

Nghiên cứu pha chế và kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Study on preparation and quality control of ^{68}Ga -Dotatate at Cho Ray Hospital

Nguyễn Thị Phương Nam, Nguyễn Tấn Châu,
Ngô Thanh Linh, Trần Bá Phước,
Đặng Hà Quốc Hưng, Nguyễn Xuân Cảnh

Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Mục tiêu: Trong nghiên cứu này, chúng tôi giới thiệu qui trình pha chế và kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp:** Qui trình pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate được tiến hành trên hệ tổng hợp thuốc *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* (ITG, Đức) sử dụng máy phát sinh đồng vị phóng xạ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Sản phẩm thu được trong 5 lô thuốc pha chế ^{68}Ga -Dotatate đã được kiểm tra chất lượng một cách hệ thống với các tiêu chuẩn như độ tinh khiết hóa phóng xạ, thời gian phân rã phóng xạ, độ rò rỉ phóng xạ, nội độc tố vi khuẩn, v.v... Những kết quả thu được so sánh trực tiếp với yêu cầu của Dược điển châu Âu. **Kết quả:** Tất cả sản phẩm trong 5 lô thuốc ^{68}Ga -Dotatate đều đạt được yêu cầu của dược điển và các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất. Cụ thể, thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate thu được là một dung dịch trong suốt, không màu, với độ tinh khiết phóng xạ trung bình là $96,436\% \pm 0,065\%$, cao hơn đáng kể so với 91% theo yêu cầu của dược điển. **Kết luận:** Thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate đã được pha chế thành công tại Bệnh viện Chợ Rẫy trên hệ tổng hợp thuốc *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* và máy phát đồng vị phóng xạ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Sản phẩm đã được kiểm tra đảm bảo đạt chất lượng để ứng dụng trong ghi hình PET/CT trong u thần kinh nội tiết.

Từ khóa: Thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate, pha chế, kiểm tra chất lượng.

Summary

Objective: We introduce the production and quality control of ^{68}Ga -Dotatate at Cho Ray Hospital. **Subject and method:** The production of ^{68}Ga -Dotatate radiopharmaceutical was conducted in the *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* (ITG, Germany) using the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. The products in 5 batches are systematically measured with a series of analysis methods such as radiochemical purity, radionuclide identity, ^{68}Ge breakthrough test, bacterial endotoxin, etc. These obtained results are also compared to the requirement of EU pharmacopeia. **Result:** All products obtained in 5 batches also needs to the requirement of pharmacopeia and technical specifications from the manufacturer. As a result, the ^{68}Ga -Dotatate is a clear, colorless solution with an average radiochemical purity of $96.436\% \pm 0.065\%$, which was superior to 91% in the pharmacopeia standard. **Conclusion:** The ^{68}Ga -Dotatate radiopharmaceutical was successfully produced using the *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* and the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator at Cho Ray hospital. In future work, the ^{68}Ga -Dotatate radiopharmaceutical will be used in PET/CT imaging for diagnosing, monitoring, and therapy planning of NETs for patients at Cho Ray Hospital.

Keywords: ^{68}Ga -Dotatate radiopharmaceutical, production, quality control.

Ngày nhận bài: 06/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 15/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Xuân Cảnh, Email: nxcanh2000@yahoo.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

