

Jenni Nurmi

Leimausolosuhteiden optimointi ^{68}Ga -DOTA-NOC -leimauksessa GE TRACERlab MX -synteesilaitteella

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Laboratorioanalyttikko (AMK)

Laboratorioala

Opinnäytetyö

31.10.2016

Tekijä(t) Otsikko Sivumäärä Aika	Jenni Nurmi Leimausolosuhteiden optimointi ^{68}Ga -DOTA-NOC -leimauksessa TRACERlab MX -synteesilaitteella 24 sivua + 4 liitettä 31.10.2016
Tutkinto	Laboratorioanalyttikko (AMK)
Koulutusohjelma	Laboratorioala
Ohjaaja(t)	Tuotantojohtaja Lalli Jokelainen Yliopettaja Jukka Niiranen
<p>Tämä opinnäytetyö tehtiin MAP Medical Technologies Oy:lle kesällä 2016. Yritys valmistaa radiolääkkeitä ja yksi näistä tuotteista on ^{68}Ga isotoopilla leimattu ^{68}Ga-DOTA-NOC-injektioneste, jota käytetään PET-kuvauksissa. Leimauksissa käytettävä aktiivisuus saadaan $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$-generaattorista, jonka on valmistanut ITG Isotope Technologies Garching GmbH.</p> <p>Opinnäytetyön tavoitteena oli uudistaa käytössä olevaa leimausprosessia enemmän automaattiseksi, koska nykyinen käytössä oleva tuotantoprosessi ei ole toiminut luotettavasti ja valmis tuote ei ole täyttänyt sille asetettuja spesifikaatioita radiokemiallisen puhtauden osalta. Lisäksi käytössä ollut leimausprosessi on suoritettu B-puhtausluokan tilassa, joka on tehnyt prosessista hankalan ja työlään toteuttaa. Automatisoimisen ansiosta tuotantoprosessi voitaisiin siirtää suoritettavaksi C-puhtausluokan tilaan.</p> <p>Tässä opinnäytetyössä keskityttiin optimoimaan leimauksessa käytettävää pH-arvoa sekä lämmitysaikaa. Kun tarvittavat koeleimaukset oli suoritettu ja oikea pH-arvo sekä reaktioastian lämmitysaika löydetty, synteesisekvenssiä muokattiin niiden osalta toimivammaksi.</p> <p>Optimointi sujui suunnitelmien mukaisesti ja automatisoitu tuotantoprosessi tullaan ottamaan käyttöön, kun tarvittavat laitteiden siirrot toimipaikkojen välillä on saatu toteutettua.</p>	
Avainsanat	^{68}Ga -DOTA-NOC, optimointi, leimaus, radioaktiivisuus.

Author(s) Title Number of Pages Date	Jenni Nurmi Optimization of Labeling Conditions in ^{68}Ga -DOTA-NOC labeling with TRACERlab MX Synthesizer 24 pages + 4 appendices 31 October 2016
Degree	Bachelor of Laboratory Sciences
Degree Programme	Laboratory Sciences
Instructor(s)	Lalli Jokelainen, Production Manager Jukka Niiranen, Principal Lecturer
<p>This thesis was carried out at MAP Medical Technologies Oy during the summer of 2016. The company manufactures radiopharmaceuticals, and one of these products are ^{68}Ga-DOTA-NOC-injection which is labeled with the ^{68}Ga isotope. The product is used in PET imaging. Activity for the labeling is obtained from the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$-generator which is produced by ITG Isotope Technologies Garching GmbH.</p> <p>The aim of this thesis was to renew the current labeling process to more automatic because the existing process has not worked reliable and the final product has not met the specifications for its requirements of radiochemical purity. In addition the current process has been produced in the laboratory of B purity state which has made the process difficult and complicated to implement. Thanks to the automation of the production process, it could be transferred to run in C purity state.</p> <p>This thesis was focused on optimizing pH value as well as heating time of the labeling process. Once the necessary tests were performed and a correct pH value and heating time of the reaction vessel was found, the synthesis sequence was modified more workable.</p> <p>Optimization went according to the plan and the renewed production process will be introduced when the necessary transfer of the equipment between the offices has been completed.</p>	
Keywords	^{68}Ga -DOTA-NOC, optimization, labelling, radioactivity.

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Teoria	3
2.1	Radioaktiivisuus ja säteilylähteet	3
2.2	Radionuklidilaboratorio	4
2.3	Säteilytyö ja -työntekijät	4
2.4	Radiolääkkeet	5
2.5	PET-kuvaus	5
2.6	Gallium	7
2.6.1	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattori	8
2.6.2	^{68}Ga -DOTA-NOC (^{68}Ga -DOTA ⁰ -1NaI ³ -okreetidi)	9
2.7	GE TRACERlab MX-synteesilaitte	10
2.8	HPLC – High Performance Liquid Chromatography	12
3	Työn suoritus	14
3.1	Reagenssit ja laitteet	14
3.2	Liuosten valmistus	15
3.2.1	0,05 M HCl	15
3.2.2	5 M NaCl	15
3.2.3	2 M NaOAc	15
3.2.4	2 M asetaattiliuos	15
3.2.5	Asetaattipuskuriliuos 1:1	15
3.2.6	DOTA-NOC-asetaatin liuotus	16
3.3	Leimauksen esivalmistelut	16
3.4	Generaattorin eluointi	16
3.5	Leimaus	17
3.6	Laadunvalvonta	17
4	Tulokset	18
4.1	pH:n vaikutus saantoprosenttiin	18
4.2	Lämmitysajan vaikutus lopputuotteen puhtauteen	20
5	Loppupäätelmät	21
	Lähteet	22

Liitteet

Liite 1. TRACERlab MX-synteesilaitteen osat

Liite 2. Synteesisekvenssi

Liite 3. Synteesikasetin reagenssit

Liite 4. HPLC-ajojen tulokset

Lyhenteet

^{68}Ga	Alkuaine galliumin isotooppi.
^{68}Ge	Alkuaine germaniumin isotooppi.
Ac	Asetaatti.
Bq	Becquerel, aktiivisuuden SI-yksikkö.
FDG	Fluorodeoksiglukoosi -injektioneste.
HCl	Suolahappo.
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> , korkean erotuskyvyn nestekromatografia.
ITG	Isotope Technologies Garching GmbH, lääkeyhtiö.
NaCl	Natriumkloridi.
NaOAc	Natriumasettaatti.
NET	Neuroendokriininen tuumori.
PET	Positroniemissiotomografia.
PLC	<i>Programmable Logical Controller</i> , TRACERlab MX-synteesilaitteen ohjain.
QP	Qualified Person.
SSTR	Somatostatiinireseptori.

1 Johdanto

Opinnäytetyön tavoitteena oli kehittää uusi, automaattisempi ^{68}Ga DOTA-NOC-leimausmenetelmä MAP Medical Technologies Oy:lle.

MAP Medical Technologies on itsenäinen suomalainen yritys, joka on perustettu vuonna 1991 Tikkakoskella. Nykyään toimipisteitä on myös Helsingissä Kivihaassa sekä Jätkäsaarella. Yritys valmistaa ja kehittää radiolääkkeitä ja -kemikaaleja lääketieteen ammattilaisten käyttöön. Radiolääkkeiden avulla voidaan parantaa ihmiselämän laatua ja pituutta. Yrityksen asiakkaina toimivat sekä sairaalat että tutkimuskeskukset Suomessa ja Euroopassa. Yleisimpiä valmistettavia tuotteita ovat esimerkiksi Fluorodeoksiglukoosi -injektioneste, Fluorimetyyliikoliinikloridi -injektioneste, Jodi-123 ja Jodi-131 kapselit sekä ^{68}Ga -leimattavat injektionesteet. Tuotteita käytetään erilaisten syöpäkasvainten kuvantamisessa sekä hoidoissa.

Fluorituotteiden lisäksi MAP Medical Technologies Oy on valmistanut ^{68}Ga -isotoopilla leimattuja tuotteita PET-kuvauksia varten. Leimauksissa käytettävä ^{68}Ga -aktiivisuus saadaan $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattorista, jonka on valmistanut ITG Isotope Technologies Garching GmbH. Gallium-leimattujen tuotteiden valmistus on tähän asti tehty ITG:n manuaalisella leimauslaitteella sekä ITG:n menetelmällä.

Leimausmenetelmää haluttiin kehittää, koska tuotantoprosessit ^{68}Ga -leimatuille tuotteille eivät ole toimineet luotettavasti ja tuotantoeriä on hylätty huonon radiokemiallisen puhtauden vuoksi. Epäonnistuneiden tuotantojen laadunvalvontatuloksia tarkastellessa huomattiin, että ITG:n menetelmällä generaattorista eluoitava ^{68}Ga -eluaatti sisältää orgaanisia ja epäorgaanisia epäpuhtauksia. Nämä epäpuhtaudet siirtyvät valmistusprosessissa lopputuotteeseen, jonka takia tuote ei täytä sille asetettuja spesifisiä laatuvaatimuksia.

Laatuongelmien lisäksi nykyinen tuotantoprosessi on suuritöinen, sillä kaikki reagenssien lisäykset on tehty käsin. Tämä lisää operaattorista eli tuotannon työntekijästä johtuvan virheen riskiä. Lisäksi tuotanto on suoritettu B-puhtausluokan tiloissa, joka on puhtausluokitukseltaan korkein tuotantotila. Automatisoimisen ansiosta leimaukset voitaisiin siirtää suoritettavaksi C-puhtausluokan tiloihin, jolloin säästettäisiin muun muassa suojavaatteissa, puhdistilatyöskentelyyn perehdyttämisessä, validoinneissa ja mikrobiologisessa valvonnassa.

Tuotantoprosessin automatisoimisella tarkoitetaan leimausmenetelmän siirtoa manuaaliselta ITG:n leimauslaitteelta automaattiselle TRACERlab MX-synteesilaitteelle, jolloin kaikki leimauksessa käytettävät reagenssit saataisiin tilattua halutuissa pitoisuuksissa ja tilavuuksissa kaupalliselta valmistajalta. Tällöin menetelmästä tulisi luotettavampi ja toistettavampi. Epäpuhtaudet ^{68}Ga -eluaatista pyritään poistamaan kationinvaihtopatruunalla synteesin aikana ennen varsinaista leimausta.

Tässä opinnäytetyössä keskitytään optimoimaan leimausprosessin pH ja reaktioastian lämmitysaika siten, että lopputuotteen saantoprosentti ja radiokemiallinen puhtaus ovat mahdollisimman suuret.

2 Teoria

2.1 Radioaktiivisuus ja säteilylähteet

Radioaktiivisilla aineilla on atomiytimissään enemmän neutroneja suhteessa protonien määrään, joka tekee niistä epävakaita. Saavuttaakseen vakaan tilan, atomit lähettävät säteilyä hajotessaan. Radioaktiiviset aineet lähettävät ionisoivaa säteilyä ja radioaktiivinen säteily jaetaan kolmeen säteilylajiin, alfa-, beeta- ja gammasäteilyyn. Ionisoiva säteily pystyy muodostamaan aineessa ionisaatiota joko suoraan tai välillisesti. Ionisoiva säteily voi olla hiukkassäteilyä tai sähkömagneettista säteilyä. Ionisaatio on tapahtuma, jossa sähköisesti varaukseton atomi tai molekyyli varautuu saadessaan tai menettäessään elektronin. [1, s. 12, 14.]

Radioaktiivinen hajoaminen on spontaani tapahtuma, jossa atomin epästabiili ydin muuttuu toiseksi ytimeksi ilman ulkoisten tekijöiden vaikutusta. Aktiivisuuden SI-yksikkö on becquerel (Bq) ja se on usein tarpeellista ilmaista aineen massaa, tilavuutta tai pintalaa kohti. Radioaktiivisen aineen puoliintumisajalla ($T_{1/2}$) tarkoitetaan aikaa, jonka kuluessa radionuklidista koostuvan radioaktiivisen lähteen aktiivisuus laskee puoleen. Atomytimen stabiiliutta kuvaa ytimen sidosenergia Q , joka tarvitaan erottamaan perustilassaan olevan nukleonit niin kauas toisistaan, että niiden väliset vuorovaikutukset tulevat merkityksettömiksi. Eli mitä suurempi sidosenergia on nukleonia kohti, sitä stabiilimpi ydin on. [1, s. 17, 19, 20.]

Säteilylähteitä voivat olla säteilylaitteet tai radioaktiiviset aineet. Lähteet voidaan jakaa kahteen eri luokkaan, avolähteisiin ja umpilähteisiin. Umpilähteitä käytetään teollisuudessa ja sillä tarkoitetaan säteilylähdetä, jossa radioaktiivinen aine on suljettu esimerkiksi kapselin sisälle tai päällystetty niin, ettei aine voi levitä ympäristöön. Avolähteellä tarkoitetaan radioaktiivista ainetta, jota ei ole suljettu tiiviisti suojakuoren sisälle. Esimerkiksi isotooppilääketieteessä käytettävät lasipulloissa säilytettävät radioaktiivista isotooppia sisältävät liuokset, jotka voivat pudotessaan rikkoutua lasketaan avolähteeksi. [2, s. 263, 291.]

2.2 Radionuklidilaboratorio

Radionuklidilaboratorio on laboratorio, jossa radioaktiivisia aineita käsitellään avolähteinä. Laboratorion on täytettävä säteilyturvallisuusvaatimukset ja tilat on suunniteltava siten, että työskentely laboratoriossa on turvallista. Työskentelyssä on otettava huomioon aseptinen työskentelytapa ja kaikkien pintojen tulee olla helposti puhdistettavissa. Radioaktiivisten aineiden päästöt ympäristöön on minimoitava sekä normaali-, että poikkeustilanteissa. Myös radioaktiivisen aineen joutuminen laboratoriosta sivullisten haltuun on estettävä. [2, s. 286, 287; 3.]

Radionuklidilaboratoriot luokitellaan kolmeen eri luokkaan A-, B- ja C-tyypin laboratorioiksi sen mukaan mitä radionuklideja niissä käytetään, kuinka aktiivisia aineita käsitellään ja minkä laatuinen toiminta laboratorioissa on kyseessä. Säteilyturvakeskus on määrittänyt jokaista laboratoriotyyppiä kohden erityisohjeet käsiteltäviin aktiivisuuksiin ja laboratorioden rakenteellisiin erityisvaatimuksiin liittyen. Esimerkiksi C-tyypin laboratorio on tarkoitettu pienten aktiivisuuksien käsittelyyn ja se vastaa varustetasoltaan sekä rakenteeltaan nykyaikaista hyvin suunniteltua kemian laboratoriota. B- ja A-tyypin laboratorioissa on tiukemmat raja-arvot niin rakenteellisesti kuin varustetasonkin osalta, kuin C-tyypin laboratoriossa. [3; 4.]

2.3 Säteilytyö ja -työntekijät

Säteilytyön määritelmä on työtä, jossa työntekijä voi saada suuremman säteilyannoksen, kuin säteilylaissa on määritelty. Säteilytyöntekijät voidaan jakaa A- ja B-luokan säteilyluokan työntekijöihin. A-luokan työntekijällä on työpaikan puolesta oltava henkilökohtainen annostarkkailumittari, jolla pystytään tarkkailemaan työntekijän saamaa säteilyannosta. Myös työoloja ja työskentelytiloja tarkkaillaan, jotta annosten poikkeamat voitaisiin havaita mahdollisimman nopeasti. Kaikkien säteilytyöntekijöiden on tiedettävä oikeat työtavat ja radioaktiivisten aineiden kanssa työskentelyn vaarat. Työtavat tulee valita siten, että sisäiseltä säteilyaltistukselta vältetään kokonaan ja ulkoista altistusta olisi mahdollisimman vähän. Ulkoiseen säteilyaltistukseen voi vaikuttaa lyhentämällä säteilyssä oleskeltua aikaa, lisäämällä etäisyyttä säteilylähteeseen ja sijoittamalla lähteen ympärille esimerkiksi lyijysuojia. [3.]

Yritykset, joissa tehdään säteilytyötä eli toiminnan harjoittajat vastaavat säteilyturvallisuudesta. Yrityksen sisällä on valittu säteilyn käytön turvallisuudesta vastaava johtaja sekä säteilyn käytöstä vastaava henkilö. Nämä henkilöt ovat laatineet työpaikalla toimenpiteet säteilyturvallisuuden varmistamiseksi. Säteilyn käytön turvallisuudesta vastaavan johtajan tehtäviin kuuluu muun muassa säteilyturvallisuuden ylläpito ja seuranta, säteilysuojelukoulutus ja opastus, poikkeavien tilanteiden käsittely ja raportointi säteilyturvakeskukseen sekä säteilyturvallisuuden kehittäminen. Vastaavalla johtajalla on myös oikeus keskeyttää yrityksen toiminta, mikäli säteilyturvallisuus vaarantuu. [20.]

