



ORIGINAL ARTICLE

Implementation of ^{68}Ga -labeled radiopharmaceutical production: local experience in the selection of the synthesis process and quality control parameters

Amel Souhila TAIBI¹, Salah Eddine BOUYOUCF², Fatima Zohra HADJADJ AOUL¹

ABSTRACT

Introduction: The development of gallium-68-labeled radiopharmaceuticals has become a major driver of theranostic radiopharmacy, particularly for PET imaging of prostate cancer and neuroendocrine tumors. However, their production requires stringent control of critical manufacturing parameters, comprehensive quality assurance, and strict compliance with regulatory standards. This study describes the implementation of a production platform for ^{68}Ga -labeled peptides within the radiopharmacy unit of Bab El Oued University Hospital in 2021. **Methods:** Gallium-68 was obtained from a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and used for the automated radiolabeling of PSMA and DOTATOC peptides with a synthesis module installed in a GMP-compliant classified environment. A total of 40 production batches were manufactured between September 2021 and August 2022. Process monitoring included the assessment of generator elution efficiency and radiolabeling yield, continuous monitoring of critical process parameters, and integrity testing of the sterilizing filter. Quality control of the final products comprised radionuclidic identification, radiochemical and radionuclidic purity, pH measurement, sterility testing, and bacterial endotoxin assessment. **Results and Discussion:** The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator maintained satisfactory elution performance throughout its operational lifespan. Radiolabeling procedures demonstrated good reproducibility, with synthesis yields suitable for routine clinical production. All 40 batches complied with the analytical specifications established by the European Pharmacopoeia and the manufacturer, achieving radiochemical purity above 95%, acceptable radionuclidic purity, confirmed sterility, and endotoxin levels within the required limits. **Conclusion:** The integration of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator with an automated synthesis platform provides a robust, reproducible, and GMP-compliant approach to the production of ^{68}Ga -labeled radiopharmaceuticals. This experience demonstrates the feasibility of establishing local production capabilities that meet the quality standards required for routine hospital clinical practice.

1. Faculté de Pharmacie d'Alger – Service de la Pharmacie CHU Bab El Oued – Algérie. 2. Faculté de Médecine d'Alger- Service de Médecine Nucléaire CHU Bab El Oued - Algérie.

Received: 10 May 2026

Accepted: 28 Jun 2026

Correspondance to: Amel Souhila TAIBI

E-mail: as.taibi@univ-alger.dz

Keywords: gallium-68; radiopharmacy; automated synthesis; quality control.

1. INTRODUCTION

La radiopharmacie théranostique connaît un essor majeur avec l'utilisation des radiométaux tels que le ^{68}Ga pour l'imagerie TEP et le ^{177}Lu pour la radiothérapie ciblée. Ces radiopharmaceutiques nécessitent une maîtrise rigoureuse des procédés de préparation, intégrant des contraintes spécifiques liées à la radioactivité, à la demi-vie, et à la qualité des matières premières et réactifs. Plusieurs stratégies de production coexistent : kits prêts à l'emploi, méthodes manuelles et modules automatisés, chacune présentant des

avantages et des limites en termes de reproductibilité, radioprotection et d'impact sur la qualité [1–3]. De même, le mode de préparation conditionne la qualité des matériaux de départ, le choix des paramètres de contrôle du procédé ainsi que les paramètres de contrôle du produit fini et leur criticité.

La mise en place de la production des radiopharmaceutiques marqués au ^{68}Ga demeure confrontée à plusieurs contraintes liées au contexte hospitalier, notamment l'accès limité aux infrastructures dédiées, le coût élevé des générateurs et des trousseaux importés, la disponibilité restreinte des modules de synthèse, ainsi que la nécessité de se conformer aux bonnes pratiques. Par ailleurs, l'établissement de procédures fiables de contrôle qualité adaptées aux radionucléides à courte période constitue un défi opérationnel majeur pour les unités de radiopharmacie hospitalière. Dans ce contexte, le développement d'une plateforme locale de production représente à la fois un enjeu scientifique et organisationnel visant à assurer la disponibilité de radiopharmaceutiques innovants pour la pratique clinique de routine en Algérie.

Le présent travail rapporte l'expérience locale de mise en place d'une plateforme de production de peptides marqués au ^{68}Ga au sein de l'unité de radiopharmacie du CHU de Bab El Oued, en mettant particulièrement l'accent sur le choix et le suivi du procédé de synthèse et les paramètres de contrôle qualité. Quarante lots de $[^{68}\text{Ga}]\text{GaPSMA}$ et de $[^{68}\text{Ga}]\text{GaDOTATOC}$ – utilisés respectivement dans l'exploration du carcinome de la prostate et des tumeurs neuroendocrines – ont été produits de septembre 2021 à août 2022 [4, 5].

2. MATERIELS ET METHODES

Obtention du ^{68}Ga

Le ^{68}Ga est obtenu par le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de marque ITG® d'une capacité de 1,85GBq et d'une durée de validité d'une année à partir de sa date de calibration [6]. Il est placé, muni de son auto-blindage, à l'intérieur d'une hotte ventilée sous flux laminaire (classe A) derrière un écran de plomb dans la salle propre de classe C [7, 8]. L'activité de la première élution réalisée avec 36 ml d'acide chlorhydrique 0,05N est mesurée et comparée aux spécifications du fabricant [8–10]. Par ailleurs, une « pré-élution » est réalisée systématiquement dans les 24 heures précédant une synthèse de $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-peptides}$ [9, 11, 12].

Production du $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-peptides}$

La réaction de marquage est réalisée en utilisant le synthétiseur théranostique iQS-TS®. Les réactifs proviennent du kit iQS-TS ^{68}Ga MAXI-SET® qui renferme du sérum salé à 0,9%, 5ml d'éthanol, et environ 1ml d'acétate de sodium. Les substrats (PSMA-11 et DOTATOC) sont de grade GMP et fournis avec leurs certificats d'analyse et de conformité.