1. Đặt vấn đề

Chụp cắt lớp phát xạ Positron (PET) là kỹ thuật hình ảnh được áp dụng ngày càng rộng rãi để chẩn đoán, theo dõi điều trị và lập kế hoạch điều trị các bệnh lý khác nhau, bao gồm ung thư. Tuy nhiên, hầu hết các đồng vị phóng xạ phát positron như ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N và ^{15}O đều được sản xuất bằng hệ thống máy gia tốc vòng Cyclotron, có giá thành mua sắm và bảo dưỡng cao. Để giải quyết vấn đề này, nhiều nỗ lực đã được thực hiện trong việc sản xuất máy phát sinh đồng vị phóng xạ (generator) kích thước nhỏ để chiết đồng vị phóng xạ con như $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{82}Ru , ^{188}Re , ^{68}Ga ,... Trong đó, đồng vị phóng xạ ^{68}Ga phát hạt positron đang được quan tâm do tính tiện lợi và hiệu quả về chi phí, thúc đẩy các ứng dụng rộng rãi của kỹ thuật ghi hình PET [1, 2]. ^{68}Ga được sản xuất từ máy phát sinh đồng vị $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ với thời gian bán rã dài của đồng vị phóng xạ mẹ ^{68}Ge là 271 ngày. Do đó, máy phát $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ có thể được sử dụng trong vài tháng, thậm chí lên đến một năm. Một trong những yếu tố quan trọng nhất của sự phát triển thuốc phóng xạ ^{68}Ga là tính linh hoạt hóa học của ^{68}Ga với thời gian bán rã 68 phút.

Gần đây, sự phát triển của các peptit thụ thể như Dotatoc, Dotanoc và Dotatate, đã được coi là cột mốc quan trọng cho việc đánh dấu đồng vị phóng xạ ^{68}Ga [1, 3, 4] để tạo ra những thuốc phóng xạ dùng trong ghi hình PET/CT chẩn đoán và theo dõi các khối u thần kinh nội tiết (NET). Trong đó, ^{68}Ga -Dotatate được xem là thuốc phóng xạ tiềm năng cho hình ảnh PET/CT chất lượng cao. Mặc dù ^{68}Ga -Dotatate đã được sản xuất và ứng dụng rộng rãi trong kỹ thuật hình ảnh PET/CT trên thế giới [5, 6] nhưng vẫn chưa được sử dụng ở nước ta.

Trong năm 2020, Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Chợ Rẫy đã được trang bị hệ thống tổng hợp thuốc *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* và thực hiện thành công pha chế thuốc ^{68}Ga -Dotatate trên hệ thống Module này. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo kết quả 5 lô thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate đã được pha chế và kiểm tra chất lượng tại bệnh viện.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate

Nguyên vật liệu pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate bao gồm: Peptide Dotatate được mua từ hãng ABX, Đức. Axit clohydric, natri axetat, natri clorua, ethanol, giấy pH và Cartridge C18 được mua từ hãng ABX, Đức. Phin lọc vô trùng 0,22 μm của Merk, Đức.

Thiết bị pha chế thuốc phóng xạ: Hệ tổng hợp thuốc phóng xạ *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* và máy phát đồng vị $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ được mua từ hãng Isotope Technologies Graching (ITG), Đức.

Thiết bị kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ: Máy sắc kí lớp mỏng phóng xạ (Radio-TLC), máy thử nội độc tố vi khuẩn (Endosafe PTS Portable Test system), máy phân tích phổ gamma đa kênh (Multi channel analyzer Gamma Spectrometer), máy đo hoạt độ phóng xạ (Dose Calibrator), máy đo an toàn bức xạ (Radiation Survey Meter).

Sơ đồ mô tả quy trình pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate trên hệ thống *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module* được mô tả ở Hình 1.