2.4 Radiolääkkeet

Radiolääkkeet ovat radioaktiivisia lääkevalmisteita, joita käytetään niin tautien diagnostiikassa kuin hoidoissakin. Radiolääkkeissä lääkeaineeseen on liitetty nuklidi, joka lähettää säteilyä radioaktiivisen hajoamisen myötä. Radiolääkkeet ovat muiden lääkkeiden tavoin steriilejä ja pyrogeenivapaita ja niitä voidaan turvallisesti antaa potilaille suonensisäisesti. Radiolääkkeillä ei ole varsinaista farmakologista vaikutusta, koska niiden sisältämä lääkeaineen määrä on hyvin pieni. Positronisäteilevät radiolääkkeet ovat yleensä lyhytikäisiä, joten ne tulee valmistaa melko lähellä käyttöpaikkaa. [5; 6, s. 48 - 49.]

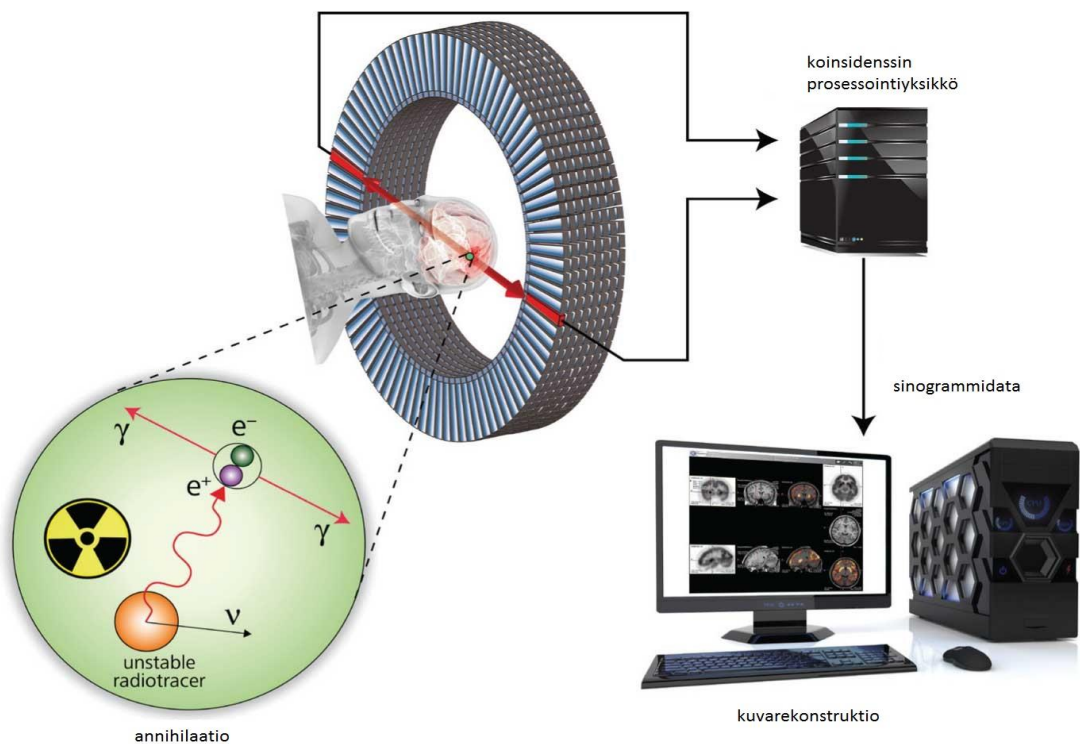
Radiolääkkeillä, kuten muillakin suonensisäisesti annettavilla lääkkeillä on hyvin tiukat laatuvaatimukset ja valmistuksessa on otettava huomioon aseptiset työtavat. Radiolääkkeistä tutkitaan etenkin tuotteen radiokemiallista puhtautta, jonka tulee olla yli 90 %, jotta lääke voidaan hyväksyä käyttöön. Radiokemiallinen puhtaus tarkoittaa, että tuotteessa ei saa olla radioaktiivisuutta missään muussa kuin kyseisen yhdisteen muodossa ja kaikki muu aktiivisuus lasketaan epäpuhtaudeksi. [5; 6, s. 48 - 49.]

2.5 PET-kuvaus

Positroniemissiotomografia eli PET on isotooppilääketieteen funktionaalinen kuvantamismenetelmä, jolla kuvataan kudosten metaboliaa. PET-tutkimuksessa positronihajoavia radionuklideja sisältävä lääke annetaan potilaalle joko injektoimalla laskimoon tai hengittämällä keuhkojen kautta. Radiolääkkeen hakeutumisaika elimistössä riippuu

siitä, mihin aineeseen radionuklidi on sitoutuneena. Esimerkiksi FDG hakeutuu kudoksiin, joissa on vilkas sokeriaineenvaihdunta. [7 s. 50; 8, s.49.]

Positroni on elektronin antihukkanen, joka vapautuu atomiytimestä protonin hajotessa. Kudoksessa liikkuva positroni menettää liike-energiaansa ja törmätessään elektroniin ne hävittävät toisensa, eli tapahtuu annihilaatio. Tästä vapautuva energia poistuu kahtena säteilykvanttina, joilla on sama energia, mutta etenevät vastakkaisiin suuntiin. PET-kuvantaminen perustuu annihilaatiogammojen säteilykvanttien havaitsemiseen kuvauslaitteen detektoreilla. PET-kuvauksessa ei näin ollen tarvita erillistä kollimaattoria, koska vastakkaisten säteilykvanttien samanaikainen havaitseminen detektoreilla määrittää viivan, jossa annihilaatio tapahtui. Näiden annihilaatioviivojen perusteella voidaan piirtää matemaattisesti projektioita, joista voidaan muokata poikkileikekuvia. Kuvassa 1 on esitetty positroniemissiotomografian toimintaperiaate. [7, s. 50; 8, s.49 - 50; 9.]



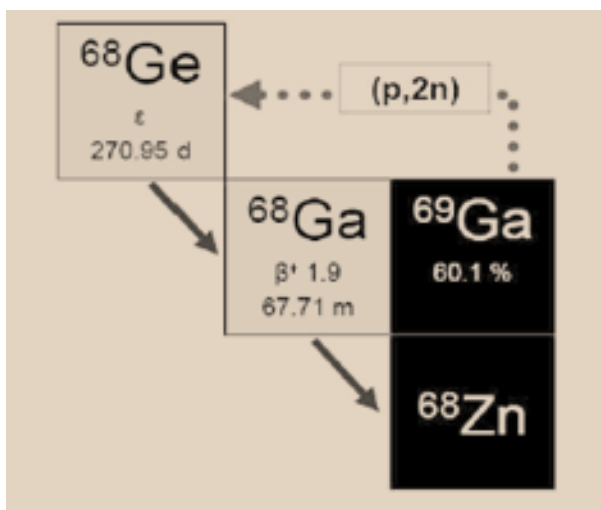
Kuva 1. PET-kuvauksen toimintaperiaate. [9.]

Ennen annihilaation tapahtumista positronin väliaineessa kulkeman matkan takia PET-kuvantamisesta ei saada yhtä tarkkoja anatomisia tuloksia, kuin esimerkiksi tietokonetomografialla tai magneettikuvauksella. PET-kuvantaminen tarjoaa kuitenkin paremman resoluution ja herkkyyden yksifotoniemissiotomografiaan eli SPECT:iin verrattuna. [7 s. 50; 8, s.49.]

2.6 Gallium

Stabiili gallium koostuu sen kahdesta vakaasta isotoopista ^{69}Ga :sta ja ^{71}Ga :sta. Gallium on melko harvinainen metalli. Galliumia esiintyy maaperässä suunnilleen yhtä paljon kuin lyijyä, mutta ei koskaan puhtaana, vaan se on aina sitoutuneena mineraaleihin. Gallium on huoneenlämpötilassa kiinteä siniharmaa aine, mutta alhaisen sulamispisteen ($29,8\text{ }^\circ\text{C}$) myötä muuttuu nestemäiseksi pienenkin lämmityksen vaikutuksesta. [21.]

Yleisimmät galliumin radioisotoopit ovat ^{67}Ga ja ^{68}Ga . ^{68}Ga Galliumin käyttö kuvantamisissa on lisääntynyt huomattavasti viime vuosina sen hyvien fysikaalisten ominaisuuksien vuoksi, sillä jopa 89 % ^{68}Ga :n ytimistä hajoaa positroniemiisioilla. Lisäksi sen puoliintumisaika on vain noin 68 minuuttia ja hajotessaan siitä muodostuu inaktiivista sinkkiä. Kuvio hajoamisesta on kuvassa 2. Lyhyen puoliintumisajan johdosta ^{68}Ga :n käyttö tarjoaa potilaille pienemmän säteilyrasituksen. [10, s. 2221 - 22; 11, s.142.]

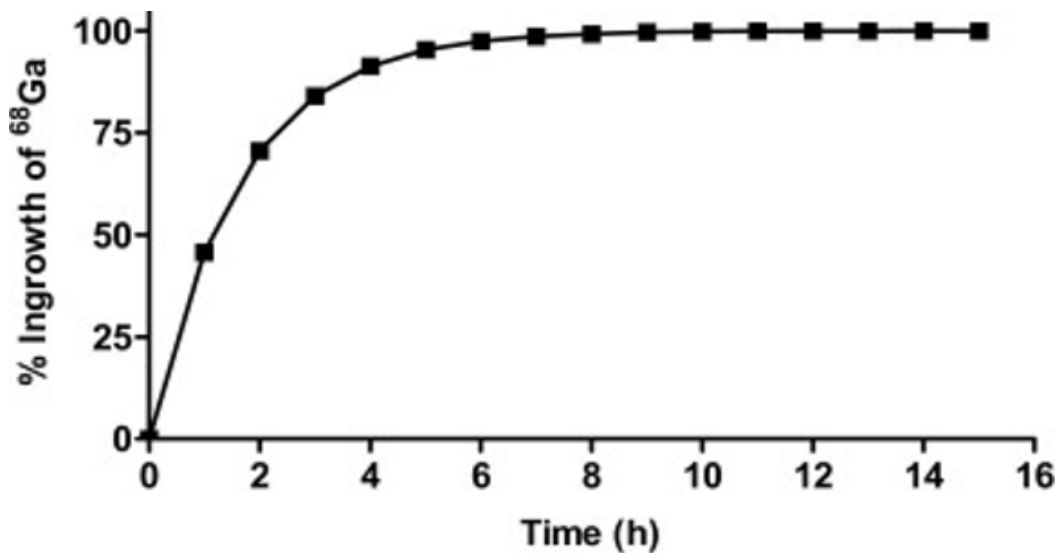


Kuva 2. ^{68}Ga Galliumin hajoaminen inaktiiviseksi sinkiksi. [22.]

2.6.1 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattori

Isotooppilääketieteen alalla kiinnostus $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -radionuklidigeneraattoreiden klinisen käyttöön on alkanut jo 1960-luvulla ja nykyään generaattorit ovat yksi tärkeimmistä lähteistä valmistettaessa PET-radiolääkkeitä. Generaattori koostuu pitkäikäisestä radioaktiivisesta ^{68}Ge -Germanium-emonuklidista, joka hajoaa lyhytikäisemmäksi ^{68}Ga -Gallium-tytärnuklidiksi, joka on myös radioaktiivinen. Generaattorikäytössä germaniumin ja galliumin puoliintumisaikojen suhde on optimaalinen. Germaniumin pitkä puoliintumisaika mahdollistaa generaattorin pitkän käyttöiän ja lyhytikäinen gallium taas vähentää säteilyrasitusta sekä helpottaa synteeseissä syntyvän jätteen määrää. [13, s 9.]

Generaattoreissa emonuklidi on yleensä sidottu alumiini-, tina- tai titaanioksiidiin. Tytärnuklidi eluoidaan generaattorista sellaisella liuottimella, joka saa tytärnuklidin irtoamaan emonuklidista. Tämä takaa galliumin hyvän radionuklidisen puhtauden. Galliumin nopea sisäänkasvu mahdollistaa generaattorin eluoinnin neljän tunnin välein. Kuvassa 3 näkyy ^{68}Ga -Galliumin prosentuaalinen sisäänkasvu ajan funktiona. [11, s 1; 12, s. 142; 13, s.9; 22.]

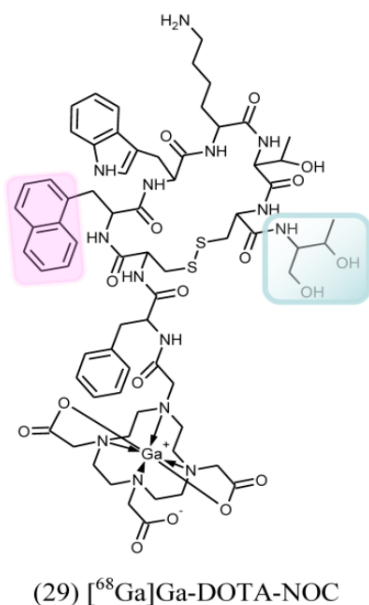


Kuva 3. ^{68}Ga -Galliumin sisäänkasvu $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattorissa. [22.]

^{68}Ga Galliumia voidaan valmistaa myös syklotronilla, jolloin lopputuote on yleensä puhtaampaa kuin generaattorilla valmistettu tuote. Generaattoreiden käyttö on kuitenkin huomattavasti nopeampaa ja halvempaa kuin syklotronin käyttö. [6, s. 47; 14, s. 38.]

2.6.2 ^{68}Ga -DOTA-NOC (^{68}Ga -DOTA⁰-1NaI³-okreetidi)

^{68}Ga -DOTA-NOC-radiolääkettä käytetään yleensä neuroendokriinisten tuumoreiden (NET) kuvantamiseen. Neuroendokriiniset tuumorit ovat kasvaimia, jotka ovat lähtöisin hormoneita tuottavista soluista. NET-kasvaimet voivat ilmaantua mihin elimeen tahansa, mutta yleisimmin niitä löytyy ohutsuolesta, umpilisäkkeestä tai haimasta. NET-kasvaimille on tyypillistä suuri määrä somatostatiinireseptoreita (SSTR) solukalvon pinnalla ja juuri se mahdollistaa radioisotooppihoidon somatostatiinianalogeilla. ^{68}Ga -DOTA-NOC somatostatiinianalogi sitoutuu somatostatiinireseptoreista SST2-, SST3- ja SST5-reseptoreihin. Neuroendokriinisten kasvainten lisäksi SST-reseptoreita löytyy myös aktiivivaiheessa olevassa sarkoidoosissa (Monia elimiä samanaikaisesti vaurioittava tulehduksellinen sairaus, jonka aiheuttaja on tuntematon.), reumanivelessä sekä tulehduksellisessa suolistosairaudessa. Kuvassa 4 on esitetty ^{68}Ga -DOTA-NOC:n kemiallinen rakennekaava. [15, s. 1932 - 33, 1935; 16, s. 1549; 17, s. 2101.]



Kuva 4. ^{68}Ga -DOTA-NOC:n kaava. [6. s.63].