La synthèse nécessite un chauffage à 90°C et dure 10 minutes. Le produit est ensuite transféré sur une colonne C18 préalablement conditionnée avant d'être filtré [13, 14]. Le synthétiseur réalise ensuite le test d'intégrité du filtre par l'estimation du point de bulle. Le rendement de la production est obtenu en calculant le rapport entre l'activité du produit fini et l'activité reçue dans le réacteur alors que le rendement de la synthèse estimé par le synthétiseur repose sur le calcul du rapport entre l'activité retenue au niveau de la colonne de purification C18 et l'activité mesurée au niveau du réacteur [2, 15].

Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est réalisé sur l'ensemble des lots : les spécifications adoptées sont celles de la monographie de la pharmacopée européenne ainsi que les méthodes validées proposées par ITM® [16, 17]. Le test d'intégrité du filtre est réalisé immédiatement après la fin de la production et constitue un paramètre de libération [18]. Le tableau 1 ci-dessous regroupe l'ensemble des équipements, réactifs et accessoires utilisés pour le contrôle de la qualité des $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-peptides}$.

Le produit est soumis à une inspection visuelle dans un local suffisamment éclairé à travers une vitre plombée. Le pH de la solution est estimé par le dépôt d'une goutte d'échantillon sur du papier pH préalablement validé. L'identification du radioisotope Ga^{68} est réalisée par la mesure de la demi-vie : un échantillon est placé dans l'activimètre et 5 mesures de l'activité sont réalisées à 180 secondes d'intervalles pendant quinze minutes. L'identification du produit se fait par chromatographie sur couche mince (CCM). La phase stationnaire est du gel de silice sur plaque d'alumine et la phase mobile une solution extemporanée de citrate de sodium 0,1M de pH ajusté à 4-5 [6, 19].

Deux méthodes peuvent être utilisées pour la détermination de la pureté radionucléidique : l'enregistrement du spectre gamma ou la mesure de la radioactivité d'un échantillon à T_0 et après 48h de décroissance. La détermination de la pureté radiochimique se fait à l'aide d'une méthode identique à celle de l'identification des $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-peptides}$. Les impuretés migrent au front du solvant. Les endotoxines bactériennes sont recherchées par spectrophotométrie en utilisant les cartouches de tests rapides. Pour le paramètre de

la stérilité, 250 µl de produit est inoculé dans le milieu liquide au thioglycolate qui est incubé 14 jours à 30-35°C et dans le milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja qui est incubé 14 jours à 20-25°C. Une croissance positive est indiquée par un trouble dans le milieu de culture. Les résultats seront comparés aux témoins positif et négatif [20].

Tableau 1. Equipements, réactifs et accessoires utilisés pour le contrôle de la qualité du [⁶⁸Ga] Ga-peptides.

Equipement	Accessoires	Témoin	Réactifs
Activimètre CAPINTEC®	//	Identification du ⁶⁸ Ga Équipement étalonné à l'aide d'une source de ¹³⁷ Cs	//
- Spectromètre gamma multicanal CANBERRA® - Logiciel Genie 2K®	Pureté radionucléidique //	//	//
Identification des [⁶⁸ Ga] Ga-peptides et pureté radiochimique			
- Détecteur de radioactivité OMNI-RAD® - Scanner TLC EZ-SCAN® - Logiciel de chromatographie PeakSimple® -pHmètre Metler-toledo®	- Plaque CCM : phase stationnaire en gel de silice F254 sur plaque en aluminium - Cuve de migration	-tampons de référence pour étalonnage du pH mètre: -pH= 4 -pH=7 -pH=10	- Citrate de sodium tribasique heptahydraté. -HCl à 37% - eau de type I
pH			
pH-mètre étalonné pour validation de la méthode de marque Metler- toledo®	-papier pH de plage allant de 1- 14	- tampons de référence : -pH= 4 -pH=7 -pH=10	//
- lecteur portable pour test rapide Nexgen-pts Endosafe®	Recherche des endotoxines bactériennes -Cartouche pour test rapide Endosafe-pts® - Tubes stériles - Embouts apyrogènes Stérilité	//	eau exempte d'endotoxines bactériennes
Etuve	Milieu liquide au thioglycolate validé. Milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja validé.	Souches de référence pour validation de l'essai et témoins positifs	//

3. RESULTATS

Obtention du [⁶⁸Ga]Ga-peptides

Elution du générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga : le rendement d'élution est supérieur à 90% à la libération, et il est d'environ 82 % en fin de vie du générateur (voir figure 1a). Parallèlement, le profil d'élution montre qu'à libération, plus de 90 % de l'activité est récupérée dans les trois premiers millilitres, alors qu'en fin de vie, il n'est que de 80% dans le même volume, d'élution comme indiqué dans la figure 1b.

Marquage des peptides au ⁶⁸Ga : le tableau 2 présente les rendements de production et de synthèse obtenus pour les lots de [⁶⁸Ga]GaDOTATOC et de [⁶⁸Ga]GaPSMA-11 produits au cours de l'étude. Les rendements de production moyens étaient de 85,1 % pour le DOTATOC et de 95,38 % pour le PSMA-11. Les rendements de synthèse moyens étaient quant à eux de 89,8 % pour le DOTATOC et de 97,89 % pour le PSMA-11. Les intervalles observés montrent une variabilité plus importante pour le DOTATOC comparativement au PSMA-11. L'analyse statistique réalisée par le test non paramétrique de Mann–Whitney a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les deux peptides, aussi bien pour le rendement de production (z = -4,88) que pour le rendement de synthèse (z = -3,28), les valeurs obtenues dépassant le seuil critique de ±1,96 pour un risque α = 0,05.