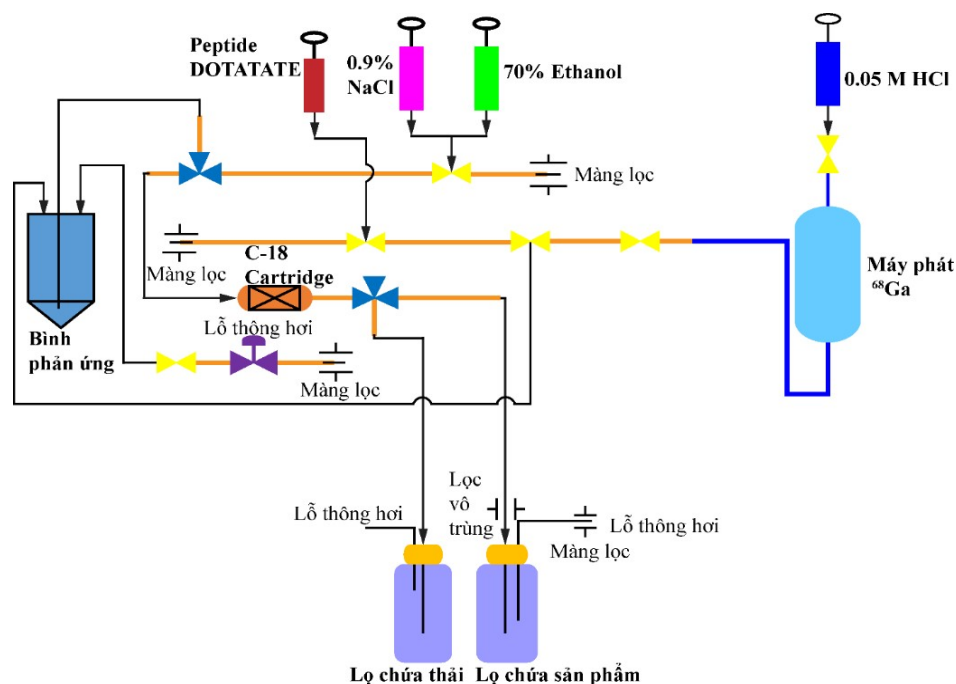
Đầu tiên, lắp đặt bộ cassette gồm dây dẫn, bình phản ứng, van, cột, phin lọc,... Bộ gia nhiệt cho bình phản ứng được cài đặt ở nhiệt độ 105°C trong vòng 10 phút. Cartridge C18 được hoạt hóa bằng cách cho 2mL dung dịch ethanol 70% và sau đó cho tiếp 5mL nước muối.

40 μg peptit Dotatate được hòa tan trong 1mL natri axetat 0,25M trong bình phản ứng đã được đun nóng ở nhiệt độ 105°C. Máy phát phóng xạ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ kết nối với module được rửa giải bằng 4mL HCl 0,05 M, sau đó dung dịch gallium chloride ($^{68}\text{GaCl}_3$) được đưa đến bình phản ứng và đun nóng ở 105°C trong 5 phút.

Kết thúc quá trình đánh dấu, chuyển toàn bộ dung dịch trong bình phản ứng qua cartridge C18 đã được hoạt hóa, đầu ra của cartridge C18 được nối với lọ chứa nước thải, lọ này được đặt trong bình chì. Tiếp tục rửa bình phản ứng bằng 5mL nước muối NaCl 0,9%, hỗn hợp dung dịch đi qua cartridge C18 vào lọ nước thải. Sau đó, sản phẩm từ cartridge C18 được rửa giải bằng 1mL ethanol

60% vào lọ chứa sản phẩm sau khi đi qua phin lọc vô trùng 0,22 μ m. Tiếp tục, rửa giải cartridge C18

bằng 5mL nước muối NaCl 0,9%, dung dịch được dẫn vào lọ chứa sản phẩm.



Hình 1. Sơ đồ minh họa pha chế thuốc ^{68}Ga -Dotatate trên hệ thống IQS $^{\circ}$ Ga-68 Fluidic Labeling Module [7]

Hệ thống module bao gồm một máy bơm peptit để đẩy peptit và chất rửa giải của máy phát phóng xạ đến lọ phản ứng được đặt bên trong một khối gia nhiệt. Đầu ra từ lò phản ứng được liên kết với cartridge C-18, và hai van 3 chiều được thêm vào phía trước và sau cartridge để đảm bảo: (i) hỗn hợp phản ứng trực tiếp đi qua cartridge và dung dịch có thể được thu gom vào lọ chất thải; (ii) sản phẩm từ cartridge C-18 có thể được rửa giải bằng dung môi thích hợp; (iii) sản phẩm cuối đi qua bộ lọc vô trùng 0,22 μ m. Tất cả chất thải và sản phẩm được thu gom vào các lọ sản phẩm được giữ bên trong hộp chì dày 2,5cm. Hệ thống chất lỏng được đặt bên trong hộp có che chắn để đảm bảo liều bức xạ bên ngoài thấp hơn giới hạn cho phép trong suốt quá trình tổng hợp.