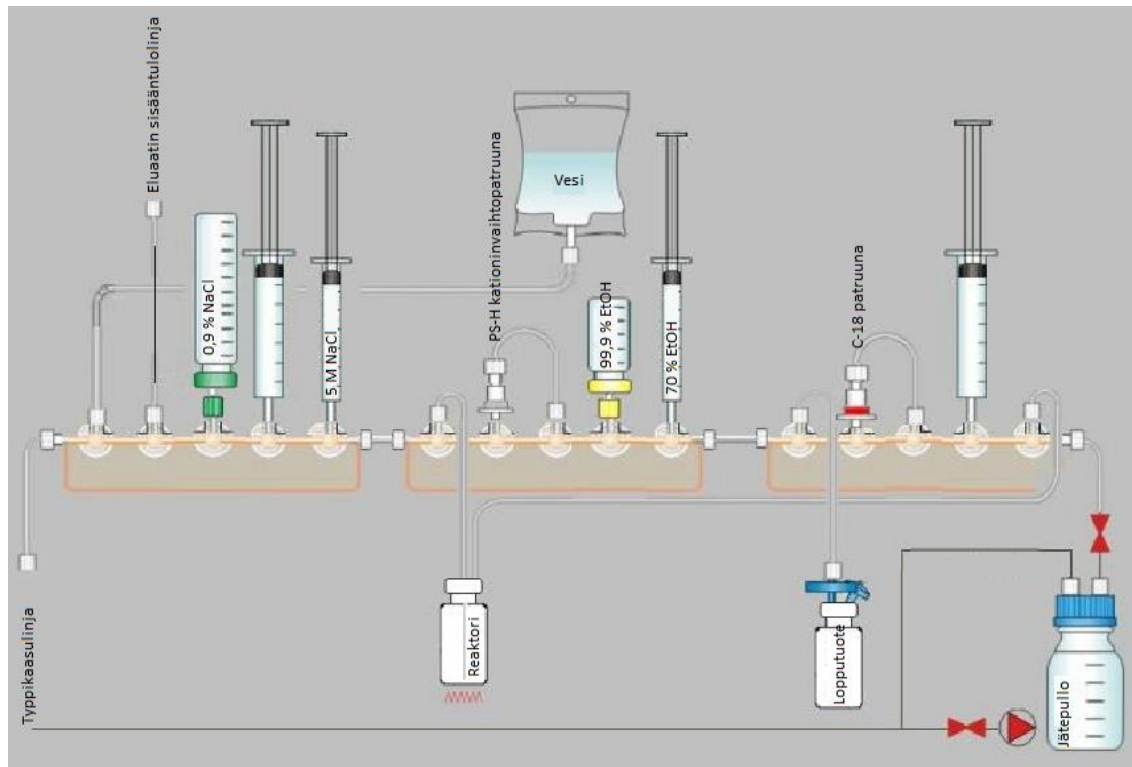
2.7 GE TRACERlab MX-synteesilaite

GE TRACERlab MX-synteesilaite on automaattisesti toimiva synteesilaite, joka on alun perin kehitetty vain [^{18}F]-Fluorodeoksiglukoosin (FDG) valmistamiseen. Muokkaamalla synteesisekvenssiä ja käyttämällä eri radiolääkkeiden valmistukseen tarkoitettuja kasetteja sekä reagenssikittejä, voidaan laitteella valmistaa myös muita tuotteita. Kuvassa 5 on esitetty GE TRACERlab MX-synteesilaite edestäpäin ja liitteessä 1 kuvattuna laitteen osia. [18, s.154,155.]



Kuva 5. GE TRACERlab MX-synteesilaite edestäpäin.

Synteesilaitteen sisällä on ohjelmoitava looginen ohjain (Programmable Logical Controller, PLC), joka ohjaa kaikkia laitteen osia, kuten venttileitä, aktuaattoreita, lämmitysjärjestelmää, tyhjiöpumppua sekä sensoreita. PLC on kytketty sarjaportilla tietokoneeseen, jonka kautta voidaan graafisesti seurata laitteen toimintaa ja synteesin kulkua TracerLab



Kuva 7. ^{68}Ga -DOTA-NOC-leimauksiin käytettävä synteesikasetti.

Synteesikasetin venttiilikohdat on numeroitu 1-15 ja Liitteessä 3 on kerrottu synteesikasetin venttiileihin liitetyt liuokset ja reagenssit.

2.8 HPLC – High Performance Liquid Chromatography

HPCL eli korkean erotuskyvyn nestekromatografia on kromatografinen erotusmenetelmä, jota käytetään yhdisteiden tunnistamiseen, erottamiseen ja kvantitatiiviseen analysointiin. HPLC-laitteistossa näyte kulkee kolonnin läpi, joka on pakattu hienojakoisella stationäärifaasilla. Erottuneet yhdisteet havaitaan detektorilla, jolloin yhdisteitä voidaan tunnistaa tai niiden pitoisuuksia näytteessä voidaan määrittää. [23.]

MAP Medical Technologies Oy:ssä on käytössä Shimadzun valmistama nestekromatografi, joka on sijoitettu Saukonpaaden toimipisteen laadunvalvontalaboratorioon. Laitetta käytetään ^{68}Ga -DOTA-NOC-injektionesteen radiokemiallisen puhtauden määrittämi-

seen. Ajo suoritetaan isokraattisena ajona. Ajoliuksena A on 0,1 % TFA vedessä ja ajoliuksena B on 0,1 % TFA vesi-asetonitriililiuoksessa 10:90. Ajoliuosten virtausnopeudet ovat 1 ml/min suhteessa A:B, 70:30 %. UV/VIS detektorin aallonpituus on 280 nm, injektio-tilavuus on 40 µl, ajoaika 20 minuuttia ja kolonniuunin lämpötila 40 °C. Ajoparametrit on koottu taulukkoon 1. [24.]

Taulukko 1. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC HPLC-menetelmän ajoparametrit.

Kolonni	Phenomenex Luna C18 (2) 150 x 4,6 mm, 3 µm		
Ajoliuos A	0,1 %V/V TFA vedessä		
Ajoliuos B	0,1 %V/V TFA vesi : asetonitriili (10:90 %V/V)		
Ajoliuosten virtausnopeus	t (min)	Ajoliuos A (ml/min)	Ajoliuos B (ml/min)
	0	70 %	30 %
	20	70 %	30 %
Kolonniuunin lämpötila	40 °C		
UV-detektorin aallonpituus	280 nm		
Injektio-tilavuus	40 µl		
Kokonaisajoaika	20 min		

Ennen varsinaisen näytteen ajoa ajetaan tyhjä referenssinäyte kerran ja standardiliuokset kaksi kertaa. Ajojen tuloksena syntyy UV-kromatogrammi sekä radioaktiivisuuskromatogrammi. Tuotteen radiokemiallinen puhtaus tulee olla yli 95 %, jotta se voidaan hyväksyä potilaskäyttöön. [24.]

3 Työn suoritus

Leimauksessa tapahtuvan reaktion pH määräytyy sen mukaan, kuinka paljon reaktioastiaan lisätään puskuriliuosta ennen leimauksen aloittamista. Koeleimaukset aloitettiin lisäämällä puskuriliuosta 1,4 ml ja puskuria lisättiin seuraavissa koeleimauksissa aina 0,1 ml 2,2 ml:n asti. Tämän jälkeen koeleimaukset aloitettiin alusta, lisäten puskuria 1,3 ml ja lisäykset tehtiin 0,05 ml:n välein 1,5 ml:n asti. Todettiin, että sopiva puskuriliuoksen määrä oli 1,4 ml, jolloin saatiin paras lopputuotteen saantoprosentti. Tämän jälkeen alettiin tutkia reaktioastian lämmitysajan vaikutusta sekä saantoon, että radiokemialliseen puhtauteen. Koeleimauksissa käytetyt lämmitysajat olivat 1 min 52 sek, 3 min 52 sek, 5 min 52 sek, 7 min 10 sek ja 9 min 10 sek. Koeleimausten parametrit ja tulokset on koottu taulukkoon 2.

Työ aloitettiin kuitenkin valmistamalla leimauksissa käytettävät liuokset.

3.1 Reagenssit ja laitteet

Työssä käytetyt liuokset ja reagenssit:

- 30 % suolahappo (HCl), Merck 1.00318.0250, lot. Z286118
- kiinteä natriumkloridi (NaCl), Fisher Chemical S640-500 lot. 127251A
- asetaatti (Ac) 60,05 g/mol, Fluka 07692-250ML-F, lot. BCBp7308V
- natriumasetaatti (NaOAc), Merck 1.06264.0050, erä MAP2_B1069964
- 0,9 % NaCl, B. Braun 547094, lot. 140878131
- 70 % etanoli, MAP Medical Technologies Oy, lot. AL1603C-1
- 99,9 % etanoli, Merck 1.00986.1000, lot. K43922086
- DOTA-NOC asetaatti 100 µg/ml, ABX 9716.000.10, lot. DNOCBC-04-13062601
- C-18 patruuna, Waters 036770. lot. 002230270A
- PS-H kationinvaihtopatuuna, Macherey-Nagel 731861, lot. 65.344.

Työssä käytetyt laitteet:

- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattori, ITG Isotope Technologies Garching GmbH
- TRACERlab MX-synteesilaitte, GE, General Electric Oy
- HPLC, Shimadzu.

3.2 Liuosten valmistus

3.2.1 0,05 M HCl

Liuosta valmistettiin 50 ml. Aloitettiin punnitsemalla taarattuun corning-putkeen 47,78 g Direct-Q-vettä ja lisättiin pulloon 264 μl 30 % HCl-liuosta. Lisättiin vettä, kunnes kokonaismassa oli 50,04 g.

3.2.2 5 M NaCl

Punnittiin kiinteää NaCl:a 29,287 g ja liuotettiin se Direct-Q-veteen. Liuotuksen jälkeen lisättiin vettä niin paljon, että massaksi saatiin 118,625 g ja tilavuudeksi 100 ml.

3.2.3 2 M NaOAc

NaOAc:sta oli tehty valmis kantaliuos, jota pipetoitiin taarattuun corning-putkeen 17 ml, punnittu 18,75 g. Lisättiin Direct-Q-vettä 30 ml:n tilavuuteen, jolloin punnitustulos oli 30,08 g.

3.2.4 2 M asetaattiliuos

Pipetoitiin 3435 μl asetaattia corning-putkeen ja punnittiin se (3,59 g). Lisättiin Direct-Q-vettä 30 ml:n tilavuuteen ja punnitustulokseksi saatiin 30,00 g.

3.2.5 Asetaattipuskuriliuos 1:1

Puskuriliuos valmistettiin 2 M NaOAc-liuoksesta ja 2 M asetaattiliuoksesta suhteessa 1:1 ja mitattiin pH:ksi 4,53.

3.2.6 DOTA-NOC-asetaatin liuotus

Yhdestä DOTA-NOC-asetaattipullosta saatiin liuottamalla kolme 200 µl:n peptidierää. DOTA-NOC liuotettiin 600 µl:n Direct-Q-vettä ja jaettiin kolmeen eppendorf-putkeen, jokaiseen 200 µl. Liuotetut peptidit säilytettiin pakastimessa, kunnes ne otettiin käyttöön koeleimauksiin.

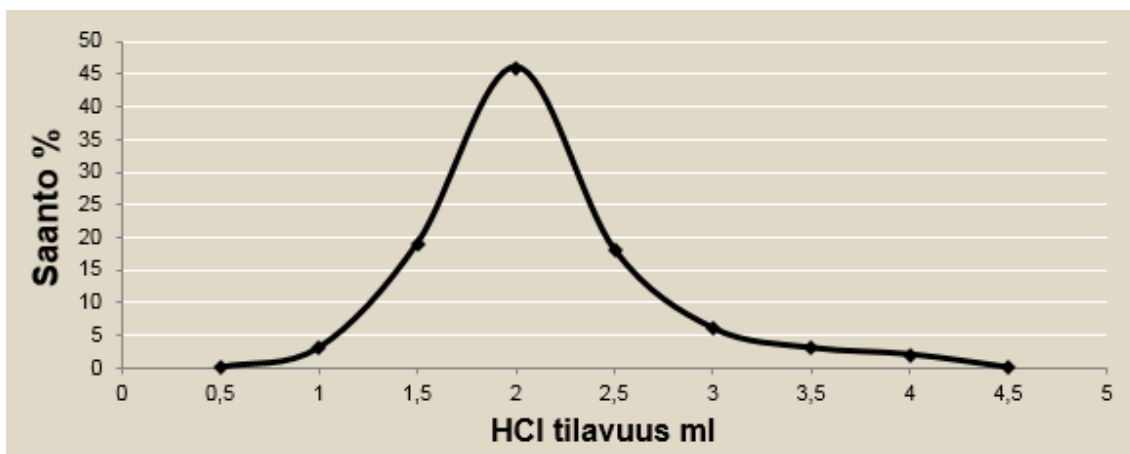
3.3 Leimauksen esivalmistelut

Koska kyseessä oli tuotekehitys, käytettiin vain yhtä synteetikasettia. Ennen jokaista koeleimausta kasetti pestiin työntämällä sen läpi 30 ml Direct-Q-vettä. Myös eluaattiasia sekä reaktioastia pestiin samalla tavalla. Tämän jälkeen kiinnitettiin kasetti synteetilaitteeseen. Kasetin vasemman puoleisin letku kiinnitettiin N₂-linjaan ja oikean puoleisin letku jätepulloon. Kuvio käytetystä kasetista on esitetty kuvassa 7. Tämän jälkeen avattiin hot cellin typpikaasu- ja paineilmanhanat. Seuraavaksi kasettiin liitettiin synteetissä käytettävät reagenssit, ja muut komponentit, kuten tyhjät ruiskut sekä reaktioastia. Reagenssien ja ruiskujen paikat kasetissa on esitetty liitteessä 3. DOTA-NOC-peptidi sekoitettiin haluttuun kulloinkin tutkittavaan määrään asetaattipuskuriliuosta ja seos lisättiin reaktioastiaan.

Kun kaikki tarvittava oli liitetty kasettiin, käynnistettiin synteesi ohjaustietokoneelta. Ennen varsinaista synteesiä, laite suorittaa laitetestin ja kasettitestin. Koesynteeseissä kuitenkin ohitettiin nämä vaiheet, sillä niillä ei ollut lopputuloksen kannalta merkitystä. Kasettitestin ohituksen jälkeen synteesilaitte paineistaa tyhjät 30 ml:n ruiskut ja käsittelee C-18 patruunan työntämällä 99,9 %:n etanolin sen läpi. Tämän jälkeen ohjaustietokoneen ruudulle ilmestyi teksti: "Waiting for activity transfer", jolloin generaattorista saatu eluaatti voitiin siirtää synteesilaitteelle.

3.4 Generaattorin eluointi

Generaattori eluointiin 4 ml:lla 0,05 M HCl-liuosta. Liuos mitattiin 5 ml:n steriiliin ruiskuun ja kiinnitettiin generaattorin eluointilinjaan. Liuos työnnettiin hitaasti tasaisella nopeudella generaattoriin, josta eluaatti kerättiin eluaattiasiaan. Tämän jälkeen mitattiin eluaatin aktiivisuus ja liitettiin astia kiinni synteetikasettiin. Kuvassa 8 on esitetty eluaatin saantoprosentti HCl:n tilavuuden funktiona.



Kuva 8. Generaattorin eluoinnin saanto. [22.]

3.5 Leimaus

Kun eluaatti oli liitetty synteetikasettiin, voidaan ohjaustietokoneelta hyväksyä aktiivisuus siirretyksi ja aloittaa leimaus. Synteetilaite siirtää aktiivisen eluaatin kokonaisuudessaan eluaattiasiasta oikean puoleiseen tyhjään 30 ml:n ruiskuun, jonka jälkeen sitä laimennetaan vedellä. Seuraavaksi laimennettu eluaatti liikkuu PS-H patruunan läpi vasemmanpuoleiseen 30 ml:n ruiskuun, jonka jälkeen ruiskujen välinen linja huuhdellaan vedellä. Seuraavaksi alkaa eluaatin siirto reaktioastiaan. 5 M NaCl liikkuu PS-H patruunan läpi oikeanpuoleiseen 30 ml:n ruiskuun ja sieltä vasemmanpuoleiseen ruiskuun, jossa on eluaatti. Ruiskusta kaikki liuos kerätään reaktioastiaan, jossa leimaus tapahtuu lämmittämällä reaktoria haluttu aika 125 °C:ssa. Leimauksen jälkeen tuote kuljetetaan takaisin vasemmanpuoleiseen ruiskuun ja sieltä C-18 patruunan läpi oikean puoleiseen ruiskuun 70 %:n etanolin kanssa. Oikeapuoleisesta ruiskusta tuote huuhdellaan 0,9 % NaCl:n kanssa lopputuotepulloon ja leimausprosessi on valmis.

3.6 Laadunvalvonta

Valmiin ^{68}Ga -DOTA-NOC-tuotteen laadunvalvonta suoritettiin HPLC-laitteella. Näyttestä otettiin noin 200 μl steriilillä ruiskulla ja neulalla ja siirrettiin se wolfram-suojassa olevaan HPLC-näyteputkeen. Ennen varsinaisen näytteen ajoa valmistettiin ja ajettiin tyhjä referenssinäyte kerran ja standardinäyte kaksi kertaa. Ajojen tuloksena syntyy UV-

kromatogrammi sekä radioaktiivisuuskromatogrammi. Kaikki koeleimausten laadunvalvontatulokset ovat liitteessä 4. Laadunvalvonnassa tarkasteltiin valmiin tuotteen kemiallista ja radiokemiallista puhtautta. Ajo suoritettiin isokraattisena ajona eli eluointiliuoksen koostumusta ei muutettu ajon aikana. Ajomenetelmän parametrit on esitetty taulukossa 1.

^{68}Ga -DOTA-NOC:n tapauksessa tuotteen radiokemiallisen puhtauden täytyy ylittää 95 %, jotta tuote voidaan hyväksyä potilaskäyttöön. Mikäli potilaskäyttöön tulossa oleva tuote ei täytä vaatimuksia, asiasta tulee ilmoittaa QP (qualified person) -oikeudet omaavalle henkilölle.