Pour toutes les productions, l’allure des graphiques d’évolution de la radioactivité et de la température étaient superposables aux graphiques de référence, et le volume du produit final était d’environ 10ml. Le test d’intégrité du filtre réalisé par le module de synthèse en fin de production s’est avéré conforme pour trente-neuf productions. Le filtre au niveau duquel une fuite a été détecté par le synthétiseur a été retiré et a été testé manuellement : la conformité du filtre a alors été confirmée. Le tableau 3 ci-dessous résume les résultats concernant le test de point de bulle manuel et automatique.

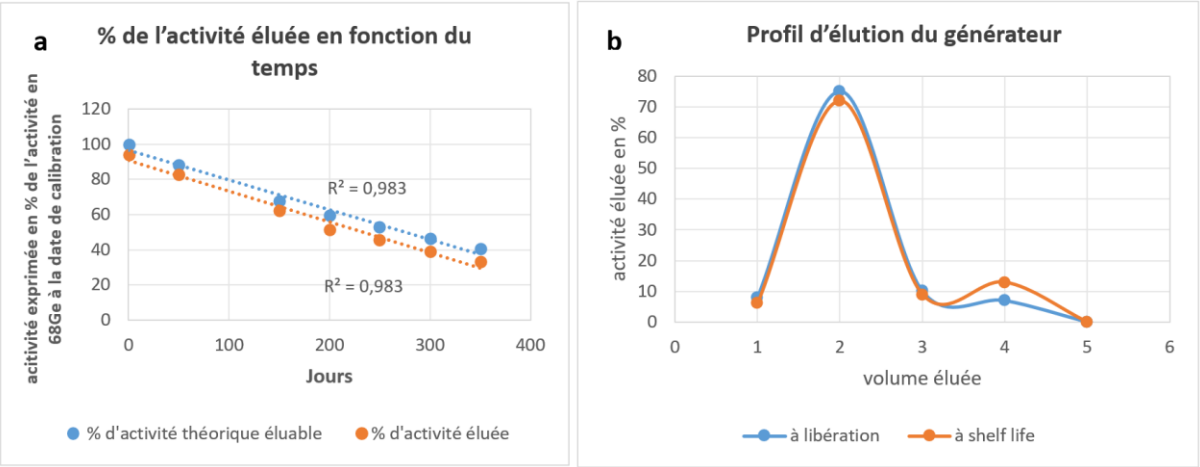


Figure 1. (a)activité éluable (%) et activité éluée (%) en fonction du temps.(b) profil d’élution du générateur réalisé à la réception (à 30 jours de la date de calibration) et à shelf life (à 300 jours de la date de calibration).

Tableau 2. Rendements de synthèse et de production du [68Ga]Ga PSMA et du [68Ga] GaDOTATOC.

Peptide	Nombre de productions	Rendement de production (%) p1	Rendement (%) p2	de synthèse	Valeur z p1	Valeur z p2
DOTATOC	15	85,1% [74,6- 90,7]	89,8 % [79,9-95,1]		-4,88	-3,28
PSMA-11	25	95,38% [92,8-96,4]	97,89% [92,3-98,3]			

Tableau 3. Résultats du test d’intégrité du filtre.

Nombre de tests	Nature du test	Limite d’acceptation	Conformité
40	Test automatique	≥ 2,6 bars	39
	Test manuel	≥ 3,4 bars	01

Contrôle de la qualité

Le tableau 4 ci-dessous regroupe les résultats du contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique réalisés sur les quarante lots de [68Ga] Gapeptide produits au niveau de l’unité de radiopharmacie.

Tableau 4. Résultats du contrôle physicochimique et biologique du $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ peptide.

Paramètres	Spécifications	Résultat
Caractères organoleptiques	Solution limpide et incolore	Solution limpide et incolore
pH	4,0 - 8,0	5,1
Identification		
Identification du ^{68}Ga	La demi-vie est de 62 min à 74 min.	68,51
Identification du $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ - peptides	$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ DOTA-TOC/ $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA Rf = 0,0- 0,2.	0.11
Pureté radionucléidique	A- Les pics d'énergies différentes de 0,511 MeV, 1,077MeV, 1,022Mev et 1,883Mev $\leq 0,1\%$ B- L'activité (nombre de coups) du ^{68}Ge représente, moins de 0,001% de l'activité initiale de l'échantillon (48h)	conforme
Impuretés		
Pureté radiochimique	Total des impuretés < 5%.	< 5%
Tests microbiologiques		
Stérilité	0 UFC	0UFC
Endotoxines bactériennes	≤ 175 EU/volume injecté	$\leq 2,11$ EU/ml

4. DISCUSSION

Choix du procédé de production de $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -peptides :

Le service de médecine nucléaire du CHU Bab El Oued a entamé les premiers examens TEP au ^{68}Ga PSMA et ^{68}Ga DOTATOC en septembre 2021. Il a d'abord fallu évaluer et comparer les procédés d'obtention du ^{68}Ga (générateur ou cyclotron), ainsi que les méthodes de préparation des peptides radiomarqués au ^{68}Ga (kit, méthode manuelle, synthèse automatisée) et ce en fonction de la faisabilité, des paramètres critiques du procédé (qualité du précurseur, qualité des peptides, purification) et de la radioprotection. Ainsi, une revue de la littérature et des référentiels applicables en Algérie et dans le monde (USP, EP, Int P, ICH, lignes directrices OMS, référentiels de l'AIEA, BPF algérienne, PIC'S) a été faite afin d'analyser les différents protocoles de préparation, de cibler les paramètres critiques dans le choix du protocole de synthèse et les spécifications du produit fini. Il a donc été décidé :