Tiếp theo, dùng xi lanh rút 1mL sản phẩm cuối để kiểm tra chất lượng. Sau khi kiểm tra chất lượng đạt tiêu chuẩn theo dược điển Châu Âu, thì thuốc ^{68}Ga -Dotatate có thể được sử dụng tiêm cho bệnh nhân. Hình 2 minh họa sơ đồ quá trình pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate.

2.2. Kiểm tra chất lượng thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate

2.2.1. Đánh giá cảm quan

Kiểm tra bằng mắt thường được tiến hành để đảm bảo rằng sản phẩm cuối cùng là trong suốt, không màu và không chứa hạt lạ.

2.2.2. Xác định pH

Que thử pH được sử dụng để xác định giá trị pH của sản phẩm ^{68}Ga -Dotatate pha chế được. Lấy một vài giọt sản phẩm nhỏ vào que thử pH, được đặt trên nền trắng, sau đó ghi lại sự thay đổi màu sắc của que và so sánh với màu chuẩn pH để xác định giá trị pH của sản phẩm. Giá trị pH của thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate phải nằm trong khoảng pH 4-8.

2.2.3. Xác định độ tinh khiết hóa phóng xạ

Độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{68}Ga -Dotatate được xác định bằng sắc ký lớp mỏng (TLC-SG) với pha động là hỗn hợp amoni axetat và metanol. ^{68}Ga -Dotatate được phát hiện ở hệ số lưu giữ (R_f) là 0,8-

1,0 và độ tinh khiết phóng xạ của sản phẩm cuối phải > 91%.

2.2.4. Xác định hạt nhân phóng xạ

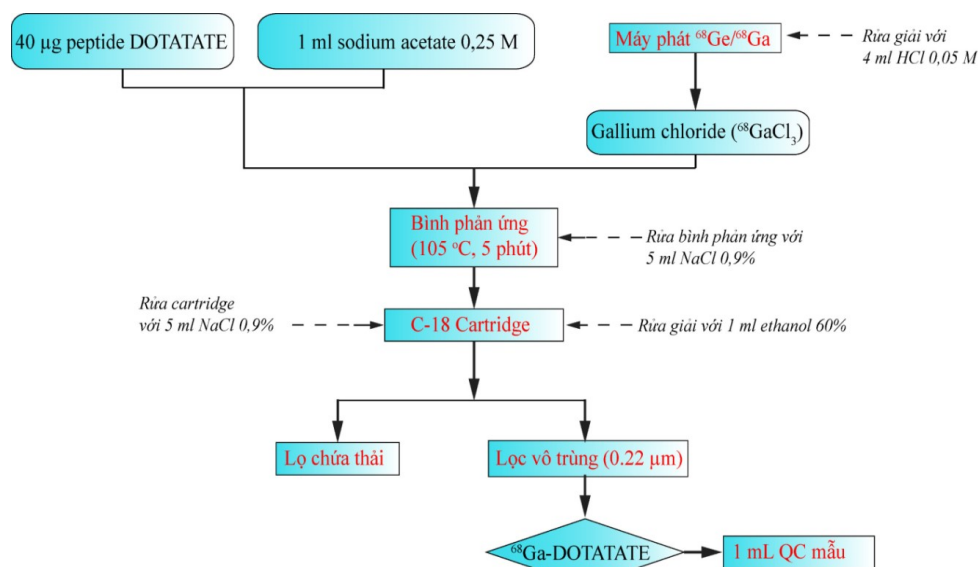
Hạt nhân phóng xạ ^{68}Ga được xác định dựa trên chu kỳ bán rã ^{68}Ga . Thời gian bán rã thu được khi sử dụng bộ hiệu chuẩn liều để đo hoạt độ phóng xạ. Mỗi phép đo hoạt độ phóng xạ được lặp lại ít nhất 5-10 phút sau lần kiểm tra trước. Thời gian bán rã của

^{68}Ga nằm trong khoảng 62-74 phút, được tính bằng công thức (1) như sau:

$$t_{1/2} = (\ln 2)t / \ln(A_0/A)$$

$t_{1/2}$ là thời gian bán rã; t là khoảng thời gian giữa hai lần kiểm tra;

A_0 và A lần lượt là hoạt độ phóng xạ lúc đầu và hoạt độ phóng xạ lúc kết thúc.



