

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SPECT RADYOFARMASÖTİKLERİNDEN ²⁰¹TICI'ün ÜRETİMİ ve KALİTE
KONTROLÜ

Kim. TAYLAN ÖZBEY

RADYOFARMASİ PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca heyecanıma ortak olan, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, fikirlerimi destekleyerek çalışmalarımda beni cesaretlendiren sevgili danışman hocam Prof. Dr. A. Yekta ÖZER'e,

Radyofarmasi eğitimimin her aşamasında bana katkı sağlayan değerli hocalarıma,

İşinlame, sentez ve kalite kontrol olanaklarını sağladığı için TAEK'e,

Deneylerin yapılmasında özverili bir şekilde çalışan TAEK-PHT'de bulunan çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen ve yalnız bırakmayan sevgili eşim Güzel ÖZBEY ve oğlum Arjen Taylan ÖZBEY'e

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Özbey T. SPECT Radyofarmasötiklerinden $^{201}\text{TlCl}$ 'ün Üretimi ve Kalite Kontrolü, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyofarmasi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020. Bu çalışmada, Türkiye'de ilk kez seri üretimi yapılacak olan ^{201}Tl radyoizotopunun üretimi ve sentezlenen ^{201}Tl -Talyum Klorür ($^{201}\text{TlCl}$) Radyofarmasötiğinin kalite kontrol testlerinin geliştirilmesi, başta Türk Farmakopesi 2017 (TF 2017) (1) olmak üzere çeşitli farmakopelerde belirtilen test metodlarının araştırılması ve karşılaştırılması hedeflenmiştir. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu-Proton Hızlandırıcısı Tesisi'nde (TAEK-PHT) yer alan siklotron tipi hızlandırıcı sistemi kullanılarak üretilen proton demeti, zenginleştirilmiş $^{203}\text{Tl}_2\text{O}_3$ ile kaplı katı hedef üzerine gönderilerek ^{201}Tl üretilmiştir. $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisi'nin üretimi TAEK-PHT'de kurulumu yapılmış olan üretim sıcak hücrelerinde gerçekleştirilmiştir. $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisi daha sonra dağıtım hücrelerinde hasta dozlarına bölünmüştür. Bu çalışmada, miyokardial perfüzyon, meme kanseri, kalp ve paratiroid hastalıklarının teşhisi ile çeşitli doku ve organlardaki tümörlerin görüntülenmesi amacıyla kullanılmakta olan radyofarmasötiklerden $^{201}\text{TlCl}$ 'ün TAEK-PHT'de Türkiye'de ulusal kaynaklarla bir ilk olarak üretilmesi ve ilgili kalite kontrol testlerinin yapılması gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: $^{201}\text{TlCl}$, Üretim, Kalite Kontrol, Radyofarmasötik, Dağıtım.

Bu çalışma, TAEK'in A2.H4.F1 kodlu projesi kapsamında TAEK tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Özbey T. Production and Quality Control of $^{201}\text{TlCl}$ from SPECT Radiopharmaceuticals, Hacettepe University, Graduate School Health of Sciences, Radiopharmacy Program, Master's Thesis, Ankara, 2020. In this study, industrial production of ^{201}Tl radioisotope, which is produced for the first time in Turkey, and development of quality control tests of synthesized $^{201}\text{TlCl}$ radiopharmaceutical, research on its test methods mentioned in various Pharmacopoeias, especially in Turkish Pharmacopoeia were aimed. The proton beam produced by the cyclotron type accelerator system located at TAEA-PAF was sent onto the solid target covered with enriched $^{203}\text{Tl}_2\text{O}_3$, for producing ^{201}Tl . The production of $^{201}\text{TlCl}$ Solution was carried out in the production hot cell, which was installed in TAEA-PAF. The $^{201}\text{TlCl}$ solution was then divided into patient doses in the dispensing hot cell. In this study, $^{201}\text{TlCl}$ radiopharmaceutical, which is used for the diagnosis of myocardial perfusion, breast cancer, heart and parathyroid diseases and imaging of tumors in various tissues and organs, was produced for the first time with national resources in Turkey and related quality control tests were carried out at Turkish Atomic Energy Authority - Proton Accelerator Facility (TAEA-PAF).

Keywords: $^{201}\text{TlCl}$, Production, Quality Control, Radiopharmaceutical, Dispensing.

This work was supported by TAEA as part of TAEA's A2.H4.F1 coded project.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tl'un Genel Özellikleri	2
2.2. ²⁰¹ Tl Radyoizotopunun Fiziksel Özellikleri	2
2.3. ²⁰¹ TlCl Radyofarmasotiği'nin Kullanım Alanları	3
2.4. ²⁰¹ TlCl Çözeltisinin Üretimi	4
2.4.1 Işınlama	6
2.4.2 Sentez	6
2.4.3 Kalite Kontrol Testleri	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan	
Materyal ve Ekipmanlar	15
3.1.1. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan	
Kimyasallar/Sarf Malzemeleri	15
3.1.2. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Cihazlar	17
3.2. Deneysel	17
3.2.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	17
3.2.2. ²⁰¹ TlCl Üretim Prosesi Hazırlık Çalışmaları	21
3.2.3. Işınlama	23

3.2.4. Sentez	26
3.2.5. ²⁰¹ TiCl Kalite Kontrol Testleri	29
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi / İstatistik	34
4. BULGULAR	36
4.1. Işınlama	36
4.2. Sentez	35
4.3. Kalite Kontrol Testleri	40
4.3.1. Organoleptik Testler	40
4.3.2. Aktivite Doğrulaması – Radyoassay	41
4.3.3 Tanımlama - ²⁰¹ Ti Piklerinin Görülmesi	47
4.3.4 Radyokimyasal Saflık	51
4.3.5 Radyonüklidik Saflık	52
4.3.6. Ozmolarite /İzotonisite	64
4.3.7. pH	65
4.3.8. Sterilite Testleri	65
4.3.9. Bakteriyel Endotoksin Testi/Pirojenite Testi	67
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	73
5.1. Işınlama	73
5.2. Sentez	73
5.3. Kalite Kontrol Testleri	74
5.3.1. Organoleptik Testler	74
5.3.2. Aktivite Doğrulaması – Radyoassay	75
5.3.3 Tanımlama - ²⁰¹ Ti Piklerinin Görülmesi	75
5.3.4 Radyokimyasal Saflık	75
5.3.5 Radyonüklidik Saflık	75
5.3.6. Ozmolarite/İzotonisite	77
5.3.7. pH	77
5.3.8. Sterilite	77
5.3.9. Bakteriyel Endotoksin Testi/Pirojenite Testi	77

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-2: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

(NH₄)₂SO₄	Amonyum Sülfat
μAs	MikroAmper Saat
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AgNO₃	Gümüş Nitrat
BET	Bakteriyel Endotoksin
C₇H₆O₆S	Sülfosalisilik Asit
DIPE	Diizopropil Eter
H₂SO₄	Sülfürik Asit
HC	Hot Cell (Sıcak Hücre)
HCl	Hidroklorik Asit
Hg	Civa
HNO₃	Nitrik Asit
IAEA	International Atomic Energy Agency (Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı)
IBA	Ion Beam Application (İyonik Işın Uygulaması)
K	Potasyum
kBq	KiloBekerel
KKL	Kalite Kontrol Laboratuvarı
KeV	Kilo ElektronVolt
L	Litre
MBq	Mega Bekerel
MeV	Mega ElektronVolt
mL	mililitre

N₂	Azot
Na₂EDTA	EtilenDiaminTetraAsetikasit Disodyum tuzu
NaOH	Sodyum Hidroksit
NH₄NO₃	Amonyum Nitrat
O₃	Ozon
Pb	Kurşun
Pb(NO₃)₂	Kurşun (II) Nitrat
PbSO₄	Kurşun Sülfat
Ph. Eur 10	Avrupa Farmakopesi 10. Basım
SO₂	Kükürt Dioksit
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
TAEK-PHT	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu- Proton Hızlandırıcısı Tesisi
TF 2017	Türk Farmakopesi 2017
Tl	Talyum
Tl₂O₃	Talyum Oksit
TlCl	Talyum Klorür
USP 38	Amerikan Farmakopesi 38. Basım
ÜRL	Üretim Birimi Laboratuvarı
VUB	Vrije Universiteit Brussel

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1	Siklotron Tipi Proton Hızlandırıcısı (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).	24
3.2	Üretim Laboratuvarı (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).	25
3.3	Üretim Sıcak Hücresi (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).	25
4.1	190417_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	37
4.2	190508_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	37
4.3	190619_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	37
4.4	190821_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	37
4.5	191023_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	38
4.6	191106_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	38
4.7	191231_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	38
4.8	200124_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	38
4.9	200207_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.	39
4.10	Toplam Akım- Son Ürün Aktivitesi Grafiği	40
4.11	Doz Kalibratörleri Arasındaki %'lik Fark Grafiği.	46
4.12	190417_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	47
4.13	190508_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	47
4.14	190619_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	48
4.15	190821_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	48
4.16	191023_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	49
4.17	191106_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	49
4.18	191231_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	50
4.19	200124_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	50
4.20	200207_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki	51
4.21	Katot Aktivite Konsantrasyonu Grafiği.	52
4.22	190417_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	52
4.23	190508_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	53
4.24	190619_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	54
4.25	190821_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	56
4.26	191023_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	57

4.27	191106_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	58
4.28	191231_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	59
4.29	200124_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	60
4.30	200207_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu	61
4.31	Radyonüklidik Safılık (²⁰¹ Tl Konsantrasyonu) Grafiği	61
4.32	Ozmometre Cihaz Sonuçları Grafiği	64
4.33	190417_TICI_1 nolu Üretim Sterilite Raporu	66
4.34	190417_TICI_1 BET Sonucu	67
4.35	190508_TICI_1 BET Sonucu	68
4.36	190619_TICI_1 BET Sonucu	68
4.37	190821_TICI_1 BET Sonucu	69
4.38	191023_TICI_1 BET Sonucu	69
4.39	191106_TICI_1 BET Sonucu	70
4.40	191231_TICI_1 BET Sonucu	70
4.41	200124_TICI_1 BET Sonucu	71
4.42	200207_TICI_1 BET Sonucu	71

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 ²⁰¹ Tl'un Genel Özellikleri.	2
2.2 ²⁰¹ Tl'un Radyoaktif Özellikleri.	2
2.3 ²⁰¹ Tl Radyoizotopu İthalat Rakamları.	4
2.4 ²⁰¹ TlCl Üretimi Akış Şeması.	5
2.5 Çeşitli Farmakopelerdeki Kalite Kontrol Spesifikasyonlarının Karşılaştırması.	10
3.1 Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri.	15
3.2 Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Cihazlar.	17
3.3 ²⁰¹ TlCl Radyofarmasotiği Kalite Kontrol Testleri	30
3.4 Gama Spektrometresi Özellikleri	32
4.1 Işınlama Parametreleri.	36
4.2 Bulk Seyreltme Miktarları ve Seyreltme Sonrası Aktivite Tablosu.	39
4.3 ²⁰¹ Tl Bozunum Değerleri Tablosu.	42
4.4 Doz Kalibratörleri Arası Farklar.	46
4.5 Elektroforez Sonuçları.	51
4.6 ²⁰¹ Tl Aktivite Konsantrasyonları.	62
4.7 ²⁰⁰ Tl Aktivite Konsantrasyonları.	63
4.8 ²⁰² Tl Aktivite Konsantrasyonları.	63
4.9 Ozmolarite Sonuçları.	64
4.10 pH Sonuçları.	65
4.11 Bet Sonuçları.	72

1. GİRİŞ

Bu çalışmada nükleer tıp alanında kullanılmakta olan ve Türkiye’de ilk kez üretilecek olan ^{201}Tl radyoizotopundan sentezlenen $^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötığının üretiminin yapılması planlanmış ve sentezlenen $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisi’nin kalite kontrol testlerinin geliştirilmesi, başta Türk Farmakopesi (TF 2017)(1) olmak üzere Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur. 10)(2), ve Amerikan Farmakopesi (USP 38)(3) gibi belli başlı farmakopelerdeki analiz metodlarıyla araştırılması/karşılaştırılması hedeflenmiştir (1-3).

TAEK – PHT’de ; kanser, nörolojik hastalıklar, beyin fizyolojisi ve patolojisi ile koroner arter hastalığı gibi pek çok hastalıkta teşhise yönelik olarak kullanılan ^{123}I iyot, ^{18}F lor, ^{111}In indiyum, ^{67}Ga galyum, ^{201}Tl talyum ve bu radyoizotoplardan radyofarmasötiklerin üretilmesi, radyofarmasötiklerin kalite kontrolü ve hasta dozu olarak dağıtımı planlanmıştır. Ayrıca nükleer alanda araştırma ve eğitim faaliyetlerinde bulunmak üzere A2.H4.F1 proje kodu ile yapılacak çalışmaların paralelinde gerçekleşen bu çalışmada TAEK - PHT’de üretilen ürünlerden ^{201}Tl radyoizotopu ve bu izotopdan elde edilecek olan $^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötığı konu edilmiştir.

Bu çalışmanın sonundaki hedef ise halen ithalat yoluyla temin edilerek döviz kaybına yol açan, stratejik ürünler grubundaki radyofarmasötikler listesinde bulunan daha önce Türkiye’de üretimi yapılmamış olması nedeniyle üzerinde yeterince çalışılmamış olan, ülkemizde sağlık sektörü ve Ar-Ge çalışmalarında ihtiyaç duyulan $^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötığı’nin yerli imkanlarla üretilmesini sağlayarak sağlık hizmetine daha ucuza sunulmasıyla milli ekonomiye katkı sağlamak ve ülkemizin radyoizotop ve radyofarmasötik üretimine öncülük ederek alanında söz sahibi ülkeler arasına girmesine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tl'un Genel Özellikleri

Periyodik cetvelin 6. Sıra 13A (III) Grubu metallerinden olan Tl, mavimsi beyaz bir metaldir. Tl'un genel özellikleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Tl'un Genel Özellikleri (4).

Erime Noktası (°C)	305,5
Kaynama Derecesi (°C)	1,457
Atom Numarası	81
Atom Ağırlığı (Atomik Kütle Birimi)	204,39

Tl iki oksidasyon (+1 ve +3) kademesinde bulunur (4-6). Tek değerlikli Talyum, iyonik yarıçap ve elektrik yükü olarak Potasyum (K^+) iyonu ile benzerdir. Talyum (II) Oksit haricinde Talyum tuzlarının birçoğu su içinde çözünür. Talyum Sülfat tıpta, zührevi hastalıklar, saçkıran, tifüs, tüberküloz ve sıtma gibi hastalıkların tedavisinde, ayrıca depilatuvar bir ajan olarak kozmetiklerde kullanılır. Talyum beslenme açısından gerekli değildir ve bilinen herhangi bir metabolik faaliyete katılmaz (5).

2.2. ^{201}Tl Radyoizotopunun Fiziksel Özellikleri

^{201}Tl , Tl elementinin radyoaktif izotoplarından biridir. ^{201}Tl radyoizotopunun fiziksel özellikleri Tablo 2.2' de verilmiştir. ^{201}Tl radyoizotopunun fiziksel özellikleri Tablo 2.2' de verilmiştir.

Tablo 2.2. ^{201}Tl 'un Radyoaktif Özellikleri (1,6).

Radyonüklid	^{201}Tl
Foton enerjisi (KeV)	135, 167
Yarı ömür(saat)	72,912
Bozunma Ürünü	^{201}Hg
Üretim metodu	$^{203}\text{Tl}(p,3n) \rightarrow ^{201}\text{Tl}$
Safsızlık	^{202}Tl , ^{201}Pb , ^{203}Pb , ^{200}Tl
Demet enerjisi (MeV)	28

^{201}Tl un efektif yarı ömrü 11 – 60,8 saat arasındır (7). Biyolojik yarı ömüre bağlı olarak kişiden kişiye değişiklik gösterebilir.

2.3. $^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötigi'nin Kullanım Alanları

$^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötigi izotonik, steril ve ajirojen olup nükleer tıp alanında tanı amaçlı kullanılan bir radyofarmasötiktir. Diagnostik görüntülemelerde kullanılan $^{201}\text{TlCl}$, ^{201}Tl ' un tuz formudur. $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisi, Potasyum gibi davranarak miyokardiyal hücrelerde ve diğer dokularda tutulum sağlar, ^{201}Tl kan akışının yavaşladığı iskemik hücreler içeren bölgelerde, kan akış hızının normal olduğu yerlere oranla daha az tutulum gerçekleştirerek kontrast oluşturur ve görüntülemeye fırsat verir (8). Nükleer tıp alanında ^{201}Tl 'un bu özelliğinden yararlanılarak miyokardiyal perfüzyonda kalp hastalıklarının teşhisinde kullanılır.

Meme kanseri, kalp ve paratiroid hastalıkların teşhisinde ayrıca, göğüs, beyin, akciğer, kemik ve yumuşak doku kanserlerinde tümörlerin görüntülenmesinde kullanılır (7, 9 - 11).

İntrakraniyal menenjiyomlarda biyolojik davranışı değerlendirmek için kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (12).

$^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötigi tiroit kanserinde tümör görüntülenmesinde kullanılsa da bu alanda ^{131}I - Sodyum İyodür ($^{131}\text{I-NaI}$) Radyofarmasötigi 'nin daha iyi sonuçlar verdiğiine dair çalışmalar mevcuttur (13).