- De l'obtention du ^{68}Ga à partir d'un générateur et synthèse sur radiosynthétiseur en utilisant une cassette à usage unique avec purification du produit fini (sur C18) et filtration stérilisante (filtre 0,22um) en environnement de classe A (placé dans une salle propre de classe C) [21];
- De la surveillance du procédé de fabrication par le calcul du rendement d'élution pour le ^{68}Ga , la vérification de la répartition de la radioactivité dans la cassette, notamment les réacteurs, les colonnes SEP PAK et flacon de déchets, la mesure du pH du tampon, le contrôle de la température du four, la mesure du volume du produit, des activités S.O.S et E.O.S (rendement de synthèse) ainsi que la réalisation du test d'intégrité du filtre[7, 21];
- Du contrôle de la qualité du produit fini selon les paramètres suivants : aspect, activité, pH, identification du ^{68}Ga (calcul de la demi-vie), identité du produit fini (radio TLC), pureté radionucléidique(spectromètre gamma), pureté radiochimique (radio TLC), dosage de l'éthanol (CPG-FID) endotoxines bactériennes (Endosafe), stérilité (incubation des milieux caséine-soja et thioglycollate)[1, 7].

Le choix du procédé d'obtention du gallium-68 repose à la fois sur les besoins du service de médecine nucléaire, les moyens disponibles et sur les exigences de qualité radiopharmaceutique. En effet, le cyclotron est principalement dédié à la production routinière du fluor-18, notamment pour le Fludeoxyglucose F18, rendant l'introduction d'une nouvelle cible pour le gallium particulièrement critique en raison du risque élevé de contamination croisée en raison d'une ligne unique. Par ailleurs, la production par le cyclotron du gallium-68 est associée à la présence éventuelle d'isotopes du ^{68}Ga , susceptibles de diminuer l'activité spécifique effective et d'altérer les performances de marquage, tout en nécessitant des étapes de purification supplémentaires pour répondre aux exigences GMP [22–24]. Dans ce contexte, le recours à un générateur fabriqué selon les GMP constitue la solution de choix. Toutefois, la présence

résiduelle de germanium-68 (spécifications : $\leq 0,005\%$) impose une étape indispensable de purification post-synthèse [25–28]. Cette contrainte exclut l'utilisation de kits de marquage en une étape, qui reposent sur une complexation directe du gallium par excès de peptide sans étape de purification [29–33].

Ici, la nécessité de contrôler le taux de germanium-68 impose une purification sur cartouche Sep-Pak, permettant l'élimination des impuretés métalliques, des impuretés radionucléidiques et des colloïdes [34, 35]. Cette étape introduit toutefois des contraintes supplémentaires, notamment l'utilisation d'éthanol et un risque accru de contamination microbiologique, incluant les endotoxines, nécessitant une maîtrise stricte des consommables et des conditions opératoires, ainsi qu'un contrôle adapté du produit fini [29]. Le recours à une synthèse automatisée sur cassette s'impose ainsi comme la stratégie la plus robuste, permettant donc d'intégrer la purification post-synthèse, d'améliorer la reproductibilité, la traçabilité et la radioprotection [36]. Dans ce cadre, la filtration stérilisante ($0,22\ \mu\text{m}$) est obligatoire et ce dans un environnement de classe A dans une zone de classe C, avec réalisation systématique du test d'intégrité du filtre (BPT) [37, 38].

Contrairement aux approches par kit, qui peuvent, selon une approche basée sur le risque définie dans la USP <825>, être réalisées dans des conditions moins contraignantes, ce procédé nécessite un environnement maîtrisé [21]. À ce titre, il convient de souligner que l'unité dispose d'un laboratoire de classe C équipé d'une hotte de classe A, rendant pleinement compatible et maîtrisée la mise en œuvre d'une synthèse automatisée avec filtration stérilisante conforme aux exigences GMP.

Obtention du [^{68}Ga]Ga-peptides

Elution du générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: le générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ repose sur une phase stationnaire inorganique à base de silice modifiée, permettant la rétention sélective du germanium-68 et l'élution du gallium-68 en milieu acide. Le fabricant fournit un modèle théorique de l'activité éluable exprimée en pourcentage de l'activité initiale en ^{68}Ge à la date de calibration, basé exclusivement sur la décroissance physique du radionucléide (figure 1a). En conséquence, la courbe expérimentale obtenue dans notre étude n'est pas strictement superposable à celle du fabricant (dans la mesure où elles intègrent également le rendement d'élution ; toutefois, les coefficients de détermination (R^2) similaires confirment une cinétique comparable. À la libération, le rendement d'élution est supérieur à 90 %, dépassant la spécification du fabricant (>80 %), puis diminue progressivement pour atteindre environ 82 % en fin de vie, tout en restant conforme aux exigences réglementaires. Le profil d'élution à shelf-life présente un élargissement du pic d'élution comme indiqué dans la figure 1b. Cette évolution est cohérente avec une altération progressive des propriétés de surface de la silice (groupements silanols) sous l'effet combiné des conditions acides et de la radiolyse, entraînant une modification des interactions d'adsorption et une cinétique d'élution moins abrupte [39, 40]. Néanmoins, il est important de souligner qu'aucune élution fractionnée n'a été réalisée dans notre pratique, y compris en fin de vie du générateur, sans impact observé sur les performances de marquage. Ceci suggère que, malgré l'évolution du profil d'élution, l'éluat total conserve des caractéristiques compatibles avec les exigences de radiomarquage, notamment en termes de concentration radioactive et de pureté.