4 Tulokset

4.1 pH:n vaikutus saantoprosenttiin

Työ aloitettiin siis tutkimalla pH:n vaikutusta valmiin tuotteen saantoprosenttiin. Jo ennen koeleimausten suorittamista tiedettiin, että liian alhainen pH reaktion aikana ei riitä leimaamiseen, sillä liian matalassa pH:ssa gallium esiintyy reaktioseoksessa vapaana ionina Ga^{3+} , eikä se sitoudu DOTA-NOC-peptidiin. Tällöin koko aktiivinen aine menee jätepulloon. Liian korkea pH sen sijaan johtaa galliumin hydroksidimuotoihin, jotka eivät irtoa C-18 patruunasta etanolilla ja saantoprosentti jää näin ollen pienemmäksi.

Tulosten pohjalta päätettiin valita uudistetun tuotantoprosessin puskuriliuoksen tilavuudeksi 1,4 ml, jolloin pH oli 3,63. Tällä pH-alueella saatiin leimauksissa toistuvasti suurimmat lopputuotteen saantoprosentit. Tulokset on koottu taulukkoon 2. Taulukosta 3 voidaan tarkastella aktiivisuuden prosentuaalista osuutta komponenteissa leimauksen jälkeen.

MAP Medical Technologies käyttää eri tuotantoerien tunnistamiseen toisistaan eränumerointia. Esimerkiksi ^{68}Ga -DOTA-NOC:lle eränumero on muotoa GN0000X-0, jossa GN viittaa ^{68}Ga -DOTA-NOC:iin, ensimmäiset kaksi numeroa kuluvaan vuoteen ja seuraavat kaksi kuluvaan viikon järjestysnumeroon. Kirjain merkitsee viikonpäivää, jolloin tuotantoerä on tehty ja viimeinen numero sitä, kuinka mones tuotantoerä kyseisestä tuotteesta on sinä päivänä kyseessä. Eli esimerkiksi GN1625B-1 tuotantoerän suorituspäivämäärä olisi tiistai 21.6.2016.

Taulukko 2. Tulokset tutkittaessa pH:n vaikutusta lopputuotteen saantoprosenttiin.

Tuotantoerä	Puskuriliuos (ml)	Eluaatti (MBq)	Lopputuote (MBq)	C-18 (MBq)	PS-H (MBq)	Reaktori (MBq)	Eluaattiasia (MBq)	Saanto (%)	pH
GN1621D-1	1,3	690	241	5,9	27,5	11,2	3,98	34,9	3,48
GN1622B-1	1,35	662	346	9	16,9	12,6	0,266	52,3	3,56
GN1625B-1	1,4	584	299	10,7	14,1	12,3	2,43	51,2	3,63
GN1617B-1	1,4	808	412	8,9	30	17,3	4,8	50,9	3,63
GN1625C-1	1,45	584	267	17,7	21	9,1	0,31	45,7	3,67
GN1625C-2	1,5	535	277	12	14,9	8,6	0,21	51,7	3,69
GN1617C-1	1,5	788	328	39,5	19,6	16,9	3,27	41,6	3,69
GN1617D-1	1,6	786	312	62,1	22,5	14,6	0,456	39,7	3,71
GN1617E-1	1,7	785	254	106	16,6	14,4	1,329	32,3	3,75
GN1618C-1	1,8	761	158,5	197,5	17,1	11,5	1,092	20,8	3,81
GN1621A-1	1,9	588	174,3	110,2	22,2	12,1	0,245	29,6	3,89
GN1621B-1	2	623	99,7	202	14,2	8,6	0,482	16	3,98
GN1621B-2	2,2	588	94,3	223	12,8	10,5	0,292	16	4,09

Tuloksista nähdään leimauksen onnistumisen kannalta optimaalinen puskuriliuoksen tiivisyys ja sen vaikutus pH-arvoon. Puskuriliuoksen lisäys reaktioastiaan määrittää reaktion pH:n ja mikäli pH on liian alhainen, gallium esiintyy seoksessa vapaana ionina muodossa Ga^{3+} , eikä se sitoudu DOTA-NOC-peptidiin. Sen sijaan mitä enemmän puskuriliuosta lisätään reaktioastiaan ennen leimausta, sitä enemmän aktiivisuutta jää C-18 patruunaan. Tällöin reaktioseoksen pH on liian korkea, joka johtaa galliumin hydroksidimuotoihin, jotka eivät irtoa C-18 patruunasta etanolihuuhtelulla.

Taulukko 3. Aktiivisuuden prosentuaalinen osuus kasetin komponenteissa leimauksen jälkeen.

Tuotantoerä	Puskuriliuos (ml)	Lopputuote (%)	C-18 (%)	PS-H (%)	Reaktori (%)	Eluaattiasia (%)
GN1621D-1	1,3	34,9	0,9	4,0	1,6	0,6
GN1622B-1	1,35	52,3	1,4	2,6	1,9	0,0
GN1625B-1	1,4	51,2	1,8	2,4	2,1	0,4
GN1617B-1	1,4	51,0	1,1	3,7	2,1	0,6
GN1625C-1	1,45	45,7	3,0	3,6	1,6	0,1
GN1625C-2	1,5	51,8	2,2	2,8	1,6	0,0
GN1617C-1	1,5	41,6	5,0	2,5	2,1	0,4
GN1617D-1	1,6	39,7	7,9	2,9	1,9	0,1
GN1617E-1	1,7	32,4	13,5	2,1	1,8	0,2
GN1618C-1	1,8	20,8	26,0	2,2	1,5	0,1
GN1621A-1	1,9	29,6	18,7	3,8	2,1	0,0
GN1621B-1	2	16,0	32,4	2,3	1,4	0,1
GN1621B-2	2,2	16,0	37,9	2,2	1,8	0,0

Tästä taulukosta on helpommin nähtävissä, mihin aktiivisuutta jäi kussakin koeleimauksessa. Taulukosta voidaan havaita myös, että lopputuotteen saannossa tapahtuu luonnollista vaihtelua ja jostain syystä aktiivisuutta jää välillä enemmän C-18 patruunaan kuin normaalisti. Näin on käynyt leimauksissa, joissa puskuriliuoksen tilavuutena oli 1,45 ml ja 1,8 ml. Tämä ei kuitenkaan merkittävästi vaikuta menetelmän luotettavuuteen eikä toistettavuuteen.

4.2 Lämmitysajan vaikutus lopputuotteen puhtauteen

Reaktion optimaalisen pH-arvon määrittämisen jälkeen haluttiin vielä tutkia onko reaktioastian lämmitysajalla leimauksen aikana merkitystä lopputuotteen saantoon ja radiokeemialliseen puhtauteen. Koeleimauksissa puskuriliuoksen tilavuus oli aiemmin sopivaksi todettu 1,4 ml, jolloin pH oli 3,63. Koeleimausten tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Lämmitysajan vaikutus tuotteen radiokemialliseen puhtauteen.

Tuotantoerä	Lämmitys aika (min,sek)	Eluaatti (MBq)	Lopputuote (MBq)	Saanto (%)	Puhtaus (%)
GN1629B-1	1,52	449	55,6	12,4	96,812
GN1629C-1	3,52	483	196	40,5	97,858
GN1629D-1	5,52	487	247	50,7	98,529
GN1631D-1	5,52	414	214	51,6	97,767
GN1629E-1	7,1	478	250	52,3	98,681
GN1631B-1	7,1	468	241	51,5	96,587
GN1630C-1	9,1	466	244	52,4	96,662
GN1630D-1	9,1	468	237	50,6	97,553

Tuloksista saatiin selville, että alle viiden minuutin lämmitys aika ei riitä leimaantumiseen. Pidemmällä lämmitysajalla saantoprosentti pysyi kuitenkin melko samana jokaisessa leimauksessa. Lämmitys aika ei myöskään juurikaan vaikuttanut tuotteen puhtauteen, joten lopulliseen uudistettuun synteesisekvenssiin päätettiin jättää lämmitysajaksi 5 minuuttia 52 sekuntia.

Kaikki HPLC-ajojen tulokset ovat liitteessä 4.

5 Loppupäätelmät

Työn tavoitteena oli siirtää ^{68}Ga -DOTA-NOC:n leimausprosessi manuaalisesti käytettävältä ITG:n leimauslaitteelta automaattiselle TRACERlab MX-synteesilaitteelle ja luoda toimiva synteesisekvessi ^{68}Ga :n leimaamiseen. Kaiken kaikkiaan leimausolosuhteiden optimointi sujui suunnitelmien mukaisesti ja tulokset olivat odotusten mukaisia. Työn aikana onnistuttiin määrittämään leimaukselle optimaaliset olosuhteet ja muokkaamaan olemassa oleva synteesisekvenssi niiden mukaiseksi. Menetelmän kehityksellä saatiin aikaan luotettavampi, toistettavampi ja kustannustehokkaampi menetelmä aikaisempaan verrattuna.

Oman haasteensa työn suorittamiseen toi se, että koeleimauksissa käytettiin vain yhtä synteesikasettia. Jossain vaiheessa huomattiin, että siirtoletku, jolla generaattorista saatu eluaatti siirretään kasetille, ei kestä jatkuvaa suolahapon siirtoa ja letku hapertui ja alkoi vuotamaan. Tämän takia muutamia koeleimauksia jouduttiin tekemään uudestaan, kun letku oli vaihdettu uuteen. Tulevissa potilaskäyttöön tarkoitetuissa lääkeainetuotannoissa tämä ongelma kuitenkin poistuu, sillä jokaisessa leimauksessa tullaan käyttämään kertakäyttöisiä synteesikasetteja.

Myös säteilysuojelu menetelmän kehityksen aikana olisi voinut olla parempaa, sillä nyt eluaattiasastia kannettiin laboratoriossa varsin uskaliaasti pelkässä lyijysuojassa aktiivisuusmittarille ja takaisin synteesilaitteelle. Kuitenkaan turhaa säteilyannosta tästä ei syntynyt työntekijöille, sillä työssä käytetty generaattori oli melko vanha ja siitä ei irronnut enää suuria määriä aktiivisuutta. Näin ollen saadut säteilyannokset eivät olleet edes lähellä hälytysrajoja.

Muuten koko menetelmän kehitys sujui aikataulujen ja suunnitelmien mukaisesti, eikä työn suoritusvaiheessa havaittu muita ongelmia tai poikkeavia tilanteita.

Uusi leimausmenetelmä tullaan ottamaan käyttöön MAP Medical Technologies Oy:ssä, kun siihen tarvittavat dokumentaatiot ja toimipaikkojen välillä tapahtuvat synteesilaitteiden siirrot on saatu toteutettua.

Lähteet

- 1 SANDBERG, Jorma, PALTEMAA, Risto, 2002. Ydin- ja säteilyfysiikan perusteet. Julkaisussa: IKÄHEIMO, Tarja (toim.). Säteily ja ydinturvallisuus 1, Säteily ja sen havaitseminen. Säteilyturvakeskus. 12 – 20.
- 2 VÄISÄLÄ, Seppo, KORPELA, Helinä, KAITURI, Mauri, 2004. Säteilyn käyttö teollisuudessa ja tutkimuksessa. Julkaisussa: PUKKILA, Olavi (toim.). Säteily ja ydinturvallisuus 3, Säteilyn käyttö. Säteilyturvakeskus. 263 – 291.
- 3 NIKKINEN, Päivi, 2003. Sädeturvallisuus isotooppilaboratoriossa. Julkaisussa: SOVIJÄRVI, Anssi, AHONEN, Aapo, HARTIALA, Jaakko, LÄNSIMIES, Esko, SAVOLAINEN, Sauli, TURJANMAA, Väinö ja VANNINEN, Esko (toim.). Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Helsinki: Duodecim. s. 670 - 671.
- 4 Stuk 2016, säteilyturvallisuusohje ST 6.1, Säteilyturvallisuus avolähteiden käytössä. (Viitattu 10.8.2016), Saatavissa:

<http://plus.edilex.fi/stuklex/fi/lainsaadanto/saannosto/ST6-1>

- 5 BERGSRÖM, Kim, NÅGREN, Kjell, 2003. Radiolääkkeet. Julkaisussa: SOVIJÄRVI, Anssi, AHONEN, Aapo, HARTIALA, Jaakko, LÄNSIMIES, Esko, SAVOLAINEN, Sauli, TURJANMAA, Väinö ja VANNINEN, Esko (toim.). Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Helsinki: Duodecim. 29 – 30, 32, 34.
- 6 VELIKYAN, Irina 2014. Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. Theranostics **4** (1). Ivyspring. 47 – 49, 63.
- 7 JURVELIN, Jukka, 2005. Isotooppikuvaus. Julkaisussa: SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.). Radiologia. Helsinki: WSOY. 43 - 51.
- 8 RUOTSALAINEN, Ulla, 2003. PET-tutkimukset. Julkaisussa: SOVIJÄRVI, Anssi, AHONEN, Aapo, HARTIALA, Jaakko, LÄNSIMIES, Esko, SAVOLAINEN, Sauli, TURJANMAA, Väinö ja VANNINEN, Esko (toim.). Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Helsinki: Duodecim. 49 - 55.
- 9 ESPINOSA, Miguel, JIMÉNEZ, Jesús C., GALLIKER, Benedikt, STEINBACH, Alfred, WILLE, Andrea, 2015. Radio IC for Quality Control in PET Diagnostics. Separation Science. (Viitattu 11.8.2016) Saatavissa:

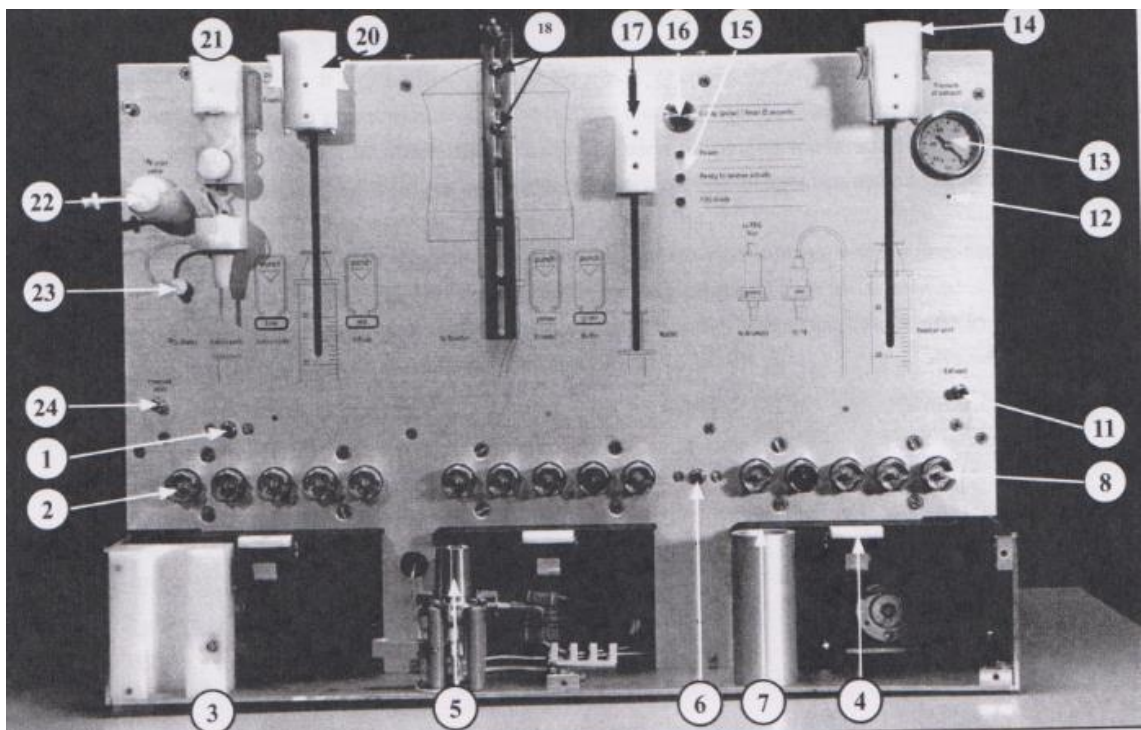
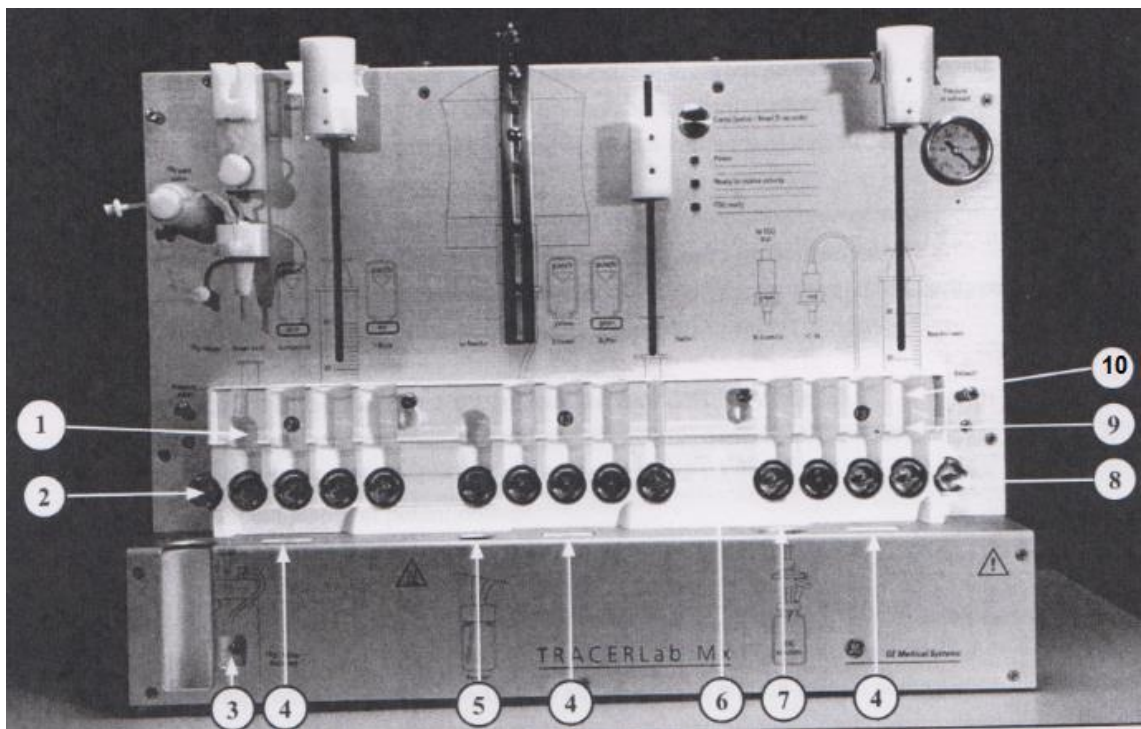
<http://www.sepscience.com/Sectors/Pharma/Articles/429-/Radio-IC-for-Quality-Control-in-PET-Diagnostics>