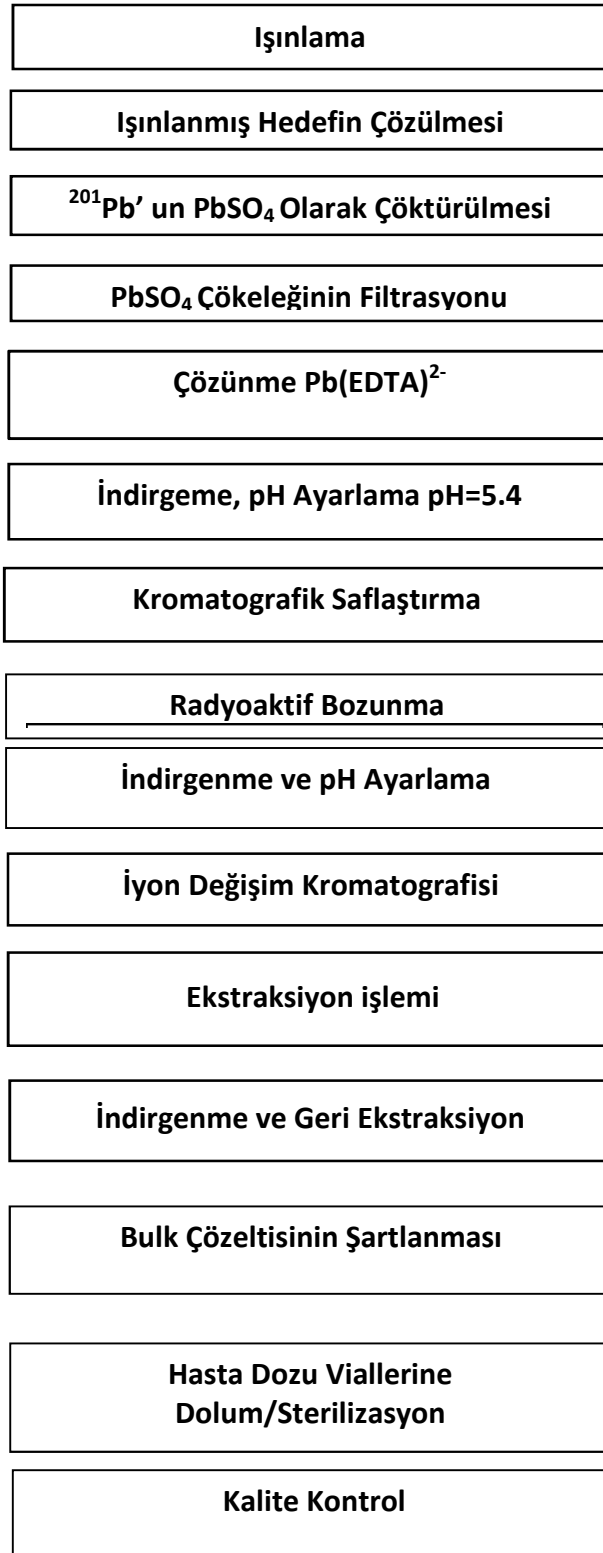
Ülkemizde nükleer tıp alanında kullanılan $^{201}\text{TlCl}$ radyofarmasötiginin üretiminde kullanılan ^{201}Tl izotopunun, 1994-2016 seneleri arası ithalat rakamları Tablo 2.3'de verilmiştir (14).

Tablo 2.3. ²⁰¹Tl Radyoizotopu İthalat Rakamları (14).

Yıl	Yapılan İthalat (mCi)
1994	29,012
1995	28,847
1996	28,929
1997	25,802
1998	31,454
1999	34,523
2000	39,545
2001	37,525
2002	38,378
2003	37,836
2004	47,747
2005	78,210
2006	112,714
2007	78,035
2008	79,262
2009	57,532
2010	149,443
2011	64,352
2012	107,985
2013	97,537
2014	94,068
2015	71,838
2016	78,595

2.4 ²⁰¹Tl Radyofarmasötik Çözeltilisinin Üretimi

²⁰¹TlCl Radyofarmasötiği ışınlama, sentez ve kalite kontrol basamaklarından geçirilerek üretilir ve kalite kontrolü yapılır. ²⁰¹TlCl radyofarmasötiği üretim şeması Tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2.4. $^{201}\text{TlCl}$ Üretimi Akış Şeması.

2.4.1 Işınlama

1970' lerin son dönemlerinden itibaren ^{201}Tl üretimi için çeşitli üretim yöntemleri araştırılmıştır (15). Bu çalışmalar iki grupta toplanmıştır. Bunlar:

a) Doğal ya da zenginleştirilmiş Civa'nın 19-24 MeV enerjili proton demeti ile ışınlanması ile **direkt olarak** ^{201}Tl üretimi (16-19). Gerçekleşen nükleer tepkime Denklem 1' de verilmiştir.



b) Zenginleştirilmiş ^{203}Tl 'un 28 MeV enerjili proton demeti ile ışınlanması sonucu oluşan ^{201}Pb 'nin bozunarak ^{201}Tl 'un **dolaylı yoldan** üretilmesidir (15, 18-21) Gerçekleşen nükleer tepkime Denklem 2' de verilmiştir.



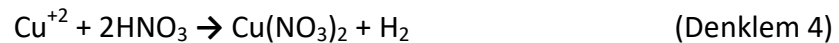
2.4.2 Sentez

$^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisini sentezlemek ve saflaştırmak için kullanılmakta olan yöntem olan iyon değiştirme ve sonrasında ekstraksiyon yöntemi Tl-1 kimyası ve Tl-2 kimyası olarak iki basamakta gerçekleştirilmektedir (22, 23).

Tl-1 kimyasının amacı yüksek saflıkta ^{201}Pb elde etmektir. Ana hatlarıyla **Tl-1 kimyası** aşağıdaki basamaklardan oluşur.

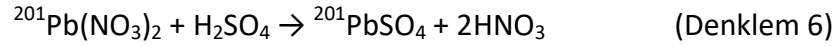
* Işınlanmış Hedefin Çözülmesi

28 MeV'lik proton demetiyle ışınlanmış hedefin Nitrik Asit (HNO_3) ile çözülmesi basamağıdır ve aşağıdaki tepkimelerin gerçekleşmesi gerekmektedir (24).



*** ^{201}Pb 'nin Kurşun Sülfat (PbSO_4) Olarak Çöktürülmesi**

^{201}Pb 'nin ışınlanmamış ^{203}Tl ve hedef malzemesinden gelen Cu' dan ayrılması için çözeltiye Sülfirik Asit (H_2SO_4) ilave edilir. ^{201}Pb 'nin PbSO_4 olarak çökmesi gerekmektedir (4). Söz konusu tepkime Denklem 6'da verilmiştir.



$^{201}\text{PbSO}_4$ çökeleği oluşturma işlemi, ^{201}Pb 'nin ^{203}Tl ve Cu'dan ayrıldığı ilk saflaştırma basamağıdır (4, 25).

*** PbSO_4 Çökeleğinin Filtrasyonu**

PbSO_4 çökeleği filtre edilerek çözeltiden tamamen ayrılmalıdır.

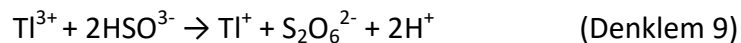
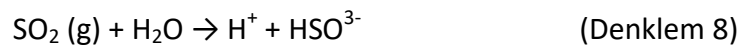
*** PbSO_4 'ün Çözünmesi**

$^{201}\text{PbSO}_4$ çökeleğinin $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ (pH = 9.0) kullanılarak tekrar çözelti haline gelmesi gerekir (25). Gerçekleşmesi gereken tepkime Denklem 7'de verilmiştir



*** İndirgenme, pH Ayarlama**

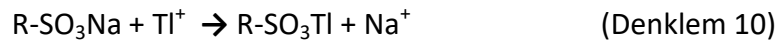
^{201}Pb 'nin, ^{203}Tl ve Cu^{2+} safsızlığından tamamen arındırılması işlemi için katyonik safsızlıkların tutulumunu sağlayan bir iyon değiştirici kolon kullanılır. Kullanılacak kolon dolgu maddesi 50W-X8, 100-200 gözenek boyutundaki Na^+ formu Tl^{+1} iyonunu tutmaktadır. $^{203}\text{Tl}^{3+}$ iyonunun $^{203}\text{Tl}^{1+}$ ionuna indirgenme işlemi pH ayarlaması (pH=4) yapılarak gerçekleştirilir (23, 25). İndirgenme tepkimesi Denklem 8 ve 9'da verilmiştir.



* Kromatografik Saflaştırma

$^{203}\text{Tl}^{1+}$ iyonunun kolon dolgu malzemesi olarak kullanılan Dowex Na^+ formu ile doldurulmuş iyon değiştirici kromatografi kolonu vasıtasıyla çözeltiden ayrılması gerekmektedir (15, 22, 23, 25, 26).

Çözelti kolondan geçerken, Na^+ ile Tl^{1+} ile katyonik yerdeğiştirme yapar. $(\text{PbEDTA})^{2-}$ anyonik kompleksi kolonda tutunmadan ayrılmalıdır (23). Kolonda gerçekteşmesi gereken tepkime Denklem 10' da verilmiştir.



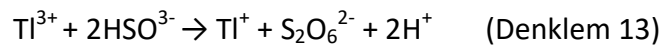
Elde edilen yüksek saflıkta ^{201}Pb 'nin en az 32 saat bekletilerek radyoaktif bozunma sonrası ^{201}Tl 'a bozunması beklenmelidir. ^{201}Pb 'nin yarı ömrü 9.33 saattir. 32 saatte ^{201}Pb 'nin %90'ı ^{201}Tl 'a dönüşür (27). Radyoaktif bozunma tepkimesi Denklem 11'de verilmiştir.



Tl-2 kimyası basamağının amacı elde edilen ^{201}Tl 'un $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisine dönüştürülmesi ve saflaştırılmasıdır. Tl-2 kimyası ana hatlarıyla aşağıdaki basamaklardan oluşur (22, 23, 25, 28).

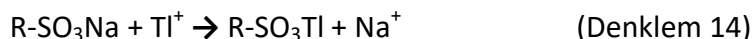
* İndirgenme ve pH Ayarlama

Elde edilen ^{201}Tl her iki yükseltgenme basamağında da ($^{201}\text{Tl}^{3+}$ veya $^{201}\text{Tl}^+$) olabilir (4, 6, 23). Kolon dolgu maddesinde bütün Tl'un tutunması için çözelti kolona gönderilmeden önce, içindeki tüm $^{201}\text{Tl}^{3+}$ iyonlarının $^{201}\text{Tl}^+$ 'ye indirgenmesi gerekir. İndirgenme için pH ayarlaması (pH=3) yapılması gereklidir (15, 22, 23, 28). İndirgenme tepkimesi Denklem 12 ve 13'de verilmiştir.



* İyon Değişim Kromatografisi

Tl/Pb ayrışması için ^{201}Tl çözeltisinin iyon değiştirici kromatografi kolonundan geçirilmesi gerekir. $^{201}\text{Tl}^+$ iyon değiştiricide Na^+ ile yerdeğiştirerek tutulurken PbEDTA^{2-} hareketli fazda kalır. Gerçekleşmesi gereken tepkime Denklem 14'te verilmiştir (22, 23, 28).



HCl kolona gönderilerek kolonda tutunmuş ^{201}Tl , HCl ile tepkimeye girerek kolondan alınması gerekir (22, 23, 28).

* Ekstraksiyon işlemi

Kolonda tutunan ^{201}Tl , safsızlık içerebilir dolayısıyla HCl ile kolondan alınan ^{201}Tl ekstraksiyon işlemine tabi tutulur. Kromatografi kolonundan HCl ile çözelti fazına geçen Tl^+ iyonu organik faza çekilerek diğer iyonlardan ayrılır. Bu sebeple HCl/DIPE sistemi kullanılarak çözücü-çözücü ekstraksiyonunu içeren ikinci saflaştırma basamağı gerçekleştirilerek ^{201}Tl 'un organik fazda toplanması gerekir (22, 23, 28).

* İndirgenme ve Geri Ekstraksiyon

Organik faz içerisine HCl gönderilerek ve pH düşürülerek $^{201}\text{Tl}^{3+}$ iyonlarının $^{201}\text{Tl}^+$ 'a indirgenme işlemi 2. kere tekrarlanır. DIPE fazındaki ^{201}Tl , HCl ile geri ekstrakte edilip inorganik faza alınması ve faz ayrımı yapılarak ürünün toplanması gerekir (22, 23, 28)

* Bulk Çözeltinin Şartlanması

$^{201}\text{TlCl}$ bulk çözeltisinde kalan DIPE'nin uzaklaştırılması ve NaOH ile titre edilerek pH (5.5) ayarlanması yapılması gerekir (1, 2).

2.4.3 Kalite Kontrol Testleri

Bu tez çalışmasında Kalite Kontrol testlerinde kullanılan metotlarda TF 2017 temel olarak alınmıştır (1). TF 2017' de bulunan spesifikasyonlar ve önerilen test

metodları, üretilen ²⁰¹TICI Radyofarmasötiği'nin kalitesinin resmi spesifikasyonları karşılayan bir radyofarmasötik olduğunu ve geçerliliğini göstermek için kullanılır (1). Bu testlerin, USP 38 ve Ph. Eur. 10 spesifikasyonlarına uygunluğu açısından yapılan karşılaştırmalar Tablo 2.5 de gösterilmiştir (1-3).

Tablo 2.5. Çeşitli Farmakopelerdeki Kalite Kontrol Spesifikasyonlarının Karşılaştırması (1-3).

Analizler	Türk Farmakopesi 2017 Spesifikasyonu (Önerilen Test Metodu)	USP 38 Spesifikasyonu (Önerilen Test Metodu)	Ph. Eur. 10 Spesifikasyonu (Önerilen Test Metodu)
1. Organoleptik Testler Görünüş	Berrak Renksiz olmalı, (Göz ile muayene)	Berrak Renksiz olmalı, (Göz ile muayene)	Berrak Renksiz olmalı, (Göz ile muayene)
Tl Konsantrasyon u (ppm)	≤ 10 (Yaş analiz)	≤ 10 (Yaş analiz)	≤ 10 (Yaş analiz)
2. Aktivite Doğrulaması – Radioassay (%)	≤ 10 (Doz Kalibratörü)	≤ 10 (Doz Kalibratörü)	≤ 10 (Doz Kalibratörü)
3. Tanımlama (Görülmesi Gerekten Pik Enerjileri (KeV))	135, 167 (Gama Spektrometresi)	135, 167 (Gama Spektrometresi)	135, 167 (Gama Spektrometresi)
4. Radyokimyasal Saflik (%)	≥ 95 (Elektroforez)	≥ 95 (Elektroforez)	≥ 95 (Elektroforez)

Tablo 2.5. (Devam). Çeşitli Farmakopelerdeki Kalite Kontrol Spesifikasyonlarının Karşılaştırması (1-3).

5. Radyonüklidik Safılık			
1. ^{201}Tl Konsantrasyonu (%)	$\geq 97,00$	$\geq 95,00$	$\geq 97,00$
2. ^{200}Tl Konsantrasyonu (%)	-	< 2	-
3. ^{202}Tl Konsantrasyonu (%)	$< 2,00$	$< 2,7$	$< 2,00$
4. ^{203}Pb Konsantrasyonu (%)	-	$< 0,30$	-
	(Gama Spektrometresi)	(Gama Spektrometresi)	(Gama Spektrometresi)
6. Ozmolarite ($\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$)	250-350 (Ozmometre)	250-350 (Ozmometre)	250-350 (Ozmometre)
7. pH	4,0-7,0 (pH kağıtları)	4,5-7,5 (pH kağıtları)	4,0-7,0 (pH kağıtları)
8. Sterilite Testi	Üreme olmamalı (Aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi)	Üreme olmamalı (Aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi)	Üreme olmamalı (Aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi)
9. Bakteriyel Endotoksin/Pirojenite Testi ($\text{V}^{-1}\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	<175 (Kinetik kromojenik yöntem)	<175 (Kinetik kromojenik yöntem)	<175 (Kinetik kromojenik yöntem)

Tablo 2.5 de görüldüğü gibi TF 2017 (1) ve Ph. Eur. 10 (2) Spesifikasyonları tamamen aynıdır (1, 2). Yapılan literatür çalışmasında yukarıda bahsedilen belli başlı 3 farmakopenin dışında Uluslararası Farmakope 2020 (29), Dünya Sağlık Örgütü ve IAEA'nın ²⁰¹Tl Çözeltili Monografları da incelenmiş fakat TF 2017'de bahsedilen test metodlarında belirtilen spesifikasyonlardan farklı bir spesifikasyon görülmemiştir (1-3, 29, 37).

*** Organoleptik Testler**

- Görünüş

Görünüş gözle kontrol edilmeli, ürün berrak ve renksiz olmalıdır. Bulanık görüntü, katı partiküllerin varlığını gösterir (1-3).

- Tl Konsantrasyonu

Talyum konsantrasyonu ≤ 10 ppm olmalıdır (1- 3). Tl konsantrasyonu test sonucu hazırlanan örnekler gözle kontrol edilerek analiz yapılır.