Marquage des peptides au ^{68}Ga : la synthèse de [^{68}Ga]Ga-peptides consiste en une réaction de complexation où les doublets non liants des quatre atomes d'azote du cycle DOTA ainsi que deux oxygènes des deux groupes carboxyles en position « trans » viennent saturer la sphère du gallium pour ce qui est du DOTATOC. Pour ce qui est du PSMA-11, les HBED et HBED-CC sont hexadentés et engagent quatre atomes d'oxygène (appartenant aux deux hydroxyles des cycles phényles et aux deux groupements carboxyles) et deux atomes d'azote (fonction éthylènediamine) dans la complexation du Ga^{3+} [25, 34]. La synthèse se fait à l'aide de cassettes jetables à usage unique qui permettent de garantir au mieux la qualité microbiologique de ces produits [18, 26, 41]. Le mode d'élution consiste à utiliser une phase aqueuse de HCl 0,05N pour chélater le ^{68}Ga sous forme ionique GaCl_3 qui est l'espèce la mieux adaptée aux réactions de complexation permettant ainsi des réactions de marquage rapides (moins de 10 minutes) sous un léger chauffage avec un rendement important [35, 42]. La synthèse est réalisée par un module automatique assurant la reproductibilité et l'exécution en temps optimisé des différentes étapes ainsi qu'une traçabilité parfaite et une protection du personnel [41].

Pour éviter la protonation des sites de complexation du métal par la solution d'élution, la reconstitution du peptide en solution d'acétate de sodium se fait avant son introduction dans la cassette, limitant ainsi les étapes de la synthèse à la réaction de marquage, au rinçage et à l'étape de purification. Cette ultime étape permet d'éliminer le Ga^{3+} libre n'ayant pas réagi ainsi que le Ge^{3+} par passage de la solution à travers une colonne C18 conditionnée qui retient le complexe et élimine l'ion. L'élution du produit se fera par un mélange d'éthanol et de sérum salé. Le choix de ces réactifs est très avantageux : le tampon acétate est non toxique chez l'homme et il n'est donc pas nécessaire de le rechercher et de le quantifier dans le produit fini [43]. La méthode de purification utilise l'éthanol, solvant organique de classe III qui est aussi moins toxique que d'autres solvants usuels comme l'acétonitrile.

Les résultats obtenus montrent que le procédé automatisé de marquage permet d'obtenir des rendements élevés et compatibles avec une utilisation clinique de routine pour les deux radiopharmaceutiques étudiés. Toutefois, les performances observées avec le [^{68}Ga]GaPSMA-11 sont significativement supérieures à celles du [^{68}Ga]GaDOTATOC, tant pour le rendement de production que pour le rendement de synthèse. Cette différence s'explique par la nature du chélateur utilisé. Le PSMA-11 contient un motif HBED-CC,

reconnu pour sa cinétique de complexation rapide et sa forte affinité pour le Ga^{3+} à température modérée, favorisant ainsi des rendements élevés. À l'inverse, le DOTATOC utilise le chélateur DOTA, dont la complexation est plus lente. Par ailleurs, l'écart observé entre rendement de synthèse et rendement de production s'explique par les pertes liées aux différentes étapes post-marquage, notamment la purification sur cartouche C18 et la filtration stérilisante, qui ne sont pas intégrées dans le calcul du rendement de synthèse fourni par le module automatisé, comme indiqué dans la figure 2 ci-dessous.

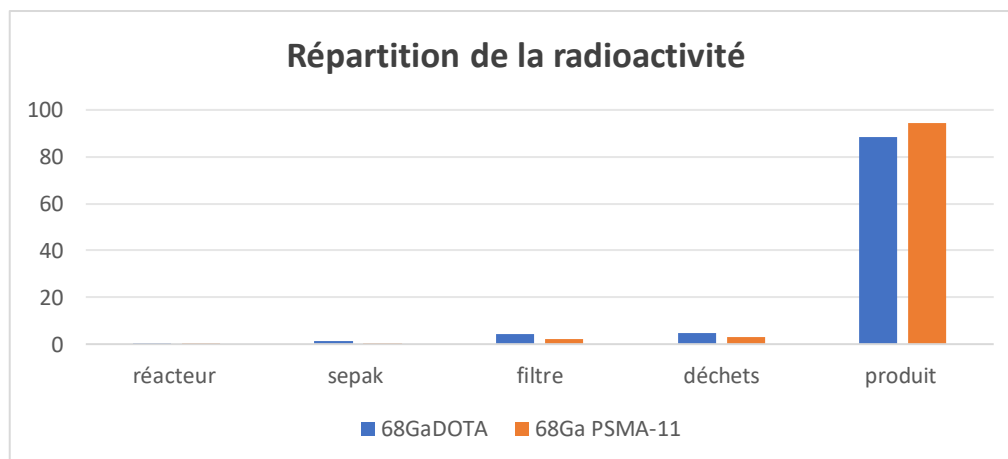


Figure 2 : répartition de la radioactivité dans une cassette au cours d'une synthèse

Pendant la production, la conformité du procédé est assurée par :

- la visualisation de la courbe de température dans le réacteur qui permet de vérifier que la température adéquate pour le marquage a été atteinte et maintenue durant toute la durée du marquage ;
- la visualisation de la courbe de la radioactivité au niveau du réacteur et de la cartouche de purification qui permet de s'assurer de l'efficacité de l'étape d'élution et de l'acheminement du produit vers la colonne de purification ;
- la détermination du point de bulle afin de vérifier l'intégrité du filtre utilisé pour la stérilisation terminale. Ce test est réalisé par le synthétiseur : ce filtre est considéré intègre si un barbotage est obtenu à une pression supérieure ou égale à 2,6 bars.
- la vérification du volume du produit fini (environ 10 ml) [44].
- L'activité dans le flacon de déchets peut être nécessaire en cas d'investigation.