- 10 ANDERSON, Carolyn J., WELCH, Michael J., 1999. Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging. *Chemical Reviews* **99** (9). American Chemical Society. 2221-22.
- 11 VIS, R., LAVALAYE, J., VAN DE GARDE, E.M.W, 2015. GMP-compliant ^{68}Ga radiolabelling in a conventional small-scale radiopharmacy: a feasible approach for routine clinical use. *EJNMMI Research* **5** (27). a SpringerOpen Journal. 1-7.
- 12 ISABEL, M., PRATA, M., 2012. Gallium-68: A New Trend in PET Radiopharmacy. *Current Radiopharmaceuticals* **5** (2). Bentham Science Publishers. 142-144.
- 13 NAKAYAMA, M., HARATAKE, M., ONO, M., KOISO, T., HARADA, K., NAKAYAMA, H., YAHARA, S., OHMOMO, Y., ARANO, Y., 2002. A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system using an organic polymer containing *N*-methylglucamine groups as absorbent for ^{68}Ge . *Applied Radiation and Isotopes* **58**. Elsevier Science Ltd. 9-14.
- 14 BOSCHI, S., LODI, F., MALIZIA, C., CICORIA, G., MARENGO, M., 2013. Automation synthesis modules review. *Applied Radiation and Isotopes* **76**. Elsevier Ltd. 38-45.
- 15 LOIMAALA, Antti, MÄENPÄÄ, Hanna, LIPPONEN, Tiina, SCHILDT, Jukka, KÄMÄRÄINEN, Eeva-Liisa, KARHUMÄKI, Lauri, AHONEN, Aapo, 2014. Somatosatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus ^{68}Ga -DOTA-peptideillä parantaa neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **130** (19). Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 1931-8.
- 16 VÄLIMÄKI, Matti J., AROLA, Johanna, 2011. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Lääketieteellinen Aikakauslehti Duodecim* **127** (15). Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 1549-59.
- 17 PIETINALHO, Anne, 2006. Sarkoidoosi. *Lääketieteellinen Aikakauslehti Duodecim* **122** (17). Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 2101-10.
- 18 SUN, Li-Quan, MORI, Tetsuya, DENCE, Carmen S., PONDE, Datta E., WELCH, Michael J., FURUKAWA, Takako, YONEKURA, Yoshiharu, FUJIBAYASHI, Yasuhisa, 2006. New approach to fully automated synthesis of sodium [^{18}F]fluoroacetate – a simple and fast method using commercial synthesizer. *Nuclear Medicine and Biology* **33**. Elsevier Ltd. 153-158.
- 19 TRACERlab MX_{FDG} – Service Manual, 2008. GE Medical Systems Benelux s.a. Version III. 13-16, 29-33.
- 20 PILVIÖ, Riitta, 2012. Säteilysuojelu. Power Point-esitys. MAP Medical Technologies Oy. Helsinki.
- 21 Lenntech BV, Gallium – Ga. [Verkkosivu], (Viitattu 30.8.2016), Saatavissa:

<http://www.lenntech.com/periodic/elements/ga.htm>

- 22 JOKELAINEN, Lalli, 2012. Lyhyt johdatus galliumleimauksiin. Power Point-esitys. MAP Medical Technologies Oy. Helsinki.
- 23 NIIRANEN, Jukka, 2012. Kromatografian perusteet, nestekromatografia ja kaasukromatografia. Kromatografia 1. [Luentomateriaali], (Viitattu 31.8.2016), Metropolia AMK. Helsinki. 49-89.
- 24 KIRK, Hanna, 2015. [⁶⁸Ga]-DOTA-NOC-INJEKTIONESTEEN RADIOKEMIALLISEN PUHTAUDEN MÄÄRITYS HPLC-MENETELMÄLLÄ. [Työohje] TY06.361 2. MAP Medical Technologies Oy. Helsinki.

TRACERlab MX-synteesilaitteen osat

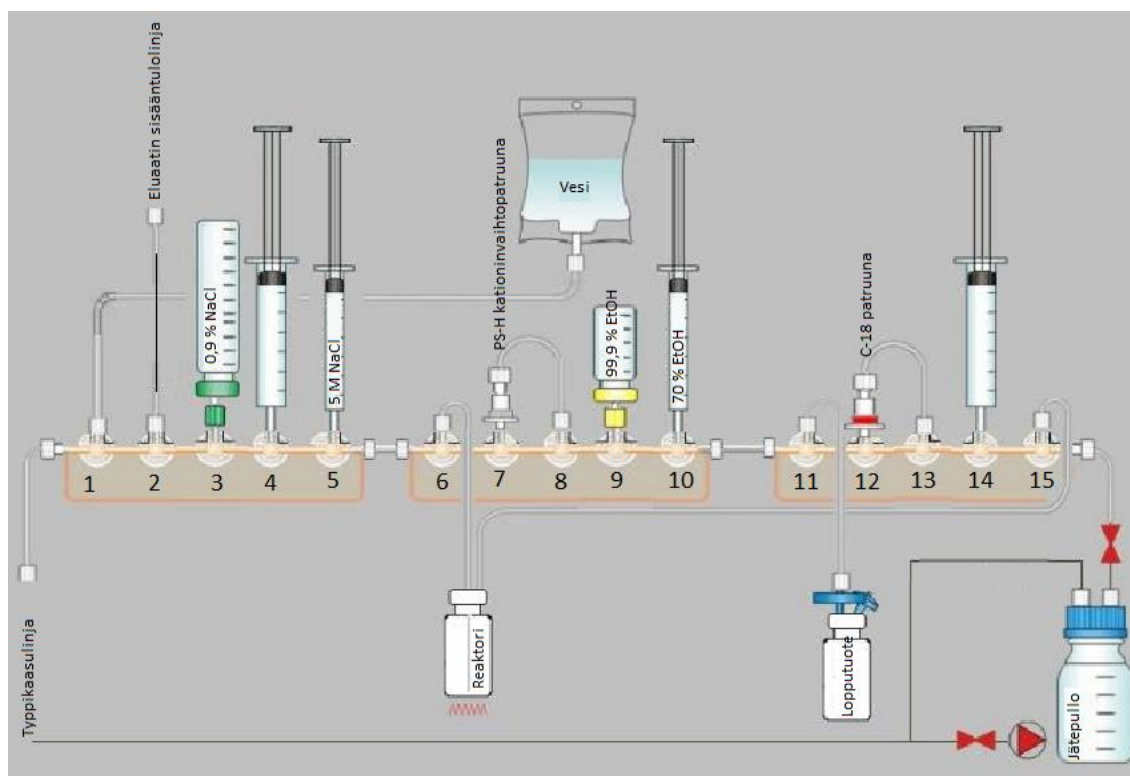


1. Säteilidetektori.
2. Pyörivät aktuaattorit (15 kpl).
3. ^{18}O -veden keräysastian liitin.
4. Kiinnittimet, joiden avulla kasetti pysyy kiinni laitteessa synteessin aikana.
5. Reaktorin lämmitin.
6. Säteilidetektori.
7. Lopputuotepullon paikka.
8. Aktuaattori nro 15.
9. Kasetin lyijysuoja.
10. Kasetin pidike.
11. Jätepullon linja.
12. Vakuumin säädön potentiometri.
13. Vakuumin mittari.
14. Ruiskun ohjaaja # 1.
15. Valomerkit.
16. Kiinnitysnappi, sulkee kiinnittimet.
17. Ruiskun ohjaaja # 2.
18. Ruuvit, joissa vesipussi pysyy paikoillaan.
1. Ruiskun ohjaaja # 3

Synteesisekvenssi

Stage number	Message appearing on the screen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0
Duration of the step	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Over temperature	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Syringe 1, left, position of the piston (0=empty)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Syringe 2, middle, position of the piston (0=empty)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Syringe 3, right, position of the piston (0=empty)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Negative pressure (vacuum=1 atm=0)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Condition	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Condition 2	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Delay for condition	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Jump to stage	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Supervision window	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 1, WI	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 2, left, Ge-68/Ge-68	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 3, Buffer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 4, 30ml syringe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 5, NaCl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 6, reactor inlet	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 7, P9H+ cartridge	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 8, P9H+ cartridge	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 9, EDH	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 10, BIO-HWI	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 11, Final Mill	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	8192	264	0	0	
Protect 12, C18 cartridge	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26</																																						

Synteesikasetin reagenssit



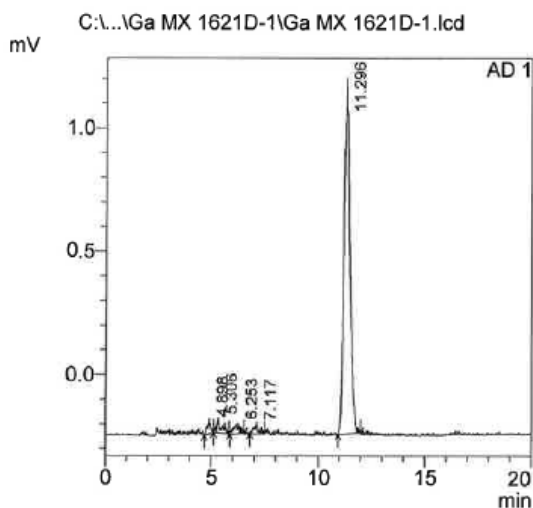
1. Linja vesipussista kasetille.
2. Eluaatin sisääntulolinja.
3. 8,5 ml 0,9 % NaCl 15 ml:n pullossa.
4. Tyhjä 30 ml:n ruisku.
5. 1,5 ml 5 M NaCl 3 ml:n HSW-ruiskussa.
6. Linja kasetilta reaktioastiaan.
7. PS-H patruuna.
8. Linja kasettirungosta PS-H patruunaan.
9. 5 ml 99,9 % etanoli 10 ml:n pullossa.
10. 1,5 ml 70 % etanoli 3 ml: BD-ruiskussa.
11. Linja kasetilta lopputuotepulloon.
12. C-18 patruuna.
13. Linja kasettirungosta C-18 patruunaan.
14. Tyhjä 30 ml:n ruisku.
15. Linja reaktioastiasta kasetille.

HPLC-ajojen tulokset

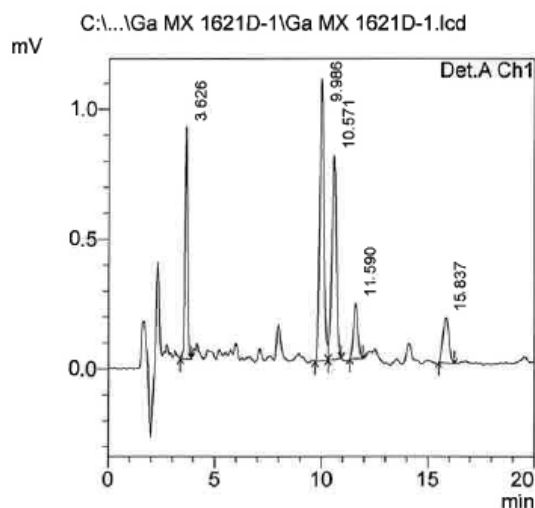
==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1621D-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1621D-1 /JN
 Vial # : 3
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1621D-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 26.5.2016 10:27:11
 Data Processed : 26.5.2016 10:47:14

<Chromatogram>



1 AD 1/



1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		4.898	590	1.972	44	0.000	4486.672	0.863
2		5.306	812	2.713	56	1.855	20735.739	1.798
3		6.253	716	2.394	40	6.524	30645.621	0.844
4		7.117	635	2.121	41	5.458	28857.622	0.000
5	Ga-DOTANOC	11.296	27166	90.799	1378	13.536	10372.128	1.364
Total			29919	100.000	1559			

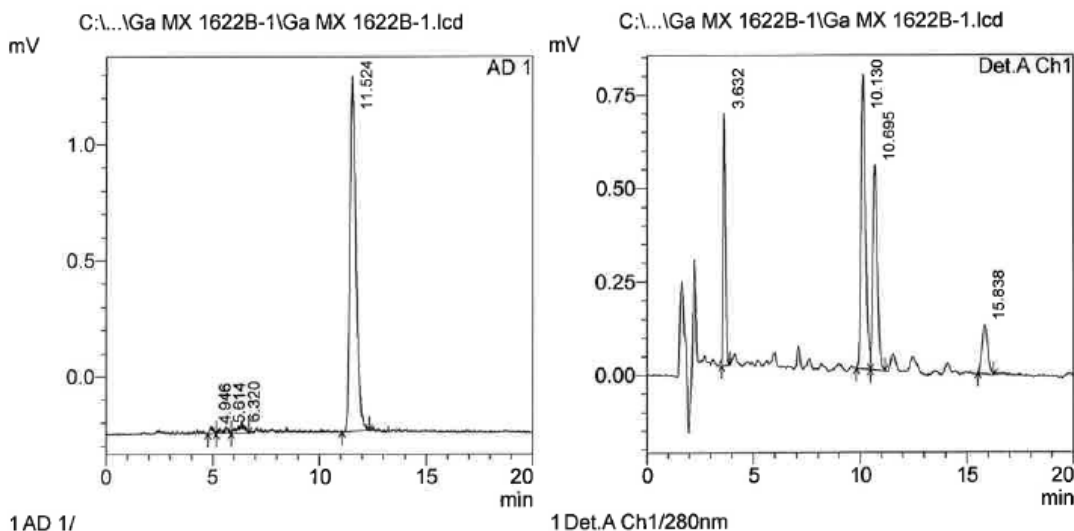
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.626	6810	17.025	892	0.000	4999.245	1.428
2	Ga-DOTANOC	9.986	15246	38.112	1086	21.918	11335.159	1.313
3		10.571	11446	28.613	784	1.539	12059.905	0.000
4		11.590	3153	7.881	213	2.606	13663.602	1.142
5		15.837	3348	8.369	175	9.336	15236.115	1.149
Total			40002	100.000	3150			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1622B-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1622B-1 /JN
 Vail # : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data File Name : Ga MX 1622B-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 31.5.2016 9:39:22
 Data Processed : 31.5.2016 9:59:24

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		4.946	349	1.124	25	0.000	16740.947	0.000
2		5.614	479	1.541	23	3.224	7373.656	0.718
3		6.320	914	2.943	37	2.209	4492.168	0.867
4	Ga-DOTANOC	11.524	29325	94.392	1483	12.004	8852.918	1.506
Total			31067	100.000	1568			