*** Dağıtım Ünitesi Doz Kalibratörünün Doğrulanması-Radioassay**

Kalite kontrol örneği üretim laboratuvarunda ve Kalite Kontrol Laboratuvarında bulunan doz kalibratörleri ile teste tabi tutulmalı hesaplanan iki değer arasındaki aktivite farkı değeri $\pm \%10$ 'u geçmemelidir (1, 2).

*** Tanımlama-²⁰¹Tl Piklerinin Görülmesi**

Gama spektrometresi kullanılarak analiz yapıldığında elde edilen gama spektrumunda, ²⁰¹Tl'un yüksek yayımlanma olasılığına sahip olan karakteristik 135 keV ve 167 keV enerjili gama piklerinin görülmesi gerekir (1-3).

*** Radyokimyasal Saflık**

Elde edilen ürünün Radyokimyasal Saflık oranı %95'ten fazla olmalıdır (1-3).

*** Radyonüklidik Saflık**

TF 2017 (1) ve Ph. Eur. 10 (2) için;

^{201}Tl aktivite konsantrasyonu %97,00'ye eşit ya da bu değerin üzerinde olmalıdır.

^{202}Tl aktivite konsantrasyonu %2,00'den az olmalıdır.

USP 38 (3) için;

^{201}Tl aktivite konsantrasyonu % 95,00'ye eşit ya da bu değerin üzerinde olmalıdır.

^{202}Tl aktivite konsantrasyonu % 2,70'den az olmalıdır.

^{200}Tl aktivite konsantrasyonu % 2,00'den az olmalıdır.

^{203}Pb aktivite konsantrasyonu % 0,3'den az olmalıdır.

*** Ozmolarite /İzotonisite**

Elde edilen ürünün Ozmolaritesi 250 – 350 mOsmol·kg⁻¹ aralığında olmalıdır (1-3).

*** pH**

TF 2017 (1) ve Ph. Eur. 10 (2) için;

Elde edilen ürünün pH'sı , 4,0 – 7,0 pH arasında olmalıdır (1, 2).

USP 38 (3) için;

Elde edilen ürünün pH'sı , 4,5 – 7,5 pH arasında olmalıdır (3).

*** Sterilite Testi**

Bu test, aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi ile gerçekleştirilir. 20-25°C ve 30-35°C'lik sıcaklıklarda ve iki ayrı üreme ortamında yapılan inkübasyonlar sonrasında hiçbir üreme görülmemelidir.

Aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi büyük partiküller içermeyen sıvıların toplam bakteri veya canlı bakteri sayısının tayin edilmesi için en uygun yöntemdir. Belirli bir hacimdeki bakteri süspansiyonunun filtre yüzeyinden süzülmesi, bu yöntemin temelini oluşturur (30). Başlıca 2 vasatta (aerobik ve anaerobik) ekim yapılır:

TSB: (Tryptic Soy (CASO) Broth); Kazein ve soya peptonundan üretilmiş, standart, hayvan kökenli olmayan proteinlerden ışınlanarak hazırlanmış ve güç üreyen ve güç üremeyen mikroorganizmaların üremesinde ve in-vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde kullanılan genel amaçlı bir besiyeridir.

FTM: (Fluid Thioglycollate Medium); anaerobik bakterilerin üremesi için hazırlanmıştır. Anaeroblar ve mikroaerofillerin ekilip üremesi için genel amaçlı bir besiyeridir.

Fluid A: Sulu çözeltiler ya da suda çözünür farmasötik ürünlerin sterilitte testinde kullanılan yıkama çözeltilisidir.

*** Bakteriyel Endotoksin Testi/Pirojenite Testi**

Endotoksin: Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan potansiyel olarak toksik olabilecek bir bileşendir. Bakterinin çeşitli sebeplerle yapısının bozulmasıyla ortaya çıkar. Bir ortamdaki varlığı mikrobiyolojik kontaminasyonu gösterir.

Pirojen: Ateş yükseltici etkiye sahip olan madde anlamına gelmektedir.

Apirojen: Ateş yükselmesine neden olan herhangi bir madde taşımayan anlamına gelmektedir.

Üründe müsaade edilen bakteriyel endotoksin düzeyi $175 \cdot V^{-1} \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ dir (1-3, 29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

TAEK-PHT’de yer alan siklotron tipi hızlandırıcı sistemi (CYCLONE-30-IBA) ile üretilen proton demeti, zenginleştirilmiş ^{203}Tl hedefi üzerine gönderilerek ^{201}Tl üretilmiştir. $^{201}\text{TlCl}$ üretimi, COMECER (İtalya) firması tarafından tasarlanıp kurulumu yapılmış olan sıcak hücrelerde gerçekleştirilmiştir. $^{201}\text{TlCl}$ daha sonra dağıtım hücresinde istenen aktivite konsantrasyonuna göre hasta dozlarına bölünmüştür.

3.1. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Materyal ve Ekipmanlar

3.1.1 Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Kimyasallar/Sarf Malzemeleri

Üretim ve kalite kontrol sırasında kullanılan kimyasal ve sarf maddelerinin listesi Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri.

Malzeme Adı	Üretim Başına Kullanılan Miktar	Firma
Kimyasallar		
Amonyum Sülfat ((NH_4) $_2$ SO_4)(%1lik) (mL)	100	Merck (Almanya)
Azot ($\text{N}_{2(g)}$) (mbar)	30	Linde (Türkiye)
Bromür Standart Çözeltisi (mL)	20	Merck (Almanya)
DiİzoPropil Eter (DIPE) (mL)	60	Merck (Almanya)
EtilenDiAminTetraAsetikasit Disodyum Tuzu (Na_2EDTA) (mg)	75	Merck (Almanya)
Dowex (50W-X8 200-400 gözenek büyüklüğü, Na^+ formu) (mg)	50	Sigma-Aldrich (ABD)
Enjeksiyonluk Su (mL)	1000	ABX (Almanya)
Hidroklorik Asit (HCl) (mL)	60	Merck (Almanya)
İzotonik Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi	Kafi miktar	Polifarma (Türkiye)
Kurşun (II) Nitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) (mg)	100 mg	Merck (Almanya)

Tablo 3.1. (Devam). Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri.

Kükürt Dioksit(SO _{2(g)}) (bar)	0.1bar	Linde (Türkiye)
Nitrik asit (HNO ₃) (mL)	10	Merck (Almanya)
Ozon(O _{3(g)})	Kafi miktar	Linde (Türkiye)
Rodamin B Çözeltisi (mL)	25	Sigma-Aldrich (ABD)
Sodyum Hidroksit (NaOH) (mg)	15	Sigma-Aldrich (ABD)
Sülfürik Asit(H ₂ SO ₄) (mL)	10	Merck (Almanya)
Sülfosalisilik Asit (C ₇ H ₆ O ₆ S) (mL)	50	Merck (Almanya)
Talyum Standart Çözeltisi (mL)	20	Sigma-Aldrich (ABD)
Talyum (III) Oksit (Tl ₂ O ₃)	Kafi miktar	İsoFlex (ABD)
Toluen (mL)	50	Merck (Almanya)
Sarf Malzemeleri		
100 µL'lik Otomatik Pipet	Kafi miktar	Mettler Toledo (ABD)
20 µL'lik Otomatik Pipet	Kafi miktar	Mettler Toledo (ABD)
5 mL'lik Otomatik Pipet	Kafi miktar	Mettler Toledo (ABD)
BET Test Kartuşu	Kafi miktar	Charles Rivers Laboratories (ABD)
Cs-137 Standart Kaynak (MBq)	5	Isotope (Rusya)
Filtre Kağıdı (HVLP Tip) (mm)	45	Merck (Almanya)
Kromatografi (İyon değiştirici) Viali	Kafi miktar	Comecer (İtalya)
Kromatografik (İyon değiştirici) Kolon (cm ² x cm doldurma hacminde)	1 x 6	Comecer (İtalya)
Ozmometre Tüpleri	Kafi miktar	Comecer (İtalya)
pH Kağıtları	Kafi miktar	Merck (Almanya)
pH Kağıtları(4.5-10)	Kafi miktar	Merck (Almanya)
Selüloz Asetat Elektroferez Şeritleri	Kafi miktar	Merck (Almanya)
Standart Tampon Çözeltileri (pH)	4, 7, 10	Merck (Almanya)

3.1.2 Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Cihazlar

Üretim ve kalite kontrol testleri esnasında kullanılan cihazların listesi Tablo 3.2 de verilmiştir.

Tablo 3.2. Üretim ve Kalite Kontrol Testlerinde Kullanılan Cihazlar.

Cihaz Adı	Model	Firma
²⁰¹ Tl Kimyası-1 Modülü	VUB	VUB Laboratory (Belçika)
²⁰¹ Tl Kimyası-1 Üretim Sıcak Hücresi	HC3 PRODUCTION TI1	COMECER (İtalya)
²⁰¹ Tl Kimyası-2 Modülü	VUB	VUB Laboratory (Belçika)
²⁰¹ Tl Kimyası-2 Üretim Sıcak Hücresi	HC4 PRODUCTION TI2	COMECER (İtalya)
BET Cihazı	PTS	Charles Rivers Laboratories(ABD)
Dağıtım Ünitesi	Theodorico F/A	COMECER (İtalya)
Doz Kalibratörü	VDC-606	COMECER (İtalya)
Doz Kalibratörü	ISOMED 2010	NuviaTech (İngiltere)
Elektroforez Cihazı	Consort	Consort (Belçika)
Ethalon Kütle Seti	OIML	BAYKON (Türkiye)
Gama Spektrometresi	GX2020 Extended Range	Canberra (Fransa)
Hassas Terazi	AV264	OHAUS (ABD)
Hızlandırıcı	Cyclone-30	IBA (Belçika)
Katı Hedef Sistemi	IBA Solid Target System (STS)	IBA (Belçika)
Ozmometre	K-7400	Knauer (Almanya)
Otoklav	DCLOV-1	COMECER (İtalya)
Ultra Saf Su Cihazı	Millipore(Tip1)	Merck (Almanya)
pH metre	Lab 860	SCHOTT(Almanya)

3.2. Deneysel

3.2.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

* % 1'lik (NH₄)₂SO₄ Çözeltisi Hazırlanması

- 1 g (NH₄)₂SO₄ katısı, 50 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.

- Behere 20-30 mL enjeksiyonluk su ilave edilerek $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 'ün çözünmesi sağlanır.
- Çözelti 100 mL'lik balon joje içerisine aktarılır. Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 6 N HCl Çözeltisi Hazırlanması**

- %37'lik HCl çözeltisinden 49,69 mL alınarak 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.

Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 6 N HCl ile Doyurulmuş DIPE Çözeltisi Hazırlanması**

- 60 mL DIPE 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.
- Üzerine 40 mL 6 N HCl ilave edilir ve yaklaşık 5 dakika çalkalanır.
- Çalkalandıktan sonra iki ayrı fazın oluşması için 1 gün bekletilir. Üstteki faz 6 N HCl ile doyurulmuş DIPE çözeltisidir.
- Üstteki faz damlalık yardımıyla kullanılır.

*** 1 L 0.1 N HCl Çözeltisi Hazırlanması**

- 8.3 mL %37'lik HCl alınır. 1 L'lik balonjojeye aktarılır.
- Hacim ağır ağır distile su ile 1L'ye tamamlanır.

*** 0.05 N HCl Çözeltisi Hazırlanması**

- 0,1 N HCl çözeltisinden pipet ile 50 mL çekilip 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.
- Pipet enjeksiyonluk su ile durulanır ve çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 0,1 M Na_2EDTA (pH=9,0) Çözeltisi Hazırlanması**

- 37,22 gr Na_2EDTA 500 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.
- Üzerine 300-400 mL enjeksiyonluk su ilave edilerek katının tamamen çözünmesi beklenir.

- Çözelti 1000 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır. Beher ve hunide enjeksiyonluk su ile durulama yapılarak kalan çözelti balonjojeye aktarılır. Çözelti 1000 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.
- NaOH pelletleri ile hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisi damla damla ilave edilerek pH=9 olması sağlanır. Bu işlem her damlada pH kağıdı ile kontrol edilerek yapılır.

*** 0,1 M Na₂EDTA (pH=5,4) Çözeltisi Hazırlanması**

- 37,22 gr Na₂EDTA 500 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.
- Üzerine 300-400 mL enjeksiyonluk su ilave edilerek katının tamamen çözünmesi beklenir.
- Çözelti 1000 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır. Beher ve hunide enjeksiyonluk su ile durulama yapılarak kalan çözelti balonjojeye aktarılır. Çözelti 1000 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.
- NaOH pelletleri ile hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisi damla damla ilave edilerek pH=5,4 olması sağlanır. Bu işlem, her damlada pH kağıdı ile kontrol edilerek yapılır.

***Dowex'in 50W-X8,200-400 (H) Gözenek Büyüklüğünde Sodyum Formunun Hazırlanması**

- 50 gr DOWEX 50W-X8,200-400H⁺ 200 mL beherin içinde tartılır.
- 150 mL 0,5 N NaOH çözeltisi ilave edilir 15 dakika karıştırılır.
- 5 dakika çökmesi için bekletilir.
- Üstteki sıvı kısım içerisinde partiküller barındırdığından dökülür.
- Süspansiyon haldeki çözelti süzülür.
- Reçine 250 mL'lik çözelti şişesi içerisine alınır, üzerine bir miktar su ilave edilir ve sulu halde muhafaza edilir.
- Sıvı kısmın pH'sı kontrol edilir. pH=8 olmalıdır. Gerekliyse NaOH pelletleri ile pH ayarlanır.

*** 0.7 N HNO₃ Çözeltisi Hazırlanması**

- %65'lik HNO₃ çözeltisinden 2,44 mL mikro pipetle alınarak 50 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.
- Çözelti 50 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 0,7 N HNO₃ + Pb(NO₃)₂ Çözeltisi Hazırlanması**

- 25 mL 0,7 N HNO₃ çözeltisi içerisine 100 mg Pb(NO₃)₂ katısı ilave edilir.

*** 1 L 0,01 N NaOH Çözeltisi Hazırlanması**

- 0,1 N NaOH çözeltisinden mikropipet ile 10 mL çözelti alınıp 100 mL'lik balon joje içerisine aktarılır.
- Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 0.5 N NaOH Çözeltisinin Hazırlanması**

- 10 g NaOH katısı, 100 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.
- Üzerine 30-40 mL enjeksiyonluk su ilave edilir. NaOH tamamen çözüldükten sonra çözelti 500 mL'lik balon joje içerisine aktarılır. Beher enjeksiyonluk su ile durulama yapılarak kalan çözelti balon jojeye aktarılır.
- Çözelti 500 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 1 N NaOH Çözeltisi Hazırlanması**

- 4 g NaOH pelletleri, 50 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.
- Üzerine 30-40 mL enjeksiyonluk su ilave edilerek katının tamamen çözünmesi beklenir.
- Çözelti 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır. Beher enjeksiyonluk su ile durulama yapılarak kalan çözelti balonjojeye aktarılır. Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 0.1 N NaOH Çözeltisi Hazırlanması**

- 0,4 g NaOH pelletler, 50 mL'lik beher içinde hassas terazi ile tartılır.
- Üzerine 30-40 mL enjeksiyonluk su ilave edilerek katının tamamen çözünmesi beklenir. Çözelti 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.
- Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

*** 3.6 N H₂SO₄ Çözeltisi Hazırlanması**

- %98'lik H₂SO₄ çözeltisinden 9,79 mL mikro pipetle alınarak 100 mL'lik balonjoje içerisine aktarılır.
- Çözelti 100 mL'ye tamamlanana kadar enjeksiyonluk su eklenir.

3.2.2 ²⁰¹TiCl Üretim Prosesi Hazırlık Çalışmaları

Bu bölümde ²⁰¹TiCl üretim prosesi başlamadan önce sistemin düzgün çalıştığını kontrol etmek, üretim modülü üzerindeki akışta bir aksaklık olup olmadığını tespit etmek ve cihazların kalibrasyonunu yapmak amacıyla yapılması gereken çalışmalar anlatılmıştır. Üretim sırasında kullanılacak olan gazlar (N₂, O₂, He, SO₂ ve sıkıştırılmış hava) için laboratuvarında bulunan ilgili gazların vanaları açılır. Gaz basıncı gaz tüplerinin üzerinde bulunan manometrelerle kontrol edilir. Gazların sahip olması gereken basınç değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Eğer basınç değerleri doğru değilse olması gereken değerlere ayarlanır.

*** Filtre Kağıdının Yerleştirilmesi**

Filtre tutucuya 0,45 µm gözenek boyutunda yeni filtre kağıdı ve küçük manyetik karıştırıcı balık konup filtrasyon birimine manipülatör yardımıyla yerleştirilir. İşlem bilgisayardan başlatıldığında elektrikli motor çalışmaya başlar; Program, filtre tutucu yerine sabitlendiğinde işlemi otomatik olarak durdurur.

*** Kolonun Sıkıştırılması**

İyon değiştirici kromatografik kolon Dowex 50W-X8, 100-200 gözenek boyutundaki Na⁺ formu ile doldurulur. Manipölatör yardımı ile kolonun yer alacağı kolon birimine konur. Kolonun yerine sabitlenmesi elektrikli motor vasıtasıyla dönerek gerçekleşir. Kolon yerine sıkıca tutturulduğunda işlem otomatik olarak durur.

*** Ön Şartlama Vialinin Boşaltılması**

Ön şartlama vialindeki pH elektrodunun muhafazası için doldurulan su, atık erlenine gönderilir.

