

Germanium-gallium-generaattorin ja DOTATOC-radiolääkkeen käyttöönotto

Susanna Lehtonen

OPINNÄYTETYÖ
Huhtikuu 2023

Laboratoriotekniikka

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Laboratoriotekniikka

LEHTONEN, SUSANNA:

Germanium-gallium-generaattorin ja DOTATOC-radiolääkkeen käyttöönotto

Opinnäytetyö 38 sivua, joista liitteitä 2 sivua
Huhtikuu 2023

Opinnäytetyö tehtiin Pirkanmaan hyvinvointialueen (Pirha) Kliinisen isotooppilääketieteen yksikköön (KIL). Opinnäytetyön tarkoituksena oli germanium-gallium-generaattorin ja DOTATOC-radiolääkkeen käyttöönotto, sekä germanium-gallium-generaattorin laadunvarmistusmenetelmien pystyttäminen toimintayksikköön. Suomessa ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääkkeen kaupallinen valmistus loppui vuonna 2018, muodosti tarpeen aloittaa lääkkeen valmistus yksikössä. Valmistuksen aloittamista hidastivat yksikön puutteelliset tilaresurssit. Lääkkeen valmistus pystyttiin aloittamaan vuonna 2021, kun toimintayksikkö oli päässyt muuttamaan uusiin ajanmukaisiin tiloihin.

Germanium-gallium-generaattorin käyttö ja laadunvarmistusmenetelmät perustuvat generaattorin valmistajan ohjeisiin ja Euroopan farmakopeassa määrittelemiin lääkkeiden laatuvaatimuksiin. Yksikössä DOTATOC-radiolääke valmistetaan kaupallista SomaKit TOC-lääkettä käyttäen. SomaKit TOC on kaupallinen radiolääkekitti, jossa radiolääkeaihiö on käyttövalmiina, yksikössä kitti saatetaan käyttökuntoon leimaamalla lääkeaine galliumradioisotoopilla. DOTATOC-kitin leimautuminen on herkkä lämpötilan ja pH:n muutoksille, sekä mahdollisille metalliepäpuhtauksille. Näiden olosuhteiden stabilointi ja muutosten tarkkailu, sekä metalliepäpuhtauksien minimointi, on keskeistä onnistuneen leimautumisen varmistamiseksi.

Työlle asetetut tavoitteet täyttyivät. Leimauksista 95 % täytti ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääkkeelle asetetut laatuvaatimukset ja voitiin vapauttaa potilaskäyttöön. Voidaan siis todeta, että kehitetty ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääkeaineen tuotantoprosessi on toimiva. Tässä yhtenä ratkaisevana tekijänä on toimintayksikköön luotu toimintamalli, jonka avulla galliumeluaatin metalliepäpuhtauksien määrä pystytään minimoimaan. Keskeisin syy DOTATOC-kitin leimauksen epäonnistumisille oli eluoinnissa tapahtuvat poikkeamat. Eluoinnissa tapahtuvat poikkeamat vaativat vielä jatkossa toimintamallien kehittämistä, jotta eluoinnin toistettavuutta saadaan parannettua.

Asiasanat: gallium-68, dotatoc, neuroendokriiniset kasvaimet, positroniemissiotomografia

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Laboratory Technology

LEHTONEN, SUSANNA:

Deployment of a Germanium-Gallium Generator and a DOTATOC Radiopharmaceutical

Bachelor's thesis 38 pages, appendices 2 pages
April 2023

The thesis was carried out in Pirkanmaa Welfare Area (Pirha) Clinical Isotopic Medicine Unit (KIL). The purpose of the thesis was to take into use a germanium-gallium generator and a DOTATOC radiopharmaceutical, and to set up quality assurance methods for the Germanium-gallium generator in the unit. In Finland, the commercial manufacture of ^{68}Ga -DOTATOC radiopharmaceuticals ceased in 2018, which made it necessary to start manufacturing the medicine in the unit. The inadequacy of the unit's space resources slowed down the restart of the preparation. It was possible to start making the medicine in 2021 when the unit had been able to move to new modern facilities.

The use of the Germanium-gallium generator and the quality assurance methods are based on the manufacturer's instructions and the quality requirements for medicinal products defined in the European Pharmacopoeia. In the unit, the DOTATOC radiopharmaceutical is manufactured using the commercial SomaKit TOC. SomaKit TOC is a commercial radiopharmaceutical kit in which the radiopharmaceutical is ready for use, the kit is prepared by labeling the medicine with gallium radioisotope. The labeling of DOTATOC kit is sensitive to changes in temperature and pH, as well as to potential metal impurities. Stabilising these conditions and monitoring changes, as well as minimising metal impurities, is essential to ensure a successful labeling.

The objectives set for the work were met. 95 % of the labelings met the quality requirements for ^{68}Ga -DOTATOC radiopharmaceuticals and could be released for patient use. It can therefore be concluded that the developed ^{68}Ga -DOTATOC radiopharmaceutical production process is working. One key factor in this is the creation of an operating model for the unit to minimise the amount of metal impurities in the gallium eluate. The main reason for the failure of the DOTATOC kit labeling was the deviations in the creation. Deviations in the creation process still require the development of operating models in order to improve the repeatability of elution.

Key words: gallium-68, dotatoc, neuroendocrine tumor, Positron emission tomography

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	NEUROENDOKRIINISTEN KASVAINTEN ISOTOOPPIKUVANTAMINEN.....	7
2.1	Kliininen isotooppilääketiede	7
2.2	Neuroendokriiniset kasvaimet	7
2.3	Neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen	8
2.4	Positroniemissiotomografiakamera	9
2.5	Säteilysuojelu	10
3	GALLIUM-GENERAATTORI JA ⁶⁸ Ga-DOTATOC	12
3.1	Gallium-68.....	12
3.1.1	Germanium-gallium-generaattori	12
3.1.2	Eluaatin puhdistus	14
3.1.3	Euroopan farmakopea raja-arvot ⁶⁸ Ga-eluaatille	14
3.2	⁶⁸ Ga-DOTATOC-radiolääke	15
3.2.1	Peptidit	15
3.2.2	DOTA	15
3.2.3	DOTATOC ja DOTANOC	17
3.2.4	⁶⁸ Ga-DOTATOC-radiolääkkeen laatuvaatimukset	18
4	TYÖN SUORITUS	19
4.1	Gallium-generaattorin vastaanottomittaukset	19
4.2	Gallium-generaattorin laaduntarkkailu.....	21
4.3	Gallium-generaattorin päivittäinen käyttö	22
4.4	Laaduntarkkailu tulosten analysointi ja dokumentointi	23
4.5	Säteilysuojelu	23
4.6	DOTATOC-radiolääke	24
4.7	DOTATOC-radiolääkkeen laaduntarkkailu	24
5	OPINNÄYTETYÖN TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU	25
5.1	Gallium-generaattorin vastaanottomittausten tulokset	25
5.2	Gallium-generaattorin käyttökokemukset	27
5.3	Gallium-generaattorin laaduntarkkailun tulokset	27
5.4	DOTATOC-radiolääke laaduntarkkailun tulokset.....	29
6	POHDINTA	32
	LÄHTEET.....	34
	LIITTEET	37
	Liite 1. Eluointilavuuden määrittämisen tulokset.....	37
	Liite 1. ⁶⁸ Ga-DOTATOC-radiolääkkeen laatumittauksien tulokset.....	38

LYHENTEET JA TERMIT

DOTA	Teraksetaani,1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-tetraetikkahappo
GMP	Good manufacturing practice, lääkkeiden hyvät tuotantotavat
NET-kasvaimet	Neuroendocrine tumor, neuroendokriiniset kasvaimet
-NOC	-3-(1-naftyyli)alaniini-oktreotidi
Oktreotidi	D-fenyyli-alanyyli-L-kysteinyyli-D-tryptofanyyli-L-lysyyli-L-treonyyli-N-(2-hydroksi -1-(hydroksimetyyli) propyyli)-syklinen(2-7)disulfidi
PET	Positron emission tomography, positroniemissiotomografia
SPECT	Single-photon emission computed tomography, Yksifotoniemissiotomografia
-TOC	-3-tyrosyyli-oktreotidi
TT	Tietokonetomografia

1 JOHDANTO

Opinnäytetyön yhteistyötahona toimii Pirkanmaan hyvinvointialueen (Pirha) Kliinisen isotooppilääketieteen yksikkö (KIL). Toimintayksikössä työskentelee 14 röntgenhoitajaa, yksi bioanalytikko, kolme sairaalafysikkoa ja 12 lääkäriä. Yksikössä ei työskentele radiokemistiä eikä muuta laboratoriohenkilökuntaa.

Kliinisessä isotooppilääketieteessä potilaan fysiologiaa tutkitaan radioaktiivisten lääkeaineiden eli radiolääkkeiden avulla. Radiolääke koostuu lääkemolekyylistä ja siihen liitetystä radioaktiivisesta isotoopista. (STUK 2022; Knuuti & Laitinen 2020.) Tässä opinnäytetyössä käsitellään yhden uuden radiolääkkeen, ^{68}Ga -DOTATOC:n käyttöönottoa yksikössä.

Vuosina 2016–2017 toimintayksikkö käytti kaupallisesti valmistettua ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkettä. Suomessa ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkkeen kaupallinen valmistus loppui vuonna 2018, joka muodosti tarpeen aloittaa lääkkeen valmistus yksikössä. Valmistuksen aloittamista hidasti yksikön puutteelliset tilaresurssit. Lääkkeen valmistus pystyttiin aloittamaan vasta vuonna 2021, kun toimintayksikkö oli päässyt muuttamaan uusiin ajanmukaisiin tiloihin.

Opinnäytetyön tavoitteena on kehittää yksikön tarpeisiin DOTATOC-radiolääkeaineen tuotantoprosessi. Välitön hyöty on syövän diagnostiikan paraneminen entistä herkemmän kuvantamistekniikan käyttöönoton myötä yksikössä.

Opinnäytetyön tarkoituksena on ottaa käyttöön ^{68}Ga -generaattori ja ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkettä ja pystyttää ^{68}Ga -generaattorin laadunvarmistusmenetelmät Pirkanmaan hyvinvointialueen Kliinisen isotooppilääketieteen yksikköön.

2 NEUROENDOKRIINISTEN KASVAINTEN ISOTOOPPIKUVANTAMINEN

2.1 Kliininen isotooppilääketiede

Kliininen isotooppilääketiede on lääketieteen erikoisala, jossa käytetään radiolääkkeitä sairauksien tutkimiseen ja hoitoon. Tutkimuksissa lääkemolekyylisiin on liitetty lyhytikäinen radioaktiivinen isotooppi. Radiolääke annetaan potilaalle tyyppillisesti injektiona verenkiertoon, mutta se voidaan antaa myös kapselina suun kautta tai hengitettynä aerosolina. Radiolääke hakeutuu tutkittavaan kudokseen tai elimen aineenvaihdunnan kautta. Radioaktiivisuuden kertymistä kudoksessa voidaan seurata kameroiden avulla, jotka havaitsevat radiolääkkeen lähettämän säteilyn. Gammasäteilevillä isotoopeilla, kuten ^{99m}Tc tai ^{123}I , käytetään gammakameroita tai yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT). Positronisäteilyä lähettävillä isotoopeilla, kuten ^{18}F tai ^{68}Ga , käytetään positroniemissiotomografiaa (PET). SPECT- ja PET-kuvantamisen yhteydessä tehdään usein myös tietokonetomografiakuvaus (TT). TT-kuvauksen yhdistäminen isotooppikuvaukseen lisää tutkimuksen diagnostista tarkkuutta, koska radiolääkkeen jakautuminen elimistössä nähdään tarkemmin. Isotooppi- ja PET-tutkimuksia hyödynnetään erityisesti syövän, sydänsairauksien ja tulehdusten diagnostiikassa. (STUK 2022; Knuuti & Laitinen 2020.)