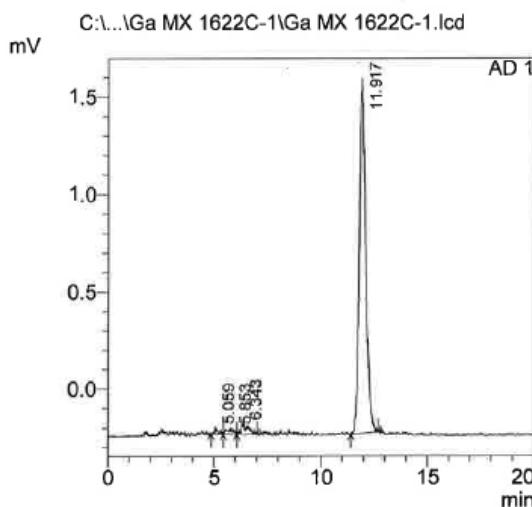
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.632	5034	18.828	675	0.000	5035.314	1.416
2	Ga-DOTANOC	10.130	11253	42.084	787	22.402	11649.927	0.000
3		10.695	7959	29.767	548	1.485	12355.818	0.000
4		15.838	2493	9.322	131	11.686	16354.763	1.139
Total			26739	100.000	2141			

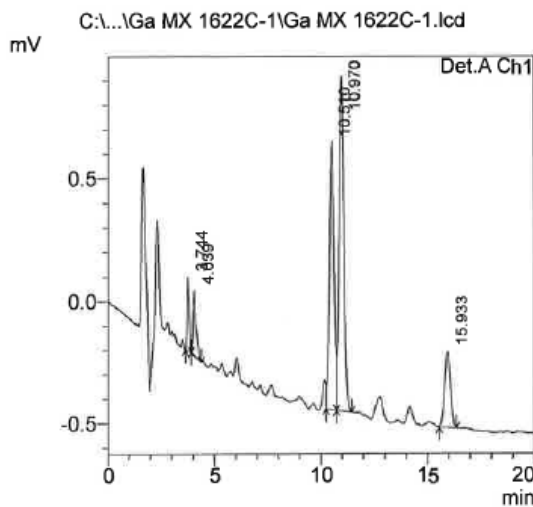
==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1622C-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1622C-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1622C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 1.6.2016 14:17:29
 Data Processed : 1.6.2016 14:37:30

<Chromatogram>



1 AD 1/



1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		5.059	397	1.014	31	0.000	18056.150	1.495
2		5.853	678	1.731	26	3.545	6208.312	0.000
3		6.343	1247	3.183	49	1.892	13190.628	1.909
4	Ga-DOTANOC	11.917	36856	94.072	1756	15.175	8608.026	1.308
Total			39179	100.000	1861			

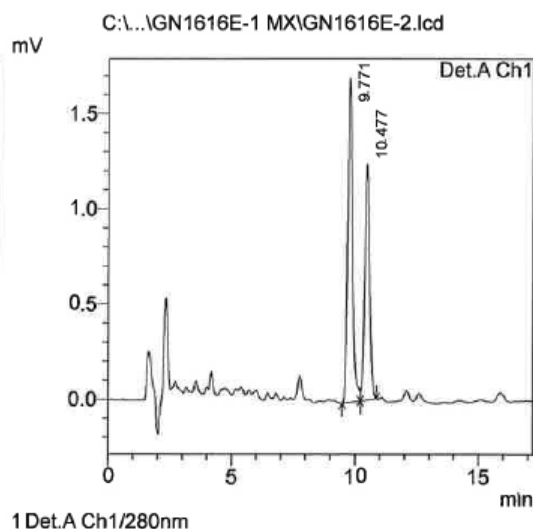
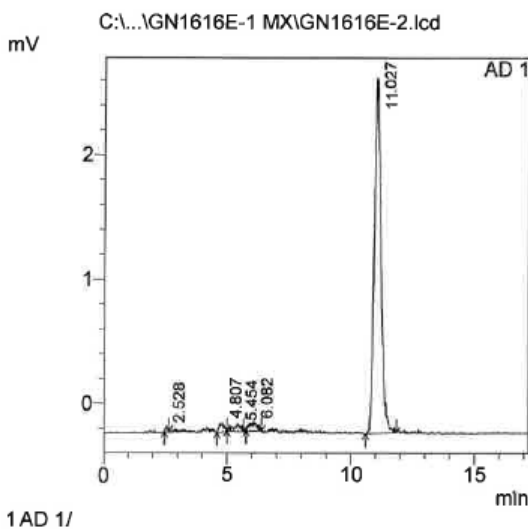
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		3.744	2150	4.480	304	0.000	5556.624	1.349
2	Octreotide	4.039	2508	5.225	264	1.371	4952.857	1.966
3	Ga-DOTANOC	10.510	16298	33.951	1096	20.738	11353.878	0.000
4		10.970	21004	43.754	1365	1.148	11566.866	0.000
5		15.933	6044	12.591	310	10.566	14385.310	1.007
Total			48005	100.000	3339			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1617B-1
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1617B-1
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : GN1616E-2.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 26.4.2016 11:03:15
 Data Processed : 26.4.2016 11:20:26

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		2.528	265	0.465	34	0.000	2435.137	0.000
2		4.807	899	1.578	65	9.079	4188.038	0.894
3		5.454	1063	1.866	51	2.160	5222.133	0.752
4		6.082	1441	2.530	64	1.249	1196.572	0.991
5	Ga-DOTANOC	11.027	53308	93.561	2769	8.167	7549.897	1.343
Total			56977	100.000	2982			

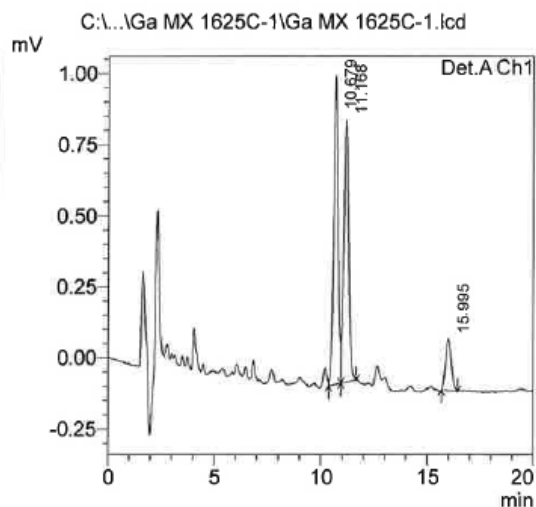
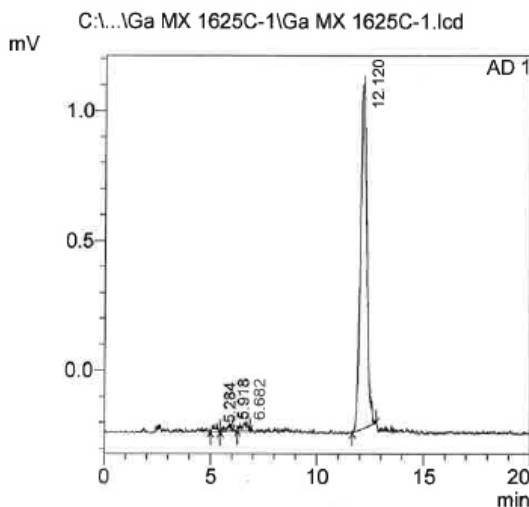
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	9.771	23726	57.743	1701	0.000	11805.498	1.365
2		10.477	17363	42.257	1235	1.921	12500.809	1.115
Total			41089	100.000	2936			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1625C-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1625C-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1625C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 22.6.2016 10:10:58
 Data Processed : 22.6.2016 10:31:02

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		5.284	339	1.156	23	0.000	9766.634	0.000
2		5.918	398	1.358	23	2.515	6639.585	0.000
3		6.682	630	2.146	31	2.676	9077.625	0.623
4	Ga-DOTANOC	12.120	27969	95.340	1322	13.141	7848.986	1.253
Total			29336	100.000	1398			

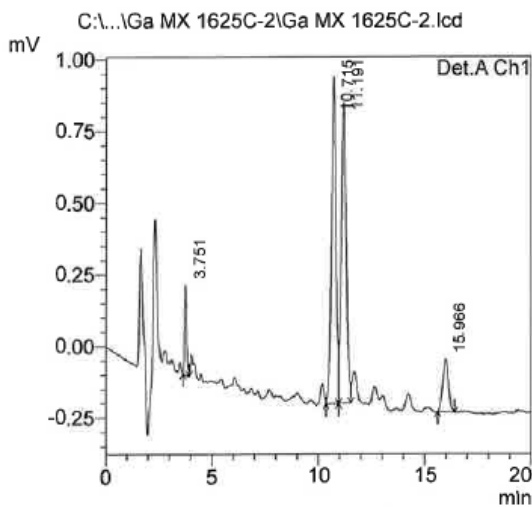
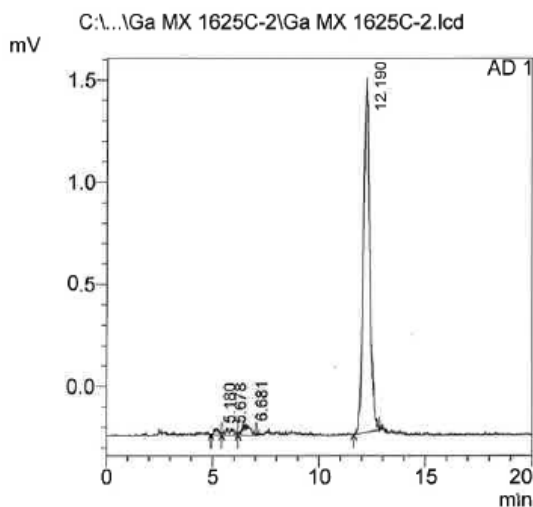
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.679	16311	47.641	1085	0.000	11477.841	0.000
2		11.168	14454	42.217	923	1.207	11710.754	0.000
3		15.995	3472	10.142	181	10.336	15072.040	1.119
Total			34238	100.000	2189			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1625C-2 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1625C-2 /JN
 Vial # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1625C-2.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 22.6.2016 14:10:37
 Data Processed : 22.6.2016 14:30:39

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		5.180	518	1.351	31	0.000	2748.266	0.000
2		5.678	717	1.868	31	1.563	8763.388	0.000
3		6.681	1271	3.314	45	2.156	1511.308	0.867
4	Ga-DOTANOC	12.190	35858	93.466	1714	9.004	8262.898	1.190
Total			38365	100.000	1821			

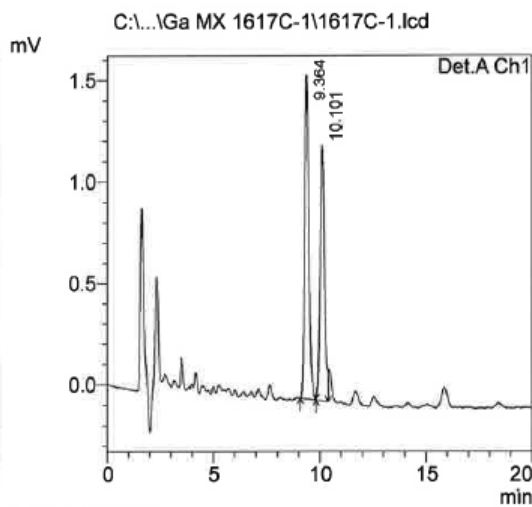
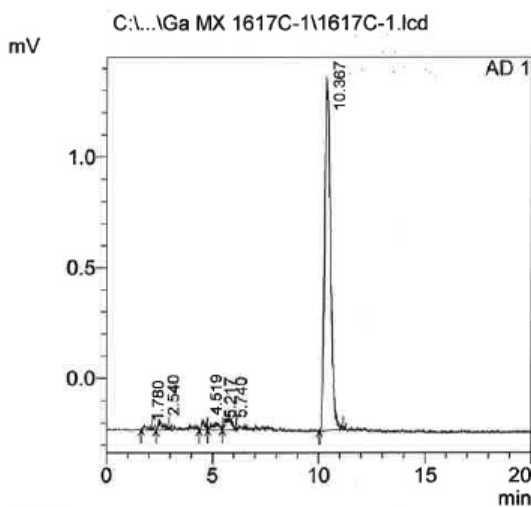
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.751	2304	5.718	314	0.000	5387.349	1.433
2	Ga-DOTANOC	10.715	17503	43.437	1141	22.859	11204.119	0.000
3		11.191	16898	41.936	1051	1.152	11195.499	0.000
4		15.966	3590	8.909	185	10.196	15466.473	1.083
Total			40295	100.000	2691			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1617C-1 / JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1617C-1 / JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : 1617C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 27.4.2016 10:26:28
 Data Processed : 27.4.2016 10:46:30

<Chromatogram>



1 AD 1/

1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.780	319	0.945	22	0.000	386.026	0.000
2		2.540	646	1.917	37	2.381	1356.425	1.283
3		4.519	500	1.483	42	8.310	8124.881	0.000
4		5.217	756	2.244	32	2.859	5274.809	0.762
5		5.740	1177	3.492	48	1.255	1761.442	1.272
6	Ga-DOTANOC	10.367	30302	89.919	1547	9.164	8034.442	1.444
Total			33699	100.000	1729			

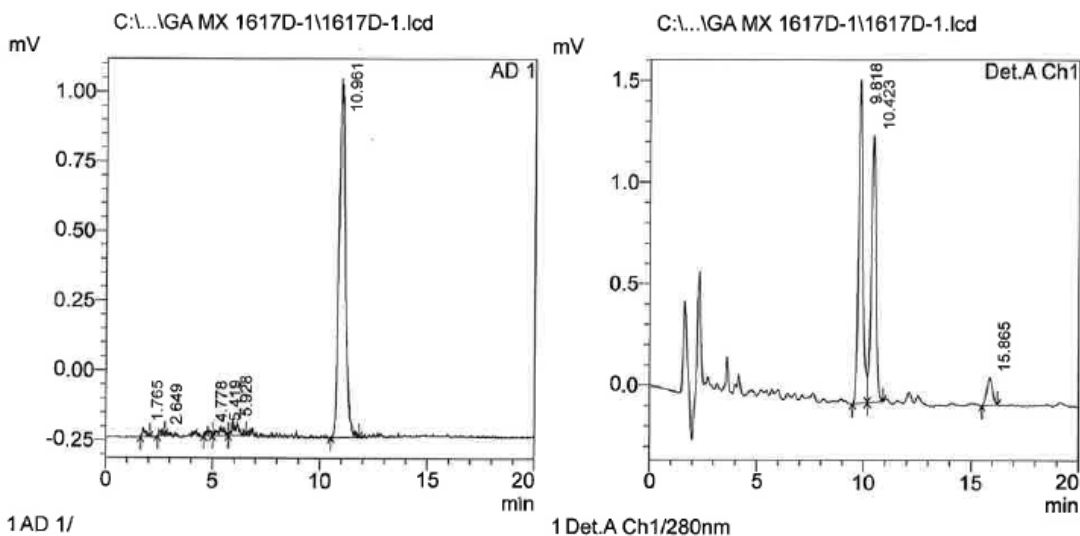
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		9.364	21383	54.689	1594	0.000	11254.040	1.280
2	Ga-DOTANOC	10.101	17716	45.311	1259	2.045	12086.136	0.000
Total			39100	100.000	2853			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1617D-1 / JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1617D-1 / JN
 Vail # : 3
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : 1617D-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 28.4.2016 10:40:24
 Data Processed : 28.4.2016 11:00:27

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.765	298	1.057	28	0.000	2161.862	1.307
2		2.649	213	0.756	18	4.368	1753.854	0.628
3		4.778	285	1.010	27	11.649	28791.431	0.000
4		5.419	562	1.991	31	4.730	18729.260	0.827
5		5.928	850	3.016	49	3.182	21581.200	1.696
6	Ga-DOTANOC	10.961	25994	92.171	1244	14.566	6850.733	1.323
Total			28202	100.000	1397			