*** pH Metre Kalibrasyonu**

pH elektrodu 4, 7, ve 10 pH' a sahip standart tampon çözeltileri kullanılarak kalibre edilir.

*** Filtrasyon Birimine Na₂EDTA Gönderilmesi**

20 mL , (pH = 5,40 ± 0,05) Na₂EDTA çözeltisi dış panel üzerindeki tüpe konur. Pompa çalıştırılır. Na₂EDTA çözeltisi üretim modülü üzerindeki filtrasyon birimine gönderilir.

*** Filtrasyon Biriminde Karıştırma İşleminin Başlatılması**

Filtrasyon birimindeki karıştırma işlemi başlatılır. Manyetik balık döner. Çözelti homojen hale getirilir. Vakum çalıştırılır, Na₂EDTA Çözeltisi filtrasyon-tampon kısmına gönderilir.

*** Ön Şartlama Vialine Na₂EDTA Çözeltisinin Gönderilmesi**

Na₂EDTA Çözeltisi filtrasyon-tampon biriminden ön şartlama vialine pompa vasıtasıyla gönderilir. Burada SO₂ gazı ve 0,01 N NaOH çözeltisi kullanılarak pH: 5,4' e ayarlanır.

*** Kolonun Şartlanması**

Na₂EDTA Çözeltisi ön şartlama vialinden kolona pompa vasıtasıyla gönderilir. İyon değiştirici kromatografi kolonunun, içinden geçen Na₂EDTA çözeltisi ile şartlanması sağlanır.

*** Filtrasyon Biriminin Yıkınması**

Dış paneldeki (NH₄)₂SO₄ vialine 15 mL enjeksiyonluk su konur. Enjeksiyonluk su birinci çöktürme vialine pompa ile gönderilir. Vakum çalıştırılır enjeksiyonluk su filtrasyon birimine geçerek filtrasyon biriminin temizlenmesi sağlanır.

*** Üretim Modülü Üzerindeki Kapların Boşaltılması**

Hazırlık bitirildiğinden üretim modülü üzerindeki bütün atık kapları boşaltılır.

*** Transfer Hattının Kontrolü**

Ürünü hasta dozu ayarlama ünitesine taşıyan kapiler transfer hattı, üretim öncesinde enjeksiyonluk su gönderilerek denenir. Peşinden He gazı ile kurutulur. Kapiler transfer hattı, normalde 3 aylık periyotlarda veya hasarlı durumlarda yenilenir.

*** Dağıtım Hücresi Doz Kalibratörü ve Terazisinin Doğrulanması**

Dağıtım sıcak hücresinde bulunan doz kalibratörü üretim gerçekleştirilmeden önce 5 MBq Cs-137 standart referans kaynağı kullanılarak test edilir eğer ölçülen değer doğru değilse kalibre edilir.

Dağıtım sıcak hücresinde bulunan ve hacim ölçümü için kullanılan terazi kütle setinde bulunan 100 g ve 20 g'lık standart kütleler kullanılarak test edilir eğer değerler doğru değilse kalibre edilir.

3.2.3. Işınlama

²⁰¹Tl radyoizotopunun üretimi için kullanılan hedef malzeme en az % 97 oranında zenginleştirilmiş ²⁰³Tl₂O₃'tür. Zenginleştirilmiş ²⁰³Tl₂O₃ ile kaplı bakır

plakadan oluşan katı hedef, Üretim Laboratuvarı'ndan (ÜRL) katı hedef odasına yer altından taşıyıcı sistemle gönderilir. ^{203}Tl hedefin proton demeti ile ışınlanması sonucu Denklem 2'de belirtilen nükleer tepkime gerçekleşir (15, 20, 21). Işınlama bittikten sonra, taşıyıcı sistemle tekrar ÜRL'de bulunan üretim sıcak hücrene geri gönderilir. Bu transfer hattı radyasyon güvenliği açısından kurşunla zırhlanmıştır. Hedef, çözünme birimine yerleştirilir ve sentez için gerekli saflaştırma basamaklarına geçilir. Işınlama için kullanılan siklotron tipi hızlandırıcının, ÜRL'nin ve ÜRL'de bulunan üretim sıcak hücresinin resimleri sırasıyla Şekil 3.1, Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Siklotron Tipi Proton Hızlandırıcısı (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).



Şekil 3.2. Üretim Laboratuvarı (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).



Şekil 3.3. Üretim Sıcak Hücresi (TAEK-PHT, Sarayköy/Ankara).

3.2.4. Sentez

Sentez ve saflaştırma için iyon değişimi ve sonrasında ekstraksiyon yöntemi uygulanır (15, 22, 23, 26).

Sentez basamakları Tl-1 ve Tl-2 kimyası olarak iki basamakta gerçekleştirilir.

- **Tl-1 Kimyası**

- *** Işınlanmış Hedefin Çözünmesi**

Işınlama ile oluşan ^{201}Pb , zenginleştirilmiş ^{203}Tl 'dan, ışınlanmış hedefin çözünmesi ile ayrılır. Denklem 3, 4 ve 5'de görüldüğü gibi hedef, 100 mg $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ içeren 25 mL HNO_3 kullanılarak çözünür (24). Hedef kaplamanın üzerine yapıldığı malzeme bakır levha olduğu için bakır elementinin asitte çözünmesiyle Cu^{2+} iyonları çözeltiye geçer.

- *** ^{201}Pb ' un PbSO_4 Olarak Çöktürülmesi**

Çözelti, hedef çözünme biriminden çöktürme beherine alınır. Behere 10 mL 3,6 N H_2SO_4 gönderilir. 5 dakika ısıtma ve kuvvetli karıştırma uygulanır ve çökelek oluşur. Işınlamadan sonra oluşan çok az miktardaki ^{201}Pb 'nin H_2SO_4 ile tepkimeye girerek kolayca çökmesi sağlanır ve Denklem 6'da bulunan tepkime gerçekleşir (4).

Hedef kaplamada kullanılan Cu ve ^{201}Pb 'ye dönüşmeden kalan zenginleştirilmiş ^{203}Tl çözeltide kalır.

- *** PbSO_4 Çökeleğinin Filtrasyonu**

PbSO_4 süspansiyonu filtrasyon birimine vakum uygulayarak çöktürme vialine daldırılan teflon tüp aracılığıyla spiral geri soğutucu içinden geçirilerek filtrasyon birimine transfer edilir. Oluşan çökelek 0,45 μm por genişliğinde gözenekli filtrede toplanır. $^{201}\text{PbSO}_4$ çökeleği filtre basamağındaiken 15 mL %1'lik $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ile 3 kez yıkanır. İşlemlere ^{201}Pb ile devam edilir.

*** PbSO₄' ün Çözünmesi**

²⁰¹PbSO₄ çökeleği filtrasyon birimine 10 mL 0,1 M (pH = 9,0) Na₂H₂EDTA gönderilerek çözünür, Denklem 7 bulunan tepkimeler gerçekleşir (25).

*** İndirgenme, pH Ayarlama**

Çözeltide bulunan ²⁰³Tl³⁺ iyonun (+1) değerliğe indirgenmesi bu basamakta gerçekleşir. ²⁰³Tl³⁺ iyonunun ²⁰³Tl¹⁺ iyonuna indirgenme işlemi için (PbEDTA)²⁻ çözeltisi indirgenmenin ve pH ayarlamasının yapılacağı ön şartlama kabına alınır. Burada pH≤4,0 olana kadar çözeltiden SO₂ gazı geçirilir. pH 4'ün altına indiğinde, indirgenme gerçekleşir. Çözelti kolondan geçirilmeden önce çözeltiye NaOH gönderilerek pH tekrar 5,4' e yükseltilir. İndirgenme reaksiyonları Denklem 8 ve 9 'da verilmiştir (23, 25).

*** Kromatografik Saflaştırma**

Çözelti kolondan pompa yardımıyla geçirilir Denklem 10'da bulunan yer değiştirme tepkimesi gerçekleşir.

²⁰¹Pb nin % 90'ının ²⁰¹Tl'a dönüşmesi için gerekli olan süre 32 saattir (27). **Bu süre beklendikten sonra Tl-2 Kimyası prosesi ile devam edilir. Buradan sonra açıklanan işlemler Tl-2 kimyası olarak adlandırılacaktır.**

• Tl-2 Kimyası

*** Ön İşlem (İndirgenme ve pH Ayarlama)**

Tl Kimyası-1 basamağından elde edilen (²⁰¹PbEDTA)²⁻ erlende 32 saat bekletildikten sonra ön işlem kabına alınır. Erlendeki çözelti ²⁰¹Tl çözeltisine dönüşmüştür. ²⁰¹Tl-Kimya-1 basamağında ayrıştırılan ve yarı ömrü 9.33 saat olan ²⁰¹Pb²⁺ bozunmasından elde edilen ²⁰¹Tl radyonüklidi; her iki yükseltgenme basamağında da (²⁰¹Tl³⁺ veya ²⁰¹Tl¹⁺) olabilir (4, 6, 23). Tl/Pb ayrışması için ²⁰¹Tl³⁺ iyonlarının ²⁰¹Tl¹⁺ 'a indirgenme işlemi ve kromatografi kolonunda çözeltiden pH ≤3

olana dek SO₂ gazı geçirilmesi ile yapılır. Gerçekleşen tepkimeler Denklem 12 ve 13'de verilmiştir.

İndirgeme işleminden sonra kolona gönderilmeden önce NaOH ilavesiyle pH 5,40'a ayarlanır.

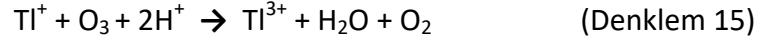
* İyon Değişim Kromatografisi

²⁰¹Tl çözeltisi iyon değiştirici reçine ile doldurulmuş iyon değiştirici kromatografi kolonundan geçirilir. Gerçekleşen tepkime Denklem 14' de verilmiştir.

6 N HCl kolona gönderilir. Kolonda tutunmuş ²⁰¹Tl, 6 N HCl ile tepkimeye girerek kolondan alınır ve Ekstraktör 1'de toplanır (15, 22, 23, 28).

* Ekstraksiyon işlemi

DIPE'nin organik faza ekstrakte edilebilmesi için Tl iyonlarının (+3) değerlikli olması gereklidir. Bunun için öncelikle çözelti ekstraktör 1'e alınır Tl⁺ iyonları çözeltilerden 1 dakika ozon gazı geçirilerek Tl⁺³'e yükseltgenir. Gerçekleşen tepkimeler Denklem 15 ve 16'de verilmiştir (15, 22, 23, 28).



Çözeltiye 6 N HCl ile doygun 20 mL DIPE gönderilir. 1 dakika N₂ gazı ile karıştırılır. İnorganik faz ekstraktör 2'ye alınır. Bu çözeltiye tekrar DIPE gönderilerek bir kere daha Tl⁺³ iyonları sulu çözeltilerden organik faza çekilir. Denklem 17 ve 18'de görüldüğü gibi; Tl iyonları organik faza geçmiştir.



HCl fazı atık kabına alınır.

* İndirgenme ve Geri Ekstraksiyon

Organik fazlar 2. Ekstraktör ünitesinde toplanırlar. İçerisine 0,05 N HCl gönderilir ve SO₂ gazı kullanılarak pH düşürülür ve ²⁰¹Tl³⁺ iyonlarının ²⁰¹Tl⁺ 'a indirgenme işlemi gerçekleşir. DIPE fazındaki Tl, HCl ile geri ekstrakte edilerek inorganik faza alınır. Faz ayrımı yapıldıktan sonra elde edilen ürün hacim ölçme birimine alınır (22, 23, 28).

* Bulk Çözeltinin Şartlanması

Hacim ölçme biriminde ²⁰¹TlCl bulk çözeltisinde kalan DIPE'nin uzaklaştırılması için 15 dakika N₂ gazı geçirilir. 0,05 N HCl ile elde edilen ürün modülde otomatik olarak yapılan titrasyon basamağında pH 5,5' e ulaşana kadar NaOH (1 M, 0,1 M, 0,01 M) ile titre edilir. N₂ gazı akışı ile hacim ölçme birimi homojen hale getirilir (1, 2)

* Transfer/ Dolum/Sterilizasyon, Kalite Kontrol Örnekleri

²⁰¹TlCl istenen dozlarda viallere doldurulmak üzere üretim modülünden dağıtım ünitesine He gazı kullanılarak gönderilir. Burada çözeltinin izotonisitesini ayarlamak ve istenen hasta dozu aktivitesine ulaşmak amacıyla % 0,9' luk NaCl Çözeltisi kullanılarak seyreltme işlemi yapılır. (1, 2). Çözeltinin ozmotik basıncının kandaki osmotik basınç kadar olması gerekir. Yani bulk çözelti izotonik olmalıdır. Son olarak otoklav sistemiyle ürün 121°C'de 45 dakika boyunca su buharıyla sterilize edilerek örnek alınır. Alınan örnek kurşun muhafaza içine konarak ilgili kalite kontrol testleri yapılması amacıyla Kalite Kontrol Laboratuvarı'na (KKL) gönderilir.

3.2.5 ²⁰¹TlCl Kalite Kontrol Testleri

²⁰¹TlCl bitmiş ürün üzerinde yapılan kalite kontrol testleri Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3.3. ²⁰¹TICI Radyofarmasotiği Kalite Kontrol Testleri (1-3).

no	Analizler	Spesifikasyon (TF 2017)	Analiz Metodu	Esas Alınan Farmakope
1.	Organoleptik Analizler 1. Görünüş 2. TI Konsantrasyonu (ppm)	Berrak, renksiz olmalı ≤ 10	Gözle muayene (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38) Yaş analiz (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017 TF 2017
2.	Doz Kalibratörünün Doğrulanması- Radioassay (%)	ÜRL'de ölçülen değer ile KKL'de ölçülen değer arasındaki fark ± % 10'u geçmemeli	Gama Spektrometresi (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
3.	3.Tanımlama (²⁰¹ Ti için Görülmesi gereken pik enerjileri(KeV))	135 ,167	Gama Spektrometresi (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
4.	Radyokimyasal saflık (%)	≥ 95,00	Elektroforez (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
5.	Radyonüklidik saflık (%)	≥ 97,00	Gama Spektrometresi (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
6.	Ozmolarite /İzotonisite (mOsmol·kg ⁻¹)	250 – 350	Ozmometre (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
7.	pH	4,0 – 7,0	pH kağıtları (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
8.	Sterilite Testi	Üreme olmamalı	Aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017
9.	Bakteriyel Endotoksin/Pirojenite Testi (V ⁻¹ IU·mL ⁻¹)	≤ 175	Kinetik kromojenik yöntem (TF 2017, Ph. Eur.10, USP 38)	TF 2017

*** Organoleptik Testler****- Görünüş**

Görünüş gözle kontrol edilir. Örneğin aktivite ölçümü için doz kalibratörüne yerleştirilmeden önce, ürünün görünüşü kurşun cam arkasından bakılarak kontrol edilir (1-3).

- TI Konsantrasyonu

Kalite Kontrol örneği ve Talyum çalışma standardı ile paralel test yapılır. Testte HCl ile ortam asitlendirildikten sonra, sulu Brom Çözeltisi ve Sülfosalisilik Asit eklenerek dekolorizasyon gerçekleştirilir. Rodamin B çözeltisi ile Toluen eklendikten sonra, organik faz ayrılır. Kalite Kontrol örneği ile yapılan test ve Talyum çalışma standardı ile yapılan test sonrası elde edilen organik fazların renkleri karşılaştırılır. Kalite Kontrol örneğinden elde edilen organik fazın rengi, Talyum çalışma standardı ile elde edilenden açık olmalıdır (1-3).

*** Dağıtım Ünitesi Doz Kalibratörünün Doğrulanması-Radioassay**

Alınan örneğin radyoaktivite değeri bir kez de KKL'de bulunan doz kalibratöründe ölçülür. Aynı örneğin dağıtım ünitesinde ölçülen radyoaktivite değeri, KKL'de yapılan ölçüm zamanı dikkate alınarak teorik olarak (zaman düzeltmesi ile) hesaplanır (4, 32-34). Hesaplanan teorik radyoaktivite değeri ile KKL'de ölçülen radyoaktivite değeri arasındaki "Aktivite Değişimi (\pm %)" yani " $(\pm$ % fark" hesaplama yöntemi ile elde edilir (1, 2).

*** Tanımlama-²⁰¹Tl Piklerinin Görülmesi**

Gama spektrometresi kullanılarak analiz yapılmak üzere hazırlanan ²⁰¹TlCl gama örneği, sistemde 900 saniye sayıma bırakılır ve örneğin gama spektrumu elde edilir (1-3).

* Radyokimyasal Safılık

Selüloz asetat elektroforez stripleri ile $18,6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ lik Na_2EDTA çözeltisi (elektrolit solüsyonu) kullanılır. Test çözeltisi bu elektrolit çözeltisi ile eşit hacimlerde karıştırılarak seyreltilir. $17 \text{ V}\cdot\text{cm}^{-1}$ düzeyinde, 10 dakika süreyle elektrik alan uygulanır. Süre sonunda elektroforez stripi üzerinde radyoaktivitenin dağılımı, uygun bir dedektör yardımıyla incelenir (1, 2).

* Radyonüklidik Safılık

Kullanılan Gama Spektrometre cihazının özellikleri Tablo 3.4'de verilmiştir.