Hình 2. Sơ đồ minh họa quá trình pha chế thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate tại Bệnh viện Chợ Rẫy

2.2.5. Xác định độ rò rỉ hạt nhân phóng xạ

Độ rò rỉ hạt nhân phóng xạ của ^{68}Ge trong dung dịch $^{68}\text{GaCl}_3$ được đo bằng hệ thống máy phân tích đa kênh, đầu dò tinh thể nhấp nháy NaI. 25µL dung dịch $^{68}\text{GaCl}_3$ pha loãng được đưa vào buồng NaI (T_1) và đo trong 30 giây (T_0) để lấy số đếm tổng. Sau đó, mẫu đo được bảo quản trong tủ có che chắn an toàn bức xạ để thực hiện phép đo tiếp theo sau 48 giờ (khoảng 8 chu kỳ bán rã vật lý của ^{68}Ga là 68 phút) để bảo đảm rằng tại thời điểm đo lần thứ hai thì đồng vị phóng xạ ^{68}Ga đã phân rã hết và số đếm thu được tại thời điểm 48 giờ là của đồng vị mẹ ^{68}Ge có thời gian bán rã vật lý là 271 ngày. Mẫu sản phẩm đạt yêu cầu khi số đếm của ^{68}Ge trong sản phẩm phải $\leq 0,001\%$.

2.2.6. Xác định nội độc tố vi khuẩn

Nội độc tố vi khuẩn được xác định trên thiết bị Endosafe®-PTS, sử dụng phương pháp thử nghiệm LAL-

sinh sắc tố động học. Nội độc tố vi khuẩn trong thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate phải nhỏ hơn < 12,5EU/mL.

2.2.7. Xác định độ tinh khiết của hạt nhân phóng xạ

Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ của sản phẩm ^{68}Ga -Dotatate được xác định bằng máy phân tích phổ Gamma đa kênh sử dụng đầu dò nhấp nháy NaI, dải đo phổ gamma từ 0,080-2,0MeV. Trong phương pháp này, một lượng nhỏ sản phẩm đã pha loãng được đưa vào buồng đo trong 30 giây. Mẫu sản phẩm đo đạt yêu cầu phải đáp ứng hai tiêu chuẩn là:

Đỉnh năng lượng của tia gamma phải hiện diện ở mức 0,511MeV và 1,077MeV.

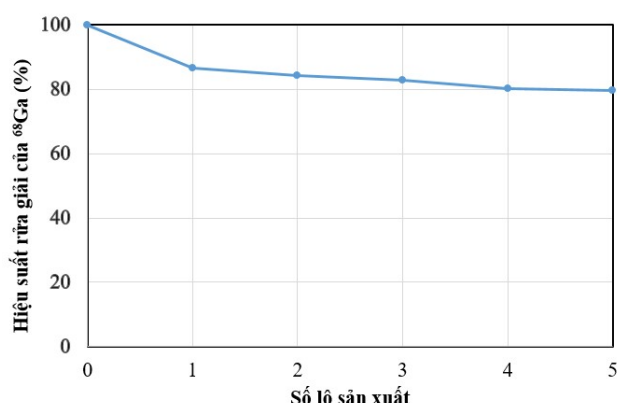
Tổng số đếm tại hai đỉnh năng lượng này phải lớn hơn 99,9 % trên số đếm tổng.