2.2 Neuroendokriiniset kasvaimet

Neuroendokriiniset kasvaimet (NET-kasvaimet) ovat lähtöisin hormoneita tuottavista neuroendokriinisistä soluista, joita on eri puolilla elimistöä, muun muassa ruuansulatuskanavassa. Suurin osa (95 %) NET-kasvaimista on lähtöisin suolistosta, mahalaukusta tai keuhkoputkista. NET-kasvain voi ilmaantua mihin tahansa elimen. Yleisimmin niitä esiintyy ohutsuolen, umpilisäkkeen, peräsuolen ja haiman alueella. NET-kasvaimet ovat melko harvinaisia. Suomessa todetaan noin 230 uutta NET-kasvainta vuodessa. NET-kasvainten diagnoosi on usein haasteellista kasvainten pienen koon, vaihtelevan kasvunopeuden ja oireiden

monimuotoisuuden takia. (Kemppainen, Seppänen & Nuutila 2018; Välimäki & Arola 2011, 1549–1559.)

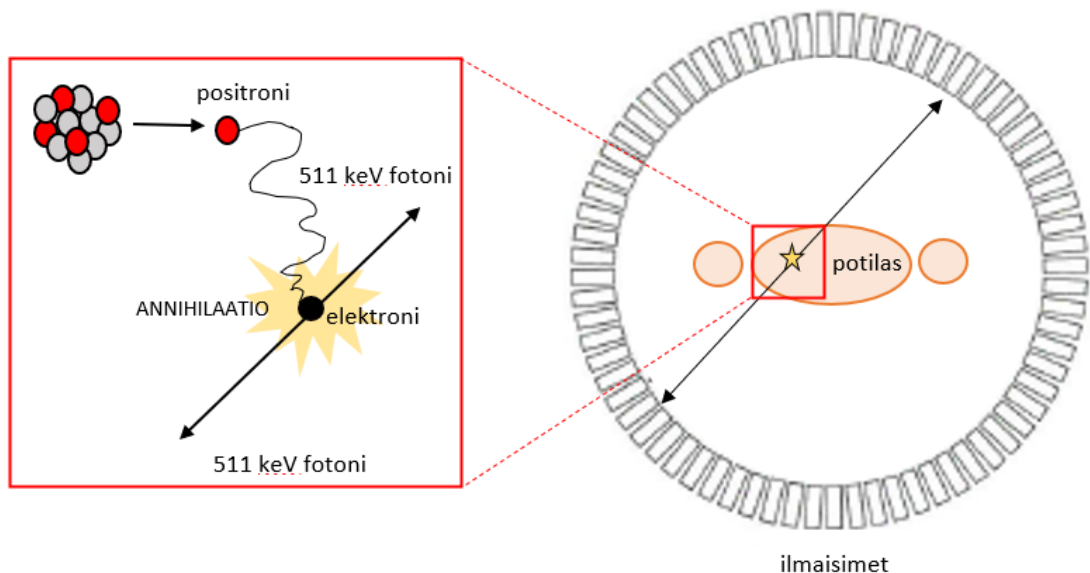
2.3 Neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen

Isotooppikuvantamisella on tärkeä rooli NET-kasvainten diagnostiikassa, levinneisyyden arvioinnissa ja hoitovasteen seurannassa (Kauhanen, Seppälä, & Nuutila 2020). Useiden NET-kasvainten pinnalla on somatostatiinireseptoreita, joita hyödynnetään isotooppikuvantamisessa käyttämällä radiolääkettä, joka sitoutuu näihin reseptoreihin. Positroniemissiotomografiakuvantamisen (PET) kehittyminen ja saatavuuden parantuminen on syrjäyttänyt perinteisen gammakamerolla tehtävän somatostatiinireseptoreiden gammakuvauksen. PET-kameroiden ja niihin yhdistetyn tietokonetomografiakuvauksen (TT) käyttöönoton myötä NET-kasvainten kuvantamisen sensitiivisyys ja spesifisyys ovat parantuneet. PET-TT:n avulla pystytään diagnosoimaan primäärikasvaimia, joita ei perinteisellä kuvantamisella ole pystytty osoittamaan. (Kemppainen ym. 2018.)

Endokriinisten sairauksien isotooppikuvantamisessa käytettävien merkkiaineiden kirjo on lisääntynyt. Nykyään eniten käytettyjä merkkiaineita ovat NET-kasvainten pinnalla oleviin somatostatiinireseptoreihin sitoutuvat gallium (^{68}Ga) -leimatut DOTANOC ja DOTATOC. (Kauhanen ym. 2020; Kemppainen ym. 2018.) Valtaosa endokriinisten kasvainten kuvantamisesta tehdään näillä merkkiaineilla. Muita käytössä olevia merkkiaineita ovat fluorileimattu aminohapon esiaste ^{18}F -DOPA ja glukoosimetabolian kautta vaikuttava fluorideoksiglukoosi ^{18}F -FDG. Eri tutkimusaineilla on erilaiset sitoutumismekanismit kasvaimiin ja niiden rooli on toisiaan täydentävä. Tätä hyödynnetään erilaisten hormonaalisesti aktiivisten tai inaktiivisten kasvainten diagnostiikassa. Kasvaimen histologia ja erilaistumisaste vaikuttavat merkkiaineen valintaan. Joskus NET-kasvaimien heterogeenisen luonteen takia potilas voidaan kuvata useammalla edellä mainituilla merkkiaineella, joka parantaa taudin, hoitovasteen ja ennusteen kokonaisarviointia. (Kauhanen ym. 2020; Kemppainen ym. 2018.) Jos PET-kuvantamista ei ole saatavilla, voidaan NET-kasvainten kuvantamisessa käyttää myös perinteistä somatostatiinireseptoreiden gammakuvausta (Kemppainen ym. 2018).

2.4 Positroniemissiotomografiakamera

Positroniemissiotomografiassa (PET) käytetään positroniaktiivisia isotooppeja, joiden jakaantumista elimistössä voidaan kuvantaa kolmiulotteisesti. PET-kameran ilmaisimet ovat ympyrän muotoisella kehällä kuvattavan kohteen ympärillä. Positroniaktiiviset isotoopit hajoavat beeta+ (β^+)-hajoamisessa, emittoiden positronin. Positroni annihiloituu elektronin kanssa lähellä syntypaikkaansa. Massat muuttuvat energiaksi kahtena 511 keV:n kvanttina, jotka lentävät 180 asteen suuntaan toisistaan. Annihilaatio kvantit havaitaan kohteen vastakkaisilla ilmaisimilla, jolloin annihilaation paikka on havaintopisteiden yhdysjanalla. PET-kamera havaitsee häviävän pienen aikaeron, jolla energiakvantit osuvat ilmaisimille (pikosekunteja). Tämän aikaeron avulla laitteisto laskee annihilaatiopaikan janelalla. Jos vasemmanpuolinen ilmaisim havaitsee tuikahduksen tapahtuvan hie-man aikaisemmin kuin oikeanpuolinen, annihilaatio tapahtuu keskipisteen va-semmalla puolella. Annihilaatio ja PET-kameran toiminta on esitetty kuvassa 1. (Phelps 2006, 5–9; Korkola 2014.)



KUVA 1. β^+ -hajoamisen hyödyntäminen PET-kuvaustekniikassa, kuva mukaelma (Phelps 2006, 6–7.) kuvista.

2.5 Säteilysuojelu

Säteilysuojelun tavoitteena on varmistaa säteilyn turvallinen käyttö. Säteilysuojelu perustuu kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan, International Commission on Radiological Protection (ICRP) suositukseen. ICRP:n suosituksilla on laaja kansainvälinen hyväksyntä, ja ne on otettu huomioon myös Suomen säteilylaissa. Suomessa säteilyn käyttöä valvoo säteilylain (859/2018) nojalla Säteilyturvakeskus. (STUK 2020.)

Jotta säteilyn käyttö olisi hyväksyttävää, sen tulee täyttää kolme peruseriaatetta. Oikeuseriaatteessa säteilyn käytöstä saatavan hyödyn on oltava suurempi kuin siitä aiheutuvan haitan. Optimointiperiaatteen mukaisesti säteilyn käytöstä aiheutuva säteilyaltistus on pidettävä niin pienenä kuin kohtuudella on mahdollista. Yksilönsuojaperiaatteessa työntekijöiden ja väestön yksilön säteilyaltistus ei saa ylittää vahvistettuja enimmäisarvoja, annosrajoja. (STUK 2020.)

Kliinisen isotooppilääketieteen toiminnassa on tärkeitä huomioida henkilökunnan ja potilaiden säteilysuojelu. Isotooppilääketieteen tutkimukset ovat säteilytutkimuksia, jolloin potilaan tutkimuksesta saatavan hyödyn on oltava suurempi kuin potilaalle siitä aiheutuvan haitan, jotta tutkimus on oikeutettu. Tämä arvioidaan lähettävän lääkärin ja kliinisen isotooppilääketieteen lääkärin toimesta ennen tutkimuksen tekemistä oikeutusarviossa. (Cherry, Sorenson & Phelps 2003, 435–437.)

Henkilökunnan säteilysuojelun keskeinen periaate on minimoida ulkoisesta säteilylähteestä peräisin olevan säteilyaltistus. Tämä toteutetaan minimoimalla altistusaikaa säteilylle, lisäämällä etäisyyttä säteilylähteeseen ja käyttämällä tarvittaessa suojausta. Altistusaikaa lyhennetään työskentelemällä säteilylähteiden kanssa mahdollisimman vähän aikaa hyvää työskentelytapaa noudattaen. Radio-lääkkeen saanut potilas on säteilylähde, joka on huomioitava hänen kanssaan työskenneltäessä. Etäisyys säteilylähteeseen vaikuttaa säteilyaltistuksen määrään. Etäisyyden lisäämisellä on annosta pienentävä vaikutus. Etäisyyden kaksinkertaistuksessa pistelähteestä, vähenee annosnopeus neljäsosaan alkuperäisestä. Potilaan kanssa työskenneltäessä olisi hyvä pyrkiä pitämään yli kahden

metrin etäisyys potilaaseen, aina kun se on mahdollista. (Cherry ym. 2003, 435–437.)