Tablo 3.4. Gama Spektrometresi Özellikleri

Dedektör Modeli	GX2020 Extended Range
Crystat Modeli	7500SL
Ön yükselteç Modeli	2002CSL
Rölatif Verim (%)	20
Enerji aralığı (KeV-MeV)	5 - 2
Voltaj (Volt)	3000

Gama spektrometresi sisteminde analiz yapılmak üzere hazırlanan gama örneği, sistemde 900 saniye sayıma bırakılarak örneğin gama spektrumu elde edilir. Elde edilen gama spektrumu analiz edilir. Örneğin toplam aktivitesi Formül 3.1 ile hesaplanır (32).

$$A (\text{Toplam}) = A(^{201}\text{Tl}) + A(^{202}\text{Tl}) + A(\text{Diğer Safsızlıklar}) \quad (3.1)$$

A = Aktivite (KBq)

Örneğin toplam aktivitesindeki ^{201}Tl radyonüklidi aktivite konsantrasyonu (%) Formül 3.2 ile hesaplanır.

$$A (^{201}\text{Tl}) (\%) = \frac{A (^{201}\text{Tl})}{A (\text{Toplam})} \times 100 \quad (3.2)$$

A = Aktivite (KBq)

^{201}Tl radyonüklidinin aktivite konsantrasyonu %97,00'ye eşit ya da üzerinde olmalıdır. ^{201}Tl konsantrasyonu ile beraber yarı ömrü 1,09 gün olan ^{200}Tl , yarı ömrü

12.2 gün olan ^{202}Tl , yarı ömrü 9,4 saat olan ^{201}Pb ve yarı ömrü 2,17 gün olan ^{203}Pb safsızlıklarının konsantrasyonları belirlenmelidir (1-3, 29).

*** Ozmolarite /İzotonisite**

Analizler Ozmometre Cihazı kullanılarak gerçekleştirilir. Değer, donma noktası alçalma prensibine göre belirlenir. Bir kalite kontrol örneğinden 150 µL alınır ve ozmometre tüpüne konur ve ölçüm işlemi gerçekleştirilir (1-3).

*** pH**

4,5–10,0 pH aralığında ölçüm yapabilen pH kağıtları kullanılarak belirlenir. Bitmiş ürün örneğinden 10 µL alınır ve pH kağıdına damlatılır. Yaklaşık 1 dk sonra, renk skalası ile karşılaştırılarak pH değeri belirlenir (1, 2).

*** Sterilite Testi**

Sterilite testi uygulanacak örnekler aseptik koşullar altında sterilite test laboratuvarına alınır. Vial içinde 0,5 mL olarak bulunan örnek üzerine, 0,22 µm por çaplı membran filtreden geçirilerek sterilize edilmiş 9,5 mL su ilave edilerek sterilite testine tabi tutulur. Test membran filtrasyon yöntemi ile negatif kontrol de gerçekleştirilerek yürütülür.

Test için kullanılacak kanisterler, sterilite test pompasına yerleştirilir. Peptonlu su kullanılarak kanisterler içindeki membran filterlerin ıslanması sağlanır. Sterilize edilmiş su ile seyreltilen numune filtre edilir. Ardından tekrar peptonlu su kullanılarak filtrasyon yapılır. Son olarak kanisterlerden FTM ve TSB tri besi yerleri filtre edilir.

Negatif kontrol için ise steril ve apirojen enjeksiyonluk su kullanılır. Kanisterler, sterilite test pompasına yerleştirilir. Fluid A kullanılarak kanisterler içindeki membran filterlerin ıslanması sağlanır. Steril su filtre edildikten sonra FTM ve TSB besi yerleri filtre edilir.

Besi yerleri bakteriler için (FTM) 30-35°C'de ve mantarlar için (TSB) 20-25°C'deki inkübatörlerde inkübasyona bırakılır. Sıvı besi yerleri 14 gün inkübe edilir.

Sıvı besi yerleri 1., 3., 7. ve 14. günlerde kontrol edilir. 14 gün sonunda sıvı besiyeri şişelerinin kontrolü için şişeler hafifçe çalkalanmalıdır. 14 gün sonunda besi yeri berrak olursa (mikrobiyal üreme yok ise), örnek sterildir (1, 2).

* Bakteriye Endotoksin Testi/Pirojenite Testi

Bakteriyel Endotoksin Testi kinetik kromojenik analiz yöntemini kullanan BET Cihazı ile gerçekleştirilir. BET cihazı, numunedeki endotoksin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olan renk yoğunluğunu ölçerek sonuç veren bir cihazdır. LAL (Limulus Amebeocyte Lysate) formülasyonları bulunan test kartuşları kullanılır, analiz süresi yaklaşık 15 dakikadır (1-3, 29).

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi / İstatistik

Bu çalışmada 9 adet üretim yapılmıştır. Bu üretimlerden elde edilen sonuçlar aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılarak değerlendirilmiştir. Aritmetik ortalama (\bar{x}) Formül 3.3 ile hesaplanmıştır.

$$\bar{x} = (\sum_{i=1}^n xi) / n \quad (3.3)$$

\bar{x} = Aritmetik Ortalama

x_i = Her bir veri

n = Veri sayısı

Veriler değerlendirilirken kullanılan standart sapma Formül 3.4 ile hesaplanmıştır.

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (3.4)$$

S=Standart sapma

n = Veri sayısı

x_i =Her bir veri

\bar{x} = Verilerin aritmetik ortalaması

Bu tez çalışmasında 9 deney yapıldığından $n=9$ dur. Verilerin spesifikasyonlara uygunluğu incelenirken verilerin en yüksek değeri, en düşük değeri, aritmetik ortalaması ve standart sapması kullanılmıştır. Ayrıca gerekli görüldüğü durumlarda çizgi grafiklerinden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

17 Nisan 2019, 8 Mayıs 2019, 19 Haziran 2019, 21 Ağustos 2019, 23 Ekim 2019, 6 Kasım 2019, 31 Aralık 2019, 24 Ocak 2020 ve 7 Şubat 2020 tarihlerinde **3.2.3 - 3.2.5** Bölümlerinde ayrıntılarıyla açıklanan Işınlama, Sentez ve Kalite Kontrol basamakları her üretim için gerçekleştirilmiş olup bu üretimlerden elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir:

4.1. Işınlama

Her bir üretime ait toplam ışınlama miktarını (μAs) içeren ışınlama parametreleri Tablo 4.1 de verilmiştir:

Tablo 4.1. Işınlama Parametreleri.

no	Üretim Lot Numarası	Toplam Işınlama Miktarı (μAs)
1	190417_TICI_1	400
2	190508_TICI_1	600
3	190619_TICI_1	300
4	190821_TICI_1	300
5	191023_TICI_1	300
6	191106_TICI_1	300
7	191231_TICI_1	300
8	200124_TICI_1	600
9	200207_TICI_1	300

4.2. Sentez

Bölüm 3.2.4 de ayrıntılarıyla verilen sentez ve saflaştırma basamakları gerçekleştirildikten sonra elde edilen son ürün dağıtım sıcak hücresine transfer edilir. Burada doz kalibratörü ile yapılan ölçümler Şekil 4.1-4.9'da verilmiştir. İzotonisitesi ve hasta dozu aktivitesi ayarlaması için yapılan seyreltme işlemi sonrası elde edilen son ürünün aktivitesi bu doz kalibratörü tarafından tayin edilir (1, 2).

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
19/04/2019 14:29:44	COMECER	190417_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
19/04/2019 14:35:34	COMECER	190417_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/04/19 14:40:00	0	26.50
19/04/2019 14:51:17	COMECER	190417_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 155.8 ml	13223.908203	24.85

Şekil 4.1. 190417_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
10/05/2019 13:36:03	COMECER	190508_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
10/05/2019 13:41:17	COMECER	190508_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/05/10 13:40:00	0	27.20
10/05/2019 14:03:02	COMECER	190508_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 113.1 ml	20188.837891	26.30

Şekil 4.2. 190508_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
21/06/2019 11:40:10	COMECER	190619_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
21/06/2019 11:45:40	COMECER	190619_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/06/21 11:45:00	0	25.85
21/06/2019 11:59:11	COMECER	190619_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 70.1 ml	6949.328125	24.85

Şekil 4.3. 190619_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu..

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
23/08/2019 14:06:07	COMECER	190821_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
23/08/2019 14:12:27	COMECER	190821_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/08/23 14:15:00	0	21.75
23/08/2019 14:33:01	COMECER	190821_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 100.6 ml	8900.665039	21.10

Şekil 4.4. 190821_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
25/10/2019 12:58:09	COMECER	191023_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
25/10/2019 13:03:20	COMECER	191023_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/10/25 13:05:00	0	32.35
25/10/2019 13:19:31	COMECER	191023_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 44.7 ml	5556.087891	31.25

Şekil 4.5. 191023_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
08/11/2019 13:52:28	COMECER	191106_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
08/11/2019 13:58:31	COMECER	191106_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2019/11/08 14:00:00	0	33.95
08/11/2019 14:16:25	COMECER	191106_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 22.2 ml	4025.350098	32.85

Şekil 4.6. 191106_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
02/01/2020 14:59:22	COMECER	191231_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
02/01/2020 15:10:38	COMECER	191231_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2020/01/02 15:05:00	0	32.85
02/01/2020 15:32:17	COMECER	191231_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 62.4 ml	6838.145508	31.25

Şekil 4.7. 191231_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
7/01/2020 15:11:24	COMECER	191231_TICI_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
7/01/2020 15:36:54	COMECER	191231_TICI_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2020/01/27 15:11:00	0	26.55
7/01/2020 15:57:01	COMECER	191231_TICI_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 59.4 ml	16399.207031	24.45

Note:

Sentez adı yama hatası sebebiyle hatalı kayıtlarıdır.
Olmustur
Değer lot numarası 200124-TICI-1 olacaktır
27.01.2020

Rayhan ÖZBEY
ORB-BRS
Cass

Şekil 4.8. 200124_TICI_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

BULK Report

Time	USER	TRACE ID	DESCRIPTION	Activity MBq	VOLUME ml
10/02/2020 14:00:20	COMECER	200207_TICL_1	Start transfer from syntesis module	0	0.00
10/02/2020 14:21:29	COMECER	200207_TICL_1	End transfer from syntesis module; Syntesis Date is 2020/02/10 14:00:00	0	35.40
10/02/2020 14:38:37	COMECER	200207_TICL_1	Start Bulk Dilution; request add volume is 13.4 ml	9273.623047	34.00

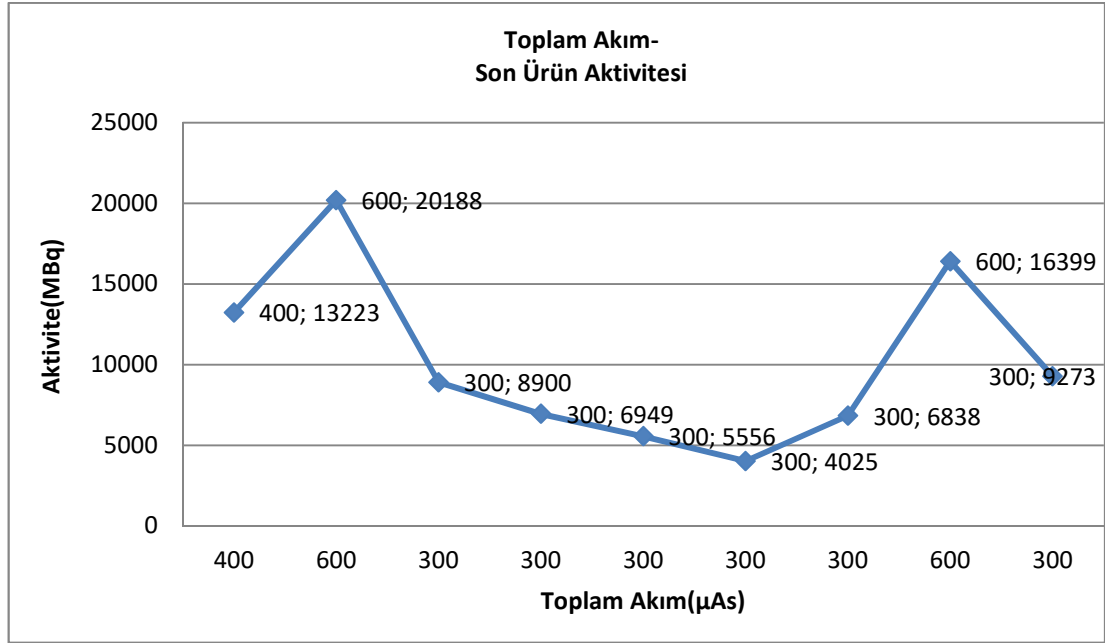
Şekil 4.9. 200207_TICL_1 Bulk Doz Kalibratörü Raporu.

Dağıtım hücrelerinde ölçülen değerler ve istenen aktivite konsantrasyonlarına ulaşmak için yapılan seyreltmeler Tablo 4.2’de verilmiştir:

Tablo 4.2. Bulk Seyreltme Miktarları ve Seyreltme Sonrası Aktivite Tablosu.

Lot no	Bulk Aktivite (MBq)	Bulk Hacim (mL)	Seyreltme Sonrası Bulk miktarı (mL)	Son ürün Aktivite Konsantrasyonu (MBq·mL ⁻¹)
190417_TICL_1	13223	24.85	179.80	73.54
190508_TICL_1	20188	26.30	137.65	146.66
190619_TICL_1	6949	24.85	120.75	57.54
190821_TICL_1	8900	21.10	109.15	81.54
191023_TICL_1	5556	31.25	76.60	72.50
191106_TICL_1	4025	32.85	54.05	74.46
191231_TICL_1	6838	31.25	96.50	70.86
200124_TICL_1	16399	24.50	84.85	193.27
200207_TICL_1	9273	34.00	44.80	206.98

Toplam 300 µAs ışınlama ile yapılan 6 üretimde ortalama 6923 aktivitede MBq ürün elde edilmiştir, bu 6 üretimin standart sapması 1985 dir. Toplam 600 µAs ışınlama ile yapılan iki üretimde ortalama 18293 MBq aktivitede ürün elde edilmiştir. Toplam 400 µAs ışınlama ile yapılan üretimde ortalama 13223 MBq aktivitede ürün elde edilmiştir. Toplam ışınlama miktarı elde edilen ürün aktivitesi grafiği Şekil 4.10’da verilmiştir;



Şekil 4.10 Toplam Akım- Son Ürün Aktivitesi Grafiği

Yapılan üretimlerden alınan örnekler kalite kontrol testlerinin yapılması amacıyla KKL'ye gönderilmiştir.

4.3. Kalite Kontrol Testleri

3.2.5 ²⁰¹Tl Kalite Kontrol Testleri Bölümü'nde ayrıntılarıyla anlatılan ²⁰¹Tl Kalite Kontrol Testlerinden elde edilen bulgular aşağıdaki bölümlerde verilmiştir:

4.3.1. Organoleptik Testler

Görünüş

Yapılan üretimlerden elde edilen numunelerin görünüşü kurşun cam arkasından bakılarak kontrol edilmiştir. Ürünün renksiz olduğu çökelek ve gözle görülebilen partikül içermediği saptanmıştır (1-3).

Tl Konsantrasyonu

Kalite kontrol numunelerinden elde edilen organik fazın rengi, Talyum çalışma standardı ile elde edilenlerden açıktır. Tüm üretimlerde Talyum konsantrasyonları ≤ 10 ppm' dir (1-3, 29).

4.3.2. Aktivite Doğrulaması (Radioassay)

Dağıtım sıcak hücresinde yeralan doz kalibratöründen elde edilen sonuçlarla Kalite Kontrol Doz Kalibratörü sonuçları karşılaştırılarak iki doz kalibratörü arasındaki farklar incelenmiştir. Dağıtım doz kalibratöründeki değer kalite kontrol değerleriyle karşılaştırılmadan önce arada geçen zaman için, zaman doğrulaması gerekmektedir. ²⁰¹Tl için radyoaktif bozunma değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir (33-35). Doz kalibratörleri arası fark değerleri Tablo 4.4 ve şekil 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.3 ²⁰¹Tl Radyoaktif Bozunma Değerleri.