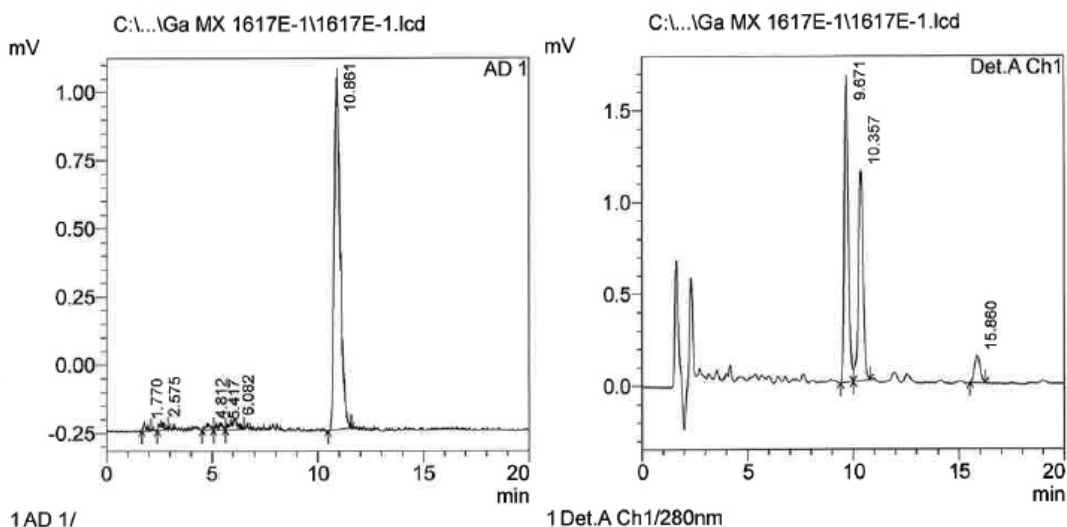
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	9.818	23286	51.549	1589	0.000	10956.308	0.000
2		10.423	19315	42.758	1308	1.590	11662.061	0.000
3		15.865	2572	5.693	134	11.891	14380.172	1.015
Total			45172	100.000	3031			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1617E-1 / JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1617E-1 / JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : 1617E-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 29.4.2016 9:55:30
 Data Processed : 29.4.2016 10:15:31

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.770	356	1.281	31	0.000	946.216	1.957
2		2.575	411	1.479	25	3.444	1879.764	0.000
3		4.812	411	1.479	22	6.953	2248.063	0.000
4		5.417	462	1.665	22	1.982	11276.698	0.000
5		6.082	990	3.566	40	2.179	3574.567	0.000
6	Ga-DOTANOC	10.861	25135	90.530	1245	10.829	8341.748	1.518
Total			27764	100.000	1386			

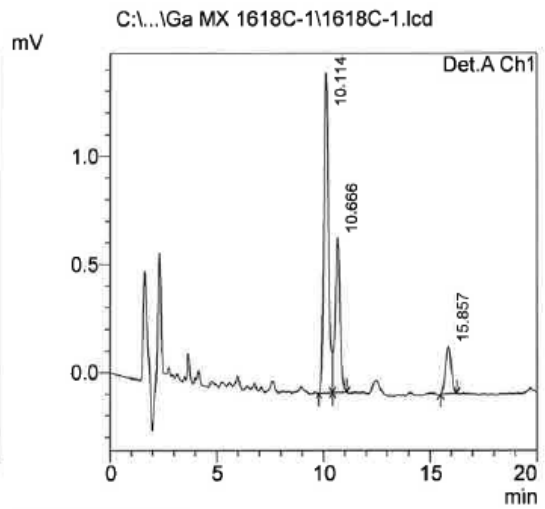
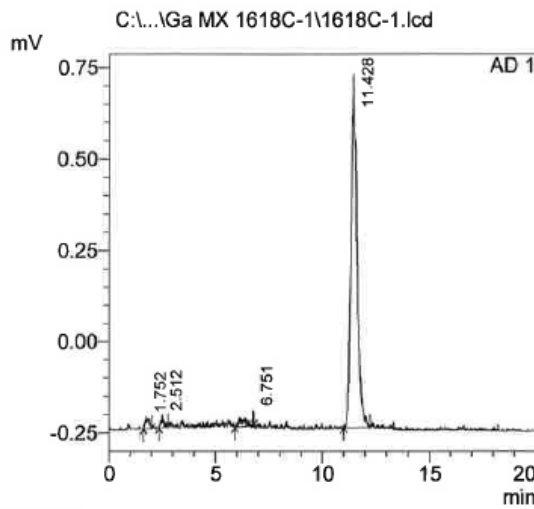
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		9.671	22618	52.678	1669	0.000	11545.474	1.261
2	Ga-DOTANOC	10.357	17547	40.868	1144	1.822	11153.033	0.000
3		15.860	2771	6.454	150	12.225	15594.929	1.038
Total			42936	100.000	2963			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1618C-1 / JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1618C-1 / JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : 1618C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 4.5.2016 10:42:45
 Data Processed : 4.5.2016 11:02:46

<Chromatogram>



1 AD 1/

1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.752	372	1.867	28	0.000	598.631	1.630
2		2.512	231	1.158	25	2.934	1874.523	0.000
3		6.751	510	2.562	29	8.641	1300.234	0.894
4	Ga-DOTANOC	11.428	18795	94.414	898	7.555	8728.891	1.440
Total			19907	100.000	980			

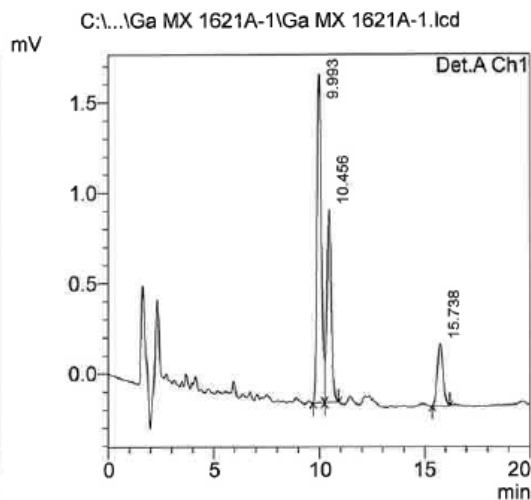
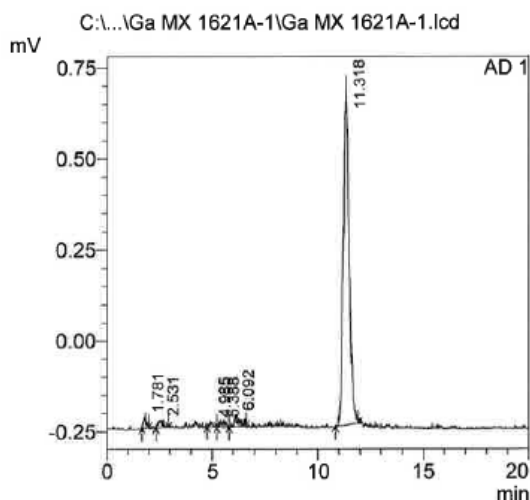
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.114	21600	58.068	1479	0.000	11424.193	0.000
2		10.666	11406	30.665	715	1.399	10756.151	0.000
3		15.857	4191	11.267	217	11.137	14832.945	1.043
Total			37197	100.000	2411			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1621A-1 / JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1621A-1 / JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1621A-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 23.5.2016 14:24:55
 Data Processed : 23.5.2016 14:44:57

<Chromatogram>



1 AD 1/

1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.781	293	1.481	27	0.000	932.596	1.213
2		2.531	340	1.718	18	2.505	767.375	0.000
3		4.985	154	0.781	13	9.567	18268.190	0.763
4		5.388	291	1.473	16	2.529	15845.790	0.000
5		6.092	466	2.356	30	4.288	23954.928	1.629
6	Ga-DOTANOC	11.318	18218	92.191	927	16.807	9504.311	1.266
Total			19761	100.000	1029			

Detector A Ch1 280nm

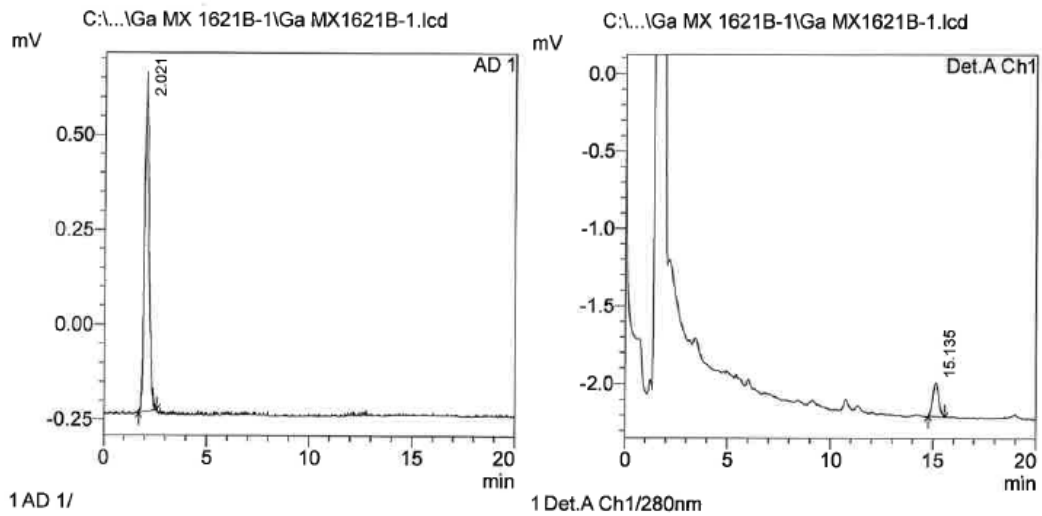
Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	9.993	25418	53.119	1819	0.000	11589.614	0.000
2		10.456	15841	33.104	1069	1.213	11333.812	0.000
3		15.738	6592	13.777	343	11.554	14579.538	1.085
Total			47852	100.000	3231			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX 1621B-1 /JN
 Sample ID : Ga MX 1621B-1 /JN
 Vial # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX1621B-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 24.5.2016 10:35:37
 Data Processed : 24.5.2016 10:55:39

epäonnistunut HPLC -ajo

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		2.021	13770	100.000	866	0.000	431.395	1.390
Total			13770	100.000	866			

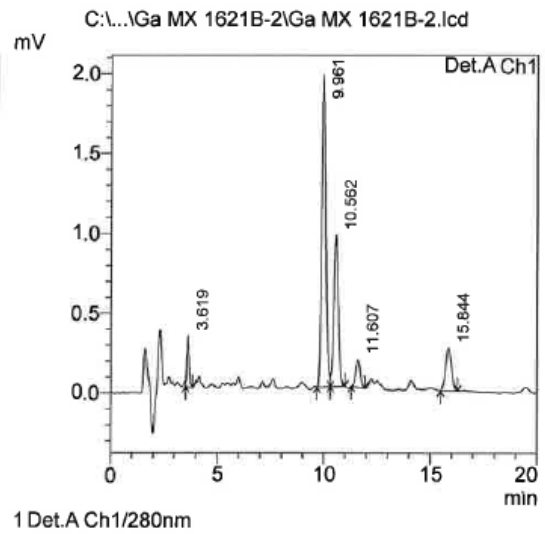
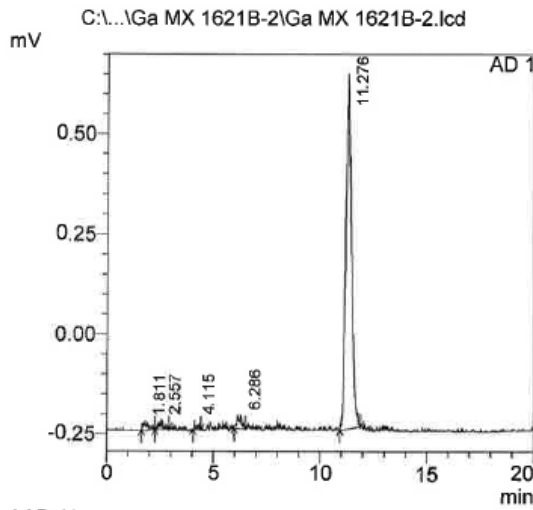
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		15.135	4525	100.000	220	0.000	11899.233	1.082
Total			4525	100.000	220			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1621B-2 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1621B-2 /JN
 Vail # : 3
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1621B-2.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 24.5.2016 14:04:18
 Data Processed : 24.5.2016 14:24:21

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		1.811	308	1.794	18	0.000	501.723	1.419
2		2.557	277	1.613	21	2.933	3034.496	0.899
3		4.115	144	0.839	19	11.645	40408.446	1.014
4		6.286	454	2.646	30	17.606	23297.186	0.805
5	Ga-DOTANOC	11.276	15973	93.108	845	15.665	9117.494	1.381
Total			17156	100.000	933			

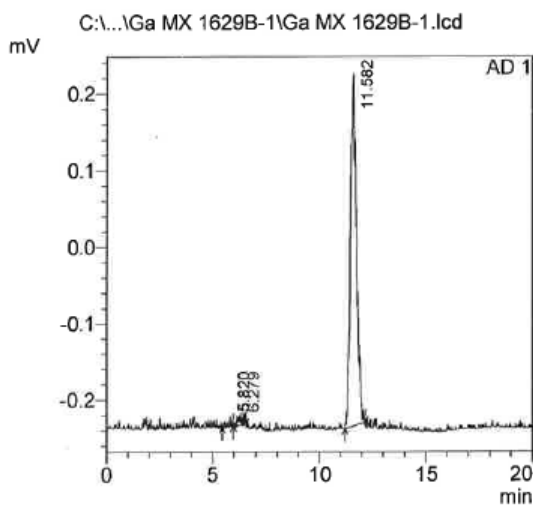
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.619	2448	4.752	324	0.000	4788.689	0.000
2	Ga-DOTANOC	9.961	27350	53.098	1955	21.804	11442.203	1.317
3		10.562	13926	27.037	950	1.584	12000.227	0.000
4		11.607	2641	5.127	173	2.677	13792.092	0.998
5		15.844	5144	9.987	266	9.241	14767.434	1.075
Total			51508	100.000	3668			

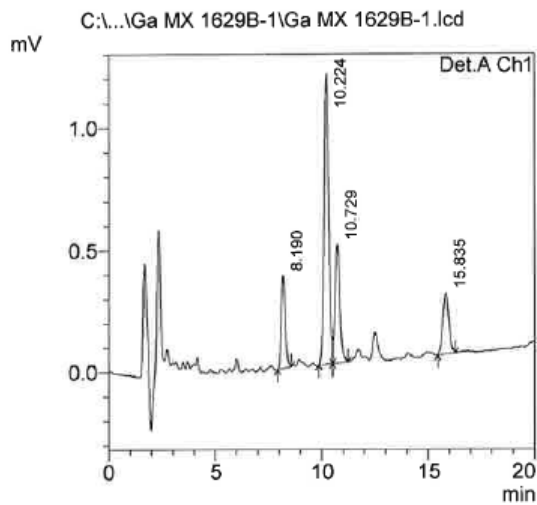
==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1629B-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1629B-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1629B-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 19.7.2016 13:38:45
 Data Processed : 19.7.2016 13:58:47

<Chromatogram>



1 AD 1/



1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		5.820	109	1.201	8	0.000	1733.561	2.562
2		6.279	180	1.987	12	0.428	250.726	0.804
3	Ga-DOTANOC	11.582	8769	96.812	442	5.048	8087.229	1.208
Total			9058	100.000	462			

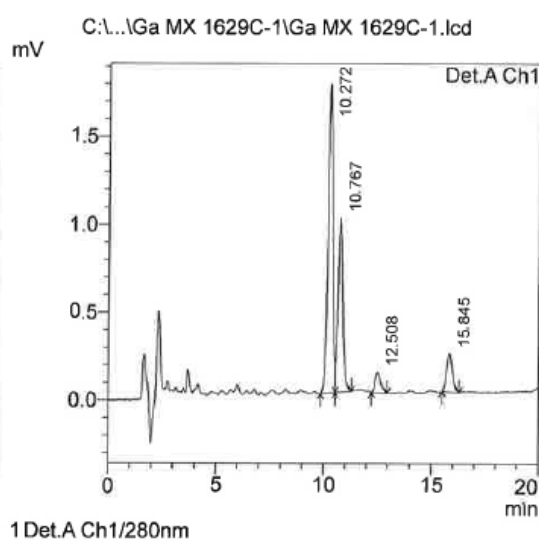
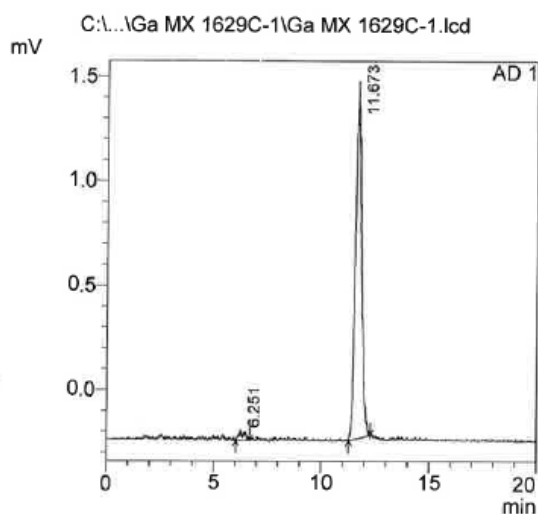
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		8.190	4884	13.873	382	0.000	9523.767	1.262
2	Ga-DOTANOC	10.224	17888	50.806	1190	5.537	10509.822	0.000
3		10.729	7537	21.406	488	1.264	11453.350	0.000
4		15.835	4899	13.915	252	11.041	14623.740	1.065
Total			35208	100.000	2312			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1629C-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1629C-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1629C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 20.7.2016 14:10:05
 Data Processed : 20.7.2016 14:30:06