Väliaineen tarkoituksena on vaimentaa säteilyä. Väliaineen valinnassa tulee huomioida käytetyn isotoopin säteilylaji ja energia. Esimerkiksi α -säteilijät eivät tarvitse paksua väliainetta säteilyn vaimenemiseen, vaan muutama millimetri lähes mitä tahansa kiinteää materiaalia vaimentaa säteilyn. Positronisäteilijöitä käsitellessä tarvitaan huomattavasti tehokkaammin säteilyä vaimentava väliaine. Yleisimmin käytetään lyijyä, volframia sekä rakenteissa betonia. (Cherry ym. 2003, 435–437.)

3 GALLIUM-GENERAATTORI JA ^{68}Ga -DOTATOC

3.1 Gallium-68

Gallium (Ga) on ryhmän 13 metalli, jonka järjestysluku on 31. Galliumin hapetusluku vesiliuoksessa on +3 (Ga^{3+}). Luonnossa gallium esiintyy kahtena stabiilina isotooppina ^{69}Ga ja ^{71}Ga . Galliumilla on kaksi isotooppilääketieteen käyttöön soveltuvaa isotooppia, ^{67}Ga ja ^{68}Ga . (Salo 2018, 13)

^{68}Ga on lyhytikäinen isotooppi, jonka puoliintumisaika on 68 minuuttia (Vertes ym. 2011, 1950). ^{68}Ga -ydin koostuu 31 protonista ja 37 neutronista. ^{68}Ga hajoaa positronihajoamisella (β^+). ^{68}Ga hajoamistuote on stabiili ^{68}Zn . ^{68}Ga saadaan ^{68}Ge :sta ($T_{1/2}$ 270,8 d) puoliintumistuotteena germanium-gallium-generaattorista tai sitä voidaan valmistaa ^{68}Zn :sta hiukkaskiihdyttimen (syklotronin) avulla. (Smith, Breeman & Sims-Mourtada 2013, 14.)

3.1.1 Germanium-gallium-generaattori

Germanium-gallium-generaattorissa ^{68}Ge on kiinnitetty TiO_2 :n avulla kolonnin sisään. ^{68}Ge puoliintuu ^{68}Ga :ksi, joka saadaan eluoitua kolonnista vetykloorihapon avulla. (Vertes ym. 2011, 1951–1952.) Eluaatissa gallium on sitoutunut kolmeen kloridi-ioniin muodostaen ^{68}Ga GaCl_3 -yhdisteen. (Scott & Hockley 2012, 322). Germanium-gallium-generaattorista saatava eluaatti ei ole sellaisenaan sopivaa potilaskäyttöön korkean vetykloorihappopitoisuuden takia (eluaatin pH <2). Eluaatti sisältää myös ^{68}Zn (II):ä, joka on ^{68}Ga :n hajoamistuote. Uudessa 1110 MBq:n generaattorissa yhden päivän aikana eluaattiin muodostuu 9×10^{13} sinkkiatomia, eli noin 10 ng Zn(II):ä. Vastaavasti 800 MBq:n ^{68}Ga -eluaatissa on 5×10^{12} galliumatomia. Eluaattiin irtoaa generaattorista myös vapaata ^{68}Ge :a, uudesta generaattorista noin 0,001 %. (Vertes ym. 2011, 1951–1952.) Jos eluaatti sisältää yli 0,001 % vapaata germaniumia, eluaattia ei voi käyttää potilaskäyttöön (European Pharmacopoeia 2020, 1237).

Eluaatti voi sisältää myös muita metalliepäpuhtauksia, jotka haittaavat eluaatin käyttöä. Eluaatin muita metalliepäpuhtauksia ovat Ti(IV) ja Fe(III). Kun eluaattia käytetään radiolääkkeiden leimauksessa, nämä metalliepäpuhtaudet häiritsevät radiolääkkeiden leimautumista. (Vertes ym. 2011, 1951–1952.)

Seitsemän tunnin kuluttua edellisestä eluoinnista generaattori on saavuttanut tasapainon ja eluaatin saanto on suurin (Scott & Hockley 2012. 322–323; Vertes ym. 2011, 1951–1952). Kaupallisen GalliAd germanium-gallium-generaattori saanto tasapainotilassa on yli 55 %. Tuotto vähenee ajan myötä ^{68}Ge :n hajoessa, esimerkiksi yhdeksän kuukauden jälkeen ^{68}Ge vähentynyt 50 prosentilla. (GalliAd valmisteyhteenveto 2018, 18.) Generaattoria voidaan käyttää jo ennen kuin se on saavuttanut tasapainotilan, koska generaattori on saavuttanut 50 % tasapainoarvostaan 68 minuutin kuluttua edellisestä eluoinnista ja neljän tunnin kuluttua 90 % (Salo 2018, 15). Generaattorin tuotto pienenee generaattorin käyttiän ja eluointikertojen myötä, ja samalla vapaan germaniumin määrä eluaatissa lisääntyy (Scott & Hockley 2012, 322–323).

Tyypillisesti kaupalliset germanium-gallium-generaattorit ovat aktiivisuudeltaan 1850 MBq (50 mCi), ja niiden käyttöikä on yksi vuosi tai 300–450 eluointia (Scott & Hockley 2012. 322–323; GalliAd valmisteyhteenveto, 2018). Euroopassa on myynnissä kolmen kaupallisen valmistajan germanium-gallium-generaattoreita, joista kahden valmistajan generaattoreita on käytössä Suomen yliopistollisissa sairaaloissa. Eri valmistajien generaattoreiden käyttö poikkeaa hieman toisistaan. (Korkola 2022)

Kaupallisessa GalliAd-generaattorissa ^{68}Ge on kiinnitetty kolonniin TiO_2 :n avulla. ^{68}Ga eluoidaan generaattorista 0,1-molaarisella vetykloorihapolla 1,1 ml:n eluointilavuudessa. Generaattorin sisään on integroitu 610 ml eluointiin käytettävää 0,1-molaarista vetykloorihappoa, joka riittää 450 eluointiin. Generaattorin käyttöikä on vuosi. (GalliAd valmisteyhteenveto 2018.)

3.1.2 Eluaatin puhdistus

Germanium-gallium-generaattori tulisi eluoida päivittäin. Käyttökatkon, esimerkiksi viikonlopun, jälkeen generaattori tulisi puhdistuseluoida ennen käyttöä epäpuhtauksien (Fe^{3+} , Zn^{2+} , Ti^{4+}) minimoimiseksi, erityisesti, jos radiolääkkeiden leimautumisessa on ongelmia. (Scott & Hockley 2012, 322–323.) Eri generaattori-valmistajilla on eriäviä ohjeita eluointitiheydestä. GalliAd-generaattorin valmistajan mukaan eluaatti soveltuu radioleimaukseen, jos edellisestä eluoinnista on alle 72 tuntia. GalliAd-generaattorin valmistaja suosittelee puhdistuseluointia, kun edellisestä eluoinnista on yli 72 tuntia ja kolmea puhdistuseluointia, kun edellisestä eluoinnista on kulunut kuukausi. (GalliAd valmisteyhteenveto 2018, 17–18)

Eluaatin puhdistamiseksi on käytettävissä erilaisia menetelmiä, kuten fraktiointi sekä anionin- ja kationinvaihto. Fraktiointimenetelmällä saadaan aikaan erittäin puhdasta ja korkean aktiivisuuskonsentraation omaavaa ^{68}Ga -eluaattia. Fraktiointi perustuu havaintoon, että ^{68}Ga -eluaatin aktiivisuudesta 2/3 eluoituu ensimmäisissä 1–2 millilitrassa. Samalla eluaatin metalliepäpuhtauksien pitoisuudet jäävät mataliksi. (Vertes ym.2011, 1951–1952; Scott & Hockley 2012, 322–323.)

3.1.3 Euroopan farmakopea raja-arvot ^{68}Ga -eluaatille

Euroopan farmakopeassa määritellään lääkkeiden laatuvaatimukset, jotka niiden tulee täyttää. Euroopan farmakopean mukaan ^{68}Ga -eluaatin pH:n tulee olla alle kaksi. Eluaatin nuklidipuhtaus määritetään eluaatin puoliintumisajan avulla, joka tulee olla 62–74 min. Eluaatin germanium-läpivuoto tulee olla alle 0,001 % (European Pharmacopoeia 2020, 1207).

Euroopan farmakopean mukaan eluaatissa saa olla korkeintaan 10 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ rautaa ja 10 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ sinkkiä (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Muille metallepöpuhtauksille ei ole määritelty raja-arvoja Euroopan farmakopeassa.

Euroopan farmakopean mukaan eluaatin tulee olla steriili. Eluaatin endotoksiiniarvo saa olla korkeintaan 175 IU/V, jossa V tarkoittaa yhden potilasannoksen sisältämän eluaatin maksimitilavuutta. (European Pharmacopoeia 2020, 1207.) Yksikössä yhden potilaan saama maksimitilavuus voi teoreettisesti olla 1,1 ml, jolloin eluaatissa endotoksiineja saa olla korkeintaan 159 IU/ml (Kaliste & Savolainen 2023,1).

3.2 ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääke

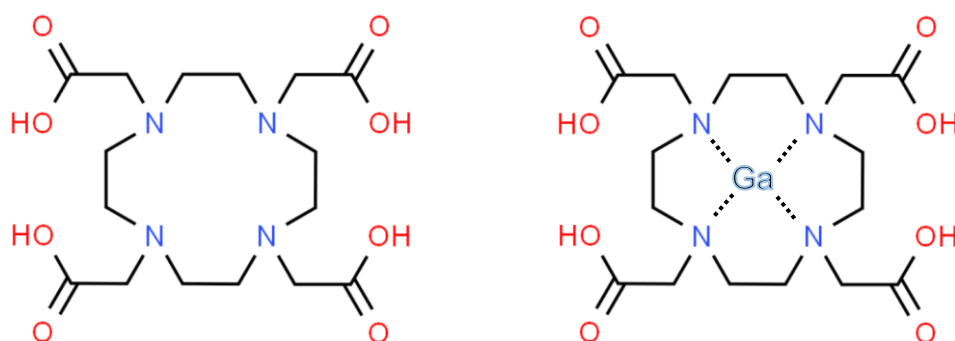
3.2.1 Peptidit

Muun lääketieteen tavoin radiolääkkeiden kehittämisessä on kiinnostuttu entistä enemmän peptidien käytöstä, koska niiden luontaiset ominaisuudet luovat erinomaisen lähtökohdan uusien lääkkeiden suunnittelulle. Peptideillä on ratkaiseva rooli ihmisen fysiologiassa, jossa ne toimivat muun muassa hormoneina, kasvutekijöinä, välittäjäaineina, vasta-aineina, ionikanavien ligandeina, sekä säätelevät elimistön metaboliaa. Peptidien toiminnalle on ominaista, että ne kiinnittyvät solun pinnan reseptoreihin spesifisesti ja aiheuttavat solunsisäisen vasteen. Tätä ominaisuutta hyödynnetään lääkeaineiden kuljettamiseen kohdekudokseen. Luonnolliset peptidit ovat kemiallisen reaktiivisuutensa takia melko helposti hajoavia yhdisteitä ja ne poistuvat verenkierrosta nopeasti, jolloin niiden vaikutusaika on lyhyt. Tämän takia luonnollisille peptideille valmistetaan samankaltaisia, mutta biologisesti stabiilimpia synteettisiä peptidejä, joiden aminohapposekvenssi ei ole yhtä altis isomerisaatiolle, hydrolyysille, hapettumiselle tai glykosylaatiolle. (Salo 2018, 7; Fosgerau & Hoffman 2015, 122–125.)