SAAT	00:00	01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00
00:00	1,0000	0,9906	0,9812	0,9719	0,9627	0,9536	0,9446	0,9357	0,9269	0,9181	0,9094	0,8952	0,8867	0,8783
00:01	0,9998	0,9904	0,9810	0,9718	0,9626	0,9535	0,9445	0,9356	0,9267	0,9180	0,9093	0,8950	0,8866	0,8782
00:02	0,9997	0,9902	0,9809	0,9716	0,9624	0,9533	0,9443	0,9354	0,9266	0,9178	0,9092	0,8949	0,8864	0,8781
00:03	0,9995	0,9901	0,9807	0,9715	0,9623	0,9532	0,9442	0,9353	0,9264	0,9177	0,9090	0,8947	0,8863	0,8779
00:04	0,9994	0,9899	0,9806	0,9713	0,9621	0,9530	0,9440	0,9351	0,9263	0,9175	0,9089	0,8946	0,8862	0,8778
00:05	0,9992	0,9898	0,9804	0,9712	0,9620	0,9529	0,9439	0,9350	0,9261	0,9174	0,9087	0,8945	0,8860	0,8776
00:06	0,9991	0,9896	0,9803	0,9710	0,9618	0,9527	0,9437	0,9348	0,9260	0,9172	0,9086	0,8943	0,8859	0,8775
00:07	0,9989	0,9895	0,9801	0,9709	0,9617	0,9526	0,9436	0,9347	0,9259	0,9171	0,9084	0,8942	0,8857	0,8774
00:08	0,9987	0,9893	0,9800	0,9707	0,9615	0,9524	0,9434	0,9345	0,9257	0,9170	0,9083	0,8940	0,8856	0,8772
00:09	0,9986	0,9891	0,9798	0,9705	0,9614	0,9523	0,9433	0,9344	0,9256	0,9168	0,9082	0,8939	0,8855	0,8771
00:10	0,9984	0,9890	0,9796	0,9704	0,9612	0,9521	0,9431	0,9342	0,9254	0,9167	0,9080	0,8938	0,8853	0,8770
00:11	0,9983	0,9888	0,9795	0,9702	0,9611	0,9520	0,9430	0,9341	0,9253	0,9165	0,9079	0,8936	0,8852	0,8768
00:12	0,9981	0,9887	0,9793	0,9701	0,9609	0,9518	0,9428	0,9339	0,9251	0,9164	0,9077	0,8935	0,8850	0,8767
00:13	0,9979	0,9885	0,9792	0,9700	0,9608	0,9517	0,9427	0,9338	0,9250	0,9162	0,9076	0,8933	0,8849	0,8765
00:14	0,9978	0,9884	0,9790	0,9698	0,9606	0,9515	0,9426	0,9336	0,9248	0,9161	0,9074	0,8932	0,8848	0,8764
00:15	0,9976	0,9882	0,9789	0,9696	0,9605	0,9514	0,9424	0,9335	0,9247	0,9159	0,9073	0,8931	0,8846	0,8763
00:16	0,9975	0,9880	0,9787	0,9695	0,9603	0,9512	0,9423	0,9334	0,9245	0,9158	0,9071	0,8929	0,8845	0,8761
00:17	0,9973	0,9879	0,9786	0,9693	0,9602	0,9511	0,9421	0,9332	0,9244	0,9157	0,9070	0,8928	0,8843	0,8760
00:18	0,9972	0,9877	0,9784	0,9692	0,9600	0,9509	0,9420	0,9331	0,9242	0,9155	0,9069	0,8926	0,8842	0,8758
00:19	0,9970	0,9876	0,9783	0,9690	0,9599	0,9508	0,9418	0,9329	0,9241	0,9154	0,9067	0,8925	0,8841	0,8757
00:20	0,9968	0,9874	0,9781	0,9689	0,9597	0,9506	0,9417	0,9328	0,9239	0,9152	0,9066	0,8923	0,8839	0,8756
00:21	0,9967	0,9873	0,9779	0,9687	0,9596	0,9505	0,9415	0,9326	0,9238	0,9151	0,9064	0,8922	0,8838	0,8754
00:22	0,9965	0,9871	0,9778	0,9685	0,9594	0,9503	0,9414	0,9325	0,9237	0,9149	0,9063	0,8921	0,8836	0,8753
00:23	0,9964	0,9870	0,9776	0,9684	0,9592	0,9502	0,9412	0,9323	0,9235	0,9148	0,9061	0,8919	0,8835	0,8752
00:24	0,9962	0,9868	0,9775	0,9682	0,9591	0,9500	0,9411	0,9322	0,9234	0,9146	0,9060	0,8918	0,8834	0,8750
00:25	0,9961	0,9866	0,9773	0,9681	0,9589	0,9499	0,9409	0,9320	0,9232	0,9145	0,9059	0,8916	0,8832	0,8749
00:26	0,9959	0,9865	0,9772	0,9679	0,9588	0,9497	0,9408	0,9319	0,9231	0,9144	0,9057	0,8915	0,8831	0,8747
00:27	0,9957	0,9863	0,9770	0,9678	0,9586	0,9496	0,9406	0,9317	0,9229	0,9142	0,9056	0,8914	0,8829	0,8746
00:28	0,9956	0,9862	0,9769	0,9676	0,9585	0,9494	0,9405	0,9316	0,9228	0,9141	0,9054	0,8912	0,8828	0,8745
00:29	0,9954	0,9860	0,9767	0,9675	0,9583	0,9493	0,9403	0,9314	0,9226	0,9139	0,9053	0,8911	0,8827	0,8743
00:30	0,9953	0,9859	0,9765	0,9673	0,9582	0,9491	0,9402	0,9313	0,9225	0,9138	0,9051	0,8909	0,8825	0,8742
00:31	0,9951	0,9857	0,9764	0,9672	0,9580	0,9490	0,9400	0,9311	0,9223	0,9136	0,9050	0,8908	0,8824	0,8740
00:32	0,9950	0,9856	0,9762	0,9670	0,9579	0,9488	0,9399	0,9310	0,9222	0,9135	0,9049	0,8907	0,8822	0,8739
00:33	0,9948	0,9854	0,9761	0,9669	0,9577	0,9487	0,9397	0,9308	0,9221	0,9133	0,9047	0,8905	0,8821	0,8738
00:34	0,9946	0,9852	0,9759	0,9667	0,9576	0,9485	0,9396	0,9307	0,9219	0,9132	0,9046	0,8904	0,8820	0,8736
00:35	0,9945	0,9851	0,9758	0,9666	0,9574	0,9484	0,9394	0,9305	0,9218	0,9131	0,9044	0,8902	0,8818	0,8735
00:36	0,9943	0,9849	0,9756	0,9664	0,9573	0,9482	0,9393	0,9304	0,9216	0,9129	0,9043	0,8901	0,8817	0,8734
00:37	0,9942	0,9848	0,9755	0,9663	0,9571	0,9481	0,9391	0,9303	0,9215	0,9128	0,9041	0,8899	0,8815	0,8732
00:38	0,9940	0,9846	0,9753	0,9661	0,9570	0,9479	0,9390	0,9301	0,9213	0,9126	0,9040	0,8898	0,8814	0,8731
00:39	0,9938	0,9845	0,9752	0,9659	0,9568	0,9478	0,9388	0,9300	0,9212	0,9125	0,9039	0,8897	0,8813	0,8729
00:40	0,9937	0,9843	0,9750	0,9658	0,9567	0,9476	0,9387	0,9298	0,9210	0,9123	0,9037	0,8895	0,8811	0,8728
00:41	0,9935	0,9841	0,9749	0,9656	0,9565	0,9475	0,9385	0,9297	0,9209	0,9122	0,9036	0,8894	0,8810	0,8727
00:42	0,9934	0,9840	0,9747	0,9655	0,9564	0,9473	0,9384	0,9295	0,9207	0,9120	0,9034	0,8892	0,8808	0,8725
00:43	0,9932	0,9838	0,9745	0,9653	0,9562	0,9472	0,9382	0,9294	0,9206	0,9119	0,9033	0,8891	0,8807	0,8724
00:44	0,9931	0,9837	0,9744	0,9652	0,9561	0,9470	0,9381	0,9292	0,9204	0,9118	0,9031	0,8889	0,8806	0,8722
00:45	0,9929	0,9835	0,9742	0,9650	0,9559	0,9469	0,9379	0,9291	0,9203	0,9116	0,9030	0,8888	0,8804	0,8721
00:46	0,9927	0,9834	0,9741	0,9649	0,9558	0,9467	0,9378	0,9289	0,9202	0,9115	0,9029	0,8887	0,8803	0,8720
00:47	0,9926	0,9832	0,9739	0,9647	0,9556	0,9466	0,9376	0,9288	0,9200	0,9113	0,9027	0,8885	0,8801	0,8718
00:48	0,9924	0,9831	0,9738	0,9646	0,9555	0,9464	0,9375	0,9286	0,9199	0,9112	0,9026	0,8884	0,8800	0,8717
00:49	0,9923	0,9829	0,9736	0,9644	0,9553	0,9463	0,9373	0,9285	0,9197	0,9110	0,9024	0,8883	0,8799	0,8716
00:50	0,9921	0,9827	0,9735	0,9643	0,9552	0,9461	0,9372	0,9283	0,9196	0,9109	0,9023	0,8881	0,8797	0,8714
00:51	0,9920	0,9826	0,9733	0,9641	0,9550	0,9460	0,9370	0,9282	0,9194	0,9107	0,9021	0,8880	0,8796	0,8713
00:52	0,9918	0,9824	0,9732	0,9640	0,9549	0,9458	0,9369	0,9281	0,9193	0,9106	0,9020	0,8878	0,8795	0,8711
00:53	0,9917	0,9823	0,9730	0,9638	0,9547	0,9457	0,9368	0,9279	0,9191	0,9105	0,9019	0,8877	0,8793	0,8710
00:54	0,9915	0,9821	0,9728	0,9637	0,9546	0,9455	0,9366	0,9278	0,9190	0,9103	0,9017	0,8876	0,8792	0,8709
00:55	0,9913	0,9820	0,9727	0,9635	0,9544	0,9454	0,9365	0,9276	0,9188	0,9102	0,9016	0,8874	0,8790	0,8707
00:56	0,9912	0,9818	0,9725	0,9634	0,9543	0,9452	0,9363	0,9275	0,9187	0,9100	0,9014	0,8873	0,8789	0,8706
00:57	0,9910	0,9817	0,9724	0,9632	0,9541	0,9451	0,9362	0,9273	0,9186	0,9099	0,9013	0,8871	0,8788	0,8705
00:58	0,9909	0,9815	0,9722	0,9630	0,9540	0,9449	0,9360	0,9272	0,9184	0,9097	0,9011	0,8870	0,8786	0,8703
00:59	0,9907	0,9814	0,9721	0,9629	0,9538	0,9448	0,9359	0,9270	0,9183	0,9096	0,9010	0,8869	0,8785	0,8702

NOT: Bu tablo Tl-201 için $e^{-\lambda t}$ değerlerini vermektedir. $A(t)=A_0 e^{-\lambda t}$ formülünde kullanılacaktır.

- 190417_TICI_1 lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 15:23'te 40,90 MBq'dir. Kalite kontrolde yapılan test saat 16:02'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 41,12 MBq'dir.

39 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:02'deki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$A=A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad (4.1)$$

A = Teorik aktivite (MBq) A_0 = İlk aktivite (MBq) $e^{-\lambda t}$ = Tablo 4.3'den bulunan değer

$$40,9 \cdot (0,9938) = 40,65 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi (%) = $[(40,65-41,12)/41,12] \cdot 100 = -\%1,14$

olarak bulunmuştur.

- **190508_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 14:31'de 100,7 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 15:12'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 99,55 MBq'dir.

41 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$100,7 \cdot (0,9935) = 100,05 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi (%) = $[(100,05 - 100,7)/100,7] \cdot 100 = -\%0,65$

olarak bulunmuştur.

- **190619_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 12:30'de 32,3 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 13:43'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 32,06 MBq'dir.

73 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 13:43'teki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$32,3 \cdot (0,9885) = 31,93 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi (%) = $[(31,93- 32,06)/ 32,06] \cdot 100 = -\%0,41$

olarak bulunmuştur.

- **190821_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 15:01'de 394 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 17:14'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 391,6 MBq'dir.

133 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 17:14'teki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$394 \cdot (0,9792) = 385,80 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi (%) = $[(385,8 - 391,6) / 391,6] \cdot 100 = -\%1,48$ olarak bulunmuştur.

- **191023_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 14:10'da 948,8 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 16:00'da gerçekleştirilmiştir ve değeri 947,4 MBq'dir.

110 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:00'deki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$948,8 \cdot (0,9827) = 932,39 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi (%) = $[(932,39 - 947,4) / 947,4] \cdot 100 =$

$-\%1,58$ olarak bulunmuştur.

- **191106_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 14:45'de 838,9 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 16:48'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 841,2 MBq'dir.

123 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:48'deki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$838,9 \cdot (0,9807) = 822,71 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi(%) = $[(822,71 - 841,2) / 841,2] \cdot 100 = -\%2,20$ olarak bulunmuştur.

- **191231_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 15:52'de 39,1 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 16:29'da gerçekleştirilmiştir ve değeri 38,86 MBq'dir.

37 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:29'daki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$39,1 \cdot (0,9942) = 38,87 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi(%) = $[(38,87 - 38,86) / 38,86] \cdot 100 = \%0,03$ olarak bulunmuştur.

- **200124_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 17:37' de 35,9 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 17:40'da gerçekleştirilmiştir ve değeri 34,85 MBq'dir.

3 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:40'daki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$35,9 \cdot (0,9995) = 35,88 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi(%) = $[(35,88 - 34,85) / 34,85] \cdot 100 = \%2,96$ olarak bulunmuştur.

- **200207_TICI_1** lot numaralı üretim için dağıtım hücresinde okunan değer saat 15:56'de 35 MBq dir kalite kontrolde yapılan test saat 16:42'de gerçekleştirilmiştir ve değeri 34,43 MBq'dir.

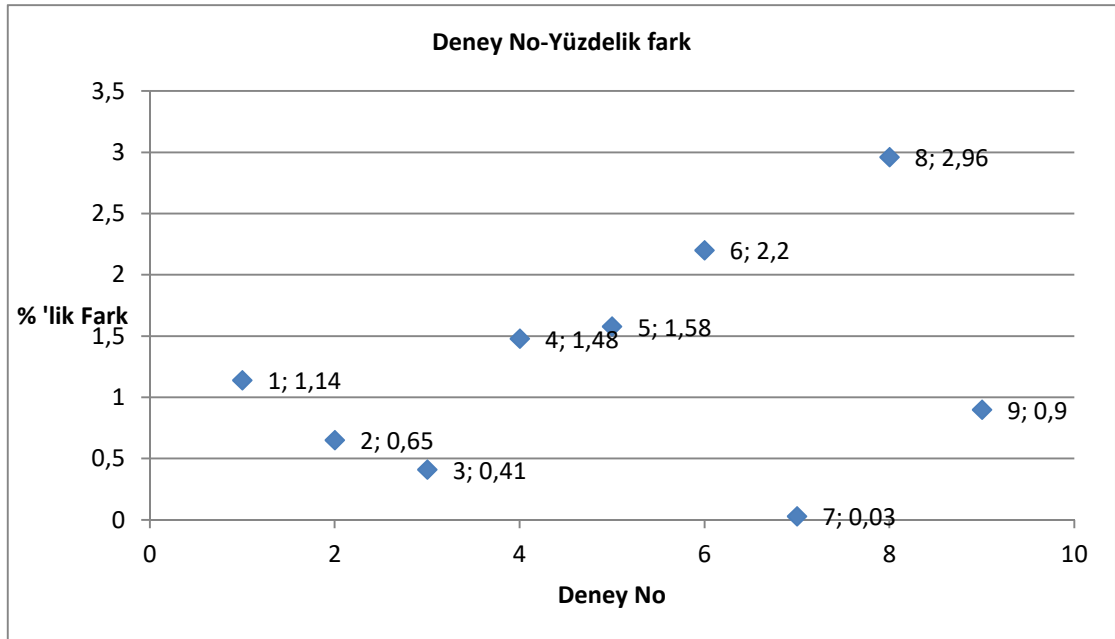
46 dakika sonra yapılan test için dağıtım ünitesi doz kalibratöründe okunan değer 16:42'deki teorik değeri Formül 4.1'e göre hesaplanmıştır (4, 33, 34).

$$35 \cdot (0,9927) = 34,74 \text{ MBq}$$

Doz kalibratörleri arası aktivite değişimi(%) = $[(34,74 - 34,43) / 34,43] \cdot 100 = \% 0,90$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. Doz Kalibratörleri Arası Farklar

no	Üretim Lot No	Dağıtım Üitesi Doz Kalibratörü Okunan Aktivite (Mbq)	Zaman Doğrulaması Yapılmış Teorik Aktivite (Mbq)	Kalite Kontrol Doz Kalibratörü Okunan Doz (Mbq)	İki Doz Kalibratörü Arası Fark (%)
1	190417_TICI_1	40,90	40,60	41,12	1,14
2	190508_TICI_1	100,70	100,05	99,55	0,65
3	190619_TICI_1	32,30	31,82	32,06	0,41
4	190821_TICI_1	394	385,80	391,6	1,48
5	191023_TICI_1	948,80	932,40	947,40	1,58
6	191106_TICI_1	838,90	822,71	841,20	2,20
7	191231_TICI_1	39,10	38,86	38,87	0,03
8	200124_TICI_1	35,90	35,88	34,85	2,96
9	200207_TICI_1	35,00	34,74	34,43	0,90

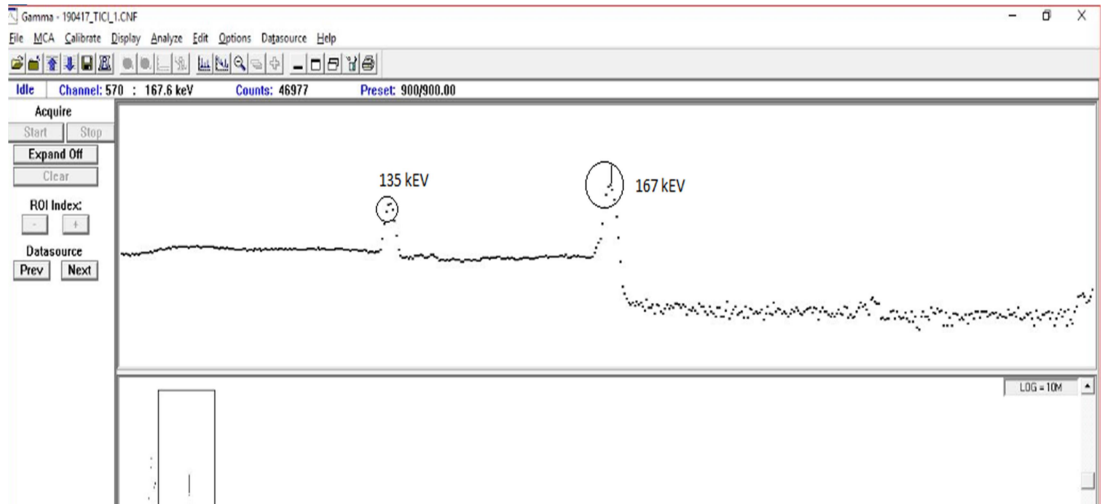


Şekil 4.11. Doz Kalibratörleri Arasındaki %'lik Fark Grafiği.