Pour toutes les productions, l'allure des graphiques d'évolution de la radioactivité et de la température était superposable aux graphiques de référence.

Le contrôle de l'intégrité du filtre constitue un paramètre critique du procédé de production des radiopharmaceutiques stériles marqués au ^{68}Ga . La conformité obtenue pour 39 des 40 tests automatiques témoigne de la bonne maîtrise du procédé de filtration terminale et de la fiabilité globale du système automatisé. L'unique résultat non conforme observé lors du test automatique n'a pas été confirmé lors du contrôle manuel, qui a démontré une pression de point de bulle conforme aux spécifications. Cette discordance suggère davantage une limitation technique ou instrumentale du module automatisé qu'une réelle défaillance du filtre stérilisant. Ces résultats soulignent l'intérêt du contrôle manuel comme mesure de confirmation en cas d'alerte du système automatisé, permettant d'éviter le rejet injustifié d'un lot tout en maintenant un niveau élevé d'assurance qualité et de sécurité microbiologique.

Enfin, il a été jugé important d'estimer le volume du produit fini qui doit être d'environ 10 ml et de mesurer l'activité du produit radiomarqué qui permet d'évaluer l'efficacité de la synthèse. En effet, un volume de 10 ml et une activité réduite indiquent par exemple un rendement de marquage bas ou un défaut d'élution du produit qui reste lié à la colonne de purification : la mesure de la radioactivité dans la cartouche et dans le flacon de déchets est alors préconisée.

Contrôle de la qualité

Les résultats du contrôle de la qualité confirment la conformité des préparations (voir tableau 4). Le contrôle de la qualité est indispensable avant la libération du lot : en plus de la pureté radiochimique, d'autres paramètres sont critiques étant donné le transfert vers différents compartiments de la cassette et le nombre d'étapes de la synthèse incluant la purification et la filtration stérilisante [45, 46]. L'aspect de la solution doit être limpide, incolore, sans particules visibles : toutes les préparations obéissent à ces caractères organoleptiques. La mesure du pH a été réalisée pour toutes les préparations à l'aide de bandelettes. La moyenne des valeurs obtenues est de 5,1 avec un intervalle entre 5,0 et 6,0.

L'identification du radionucléide est basée sur la mesure de la période physique à l'aide d'un activimètre calibré. Les résultats obtenus sont conformes. La pureté radionucléidique a été déterminée par un spectromètre gamma. Pour toutes les préparations, on a obtenu un pic unique à 511keV. L'impureté radioisotopique potentiellement présente dans le produit final est le ^{68}Ge . Un incident peut avoir lieu durant le transport et impose alors la détermination du taux de ^{68}Ge à la réception du générateur et de manière systématique afin de s'assurer de l'intégrité de la colonne d'élution.

L'identification du radiopharmaceutique [^{68}Ga]Gapeptide a été réalisée à l'aide de la CCM. Les distances de migration du [^{68}Ga]GaPSMA et du [^{68}Ga] GaDOTATOC sont identiques. Sur l'ensemble des résultats, le rapport frontal a toujours été compris entre 0 et 0,2 pour le complexe. La pureté radiochimique a été déterminée par TLC pour toutes les préparations des peptides marqués par le ^{68}Ga . Cette méthode a été validée selon ICH Q2R1[47]. La pureté radiochimique inférieure à 5 % d'impuretés confirme l'efficacité de la complexation du gallium avec les peptides, la stabilité des complexes formés et l'efficacité de l'étape de purification sur cartouche C18.

La recherche des endotoxines a été réalisée pour toutes les préparations en utilisant la méthode chromogénique rapide. On remarque que pour toutes les préparations, la moyenne obtenue était de 2,11 EU/ml en utilisant un facteur de dilution de 1/40 qui donne un seuil de quantification de la méthode de 2,00 EU/ml. Enfin, l'absence de contamination microbiologique et les très faibles niveaux d'endotoxines démontrent l'efficacité des conditions aseptiques de production, de la filtration stérilisante terminale et de la maîtrise globale du procédé conformément aux exigences GMP applicables aux préparations radiopharmaceutiques stériles.

Enfin, la pharmacopée européenne mentionne la recherche d'impureté spécifiée du tampon HEPES. Le tampon utilisé est l'acétate dans notre synthèse, raison pour laquelle il n'est pas recherché dans la préparation finale.

Limites de l'étude

Le nombre de productions analysées est limité à quarante lots. Cela est toutefois cohérent avec l'activité clinique durant la phase de démarrage de l'activité TEP au ^{68}Ga . Il reflète les besoins réels sur la période considérée ainsi que les contraintes opérationnelles liées à la disponibilité du générateur et du consommable. Par ailleurs, les résultats présentés ont été obtenus à partir d'un seul modèle de générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Les rendements et le profil d'élution, et, par conséquent, les rendements de marquage ne peuvent donc être extrapolés à l'ensemble des générateurs disponibles dont les caractéristiques varient selon la nature de la matrice et l'ancienneté. Ce qui nécessite parfois l'adoption de l'élution fractionnée ou la combinaison des éluats issus de deux générateurs afin de maintenir des niveaux d'activité compatibles avec les besoins cliniques.