3. Kết quả và bàn luận

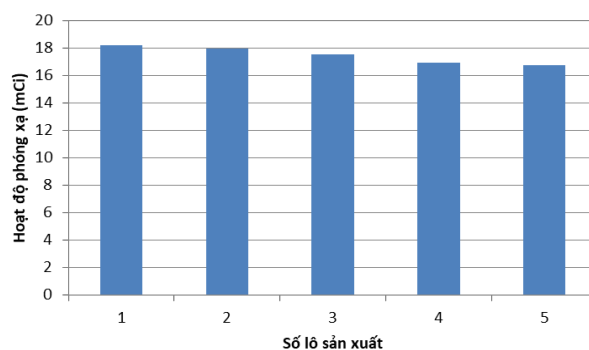
Chúng tôi đã pha chế được 5 lô thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Nhìn chung,

sản phẩm thu được trong cả 5 lô sản xuất đều đạt được các yêu cầu của dược điển và các thông số kỹ thuật từ nhà sản xuất. Cụ thể, đánh giá cảm quan ban đầu cho thấy sản phẩm thu được là dung dịch trong suốt, không màu và không chứa các hạt lạ với giá trị pH là 6,0. Hoạt độ phóng xạ của ^{68}Ga thu được trong 5 lô sản xuất từ việc rửa giải máy phát $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (1110MBq, 30mCi của ^{68}Ge) lần lượt là 25,97, 25,32, 24,85, 24,06, và 23,86mCi. Sự suy giảm hoạt độ phóng xạ của ^{68}Ga là do phân rã phóng xạ theo thời gian. Hình 3 cho thấy hiệu suất rửa giải đạt trên 80%, tương thích với thông số kỹ thuật của máy phát $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ sản xuất bởi ITG [6]. Hiệu suất rửa giải tương tự cũng đã được báo cáo cho máy phát $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ dựa trên TiO_2 (Eckert-Ziegler) và máy phát $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ dựa trên SnO_2 (iThemba) [8].

Hoạt độ phóng xạ của sản phẩm ^{68}Ga -Dotatate thu được sau 5 lô pha chế lần lượt là 18,18, 17,97, 17,53, 16,94, 16,72mCi tương đương với hiệu suất pha chế xấp xỉ 70% sau khoảng thời gian pha chế 30 phút (Hình 4).



Hình 3. Hiệu suất rửa giải



Hình 4. Hoạt độ phóng xạ của 5 lô sản phẩm ^{68}Ga -Dotatate

Bảng 1 mô tả kết quả chất lượng 5 lô thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate mà chúng tôi pha chế được. Trong đó, độ tinh khiết hóa phóng xạ là một trong những yếu tố quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của qui trình pha chế thuốc phóng xạ. Kết quả cho thấy hệ số lưu giữ (R_f) trung bình của sản phẩm là $0,8412 \pm 0,0016$, giá trị này đạt tiêu chuẩn với yêu cầu R_f nằm trong khoảng 0,8-1,0 của thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate. Theo kết quả được trình bày ở Bảng 1, độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{68}Ga -Dotatate của 5 lô sản xuất là 96,55, 96,23, 96,59, 96,44, 96,37%, những giá trị này là cao hơn so với yêu cầu của dược điển châu Âu ($> 91\%$) [9], cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ cao của ^{68}Ga -Dotatate thu được. Thời gian bán rã trung bình của sản phẩm đạt được trong 5 lô sản xuất được tính toán là $67,784 \text{ phút} \pm 0,198$. Bên cạnh đó, độ rò rỉ phóng xạ ^{68}Ge trong dung dịch $^{68}\text{GaCl}_3$ cũng được xác định thông qua hệ thống phân tích đa kênh, có giá trị lần lượt là 0,00078, 0,00083, 0,00079, 0,00081, và 0,00078%. Các kết quả này đều thấp hơn đáng kể so với yêu cầu của dược điển là nhỏ hơn 0,001% [10]. Giá trị nội độc tố vi khuẩn trung bình được tính toán là $6,46 \text{ EU/mL} \pm 0,105$, thấp hơn đáng kể so với yêu cầu của dược điển (12,5EU/mL).