3.2.2 DOTA

Radiolääkkeissä on tärkeätä saada liitettyä peptidiin haluttu radionuklidi. Kelatoivaa ryhmää käytetään usein radionuklidien kiinnittämiseen. Kelatoiva ryhmä

kiinnittyy kovalenttisesti peptidiin ja sitoo radionuklidin koordinaatiosidosten avulla. (Salo 2018, 7–8.) Kelatoivien ryhmien avulla ^{68}Ga kyetään liittämään eri makromolekyyleihin (Smith, Breeman & Sims-Mourtada 2013, 14). Tetraksetaani eli DOTA on ^{68}Ga :n eniten käytetty kelatoiva ryhmä. ”DOTA-ryhmä konjugoituu peptidin N-terminaaliseen aminoryhmään ja sitoo radioisotoopin kuudella koordinaatiosidoksella, joissa amiini- ja karboksylaattiryhmät luovuttavat elektroneja sidoksiin.” (Salo 2018, 7–8.) DOTA:an sitoutunut kolmenarvoinen $^{68}\text{Ga}^{3+}$ on termodynaamisesti ja kineettisesti stabiili (Vertes ym. 2011. 1953). DOTA on herkkä metalliepäpuhtauksille kuten Fe^{3+} , Ni^{3+} , Zn^{2+} , Sn^{4+} ja Al^{3+} -ioneille. (Scott & Hockley 2012, 322–323.) DOTA:n kemiallinen rakennekaava on esitetty kuvassa 2.

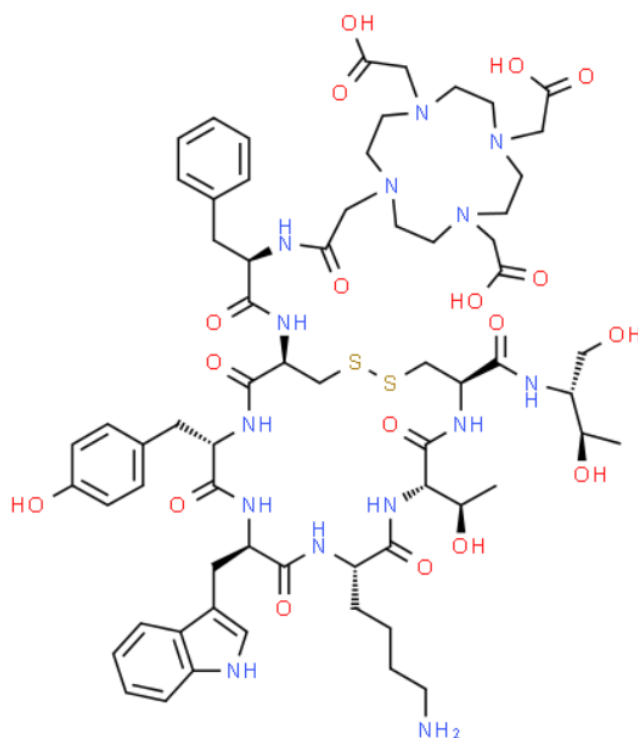


KUVA 2. DOTA($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$) ja ^{68}Ga -DOTA rakennekaavat, kuva mukaelma (ChemSpider) kuvasta.

Yleensä peptidikonjugaattia on ylimäärä radionuklidiin verrattuna, jolloin leimautuminen on erittäin tehokasta, ja lähes 100 % isotoopista sitoutuu (Sosabowski & Mather 2006, 972–973). ^{68}Ga -DOTA-peptidille maksimi spesifinen aktiivisuus on 50 MBq/nmol (Breeman ym. 2005). Jos halutaan saada korkea leimausaktiivisuus, voi leimauksen tehokkuus laskea. Korkeilla leimausaktiivisuuksilla metalliepäpuhtauksien haitat leimauksen onnistumisessa korostuvat ja saattaa olla tarvetta ottaa käyttöön leimauksen jälkeinen puhdistusvaihe, kuten SepPak-kiinteäfaasiuutto. (Sosabowski & Mather 2006, 972–973.)

3.2.3 DOTATOC ja DOTANOC

Somatostatiini on säätelypeptidi, joka sitoutuu somatostatiinireseptoreihin. Somatostatiinireseptoreita on viittä alatyyppeä (SSTR1-5) ja ne säätelevät eksokriinista ja endokriinistä eritystä solussa. Somatostatiinireseptoreita ilmenee runsaasti NET-kasvaimissa. (Smith ym. 2013, 15.) Tätä reseptoreiden ilmentymistä syöpäsoluissa käytetään hyödyksi DOTANOC- ja DOTATOC-radiolääkkeissä (Scott & Hockley 2012, 322–323). DOTA-3-(1-naftyyli)alaniini-oktreotidi (DOTANOC) ja DOTA-3-tyrosyyli-oktreotidi (DOTATOC) ovat synteettisiä somatostatiini-välittäjäaineita, jotka jäljittelevät luonnollista somatostatiinia. Luonnollinen somatostatiini ei sovellu käytettäväksi radiolääkkeen kantajaproteiinina koska sillä on lyhyt plasmapuoliintumisaika (2–4 min). Synteettisellä somatostatiinianaalogi DOTATOC:lla on huomattavasti pidempi plasmapuoliintumisaika, jonka takia se soveltuu paremmin radiolääkkeen kantajaproteiiniksi. (Smith ym. 2013, 15.) DOTANOC:ssa ja DOTATOC:ssa kelatoiva DOTA-ryhmä on liitetty reseptorille spesifiseen peptidiin (Salo 2018, 10). DOTATOC:n kemiallinen rakennekaava on esitetty kuvassa 3.



KUVA 3. DOTATOC:n rakennekaava (C₆₅H₉₂N₁₄O₁₈S₂), kuva mukaelma (ChemSpider) kuvasta.

DOTANOC:n ja DOTATOC:n oleellisin ero luonnolliseen somatostatiiniin on niiden sitoutuminen somatostatiinireseptoreiden alatyyppeihin. Molemmat yhdisteet sitoutuvat alatyyppeihin SSTR2 ja SSTR5, mutta DOTANOC sitoutuu myös alatyyppiin SSTR3 (Salo 2018, 10). Neuroendokriinisyöpien soluissa on eroja reseptorialatyypin ilmenemisen suhteissa, mutta yleisin reseptorialatyyppi on SSTR2. (Salo 2018, 10). ^{68}Ga -DOTATOC on sensitiivinen ja selektiivinen tekniikka visualisoida neuroendokriiniset tuumorit, insulooma ja karsinoidit, jotka yllimentävät somatostatiinireseptoreita SSTR2 ja SSTR5. (Scott & Hockley 2012, 322–323). $^{68}\text{Ga}^{3+}$:n sitoutumisen DOTA-peptidiin on havaittu lisäävän yhdisteen reseptoriaffiniteettia (Salo 2018, 10).

3.2.4 ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkkeen laatuvaatimukset

Jokaiselle DOTATOC radiolääke-erälle tehdään radiokemiallisen puhtauden määrittäminen ennen radiolääkkeen antamista potilaalle määrittämällä radiolääkkeen pH, vapaa gallium ja kolloidiset epäpuhtaudet. Radiolääkkeen pH:n tulisi olla valmisteyhteenvedon mukaan 3,2–3,8 (SomaKit TOC valmisteyhteenvedo 2016, 16). Yksikössä on mittausmenetelmän epävarmuuden vuoksi päätetty, että lääkäri voi vapauttaa radiolääke-erän potilaskäyttöön, jos pH on 3,0–4,0 (Sipilä 2022). Radiolääkkeessä ei saa olla vapaata galliumia yli 2 %. Kolloidisia epäpuhtauksia ei radiolääkkeessä saa olla yli 3 % (SomaKit TOC valmisteyhteenvedo 2016, 16). Yksikössä on päätetty, että lääkäri voi vapauttaa radiolääkkeen potilaskäyttöön, jos kolloidisia epäpuhtauksia on alle 5 % (Sipilä 2022).

4 TYÖN SUORITUS

4.1 Gallium-generaattorin vastaanottomittaukset

Gallium-generaattori saapui klinisen isotooppilääketieteen yksikköön marras-kuussa 2021. Generaattorin saavuttua generaattorille tehtiin vastaanottomittaukset Euroopan farmakopean ja generaattorin valmistajan ohjeistuksen mukaisesti ennen generaattorin käyttöönottoa. Ensimmäiseksi generaattorille tehtiin pintakontaminaation määrittäminen, jolla varmistetaan, että generaattori ei ole vahingoittunut kuljetuksen aikana (GalliAd valmisteyhteenveto 2018, 12). Pintakontaminaationäyte otettiin generaattorin suojakuoren pinnalta pyyhkäisynäytteenä. Näytteen radioaktiivisuus mitattiin kolokiteellä. Kolokide on herkkä menetelmä, jolla kyetään mittaamaan useita säteilyenergioita yhtäaikaisesti (Korkola 2022). Tämän ansiosta se soveltuu hyvin pintakontaminaationäytteen mittaukseen.

Pintakontaminaatiomäärittämisen jälkeen generaattori sijoitettiin käyttöpaikkaansa, yksikön puhtastilaan. Koska generaattori on ensimmäinen ^{68}Ga -generaattori yksikössä, sen taustasäteily määritettiin ja generaattorin säteilysuojausta lisättiin riittävän säteilysuojauksen varmistamiseksi. Uusi generaattori puhdistuseluoitettiin kuusi kertaa ennen vastaanottomittauksien toteuttamista generaattorin valmistajan ohjeiden mukaisesti (GalliAd valmisteyhteenveto 2018, 17). Vastaanottomittauksissa eluaatin pH, nuklidipuhtaus ja germaniumin läpivuoto määritettiin (European Pharmacopoeia 2020, 1206–1208). Samalla määritettiin myös eluointi-tilavuus ja eluaatin metalliepäpuhtaudet. Vastaanottomittaukset toteutettiin yhteistyössä yksikön fyysikon kanssa.

Eluaatin pH määritettiin Euroopan farmakopean mukaisesti pH-paperia käyttäen. (European Pharmacopoeia 2020, 1206–1208.) Mittausmenetelmän valintaan vaikutti pieni näytetilavuus.

Eluaatin nuklidipuhtaus määritettiin aktiivisuusmittaria käyttäen. Eluaatin aktiivisuus mitattiin heti eluoinnin jälkeen ja kahden tunnin kuluttua eluoinnista. Mitatuista aktiivisuuksista ja mittauskellonajoista laskettiin eluaatin puoliintumisaika,

jota verrattiin gallium-68:n kirjallisuudesta saatuun puoliintumisaikaan. Radionuklidin aktiivisuus ajanhetkellä A_t voidaan laskea kaavalla (1), jossa A_0 on aktiivisuus alussa, t on kulunut aika, ja $T_{1/2}$ on radionuklidin puoliintumisaika (Phelp 2006, 4). Tästä pystytään johtamaan puoliintumisajan kaava (2).

