic-Painter B, Wagener J, Suthiram J, Modiselle M, et al. Development of a Single Vial Kit Solution for Radiolabeling of ^{68}Ga -DKFZ-PSMA-11 and Its Performance in Prostate Cancer Patients. *Molecules*; 2015.20(8):14860-14878.

18. Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, Munteanu CR, Cakebread A, Imberti C, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv*; 2017.7(78):49586-49599.

19. Aslani A, Snowdon GM, Bailey DL, Schembri GP, Bailey EA, Roach PJ. Gallium-68 DOTATATE

Production with Automated PET Radiopharmaceutical Synthesis System: A Three Year Experience. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*; 2014.2(2):75-86.

20. Chi YT, Chu PC, Chao HY, Shieh WC, Chen CC. Design of CGMP production of ^{18}F - and ^{68}Ga -radiopharmaceuticals. *Biomed Res Int*; 2014.2014:680195.

21. USP29. General Chapters: Radiopharmaceuticals for positron emission tomography-compounding. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c823.html. Accessed September 15, 2018.

22. Szydlo M, Pogoda D, Kowalski T, Pocięgiel M, Jadwinski M, Amico A d. Synthesis and Quality Control of ^{68}Ga -PSMA PET/CT Tracer used in Prostate Cancer Imaging and Comparison with ^{18}F -Fluorocholine as a Reference Point. *J Pharm Sci Emerg Drugs*; 2018.(1): 1000126.

23. Zhu H, Ma X, Cheng Z, Iagaru A, Kopka K, et al. Society of Nuclear Medicine (1953-) B. *J Nuclear Med*; 2016. 57:S2:1117.

24. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SAMW, Rosenbaum-Krumme S, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*; 2015.5(12):1388-1401.

25. Chakravarty R, Chakraborty S, Ram R, Vatsa R, Bhusari P, Shukla J, et al. Detailed evaluation of different $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators: an attempt toward achieving efficient ^{68}Ga radiopharmacy. *J Label Compd Radiopharm*; 2016.59(3):87-94.

26. Velikyan I. ^{68}Ga -Based Radiopharmaceuticals: Production and Application Relationship. *Molecules*; 2015.20(7):12913-12943.

27. Satpati D, Shinto A, Kamaleshwaran KK, Sane S, Banerjee S. Convenient Preparation of [^{68}Ga]DKFZ-PSMA-11 Using a Robust Single-Vial Kit and Demonstration of Its Clinical Efficacy. *Mol Imaging Biol*; 2016.18(3): 420-427.

28. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publ*; 2007. 103: 37.

29. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2017.44(6):1014-1024.

30. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*; 2016.37(11):1169-1179.