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.251	719	2.142	40	0.000	6289.680	0.000
2	Ga-DOTANOC	11.673	32828	97.858	1613	13.025	8148.771	1.158
Total			33547	100.000	1653			

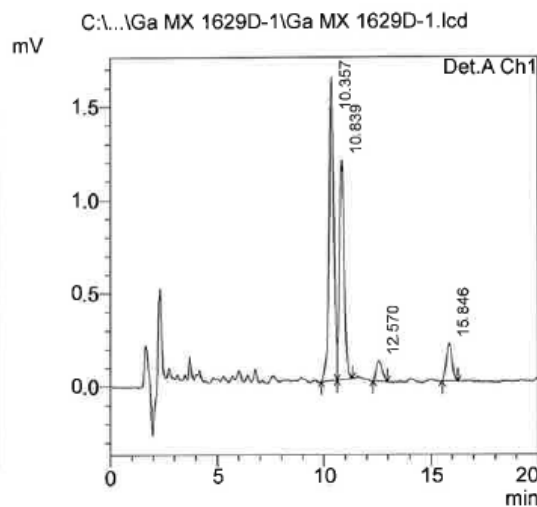
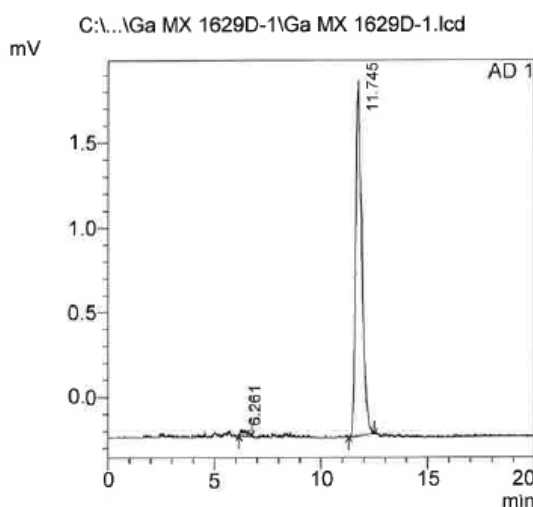
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.272	26273	54.942	1761	0.000	10924.916	0.000
2		10.767	15216	31.819	994	1.242	11402.286	0.000
3		12.508	2080	4.349	119	4.032	11814.930	1.374
4		15.845	4251	8.890	222	6.916	15774.491	1.127
Total			47820	100.000	3096			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1629D-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1629D-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1629D-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 21.7.2016 14:30:14
 Data Processed : 21.7.2016 14:50:15

<Chromatogram>



1 AD 1/

1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.261	621	1.471	32	0.000	3881.010	3.886
2	Ga-DOTANOC	11.745	41629	98.529	2046	12.043	8530.205	1.375
Total			42251	100.000	2077			

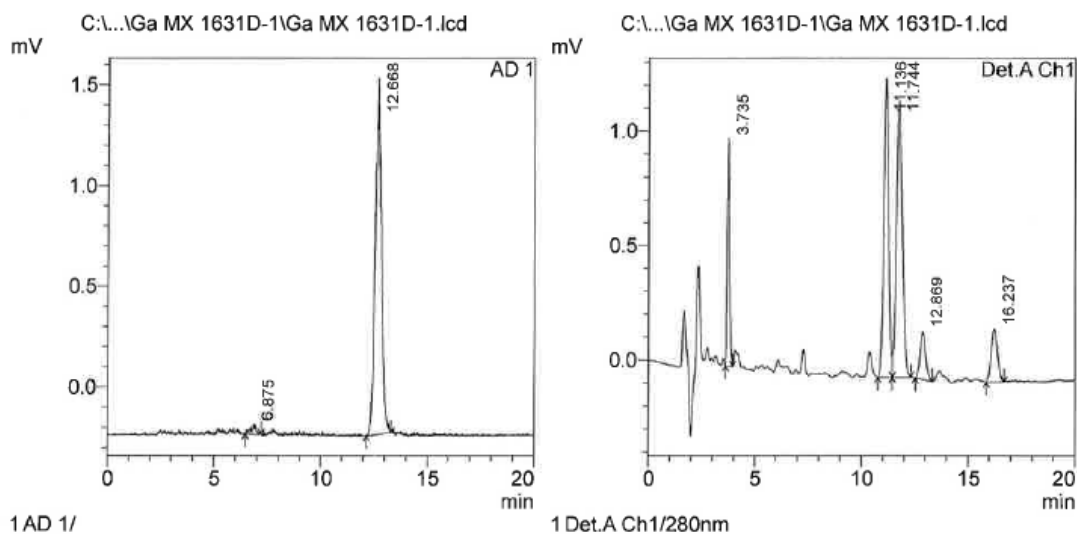
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.357	24468	50.754	1628	0.000	11306.190	0.000
2		10.839	17911	37.153	1176	1.219	11677.247	0.000
3		12.570	2039	4.229	107	3.893	10612.750	1.234
4		15.846	3791	7.864	200	6.490	14776.972	1.085
Total			48209	100.000	3111			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1631D-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1631D-1 /JN
 Vial # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1631D-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 4.8.2016 13:54:06
 Data Processed : 4.8.2016 14:14:07

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.875	782	2.233	41	0.000	9469.599	0.802
2	Ga-DOTANOC	12.668	34239	97.767	1623	14.262	9147.108	1.144
Total			35022	100.000	1664			

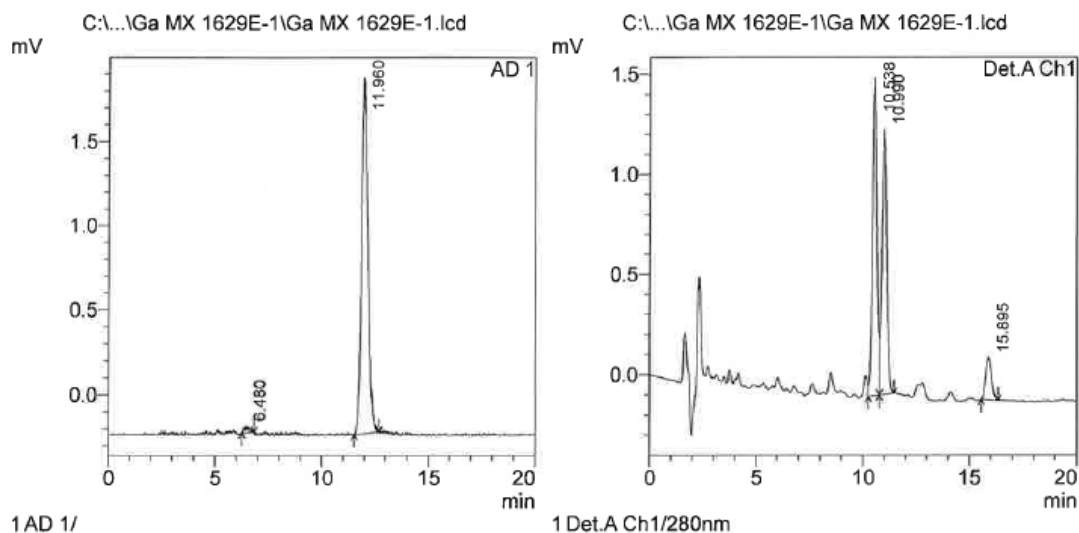
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.735	7433	12.548	994	0.000	5219.952	1.473
2	Ga-DOTANOC	11.136	20283	34.238	1308	23.859	11594.728	0.000
3		11.744	23128	39.042	1208	1.304	8225.066	0.000
4		12.869	3775	6.373	208	2.216	10692.535	1.153
5		16.237	4621	7.800	231	6.533	14826.736	1.046
Total			59240	100.000	3949			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1629E-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1629E-1 /JN
 Vial # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1629E-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 22.7.2016 13:59:38
 Data Processed : 22.7.2016 14:19:40

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.480	581	1.319	29	0.000	14.952	1.110
2	Ga-DOTANOC	11.960	43475	98.681	2052	1.504	6681.169	1.325
Total			44056	100.000	2081			

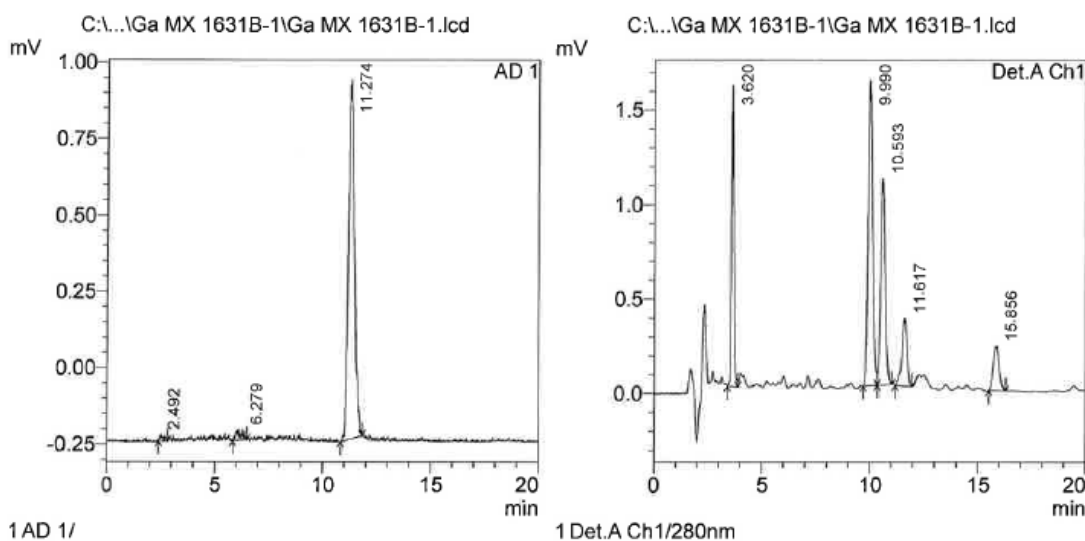
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.538	23272	49.032	1589	0.000	11490.168	0.000
2		10.990	20238	42.640	1325	1.123	11455.801	0.000
3		15.895	3953	8.328	208	10.629	15402.248	1.054
Total			47463	100.000	3123			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1631B-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1631B-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1631B-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 2.8.2016 14:39:12
 Data Processed : 2.8.2016 14:59:14

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		2.492	260	1.073	19	0.000	4858.577	3.247
2		6.279	566	2.339	25	15.332	5119.820	0.000
3	Ga-DOTANOC	11.274	23379	96.587	1141	11.006	6561.839	1.427
Total			24205	100.000	1186			

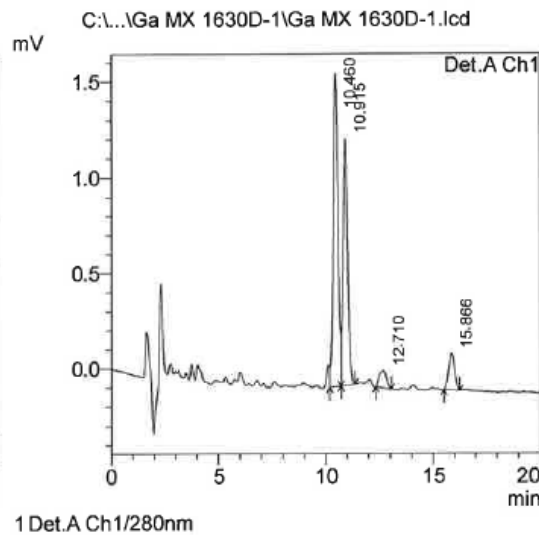
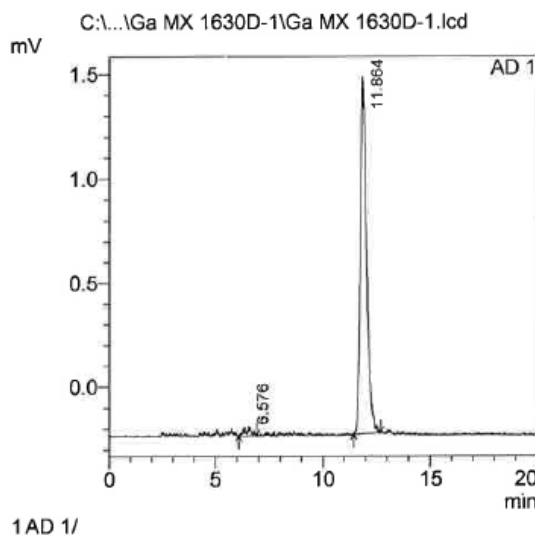
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Octreotide	3.620	12113	19.792	1593	0.000	4939.263	1.482
2	Ga-DOTANOC	9.990	23070	37.694	1617	21.704	11002.091	1.286
3		10.593	15767	25.762	1091	1.584	12419.531	0.000
4		11.617	5773	9.433	357	2.615	13317.842	0.863
5		15.856	4480	7.319	236	9.294	15487.899	1.067
Total			61204	100.000	4895			

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1630D-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1630D-1 /JN
 Vial # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1630D-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 28.7.2016 2:46:58
 Data Processed : 28.7.2016 3:07:00

<Chromatogram>



<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.576	845	2.447	37	0.000	8427.140	0.808
2	Ga-DOTANOC	11.864	33691	97.553	1632	14.113	10515.396	1.348
Total			34536	100.000	1669			

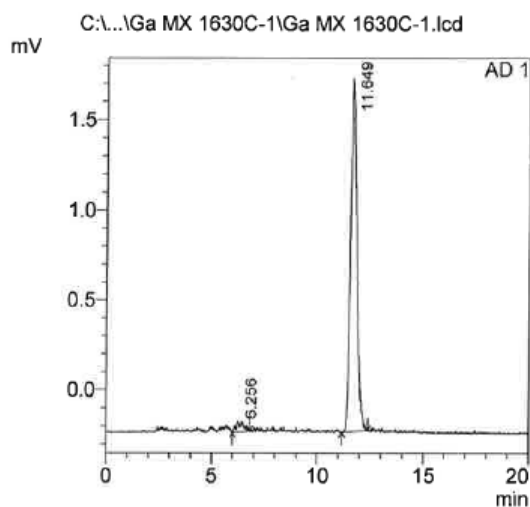
Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.460	24096	48.688	1636	0.000	11505.938	0.000
2		10.915	19657	39.719	1293	1.140	11431.023	0.000
3		12.710	2067	4.178	91	3.650	7801.714	0.933
4		15.866	3670	7.416	191	5.795	15270.623	1.068
Total			49490	100.000	3212			

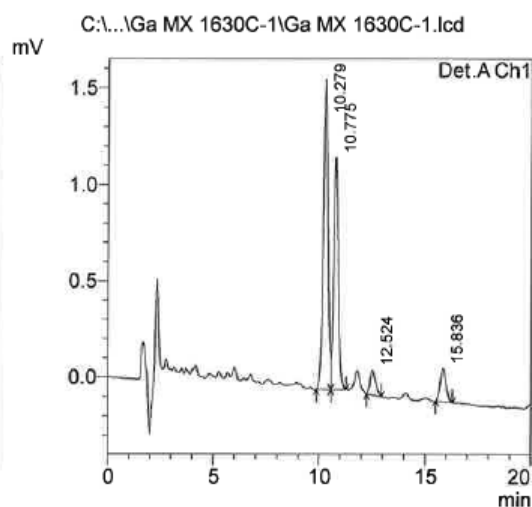
==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : Ga MX koetuotanto 1630C-1 /JN
 Sample ID : Ga MX koetuotanto 1630C-1 /JN
 Vail # : 1
 Injection Volume : 40 uL
 Data File Name : Ga MX 1630C-1.lcd
 Method File Name : Ga_DOTANOC.lcm
 Batch File Name :
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 27.7.2016 1:07:21
 Data Processed : 27.7.2016 1:27:24

<Chromatogram>



1 AD 1/



1 Det.A Ch1/280nm

<Results>

AD1 Ch1

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1		6.256	1347	3.338	56	0.000	6243.170	1.482
2	Ga-DOTANOC	11.649	39014	96.662	1930	12.959	8163.706	1.398
Total			40361	100.000	1986			

Detector A Ch1 280nm

Peak #	Name	Ret. Time	Area	Area %	Height	Resolution	Theoretical Plate#	Tailing Factor
1	Ga-DOTANOC	10.279	23999	50.472	1611	0.000	11026.314	0.000
2		10.775	17970	37.793	1207	1.265	12012.866	0.000
3		12.524	2271	4.775	129	4.036	11212.814	1.262
4		15.836	3309	6.960	173	6.677	14888.371	1.069
Total			47549	100.000	3119			