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2 \cdot t}{T_{1/2}}} \quad (1)$$

$$T_{1/2} = -\frac{\ln 2 \cdot t}{\ln\left(\frac{A_t}{A_0}\right)} \quad (2)$$

Germaniumin läpivuodon määrittämisessä eluaatin aktiivisuus mitattiin heti eluoinnin jälkeen ja 24 tunnin kuluttua eluoinnista. Eluaatissa olleen germaniumin määrä lasketaan näiden kahden mitatun aktiivisuuden avulla. Koska ^{68}Ga :n puoliintumisaika on 68 minuuttia, 24 tuntia eluoinnista generaattorissa syntynyt ^{68}Ga on puoliintunut pois ja eluaattiin mahdollisesti päätyneet ^{68}Ge on tasapainossa syntyvän ^{68}Ga :n kanssa (Korkola 2022).

Germanium-läpivuoto päätettiin yksikössä määrittää gammalaskurin avulla. Määrittäminen oli alustavasti suunniteltu tehtäväksi aktiivisuusmittarilla, mutta mittauksista tehtäessä huomattiin, että aktiivisuusmittarilla lineaarinen mitta-alue ei ole riittävä määrittäminen tekemiseen luotettavasti. Säteilevien näytteiden mittaamiseen isotooppilääketieteessä voidaan käyttää kaivokammio-tyyppistä tukeilmaisinta eli kolokidettä tai erityisesti ruiskujen ja pullojen mittaamiseen tarkoitettua ionisaatiokammio-pohjaista aktiivisuusmittaria eli annoskalibraattoria (Korkola 2022). Germanium-läpivuotomittauksessa on mitattava ja havaittava mahdollinen epäpuhtauden aktiivisuus hyvin matala. Hyväksymisraja germanium-läpivuodolle on Euroopan farmakopean mukaisesti < 0.001 %:a, joten mittarilla pitäisi pystyä havaitsemaan noin 10 kBq:n aktiivisuuksia (European Pharmacopoeia 2020, 1206–1208). Aktiivisuusmittaria paremmin läpivuotomittauksen suorittamiseen soveltuu täten kolokide (Korkola 2022). Germaniumin läpivuotoprosentti lasketaan kaavalla 3.

$$^{68}\text{Ge} \text{ läpivuoto } \% = \frac{24\text{h eluaatin aktiivisuus} - 24\text{h taustan aktiivisuus}}{0\text{h eluaatin aktiivisuus} - 0\text{h taustan aktiivisuus}} \cdot 100 \quad (3)$$

Vastaanottomittausten yhteydessä päätettiin määrittää myös eluaatin metalliepäpuhtaudet ja eluointitulavuus. Metalliepäpuhtaudet häiritsevät radiolääkkeiden leimautumista. Eluaatin raudan ja sinkin enimmäispitoisuudet on määritelty Euroopan farmakopeassa (European Pharmacopoeia 2020, 1206–1208). Raudan ja sinkin lisäksi yksikössä päädyttiin määrittämään kuparin, nikkelin, lyijyn, titaanin ja alumiinin pitoisuudet. Määritettävät metallit valikoituivat kirjallisuudesta saadun tiedon perusteella. Määritykset toimintayksikkö ostaa akkreditoidusta laboratorion, jossa ne tehdään Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer (ICP-OES) -menetelmällä.

Yksikössä gallium-generaattori on valmistajan ohjeiden vastaisesti sijoitettu työkentelytason alapuolelle. Tähän päädyttiin paremman säteilysuojauksen saamiseksi generaattorin ympärille. Generaattorin eluointi on suunniteltu tapahtuvaksi samalla tasolla generaattorin pohjan kanssa. Koska generaattorin eluointuminen tapahtuu vakuumpullon avulla, voi eluointikorkeus vaikuttaa saadun eluaatin tilavuuteen. Koska yksikön generaattori on sijoitettu pöytäpinnan alapuolelle, tapahtuisi eluointi luontevimmin generaattorin yläpinnan tasoon. Tätä ei haluttu, vaan generaattorin viereen generaattorikaappiin sijoitettiin eluointisuoja, johon eluointi tapahtuu. Eluointisuoja on edelleen hieman korkeammalla kuin generaattorin pohja. Yksikössä haluttiin selvittää, kuinka eluointikorkeuden muutos vaikuttaa eluointitulavuuteen. Määritys toteutettiin punnitsemalla eluointipullot ennen eluointia ja eluoinnin jälkeen. Punnitustulosten avulla voitiin laskea eluointitulavuus.

4.2 Gallium-generaattorin laaduntarkkailu

Euroopan farmakopea määrittää gallium-eluaatin laatuvaatimukset. Eluaatista tulee määrittää pH, nuklidipuhkaus, germaniumin läpivuoto, mikrobiologinen puhkaus ja endotoksiinit. Euroopan farmakopea ei määrittele, kuinka usein määritykset tulee tehdä. (European Pharmacopoeia 2020, 1206–1208).

Generaattorille laaditaan laaduntarkkailumenetelmät Euroopan farmakopean mukaisesti. Yksikössä päätettiin määrittää eluaatin laatu kolmen kuukauden välein tai aina kun on syytä epäillä, että generaattorin toiminnassa on poikkeamaa. Generaattorin laaduntarkkailussa määritetään eluaatin pH, nuklidipuhkaus, germanium-läpivuoto, mikrobiologinen puhtaus ja endotoksiinit. Tarvittaessa määritetään myös eluointitulavuus ja metalliepäpuhtaudet. Eluaatin laatumääritykset: pH, nuklidipuhkaus ja germanium-läpivuoto sekä eluointitulavuus tehdään kuten vastaanottomittauksissa. Mikrobiologinen puhtaus ja endotoksiinimääritykset toimintayksikkö ostaa akkreditoidusta laboratoriosta, jossa määritykset tehdään Euroopan farmakopean mukaisesti. Metallimääritykset toimintayksikkö ostaa akkreditoidusta laboratoriosta, jossa ne tehdään Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer (ICP-OES) -menetelmällä.

4.3 Gallium-generaattorin päivittäinen käyttö

Generaattorin valmistajan mukaan generaattoria ei tarvitse eluoida päivittäin. Valmistajan ohjeen mukaan eluaatti soveltuu radioleimaukseen, jos edellisestä eluoinnista on korkeintaan 72 tuntia. Jos generaattori on käyttämättä yli kuukauden, valmistajan ohjeen mukaisesti generaattorille tulee tehdä kolme puhdistuseluointia ennen eluaatin käyttämistä radioleimaukseen. (GalliAd valmisteyhteen veto 2018, 17.) Kirjallisuudessa päivittäistä eluointia suositellaan. Generaattorille suositellaan myös yhtä puhdistuseluointia käyttökätkon, esimerkiksi viikonlopun jälkeen. (Scott & Hockley 2012. 322–323.)

Yksikössä päätettiin eluoida generaattori joka työpäivä. Radioleimauksiin päätettiin käyttää mahdollisimman tuoretta eluaattia. Edellisestä eluoinnista saa olla korkeintaan 24 tuntia. Jos generaattorille tulee yli 72 tunnin käyttökätko, generaattorille päätettiin tehdä kolmesta kuuteen puhdistuseluointia, ennen eluaatin käyttöä radioleimauksiin. Näillä toimilla pyritään minimoimaan eluaatin metalliepäpuhtauksia.

4.4 Laaduntarkkailu tulosten analysointi ja dokumentointi

Saatuja laaduntarkkailu tuloksia verrataan Euroopan farmakopean antamiin raja-arvoihin. Tuloksia analysoidaan ja arvioidaan koko työskentelyn ajan, ja niiden avulla pyritään muokkaamaan menetelmää paremmin toimivaksi. Tuloksista voidaan arvioida menetelmien toimivuutta ja häiriötekijöiden syy-seuraussuhteita. Tulokset kirjataan osastolla käytössä olevaan IBC-NM-radiolääkejärjestelmään, jossa ne säilyvät GMP:n mukaisesti.

4.5 Säteilysuojelu

Radiofarmasiakaapeissa on yleensä teknetium-generaattoria varten suunniteltu generaattorikaappi, johon voi mallista riippuen sijoittaa 1–2 teknetium-generaattoria. Radiofarmasiakaapin valmistajilla ei ollut valmiina gallium-generaattorille suunniteltua generaattorikaappia. PET-toimintaan tarkoitettuun radiofarmasiakaappiin suunniteltiin gallium-generaattoria varten lyijytetty kaappi työskentelytason alapuolelle. Generaattori haluttiin sijoittaa työtason alapuolelle, jolloin generaattorin ympärille pystytään rakentamaan parempi säteilysuojaus. Hankittu radiofarmasiakaappi on suunniteltu yksikön tarpeisiin, PET-toimintaa varten. Radiofarmasiakaapissa on paksumpi lyijysuojaus kuin perinteisessä teknetium-toimintaan suunnitellussa radiofarmasiakaapissa. (Korkola 2022).

Generaattorin germanium-kolonne on pakattu säteilysuojan sisälle. Generaattorin säteilysuoja ei kuitenkaan vaimenna kaikkea siitä lähtevää säteilyä. Yksikössä generaattori asennettiin puhdastilassa kaappiin, jossa on 30 mm lyijyä joka suuntaan. Mittauksissa havaittiin, että kaappi ei vaimentanut kaikkea säteilyä etu- ja sivuseinien suunnassa. Tämän takia kaapin sisäpuolelle lisättiin vielä 40 mm lyijytiiliä etu- ja sivuseinille. Tämän jälkeen mittauksissa ei havaittu taustasäteilystä poikkeavia arvoja generaattorin läheisyydessä.

4.6 DOTATOC-radiolääke

Tarkoituksena on kehittää toimintayksikköön DOTATOC-radiolääkkeelle valmistusmenetelmä kaupallista SomaKit TOC-radiolääkekittiä käyttäen. SomaKit TOC on kaupallinen radiolääkekitti, jossa radiolääkeaiho on käyttövalmiina. Yksikössä kitti saatetaan käyttökuntoon leimaamalla lääkeaine radioisotoopilla. Myyntipakkaus sisältää lääkeampullin ja puskuriliuoksen. (SomaKit TOC valmisteyhteenveto 2016, 8.) Kittitoimittaja myy tarvikepakkauksen, joka sisältää kaikki kertakäyttövälineet kitin käyttökuntoonsaattamiseksi. Yksikössä on päätetty käyttää valmistajan myymää tarvikepakkausta. SomaKit TOC -radiolääkkeen käyttökuntoon saattaminen perustuu kittivalmistajan ohjeeseen, kitin myyjältä saatuun käyttökoulutukseen ja muista Suomen sairaaloista saatuun käyttökokemukseen.

DOTATOC-kitin leimautuminen on herkkä lämpötilan ja pH:n muutoksille, sekä mahdollisille metalliepäpuhtauksille (Karjalainen 2021). Näiden olosuhteiden stabiilointi ja muutosten tarkkailu, sekä metalliepäpuhtauksien minimointi, on keskeistä onnistuneen leimautumisen varmistamiseksi.