5. CONCLUSION :

La mise en place locale de la production de peptides marqués au gallium-68 constitue une avancée stratégique, à la fois sur les plans opérationnel et réglementaire. Le choix d'un système basé sur un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, couplé à une synthèse automatisée, s'est avéré particulièrement pertinent dans notre contexte, en garantissant autonomie de production, flexibilité d'utilisation et maîtrise des contraintes logistiques, tout en assurant un haut niveau de reproductibilité. Les résultats expérimentaux obtenus confirment la robustesse du procédé, avec des performances d'élution conformes aux spécifications, une activité produite adaptée aux besoins cliniques et des rendements satisfaisants. Par ailleurs, l'ensemble des contrôles de qualité réalisés a démontré la conformité des préparations, confirmant la fiabilité du procédé pour une utilisation en routine clinique. Enfin, la maîtrise locale de la production des radiopharmaceutiques marqués au ^{68}Ga a ouvert des perspectives pour l'élargissement de l'activité au niveau de l'unité, et a permis l'intégration d'un nouveau radiopharmaceutique, le [^{177}Lu]Lu-PSMA-1 dont le premier lot a été produit en 2023, soit deux ans après le lancement de la production des peptides marqués au ^{68}Ga . En conclusion, cette expérience offre un modèle transposable pour la mise en œuvre de plateformes locales de production de radiopharmaceutiques, en assurant un équilibre optimal entre performance scientifique et conformité réglementaire. Cette dynamique pourrait également contribuer au renforcement des compétences locales en radiopharmacie hospitalière, à l'amélioration de l'autonomie de production et au développement d'une plateforme de référence pour la médecine nucléaire en Algérie.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

- Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, Rupprich M, Dreger T, Hess A, et al. A fully automated synthesis for the preparation of ⁶⁸Ga-labelled peptides. *Nucl Med Commun*. 2007;28:870-875. doi:10.1097/MNM.0b013e3282f1753d
- de Blois E, Sze Chan H, Naidoo C, Prince D, Krenning EP, Breeman WAP. Characteristics of SnO₂-based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. *Appl Radiat Isot*. 2011;69:308-315. doi:10.1016/j.apradiso.2010.11.015
- Satpati D. Recent breakthrough in ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical cold kits for convenient PET radiopharmacy. *Bioconj Chem*. 2021;32:430-447. doi:10.1021/acs.bioconjchem.1c00010
- Giraudet AL, Kryza D, Flechon A. La TEP au ⁶⁸Ga-PSMA et autres traceurs TEP. *Med Nucl*. 2017;41:223-227. doi:10.1016/j.mednuc.2017.02.013
- Schaefer N. Médecine nucléaire : diagnostic, traitement, théranostique – exemple du traitement par PSMA marqué au lutétium 177. *Forum Med Suisse*. 2019. doi:10.4414/fms.2019.03445
- Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator, first of its kind - extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2020;5:5. doi:10.1186/s41181-019-0087-y
- Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for ⁶⁸Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022;7:27. doi:10.1186/s41181-022-00180-1
- Paul M. Guidance for introduction of a ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator and labelling service into routine clinical practice. London: UK Radiopharmacy Group; 2020. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/ukrg/2020_gallium_guidance_ukrg_f.pdf
- Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan AS, Talbot JN, Nataf V. Gallium-68 : considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. *Med Nucl*. 2014;38:229-234. doi:10.1016/j.mednuc.2014.07.003
- Petrik M, Knetsch PA, Knopp R, Imperato G, Ocak M, von Guggenberg E, et al. Radiolabelling of peptides for PET, SPECT and therapeutic applications using a fully automated disposable cassette system. *Nucl Med Commun*. 2011;32:887-895. doi:10.1097/MNM.0b013e3283497188
- Amor-Coarasa A, Schoendorf M, Meckel M, Vallabhajosula S, Babich JW. Comprehensive quality control of the ITG ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator and synthesis of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC for clinical imaging. *J Nucl Med*. 2016;57:1402-1405. doi:10.2967/jnumed.115.171249
- Šimeček J, Hermann P, Wester HJ, Notni J. How is ⁶⁸Ga labeling of macrocyclic chelators influenced by metal ion contaminants in ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator eluates? *ChemMedChem*. 2013;8:95-103. doi:10.1002/cmdc.201200471
- Baum RP, Rösch F, editors. *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides: A Pathway to Personalized Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer; 2013. doi:10.1007/978-3-642-27994-2
- Aerts J, Ballinger JR, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective. *J Label Compd Radiopharm*. 2014;57:615-620. doi:10.1002/jlcr.3227
- Satpati D, Shinto A, Kamalashwaran KK, Sane S, Banerjee S. Convenient preparation of [⁶⁸Ga]DKFZ-PSMA-11 using a robust single-vial kit and demonstration of its clinical efficacy. *Mol Imaging Biol*. 2016;18:420-427. doi:10.1007/s11307-016-0943-z
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Gallium (⁶⁸Ga) PSMA-11 injection. In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Gallium (⁶⁸Ga) edotreotide injection. In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- Lange R, ter Heine R, Decristoforo C, Peñuelas I, Elsinga PH, van der Westerlaken MML, Hendrikse NH. Untangling the web of European regulations for the preparation of unlicensed radiopharmaceuticals: a concise overview and practical guidance for a risk-based approach. *Nucl Med Commun*. 2015;36:414-422. doi:10.1097/MNM.0000000000000276
- Bornholdt MG, Woelfel KM, Fang P, Jacobson MS, Hung JC. Rapid instant thin-layer chromatography system for determining the radiochemical purity of ⁶⁸Ga-DOTATATE. *J Nucl Med Technol*. 2018;46:285-287. doi:10.2967/jnmt.117.200873
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Sterility (2.6.1). In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- United States Pharmacopeial Convention. *Radiopharmaceuticals—Preparation, Compounding, Dispensing, and Repackaging <825>*. In: *United States Pharmacopeia*. Rockville (MD): USP; 2023.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals (5.19). In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- Ashhar Z, Ahmad Fadzil MF, Othman MF, Yusof NA, Abdul Onny MA, Mat Ail N, Abd Rahman SF. Cyclotron production of gallium-68 radiopharmaceuticals using the ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga reaction and their regulatory aspects. *Pharmaceutics*. 2022;15:70. doi:10.3390/pharmaceutics15010070