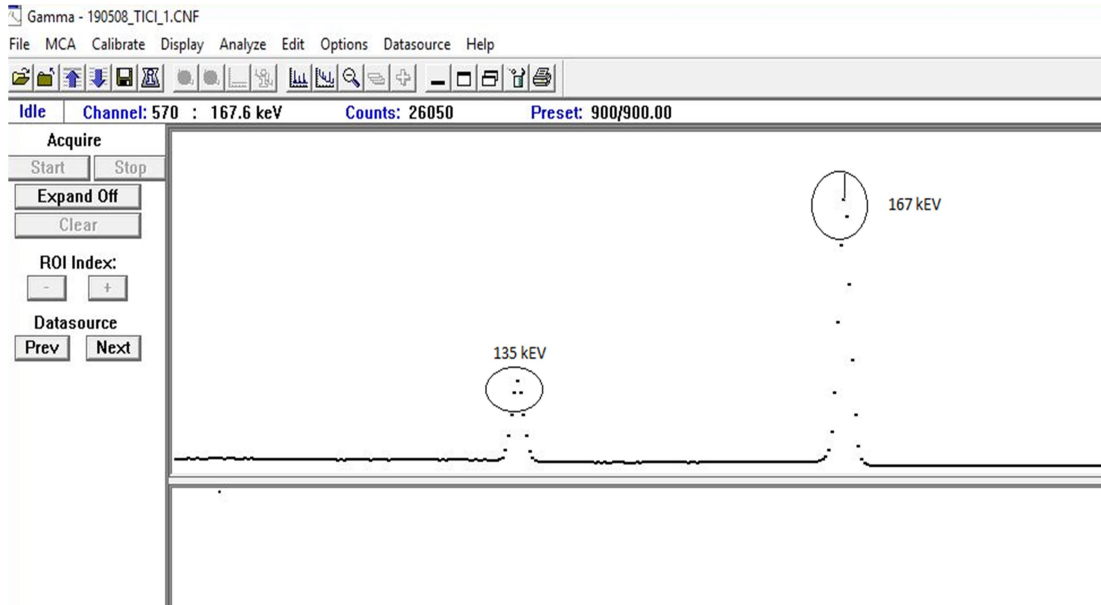
İki doz kalibratörü arasındaki %'lik farkın 9 üretimdeki değerlerinin aritmetik ortalaması $1,26 \pm 0,91$ 'dir. En küçük değeri % 0,03 en yüksek değeri %2,96' dir.

4.3.3 Tanımlama - ^{201}Tl Piklerinin Görülmesi

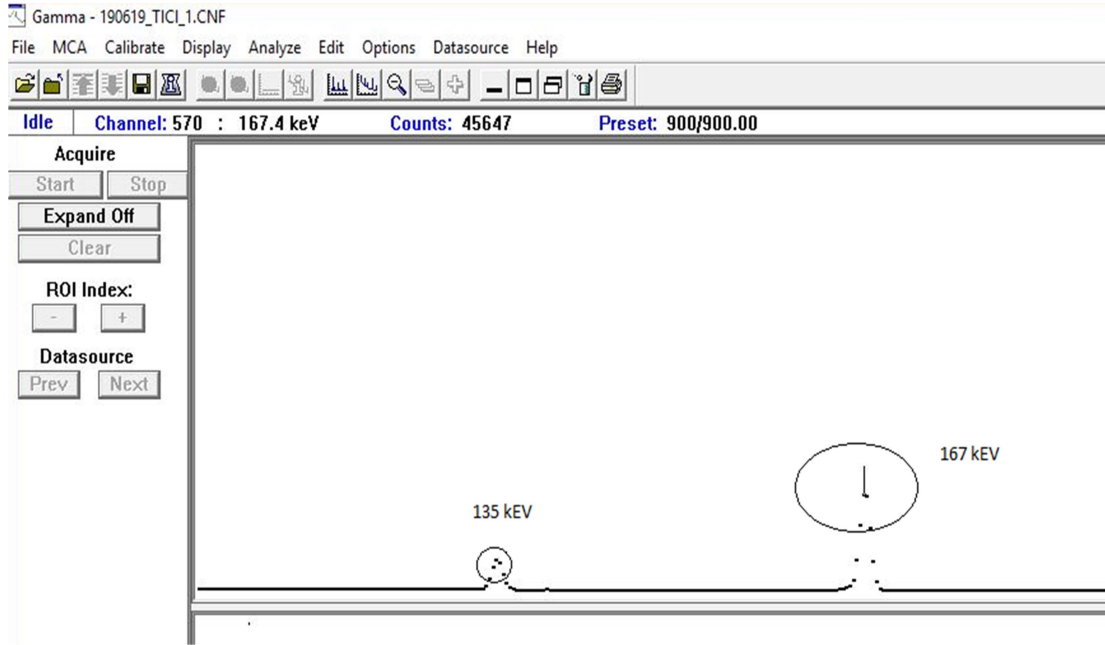
Dedektör üzerine örnek 20 cm mesafe ile yerleştirilerek ve sayım süresi 900 saniye olacak şekilde sayım yapılmış ve gama spektrumu elde edilmiştir. Spektrumlar Şekil 4.12-4.20' de verilmiştir:



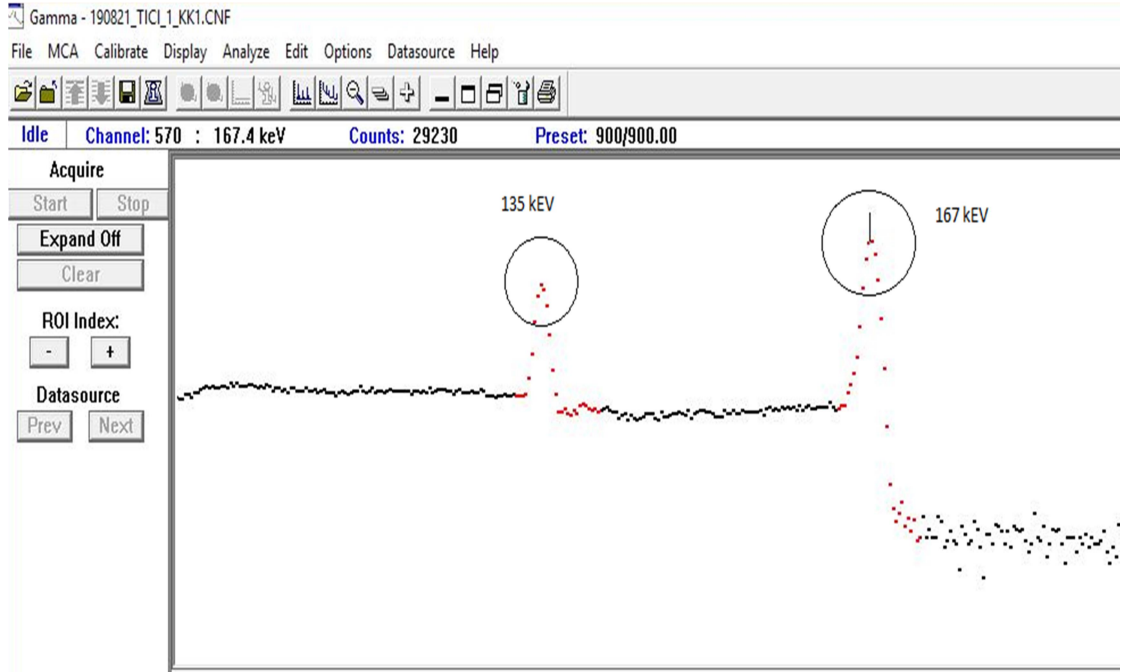
Şekil 4.12. 190417_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.



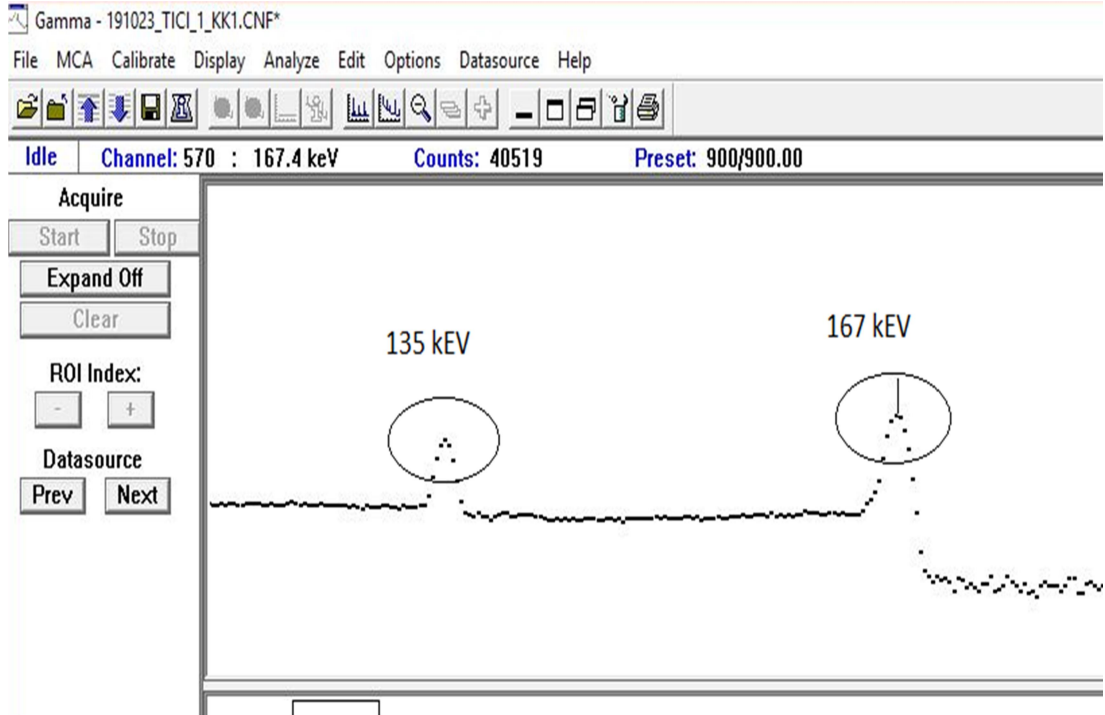
Şekil 4.13. 190508_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki



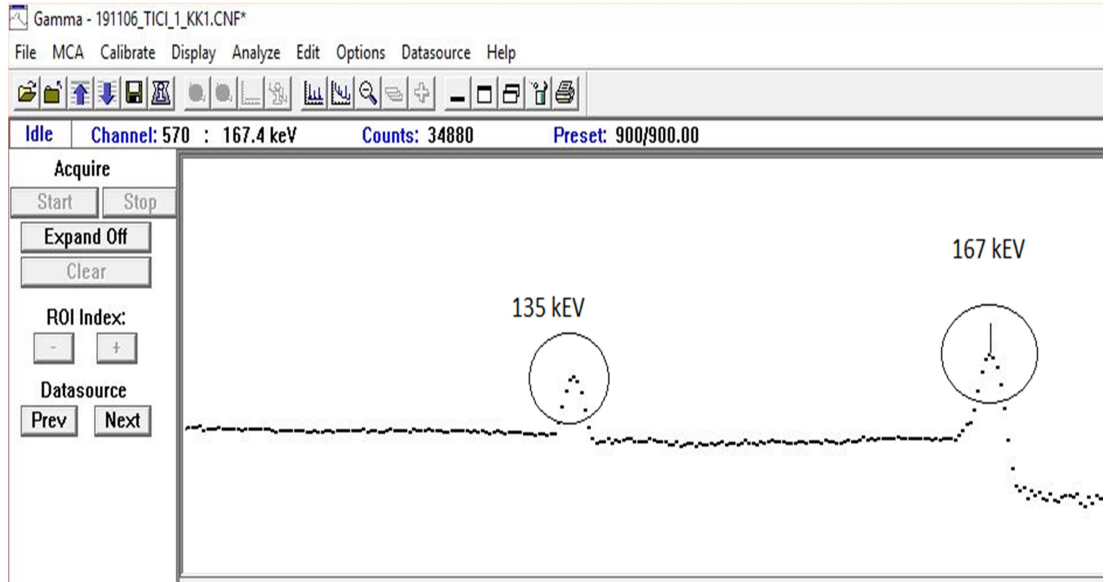
Şekil 4.14. 190619_TICl_1 Nolu Üretim Fotopiki.



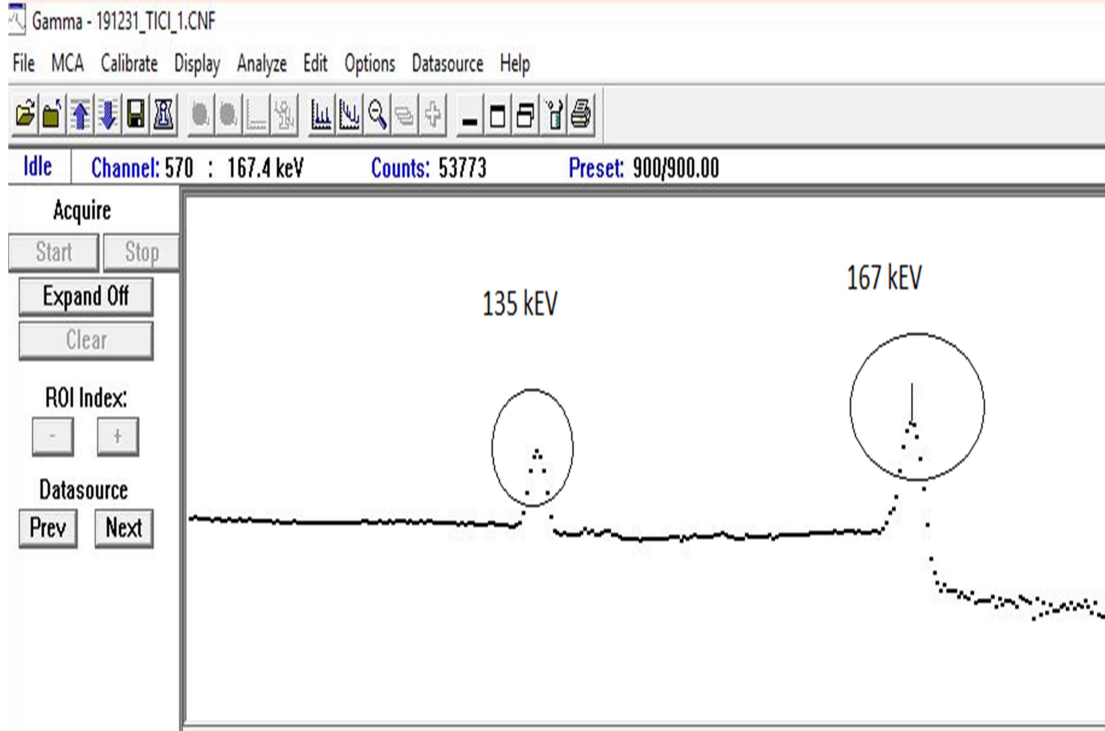
Şekil 4.15. 190821_TICl_1 Nolu Üretim Fotopiki



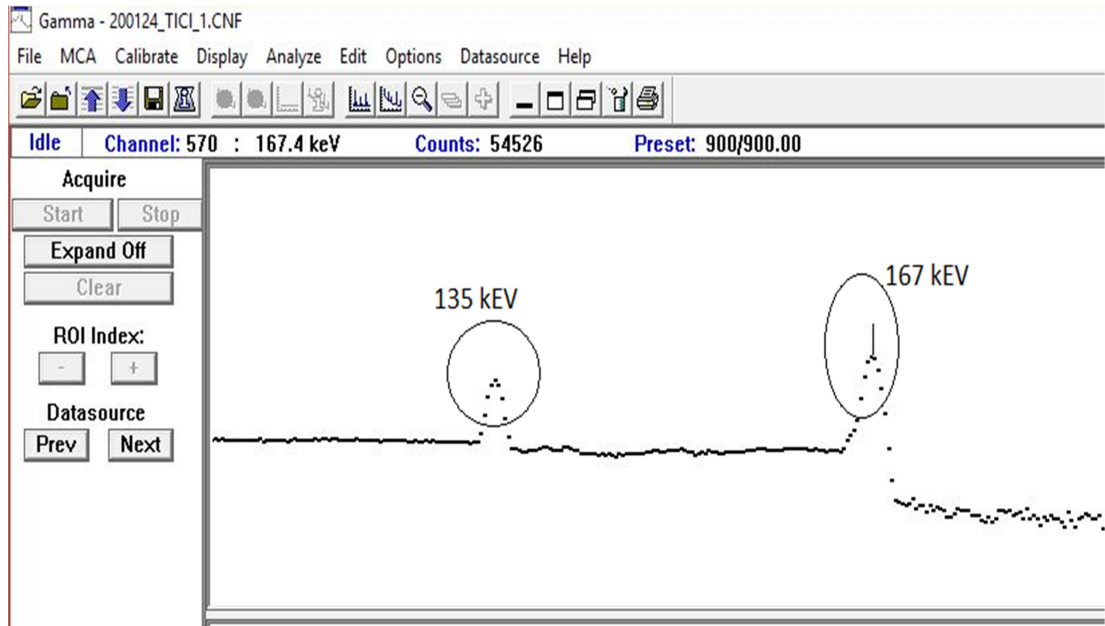
Şekil 4.16. 191023_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.