4.7 DOTATOC-radiolääkkeen laaduntarkkailu

Jokaisesta DOTATOC-leimauksesta tulee määrittää ulkonäkö, pH, vapaa gallium ja kolloidiset epäpuhtaudet ennen radiolääkkeen antamista potilaalle. Radiolääkkeen ulkonäkö tarkistetaan visuaalisesti valmistuksen yhteydessä. Valmiin radiolääkkeen pH määritetään pH-paperia käyttäen. Vapaa gallium ja kolloidiset epäpuhtaudet määritetään ohutlevykromatografiaa (iTLC) käyttäen. Käytettävä iTLC-menetelmä perustuu Euroopan farmakopean ja kittivalmistajan ohjeisiin. Saatuja mittaustuloksia verrataan Euroopan farmakopean ja kittivalmistajan ilmoittamiin hyväksymisrajoihin. (SomaKit TOC valmisteyhteenveto 2016, 15–16; European Pharmacopoeia 2020, 1208–1210.)

5 OPINNÄYTETYÖN TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU

5.1 Gallium-generaattorin vastaanottomittauksen tulokset

Generaattorin vastaanottomittaukset sujuivat suunnitellusti. Generaattorin saapumispäivänä generaattorille tehtiin pintakontaminaatiomittaus, jossa generaattorissa ei todettu pintakontaminaatiota. Generaattorin valmistajan mukaan pintakontaminaatiomittauksen aktiivisuus ei saa olla yli 40 Bq/100 cm² (GalliAd valmisteyhteenveto 2018, 12). Pintakontaminaatiomittauksen jälkeen generaattori siirrettiin suunnitellusti yksikön puhdastilaan radiofarmasiakaappiin ja eluoiitiin valmistajan ohjeiden mukaisesti kuusi kertaa.

Generaattorin vastaanottomittauksissa eluaatin pH:ksi saatiin 1,5. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin pH tulee olla alle 2. (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Eluaatin nuklidipuhtaudeksi saatiin 67,75 min. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin nuklidipuhtauden tulee olla 62–74 min (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Eluaatin germanium-läpivuodoksi saatiin 0,000808 %. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin germanium-läpivuoto tulee olla alle 0,001 % (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Kaikki vastaanottomittaukset täyttivät Euroopan farmakopean mukaiset hyväksymisvaatimukset. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

TAULUKKO 1. Vastaanottomittauksen tulokset ja hyväksymisvaatimukset

	Mitattu tulos	European Pharmacopoeian raja-arvo
pH	pH 1,5	pH < 2
Nuklidipuhtaus	67,75 min	62–74 min
Germanium-läpivuoto	0,000808 %	0,001 %

Yksikössä päätettiin määrittää myös eluaatin metalliepäpuhtaudet kuparin, nikkelin, sinkin, lyijyn, titaanin, raudan ja alumiinin osalta. Metallipitoisuudet määritettiin 23.11.2021–7.1.2022 kokoamanäytteestä. Raudan pitoisuudeksi saatiin 420 µg/l, joka vastaa 0,42 µg/GBq. Euroopan farmakopean mukaan eluaatissa saa olla korkeintaan 10 µg/GBq rautaa (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Sinkin pitoisuudeksi saatiin 230 µg/l, joka vastaa 0,23 µg/GBq. Euroopan farmakopean mukaan eluaatissa saa olla korkeintaan 10 µg/GBq sinkkiä (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Alumiinin pitoisuudeksi saatiin 990 µg/l, joka vastaa 0,99 µg/GBq. Kuparin pitoisuudeksi saatiin 6,0 µg/l, joka vastaa 0,006 µg/GBq. Lyijyn pitoisuudeksi saatiin < 20 µg/l, joka vastaa < 0,02 µg/GBq. Nikkelin pitoisuudeksi saatiin 36 µg/l, joka vastaa 0,036 µg/GBq. Raudan ja sinkin pitoisuudet olivat selvästi alle Euroopan farmakopean mukaisen hyväksymisrajan. Muille metalliepäpuhtauksille ei ole määritelty raja-arvoja Euroopan farmakopeassa, mutta voidaan todeta, että kaikkien mitattujen metallien pitoisuudet ovat alhaisia. Metallimääritysten tulokset on esitetty taulukossa 2.

TAULUKKO 2. Eluaatin metallipitoisuudet 23.11.–7.1. kokoamanäytteessä

	Määritetty pitoisuus	Määritetty pitoisuus	European Pharmacopoeian raja-arvo
Alumiini (Al)	990 µg/l	0,99 µg/GBq	-
Kupari (Cu)	6,0 µg/l	0,006 µg/GBq	-
Lyijy (Pb)	< 20 µg/l	< 0,02 µg/GBq	-
Nikkeli (Ni)	36 µg/l	0,036 µg/GBq	-
Rauta (Fe)	420 µg/l	0,42 µg/GBq	10 µg/GBq
Sinkki (Zn)	230 µg/l	0,23 µg/GBq	10 µg/GBq
Titaani (Ti)	360 µg/l	0,36 µg/GBq	-

Yksikössä päätettiin määrittää myös eluointilavuutta. Määrittämiä tehtiin 19 kappaletta. Eluointilavuus vaihteli välillä 0,996–1,117 ml, ja niiden keskiarvo on 1,067 ml. Voidaan todeta, että eluointilavuus on suhteellisen hyvin 1,1 ml, joka on generaattorin valmistajan ilmoittama eluointilavuus (GalliAd valmisteyhteen-veto 2018, 2). Eluointilavuuden mittaustulokset on esitetty liitteessä 1.

5.2 Gallium-generaattorin käyttökokemukset

Generaattorin laatua ei pystytä seuraamaan päivittäin, koska toimivaa mittausmenetelmää ei ole. Generaattorin toimintaa seurataan kolmen kuukauden välein tehtävien laatumittausten avulla, sekä seuraamalla radiolääkeleimausten laatumittausten tuloksia. Generaattorin toiminnan häiriöt näkyvät nopeimmin radiolääkeleimausten laatumittauksissa, radiolääkkeen radiokemiallisen puhtauden heikkenemisenä.

Yksikössä on havaittu muutoksia generaattorin toiminnassa, kun generaattorin eluointipullot vaihdettiin toisen valmistajan pulloihin 11.1.2022. Eluointipullojen vaihdos vaikutti radiolääkkeen radiokemiallisen puhtauden heikkenemiseen asteittain heti pullojen vaihdon jälkeen. Eluointipullot päätettiin vaihtaa takaisin generaattorin valmistajan pulloihin 27.1.2022, jolloin radiolääkkeen radiokemiallinen puhtaus parani heti pullojen vaihdon jälkeen.

Generaattorin tuotto pienenee generaattorin käyttöiän ja eluointikertojen myötä, samalla vapaan germaniumin määrä eluaatissa lisääntyy (Scott & Hockley 2012, 322–323). Generaattorin tuoton laskiessa yhdestä leimauksesta ei saa enää kahta potilasannosta, vaan jokaiselle potilaalle on tehtävä oma leimaus. Tämä nostaa potilasannoksen hinnan kaksinkertaiseksi. Havaitsimme myös generaattorin epäpuhtauksien lisääntymisen 10 kuukauden käytön ja 250 eluoinnin jälkeen, radiolääkkeen radiokemiallisen puhtauden heikkenemisenä. Näitten syiden takia yksikössä päätettiin vaihtaa generaattori uuteen 10 kuukauden käytön jälkeen lokakuussa 2022.

5.3 Gallium-generaattorin laaduntarkkailun tulokset

Gallium-generaattorille tehtiin laaduntarkkailumittaukset kolmen ja kuuden kuukauden käytön jälkeen. Eluaatin laatumittauksissa määritettiin pH, nuklidipuhkaus ja germanium-läpivuoto, sekä eluaatin mikrobiologinen puhtaus ja endotoksiinit. Eluaatin pH:ksi saatiin kolmen kuukauden näytteessä 1,0 ja kuuden kuukauden

näytteessä 1,0. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin pH:n tulee olla alle 2. (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Eluaatin nuklidipuhtaudeksi saatiin kolmen kuukauden näytteessä 67,48 min ja kuuden kuukauden näytteessä 67,66 min. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin nuklidipuhtauden tulee olla 62–74 min (European Pharmacopoeia 2020, 1207). Eluaatin germanium-läpivuodoksi saatiin kolmen kuukauden näytteessä 0,000218 % ja kuuden kuukauden näytteessä 0,000233 %. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin germanium-läpivuoto tulee olla alle 0,001 % (European Pharmacopoeia 2020, 1207).

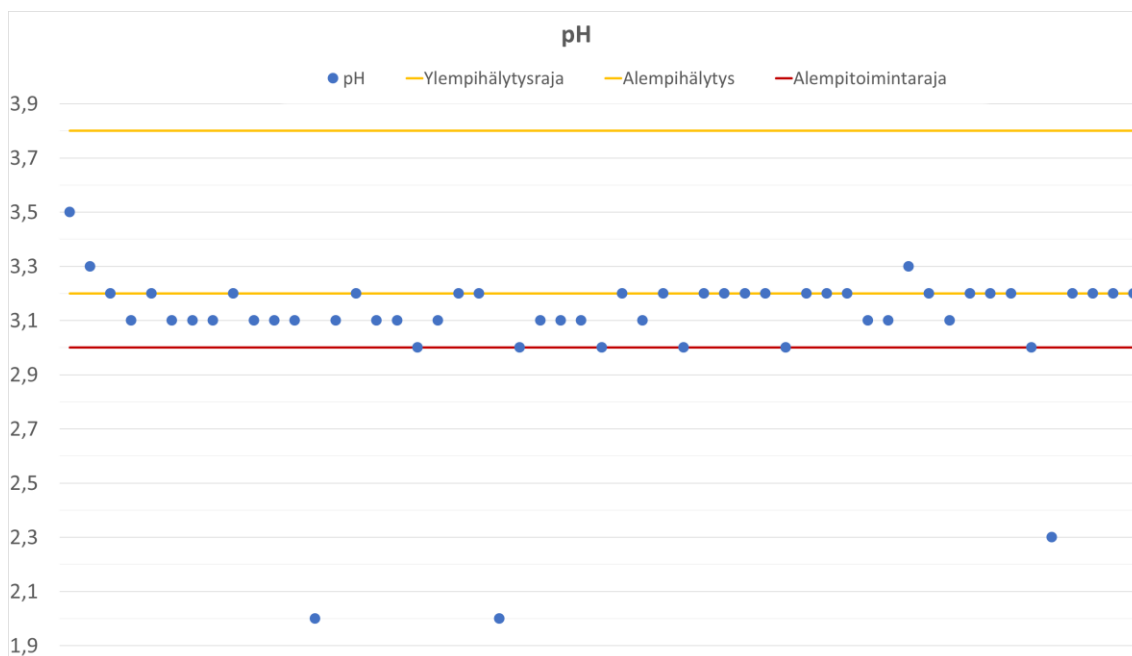
Eluaatti oli mikrobiologisesti steriili kolmen ja kuuden kuukauden näytteissä. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin tulee olla steriili (European Pharmacopoeia 2020, 1207) Eluaatin kolmen kuukauden näytteessä endotoksiineja oli <1 IU/ml. Euroopan farmakopean mukaan eluaatin endotoksiiniarvo saa olla korkeintaan 175 IU/V, jossa V tarkoittaa yhden potilasannoksen sisältämän eluaatin maksimitilavuutta. (European Pharmacopoeia 2020, 1207.) Yksikössä yhden potilaan saama maksimitilavuus voi teoreettisesti olla 1,1 ml, jolloin eluaatissa endotoksiineja saa olla korkeintaan 159 IU/ml. (European Pharmacopoeia 2020, 1207.) Kuuden kuukauden näytteestä laboratorio ei ollut kyennyt määrittämään endotoksiineita. Kaikki generaattorin laatumittaukset ovat Euroopan farmakopean mukaisissa hyväksymisrajoissa. Generaattorin laatumittauksien tulokset on esitetty taulukossa 3.