24. Braccini S, Carzaniga TS, Dellepiane G, Grundler PV, Scampoli P, van der Meulen NP, Wüthrich D. Optimization of ⁶⁸Ga production at an 18 MeV medical cyclotron with solid targets by means of cross-section measurement of ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga and ⁶⁸Ga. *Appl Radiat Isot.* 2022;186:110252. doi:10.1016/j.apradiso.2022.110252
25. Seemann J, Waldron B, Parker D, Roesch F. DATATOC: a novel conjugate for kit-type ⁶⁸Ga labelling of TOC at ambient temperature. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2017;1:4. doi:10.1186/s41181-016-0007-3
26. Gillings N, Hjelstuen O, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Ferrari V, et al. EANM guideline on quality risk management for radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3353-3364. doi:10.1007/s00259-022-05738-4
27. Brisudová S, Rajec P, Leporis M, Szöllös O, Štefečka M. Cyclotron production of ⁶⁸Ga and in house preparation of positron emission tomography radiopharmaceuticals. *J Radioanal Nucl Chem.* 2023;332:1419-1426. doi:10.1007/s10967-022-08732-0
28. Moya Sánchez E. Quality in non-licensed radiopharmaceutical products: are we achieving the goal? In: Badria FA, editor. *Radiopharmaceuticals - Current Research for Better Diagnosis and Therapy.* London: IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.99388
29. Martin S, Wendlinger L, Litvinenko A, Faizova R, Schottelius M. Validation of a size exclusion method for concomitant purification and formulation of peptide radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9:23. doi:10.1186/s41181-024-00254-2
30. Krasikova RN. Fluorine-18 or Gallium-68: the perspective of PET radiochemist. *Radiochemistry.* 2023;65:158-176. doi:10.1134/S1066362223020030
31. Asti M, Iori M, Capponi PC, Rubagotti S, Fraternali A, Versari A. Development of a simple kit-based method for preparation of pharmaceutical-grade ⁶⁸Ga-DOTATOC. *Nucl Med Commun.* 2015;36:502-510. doi:10.1097/MNM.0000000000000275
32. Golan H, Esa M, Moshkoviz K, Feldhaim A, Hoch B, Shalom E. Enhancing capacity and synthesis of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC with the lyophilized ready-to-use kit for nuclear pharmacy applications. *Nucl Med Commun.* 2020;41:986-990. doi:10.1097/MNM.0000000000001232
33. Mukherjee A, Pandey U, Chakravarty R, Sarma HD, Dash A. Single vial kit formulation for preparation of PET radiopharmaceutical: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC. *J Radioanal Nucl Chem.* 2014;302:1253-1258. doi:10.1007/s10967-014-3643-7
34. Hennrich U, Eder M. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11: the first FDA-approved ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14:713. doi:10.3390/ph14080713
35. Kumar D, Mathur A, Prashant V, Mirapurkar S, Das S, Kumar S, Murhekar VV. Regular production and supply of ready-to-use gallium-68 radiopharmaceuticals: centralized radiopharmacy concept with supply experience of 300 doses. *J Radioanal Nucl Chem.* 2021;330:83-90. doi:10.1007/s10967-021-07921-7
36. Wichmann CW, Ackermann U, Poniger S, Young K, Nguyen B, Chan G, Sachinidis J, Scott AM. Automated radiosynthesis of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 on the iPHASE MultiSyn module for clinical applications. *J Label Compd Radiopharm.* 2021;64:140-146. doi:10.1002/jlcr.3889
37. World Health Organization. *Quality assurance of pharmaceuticals: good manufacturing practices and inspection - a compendium of guidelines and related materials.* 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.
38. World Health Organization. *WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products.* WHO Technical Report Series No. 961, Annex 6. Geneva: WHO; 2011.
39. Velikyan I. Prospective of ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical development. *Theranostics.* 2014;4:47-80. doi:10.7150/thno.7447
40. Rösch F. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generators and ⁶⁸Ga radiopharmaceutical chemistry on their way into a new century. *J Postgrad Med Educ Res.* 2013;47:18-25. doi:10.5005/jp-journals-10028-1052
41. The Radiopharmacy Committee of the EANM, Elsinga P, Todde S, Peñuelas I, Meyer G, Farstad B, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1049-1062. doi:10.1007/s00259-010-1407-3
42. Boschi S, Malizia C, Lodi F. Overview and perspectives on automation strategies in ⁶⁸Ga radiopharmaceutical preparations. In: Baum RP, Rösch F, editors. *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides.* Berlin: Springer; 2013. p. 17-31. doi:10.1007/978-3-642-27994-2_2
43. le Roux J, Kleynhans J, Rubow S. The use of HEPES-buffer in the production of gallium-68 radiopharmaceuticals – time to reconsider strict pharmacopoeial limits? *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2021;6:15. doi:10.1186/s41181-021-00129-w
44. Schmidt A, Schottelius M, Herz M, Wester HJ. Production of clinical radiopharmaceuticals: general pharmaceutical and radioanalytical aspects. *J Radioanal Nucl Chem.* 2017;311:1551-1557. doi:10.1007/s10967-016-5125-6
45. Gillings NM, Elsinga PH. Spotlight on: guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals published in *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* (2021)6:8. *Clin Transl Imaging.* 2021;9:281-282. doi:10.1007/s40336-021-00437-w
46. Leenhardt J, Choinsard L, Plasse M, Ardisson V, de Leiris N, Djaileb L, Bedouch P, Brunet MD. Bacterial survival in radiopharmaceutical solutions: a critical impact on current practices. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2023;8:34. doi:10.1186/s41181-023-00221-3
47. Gillings N, Todde S, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, et al. EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020;5:7. doi:10.1186/s41181-019-0086-z