Bảng 1. Kết quả chất lượng 5 lô thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate

TT	Chỉ tiêu	Tiêu chí	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Lô 4	Lô 5	Chung
1	Cảm quan dung dịch sản phẩm	Trong suốt, không màu, không chứa hạt lạ	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
2	pH	4,0-8,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
3	Độ tinh khiết hóa phóng xạ	$> 91\%$	96,55%	96,23%	96,59%	96,44%	96,37%	$96,43\% \pm 0,06\%$

TT	Chỉ tiêu	Tiêu chí	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Lô 4	Lô 5	Chung
4	Xác định hạt nhân phóng xạ	62-74 phút	67,23 phút	68,32 phút	67,45 phút	68,05 phút	67,87 phút	67,78 ± 0,19 phút
5	Độ rò rỉ phóng xạ ^{68}Ge	< 0,001%	0,00078 %	0,00083 %	0,00079 %	0,00081 %	0,00078 %	0,00079 % ± 9,7 × 10 ⁻⁶
6	Nội độc tố vi khuẩn	< 12,5 EU/mL	6,41 EU/mL	6,09 EU/mL	6,65 EU/mL	6,68 EU/mL	6,47 EU/mL	6,46 ± 0,105 EU/mL
7	Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ	> 99,9% (511 keV)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

4. Kết luận

Thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate đã được pha chế thành công tại Bệnh viện Chợ Rẫy trên hệ thống tổng hợp thuốc *iQS[®] Ga-68 Fluidic Labeling Module*, máy phát đồng vị phóng xạ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Thuốc phóng xạ ^{68}Ga -Dotatate thu được từ 5 lô sản xuất đạt được các tiêu chí yêu cầu của dược điển Châu Âu, đảm bảo đạt chất lượng để ứng dụng trong ghi hình PET/CT trong u thần kinh nội tiết.

Tài liệu tham khảo

- Tayal S, Ali A, Kumar V, Jha AK, Gandhi A (2021) *Installation and Optimization of (68)Ga Synthesis Module for Clinical Use: An Institutional Experience*. Indian journal of nuclear medicine 36(3): 282-287.
- Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, Mohmaduvash M, Al-Harbi M, Belda M, Caplin ME, Toumpanakis C, Bomanji J (2017) *Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors*. Journal of Nuclear Medicine 58(1): 91.
- Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, Caplin ME (2013) *Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Journal of Nuclear Medicine 54(3): 364-372.
- Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U (2005) *68Ga-labeled peptides in tumor imaging*. Journal of Nuclear Medicine 46: 172.
- Blom E, Kozirowski J (2012) *68Ga-Autoclaving of DOTA-TATE and DOTA-NOC*. Applied Radiation and Isotopes 70: 980-983.
- Tworowska I, Ranganathan D, Thamake S, Delpassand E, Mojtahedi A, Schultz MK, Zhernosekov K, Marx S (2016) *Radiosynthesis of clinical doses of 68Ga-DOTATATE (GalioMedix™) and validation of organic-matrix-based 68Ge/68Ga generators*. Nuclear medicine and biology 43(1): 19-26.
- Nanabala R, Anees MK, Sasikumar A, Joy A, Pillai MR (2016) *Preparation of [68Ga]PSMA-11 for PET-CT imaging using a manual synthesis module and organic matrix based 68Ge/68Ga generator*. Nuclear Medicine and Biology 43: 463-469.
- Rossouw DD, Breeman WAP (2012) *Scaled-up radiolabelling of DOTATATE with 68Ga eluted from a SnO2-based 68Ge/68Ga generator*. Applied Radiation and Isotopes 70(1): 171-175.
- European Pharmacopoeia 9.0, Gallium (68Ga) Edotreotide injection: 1150-1152.
- European Pharmacopoeia 9.0, Gallium (68Ga) Chloride solution for radiolabelling: 1148-1150.