TAULUKKO 3. Gallium-generaattorin laaduntarkkailumittauksien tulokset

	Mitattu tulos 3 kk	Mitattu tulos 6 kk	European Pharmacopoeian raja-arvo
pH	1,0	1,0	pH < 2
Nuklidipuhtaus	67,48 min	67,66 min	62–74 min
Germanium-läpivuoto	0,000218 %	0,000233 %	0,001 %
Mikrobiologinen puhtaus	steriili	steriili	steriili
Endotoksiinit	< 1 IU/ml	-	159 IU/ml

5.4 DOTATOC-radiolääke laaduntarkkailun tulokset

Jokaiselle DOTATOC-radiolääke-erälle tehdään radiokemiallisen puhtauden määrittäminen ennen radiolääkkeen antamista potilaalle. Radiolääkkeestä määritetään pH, vapaa gallium ja kolloidiset epäpuhtaudet. Valmisteyhteenvedon mukaan radiolääkkeen pH:n tulisi olla 3,2–3,8 (SomaKit TOC valmisteyhteenvedo 2016, 16). Potilaskäyttöön vapautetuissa radiolääke-erissä määritetty pH vaihteli välillä 3,0–3,5. Käytetyn pH-paperin luentatarkkuus on 0,4, jonka takia pH:n mittausepävarmuus on suuri. Yksikössä on mittausmenetelmän epätarkkuudesta johtuen päätetty, että lääkäri voi vapauttaa radiolääke-erän potilaskäyttöön, jos pH on 3,0–4,0 (Sipilä 2022). Mittaussarjassa saatiin kaksi kertaa pH-arvoksi 2,0, ja kerran pH-arvoksi 2,3, näillä kerroilla radiolääke-erää ei vapautettu potilaskäyttöön. Matalien pH-arvojen syy oli kahdessa tapauksessa epäonnistunut eluoituminen radiolääkkeen leimauksen yhteydessä. Kaikki mitatut pH-arvot on esitetty graafisesti kuviossa 1 ja numeerisesti liitteessä 2.

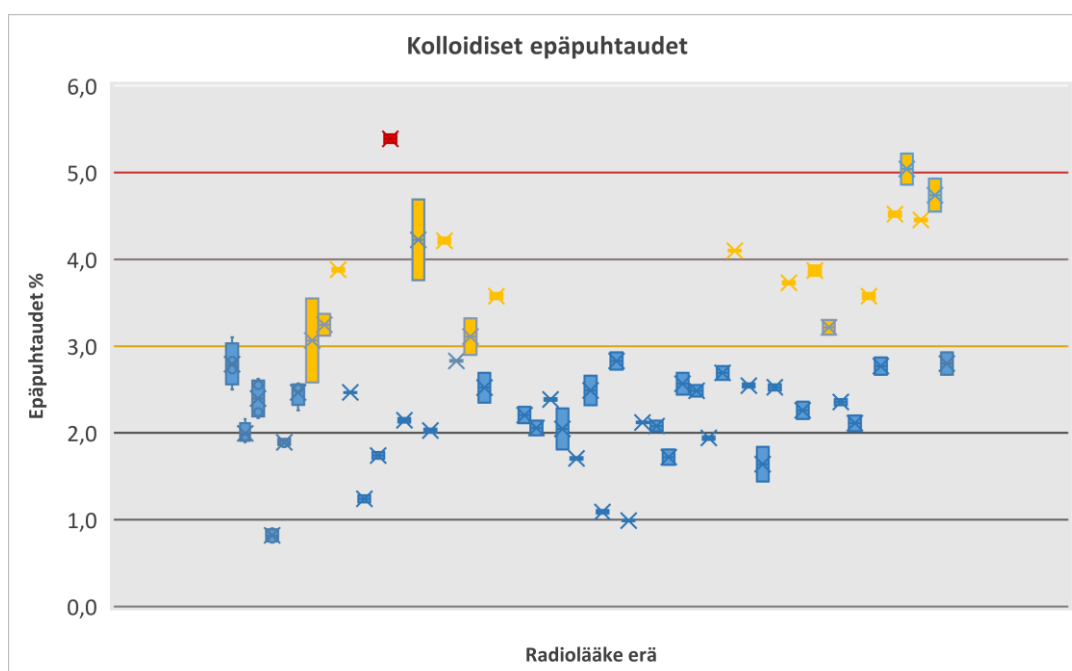


KUVIO 1. Mitatut pH-arvot

Euroopan farmakopean ja valmisteyhteenvedon mukaan radiolääkkeessä ei saa olla vapaata galliumia yli 2 % (SomaKit TOC valmisteyhteenvedo 2016, 16; European Pharmacopoeia 2020, 1210). Kaikki määritetyt vapaan galliumin arvot ovat

olleet 0 %, vapaata galliumia ei ole havaittu. Kaikki määritetyt vapaan galliumin arvot on esitetty liitteessä 2.

Kolloidisia epäpuhtauksia ei radiolääkkeessä saa olla yli 3 % Euroopan farmakopean ja valmisteyhteenvedon mukaan (SomaKit TOC valmisteyhteenvedo 2016, 16; Euroopan farmakopea 2020, 1210). Yksikössä on päätetty, että lääkäri voi vapauttaa radiolääkkeen potilaskäyttöön, jos kolloidisia epäpuhtauksia on alle 5 % (Sipilä 2022). Mitattujen kolloidisten epäpuhtauksien arvot ovat vaihdelleet potilaskäyttöön vapautetuilla radiolääkkeillä välillä 0,8–5,0 %. Kahdella leimauskerralla kolloidiset epäpuhtaudet olivat yli 5 %, (5,4 % ja 17,8 %), jolloin radiolääkettä ei vapautettu potilaskäyttöön. Leimauksen, jossa epäpuhtaudeksi saatiin 5,4 %, korkean epäpuhtauden syy pystyttiin selvittämään. Leimauksessa eluointi ei tapahtunut suunnitellusti ja eluointi jouduttiin uusimaan kesken leimauksen. Leimauksen, jossa epäpuhtaudeksi saatiin 17,8 %, korkean epäpuhtauden syytä ei pystytty selvittämään. Kolloidiset epäpuhtaudet ovat olleet 3,0–5,0 %:n välillä 16 leimauskerralla 52 leimauksesta. Näistä kolmen syynä on huuhtelu-elointipullojen vaihtuminen toisen valmistajan pulloihin, joka heikensi eluaatin laatua 11.-27.1.2022 välisenä aikana. Myös generaattorin ikääntymisestä johtuva eluaatin epäpuhtauksien nousu näkyy kolloidisten epäpuhtauksien lisääntymisenä generaattorin käyttöiän loppupäässä. Kolloidisten epäpuhtauksien tulokset on esitetty graafisessa muodossa kuviossa 2. ja numeerisesti liitteessä 2.



KUVIO 2. Kolloidiset epäpuhtaudet

Yksikön ensimmäinen generaattori oli käytössä 10 kuukautta ja sillä tehtiin 54 kappaletta ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääkkeen leimausta. Leimauksista 51 kappaletta (95 %) voitiin vapauttaa potilaskäyttöön. Vain kolme leimausta ei täyttänyt asetettuja laatuvaatimuksia ja niitä ei vapautettu potilaskäyttöön. Leimausten epäonnistumisen syynä oli kahdessa tapauksessa eluoitumisen epäonnistuminen. Yhden leimauksen epäonnistumisen syytä ei ole varmuudella pystytty selvittämään. Voidaan kuitenkin todeta, että leimausten onnistumisprosentti on ollut hyvä.

6 POHDINTA

Opinnäytetyön tavoitteena oli kehittää yksikön tarpeisiin ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkeaineen tuotantoprosessi. Kirjallisuudesta saadun tiedon ja muista Suomen sairaaloista saatujen kokemusten pohjalta oletuksena oli, että toimivan menetelmän pysyttäminen voisi osoittautua haasteelliseksi. Tähän oli varauduttu resursoimalla riittävästi aikaa menetelmän pystytykseen. Lisäksi oli suunniteltu analyysimenetelmiä, joiden avulla tiedossa olevia leimauksen haasteelliseksi osoittautuneita ongelmakohtia voidaan seurata.

^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkkeelle tehdyt radiokemialliset laaduntarkkailut ovat olleet toimintayksikön hyväksymisrajoissa. Ensimmäisen generaattorin käyttöaikana tehtiin 54 kappaletta ^{68}Ga -DOTATOC-leimauksia. Epäonnistuneita leimauksia oli kolme, joista kahden syy on tiedossa. Molemmilla kerroilla eluointi ei tapahtunut suunnitellusti. Kolmannen epäonnistuneen leimauksen syytä ei ole pystytty selvittämään. Onnistuneiden leimauksien osuus oli huomattavasti suurempi kuin oli oletettu toimintaa aloitettaessa. Voidaan siis todeta, että kehitetty ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkeaineen tuotantoprosessi on toimiva.

Radiolääkeaineen tuotantoprosessi saatiin toimimaan heti toiminnan alusta alkaen. Kirjallisuudesta saatu tieto ja muista Suomen sairaaloista kerätyt kokemukset auttoivat ratkomaan mahdolliset haasteet jo ennen toiminnan aloittamista. Kirjallisuuteen perehtyminen ja leimausmenetelmän periaatteen ymmärtäminen olivat ratkaisevia tekijöitä toimivan menetelmän kehittämisessä.

Eluointi on osoittautunut ^{68}Ga -DOTATOC leimauksen haastavimmaksi työvaiheeksi. Kokemuksen mukaan epäonnistuneen leimauksen syynä on useimmiten epäonnistunut elointuminen. Lisäksi eluoinnissa on havaittu useita poikkeamia, jolloin eluointi on jouduttu uusimaan kesken leimauksen. Tämä ei ole aina johtanut epäonnistuneeseen leimaukseen. Jatkossa olisi tarpeen kehittää eluointimenetelmä, jolla poikkeamien määrää pystyttäisiin vähentämään.

Opinnäytetyön toisena tutkimustehtävänä oli ^{68}Ga -generaattorin käyttöönotto ja ^{68}Ga -generaattorin laadunvarmistusmenetelmien pystyttäminen. Kaikki generaattorille tehdyt vastaanottomittaukset olivat Euroopan farmakopean ja generaattorin valmistajan asettamissa hyväksymisrajoissa. Myös generaattorille tehdyt kolmen ja kuuden kuukauden laatumittaukset olivat Euroopan farmakopean ja generaattorin valmistajan asettamissa hyväksymisrajoissa. Generaattorin laatumittaukset olivat koko generaattorin käyttöiän hyväksymisrajoissa.

Generaattorin toiminnassa havaittiin yksi poikkeama käytön aikana. Generaattorin huuhtelueluointipullot vaihdettiin toisen valmistajan pulloihin 11.1.2022. Poikkeama näkyi ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkeaineen laaduntarkkailussa kolloidisten epäpuhtauksien pitoisuuden nousuna. Kun poikkeama havaittiin 27.1.2022 palattiin käyttämään generaattorivalmistajan eluointipulloja, jonka jälkeen ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkeaineen kolloidisten epäpuhtauksien pitoisuudet laskivat 11.1.2022 edeltävälle tasolle.

^{68}Ga -generaattorille on tyypillistä, että generaattorista irtoavat epäpuhtaudet lisääntyvät generaattorin ikääntyessä (Scott & Hockley 2012, 322–323). Tämä on myös selkeästi havaittavissa ^{68}Ga -DOTATOC-radiolääkeaineen laaduntarkkailussa kolloidisten epäpuhtauksien pitoisuuksien nousuna. Kolloidiset epäpuhtauksien pitoisuudet nousivat selvästi generaattorin viimeisten käyttöviikkojen aika. Oli oletettavaa, että laadun heikkeneminen olisi tapahtunut vaiheittain, joten generaattorin laadun selkeä romahtaminen 10 kuukauden jälkeen oli yllättävää. Generaattorin vaihtoväliksi oli suunniteltu 9–10 kuukautta kirjallisuudesta saadun tiedon pohjalta. Tämä osoittautui oikeaksi valinnaksi.

Jatkossa olisi hyvä kehittää laaduntarkkailumenetelmiä, joiden avulla generaattorin toimintaa voidaan seurata päivittäin. Tämä auttaisi havaitsemaan eluaatin laadussa tapahtuvat muutokset ennen kuin ne vaikuttavat radiolääkkeen laatuun.

Opinnäytetyö on tehty hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen. Opinnäytetyön kaikissa vaiheissa on pyritty arvioimaan oman työn vaiheita ja olemaan kriittisiä tehdyille valinnoille. Opinnäytetyö on raportoitu rehellisesti hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen. Opinnäytetyössä on käytetty mahdollisimman uusia ensikäden lähteitä. Lähdemerkinnät on tehty huolellisesti.

LÄHTEET

Breeman, W., Jong, M., Blois, E., Bernard, B., Konijnenberg, M. & Krenning, E. 2005. Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga . European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging vol 32, No.4 April 2005.

GalliAd valmisteyhteenveto, IRE-ELiT 15.5.2018, Luettu 8.9.2018.

ChemSpider. Viitattu 29.8.2022. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.139675.html?rid=3d162ce7-2af2-40ce-8d3e-0361e8e91ae0>

Cherry, S., Sorenson, J, & Phelps, M. 2003. Physics in Nuclear Medicine. Third edition. Philadelphia: Saunders.

European Pharmacopoeia 10.0, Volume I, 01/2020.

Fosgerau, K. & Hoffmann, T. 2015. Peptide therapeutics: current status and future directions. Drug Discovery Today. Volume 20, Number 1, January 20215.

Kaliste, H. Savolainen, K. 2023. Koko kehon reseptoreiden laaja (JN4LR) ja erittäin laaja (JN4SR) PET-tietokonetomografiatutkimus työohje. Tays, Kliininen isotooppilääketiede, työohje. Laadittu 22.2.2023.

Karjalainen, A. Apulaisosastonhoitaja. 2021. Haastattelu 20.10.2021. Oulun yliopistollinen sairaala.

Kauhanen, S., Seppälä, M, & Nuutila, P. 2020. Endokriinisten sairauksien PET-kuvantaminen. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim 136 (9),1086–1094.

Kempainen, J., Seppänen, M. & Nuutila, P. 2018. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet. E-kirja. Viitattu 3.9.2022. Vaatii käyttöoikeuden. <https://www.oppiportti.fi/op/kji00001/do>

Korkola, P. sairaalafyysikko. 2022. Haastattelu 3.10.2022. Tampereen yliopistollinen sairaala.

Korkola, P. sairaalafyysikko. 2014. PET-TT. Sähköpostiviesti 7.1.2014.

Knuuti, J. & Laitinen, T. 2020. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen erikoisala. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 136 (9),1118.

Phelps, M. 2006. PET Physics, Instrumentation, and Scanner. New York: Springer.

Salo, B. 2018. ^{68}Ga - ja ^{177}Lu -radiolääkkeiden laadunvalvontamenetelmien kehitys. Helsingin yliopisto. Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta. Pro gradu-tutkielma.

Scott, P. & Hockley, B. 2012. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Teoksessa Radiochemical Syntheses, volume 1, toimittanut Scott, P. & Hockley, B.

Sipilä, K. 2022. ^{68}Ga -Dotatoc laatuvaatimukset. Tays, Kliininen isotooppilääketiede, työohje. Laadittu 19.1.2022.

Smith, D., Breeman, W. & Sims-Mourtada, J. 2013. The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of ^{68}Ga -agents (Applied Radiation and Isotopes).

SomaKit TOC valmisteyhteenveto, Advanced Accelerator Applications, 18/12/2016. Luettu 13.9.2022.

Sosabowski, J. & Mather, J. 2006. Conjugation of DOTA-like chelating agents to peptides and radiolabeling with trivalent metallic isotopes. Nature protocols, vol 1. No.2. 2006.

STUK. Säteily terveydenhuollossa. Isotooppilääketiede. Verkkosivu. Viitattu 29.8.2022. <https://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/isotooppilaaketiede>

Terveyshaittojen ehkäiseminen säteilysuojelulla. STUK. Luettu 2.10.2022.
<https://www.stuk.fi/aiheet/mita-sateily-on/terveyshaittojen-ehkaiseminen-sateily-suojelulla>

Vertes, A., Nagy, S., Zoltan, K., Lovas, R. & Rösch, F. 2011. Handbook of Nuclear Chemistry.

Välimäki, M. & Arola, J. 2011 Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet, Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim 127(15),1549–1559.

LIITTEET

Liite 1. Eluointilavuuden määrittämisen tulokset

	ml
1	1,101
2	1,018
3	1,002
4	1,084
5	1,020
6	0,968
7	1,097
8	1,091
9	1,114
10	0,966
11	1,091
12	1,070
13	1,117
14	1,070
15	1,087
16	1,098
17	1,076
18	1,099
19	1,107
ka.	1,067

Liite 1. ⁶⁸Ga-DOTATOC-radiolääkkeen laatumittauksien tulokset

pvm.	pH	kolloidiset epäpuhtaudet					vapaa Ga		
		1A	2A	3A	4A	ka.	1B	2B	ka.
1.12.2021	3,5	3,10	2,83	2,73	2,50	2,79	0	0	0
8.12.2021	3,3	1,96	1,97	2,16	1,89	2,00	0	0	0
14.12.2021	3,2	2,24	2,55	2,62	2,17	2,40	0	0	0
15.12.2021	3,1	0,90	0,85	0,78	0,74	0,82	0	0	0
22.12.2021	3,2	1,86	1,88	1,93		1,89	0	0	0
12.1.2022	3,1	2,57	2,51	2,52	2,26	2,47	0	0	0
19.1.2022	3,1	3,55	2,58			3,07	0	0	0
25.1.2022	3,1	3,12	3,37			3,25	0	0	0
26.1.2022	3,2	3,86	3,90			3,88	0	0	0
2.2.2022	3,1	2,46	2,47			2,47	0	0	0
9.2.2022	3,1	1,20	1,28			1,24	0	0	0
16.2.2022	3,1	1,78	1,70			1,74	0	0	0
23.2.2022	2,0	5,44	5,34			5,39	0	0	0
25.2.2022	3,1	2,17	2,12			2,15	0	0	0
2.3.2022	3,2	4,69	3,76			4,23	0	0	0
8.3.2022	3,1	2,05	2,00			2,03	0	0	0
9.3.2022	3,1	4,25	4,18			4,22	0	0	0
16.3.2022	3,0	2,82	2,84			2,83	0	0	0
22.3.2022	3,1	3,32	2,90			3,11	0	0	0
23.3.2022	3,2	2,69	2,35			2,52	0	0	0
30.3.2022	3,2	3,61	3,54			3,58	0	0	0
8.4.2022	2,0	18,80	16,80			17,80	0	0	0
13.4.2022	3,0	2,30	2,11			2,21	0	0	0
27.4.2022	3,1	2,14	1,97			2,06	0	0	0
28.4.2022	3,1	2,40	2,37			2,39	0	0	0
4.5.2022	3,1	1,81	2,28			2,05	0	0	0
10.5.2022	3,0	1,72	1,69			1,71	0	0	0
11.5.2022	3,2	2,32	2,66			2,49	0	0	0
17.5.2022	3,1	1,07	1,11			1,09	0	0	0
18.5.2022	3,2	2,93	2,73			2,83	0	0	0
7.6.2022	3,0	1,00	0,98			0,99	0	0	0
8.6.2022	3,2	2,11	2,13			2,12	0	0	0
9.6.2022	3,2	2,14	2,02			2,08	0	0	0
14.6.2022	3,2	1,81	1,63			1,72	0	0	0
16.6.2022	3,2	2,44	2,69			2,57	0	0	0
22.6.2022	3,0	2,55	2,42			2,49	0	0	0
28.6.2022	3,2	1,96	1,92			1,94	0	0	0
12.7.2022	3,2	2,61	2,77			2,69	0	0	0
13.7.2022	3,2	4,11	4,09			4,10	0	0	0
20.7.2022	3,1	2,57	2,52			2,55	0	0	0
26.7.2022	3,1	1,84	1,44			1,64	0	0	0
3.8.2022	3,3	2,56	2,49			2,53	0	0	0
9.8.2022	3,2	3,75	3,71			3,73	0	0	0
17.8.2022	3,1	2,16	2,36			2,26	0	0	0
23.8.2022	3,2	3,81	3,93			3,87	0	0	0
31.8.2022	3,2	3,30	3,13			3,22	0	0	0
6.9.2022	3,2	2,39	2,32			2,36	0	0	0
14.9.2022	3,0	2,20	2,02			2,11	0	0	0
21.9.2022	2,3	3,54	3,61			3,58	0	0	0
23.9.2022	3,2	2,87	2,67			2,77	0	0	0
3.10.2022	3,2	4,55	4,49			4,52	0	0	0
4.10.2022	3,2	5,22	4,86			5,04	0	0	0
5.10.2022	3,2	4,47	4,44			4,46	0	0	0
11.10.2022	3,2	4,93	4,55			4,74	0	0	0
12.10.2022	3,1	2,67	2,93			2,80	0	0	0