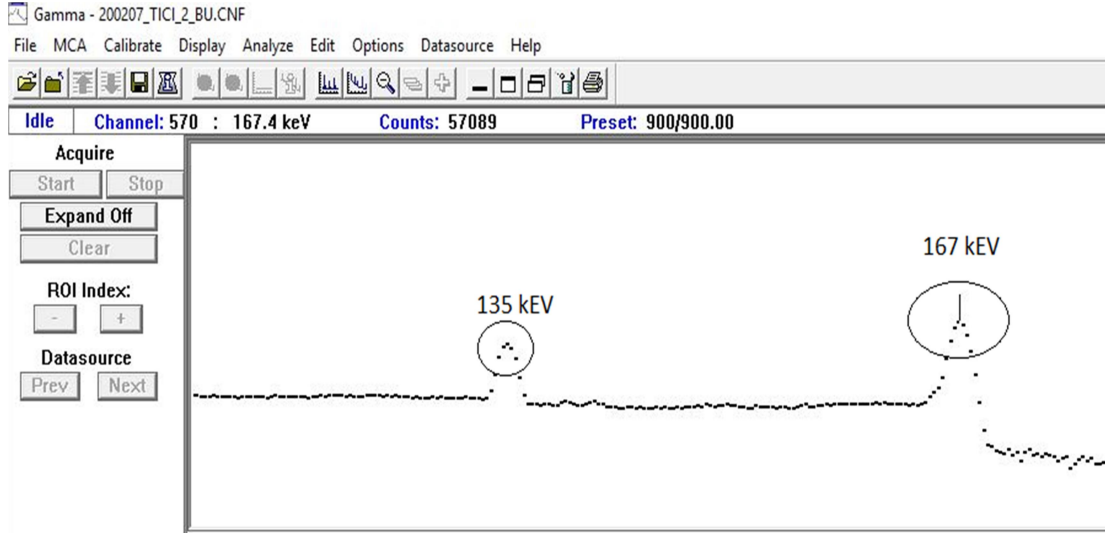
Şekil 4.17. 191106_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.



Şekil 4.18. 191231_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.



Şekil 4.19. 200124_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.



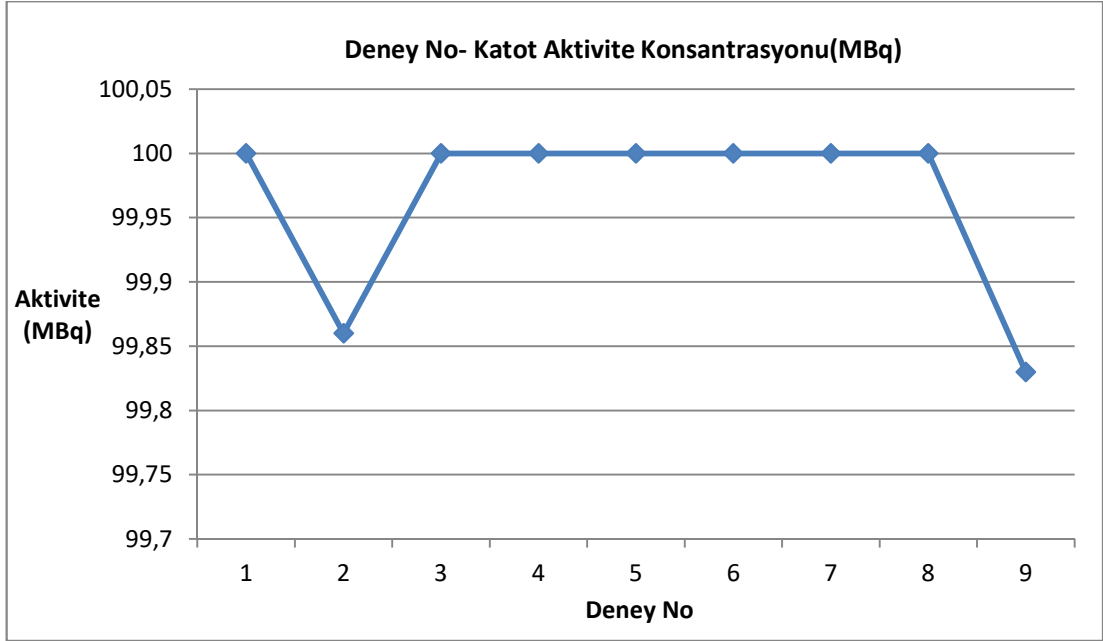
Şekil 4.20. 200207_TICI_1 Nolu Üretim Fotopiki.

4.3.4 Radyokimyasal Saflık

Elektroforez cihazıyla yapılan Radyokimyasal Saflık Test sonuçları Tablo 4.5 ve Şekil 4.21' de verilmiştir.

Tablo 4.5. Elektroforez Sonuçları.

Lot no	Anotta Biriken Aktivite (MBq)	Katotta Biriken Aktivite(MBq)	Katot·Toplam Aktivite ⁻¹ (%)
190417_TICI_1	0	0,348	100
190508_TICI_1	0,001	0,702	99,86
190619_TICI_1	0	0,295	100
190821_TICI_1	0	0,284	100
191023_TICI_1	0	1,153	100
191106_TICI_1	0	0,796	100
191231_TICI_1	0	0,223	100
200124_TICI_1	0	0,491	100
200207_TICI_1	0,001	0,583	99,83



Şekil 4.21. Katot Aktivite Konsantrasyonu Grafiği.

Radyokimyasal Saflık değeri 190508_TICI_1 nolu üretimde %99,86, 200207_TICI_1 nolu üretimde %99,83 yapılan diğer 7 üretimde %100'dür. Radyokimyasal Saflık Değerlerinin ortalaması $99,97 \pm 0,068$ ' dir.

4.3.5 Radyonüklidlik Saflık

Yapılan 9 üretime ait gama spektrometresi test sonuçları ve radyonüklid konsantrasyon hesapları aşağıda verilmiştir:

190417_TICI_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.22' de verilmiştir:

19.04.1916:32:23

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	1.92E-001	9.692	<u>1.89E-001</u>	1.018[12.911]	0.82	-0.12
	579.3	2.42E-001	22.806	[8.531]	1.279[24.349]		[0.24]
	828.3	1.31E-001	52.113		0.694[52.807]		
	1205.7	1.60E-001	27.543		0.845[28.834]		
<u>TL-201</u>	135.3	2.05E+002	5.420	<u>2.04E+002</u>	1.004[6.975]	0.24	-0.04
	167.4	2.03E+002	6.506	[4.390]	0.994[7.848]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>3.85E-001</u>	7.749				

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

Şekil 4.22. 190417_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 204 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,189 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,385 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{\underline{204,574}} \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [203/204,574] \cdot 100 = \% 99,72$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,189/204,574] \cdot 100 = \% 0,09$$

^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,385/204,574] \cdot 100 = \% 0,19$$

190508_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.23'de verilmiştir:

10.05.1915:41:13

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	1.02E-001	12.332	<u>1.02E-001</u>	1.006[17.044]	0.84	-0.14
	579.3	9.60E-002	38.112	[11.764]	0.944[39.886]		[0.95]
<u>TL-201</u>	135.3	1.39E+002	5.517	<u>1.38E+002</u>	1.002[7.080]	0.12	-0.02
	167.4	1.38E+002	6.521	[4.436]	0.997[7.887]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>2.72E-001</u>	8.630				

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

 Şekil 4.23. 190508_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 138 \text{ kBq} \cdot \text{mL}^{-1} + 0,102 \text{ kBq} \cdot \text{mL}^{-1} + 0,272 \text{ kBq} \cdot \text{mL}^{-1} = \underline{\underline{138,374}} \text{ kBq} \cdot \text{mL}^{-1}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [138/138,374] \cdot 100 = \% 99,73$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,102/138,374] \cdot 100 = \% 0,07$$

^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,272/138,374] \cdot 100 = \% 0,19$$

190619_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.24'de verilmiştir:

21.06.1914:15:32

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	1.44E-001	11.059	<u>1.47E-001</u>	0.975[14.449]	-0.18	0.03
	579.3	1.85E-001	25.899	[9.298]	1.254[27.518]		[0.24]
	828.3	1.58E-001	38.171		1.069[39.287]		
	1205.7	1.42E-001	25.406		0.964[27.054]		
<u>TL-201</u>	135.3	2.06E+002	5.421	<u>2.03E+002</u>	1.010[6.976]	0.57	-0.11
	167.4	2.01E+002	6.508	[4.391]	0.986[7.851]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	3.78E-001	7.808				

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

Şekil 4.24. 190619_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 203 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,147 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,378 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{203,525 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [203/203,525] \cdot 100 = \% 99,74$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,147/203,525] \cdot 100 = \% 0,07$$

^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,378/203,525] \cdot 100 = \% 0,2$$

190821_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama Spektrometresi sonucu Şekil 4.25' de verilmiştir:

23.08.1917:45:58

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9 579.3	8.04E-002 7.78E-002	13.930 41.150	<u>8.02E-002</u> [13.223]	1.004[19.207] 0.970[43.222]	0.44	-0.07 [1.04]
<u>TL-201</u>	135.3 167.4	1.36E+002 1.35E+002	5.556 6.519	<u>1.36E+002</u> [4.452]	1.000[7.120] 0.999[7.894]	0.02	-0.00 [0.50]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>3.09E-001</u>	8.284				

***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S T S *****

Şekil 4.25. 190821_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

$$\text{Aktivite Toplam} = \text{Aktivite(Tl 201)} + \text{Aktivite(Tl 200)} + \text{Aktivite(Tl 202)}$$

$$= 136 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,0802 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,309 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{136,389 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

$$^{201}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{201}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [136/136,389] \cdot 100 = \% 99,71$$

$$^{200}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{200}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [0,0802/136,389] \cdot 100 = \% 0,058$$

$$^{202}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{202}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [0,309/136,389] \cdot 100 = \% 0,23$$

191023_TICI_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.26' da verilmiştir:

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	9.91E-002	12.314	<u>1.01E-001</u>	0.983[16.313]	-0.73	0.12
	579.3	9.19E-002	40.615	[10.700]	0.913[42.001]		[0.27]
	828.3	1.17E-001	47.495		1.159[48.686]		
	1205.7	1.14E-001	28.272		1.128[30.229]		
<u>TL-201</u>	135.3	1.81E+002	5.433	<u>1.79E+002</u>	1.011[6.989]	0.63	-0.12
	167.4	1.76E+002	6.507	[4.396]	0.984[7.853]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>4.00E-001</u>	7.694				

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

Şekil 4.26. 191023_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 179 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,101 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,400 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{170,50 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [179/170,50] \cdot 100 = \% 99,72$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,101/170,50] \cdot 100 = \% 0,056$$

^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,400/170,50] \cdot 100 = \% 0,22$$

191106_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.27'de verilmiştir:

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	1.90E-001	9.789	<u>1.92E-001</u>	0.989[12.839]	-0.68	0.11
	579.3	1.67E-001	28.966	[8.309]	0.870[30.134]		[0.20]
	828.3	2.13E-001	29.989		1.108[31.119]		
	1205.7	2.17E-001	21.222		1.132[22.790]		
<u>TL-201</u>	135.3	1.50E+002	5.458	<u>1.49E+002</u>	1.007[7.016]	0.38	-0.07
	167.4	1.48E+002	6.511	[4.408]	0.990[7.863]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>2.06E-001</u>	9.511				

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

Şekil 4.27. 191106_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 149 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,192 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,206 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{149,40 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [149/149,40]\cdot 100 = \% 99,73$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,192/149,40]\cdot 100 = \% 0,12$$

^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,206/149,40]\cdot 100 = \% 0,14$$

191231_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.28'de verilmiştir:

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
<u>TL-200</u>	367.9	2.55E-001	9.000	<u>2.51E-001</u>	1.016[11.896]	0.06	-0.00
	579.3	2.05E-001	32.951	[7.779]	0.815[33.856]		[0.19]
	661.4	4.08E-001	52.889		1.623[53.458]		
	828.3	2.43E-001	28.680		0.969[29.717]		
	1205.7	2.51E-001	21.740		0.999[23.090]		
	1514.9	2.69E-001	75.020		1.072[75.423]		
<u>PB-201</u>	331.2	3.40E-001	15.485	<u>3.34E-001</u>	1.020[19.552]	0.80	-0.13
	361.3	3.59E-001	24.683	[11.937]	1.075[27.418]		[0.35]
	692.4	2.56E-001	58.290		0.768[59.500]		
	767.3	2.87E-001	66.796		0.858[67.854]		
	826.2	3.36E-001	54.654		1.006[55.943]		
	946.0	3.16E-001	44.017		0.946[45.607]		
<u>TL-201</u>	135.3	2.36E+002	5.373	<u>2.34E+002</u>	1.010[6.925]	0.56	-0.11
	167.4	2.30E+002	6.504	[4.368]	0.986[7.835]		[0.49]
<u>TL-202</u>	439.5	<u>4.33E-001</u>	7.614				

Şekil 4.28. 191231_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

$$\text{Aktivite Toplam} = \text{Aktivite(Tl 201)} + \text{Aktivite(Tl 200)} + \text{Aktivite(Tl 202)} + \text{Aktivite(Pb 201)}$$

$$= 234 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,251 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,433 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,334 = \underline{\underline{235,018 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}}$$

$$^{201}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{201}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [234/235,018] \cdot 100 = \% 99,52$$

$$^{200}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{200}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [0,251/235,018] \cdot 100 = \% 0,11$$

$$^{202}\text{Tl Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{202}\text{Tl}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [0,433/235,018] \cdot 100 = \% 0,18$$

$$^{201}\text{Pb Aktivite Konsantrasyonu} = [\text{Aktivite}(^{201}\text{Pb}) / \text{Aktivite}(\text{Toplam})] \cdot 100$$

$$= [0,334/235,018] \cdot 100 = \% 0,14$$

200124_TlCl_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.29'da verilmiştir:

27.01.2018:57:18

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
TL-200	367.9	2.10E-001	9.671	<u>2.14E-001</u>	0.980[12.624]	-0.55	0.09
	579.3	2.17E-001	26.197	[8.114]	1.015[27.424]		[0.20]
	828.3	3.20E-001	24.079		1.494[25.409]		
	1205.7	1.99E-001	22.412		0.928[23.835]		
TL-201	135.3	2.33E+002	5.374	<u>2.32E+002</u>	1.009[6.925]	0.50	-0.10
	167.4	2.29E+002	6.503	[4.368]	0.987[7.834]		[0.49]
TL-202	439.5	5.02E-001	7.281	<u>5.02E-001</u>	1.000[10.290]	-1.51	0.24
	520.3	5.23E-001	123.95	[7.271]	1.043[124.16]		[7.38]

Şekil 4.29. 200124_TICI_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(TI 201) + Aktivite(TI 200) + Aktivite(TI 202)

$$= 232 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,214 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,502 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{232,72 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

^{201}TI Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}TI) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [232/232,72] \cdot 100 = \% 99,67$$

^{200}TI Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}TI) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,214/232,72] \cdot 100 = \% 0,09$$

^{202}TI Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}TI) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,502/232,72] \cdot 100 = \% 0,22$$

200207_TICI_1 lot numaralı üretim;

Gama spektrometresi sonucu Şekil 4.30'da verilmiştir:

10.02.2017:30:57

LACE - Weighted Mean Results

Page 2

Nuclide Name	Energy (keV)	Activity (kBq/ml)	Activity %Uncert*	WM Activ [%Uncert]	Ratio[%Uncert]	A	B [uncer]
TL-200	367.9	2.61E-001	8.967	2.71E-001	0.960[11.648]	-0.99	0.16
	579.3	2.93E-001	21.558	[7.434]	1.081[22.804]		
	828.3	2.65E-001	31.548		0.976[32.412]		
	1205.7	3.21E-001	17.384		1.184[18.907]		
TL-201	135.3	2.42E+002	5.371	2.40E+002	1.009[6.923]	0.51	-0.10
	167.4	2.37E+002	6.502	[4.367]	0.987[7.833]		
TL-202	439.5	4.95E-001	7.330	4.96E-001	0.999[10.352]	-13.2	2.17
	520.3	7.15E-001	88.923	[7.310]	1.442[89.223]		

 ***** G A M M A S P E C T R U M A N A L Y S I S *****

Şekil 4.30. 200207_TlCl_1 nolu Üretim Gama Spektrometresi Raporu

Toplam saflık konsantrasyonu hesaplamaları aşağıda verilmiştir:

Aktivite Toplam= Aktivite(Tl 201) + Aktivite(Tl 200) + Aktivite(Tl 202)

$$= 240 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,271 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} + 0,496 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1} = \underline{240,768 \text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}}$$

^{201}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{201}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [240/240,768]*100 = \% 99,68$$

^{200}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{200}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,271/240,768]*100 = \% 0,11$$

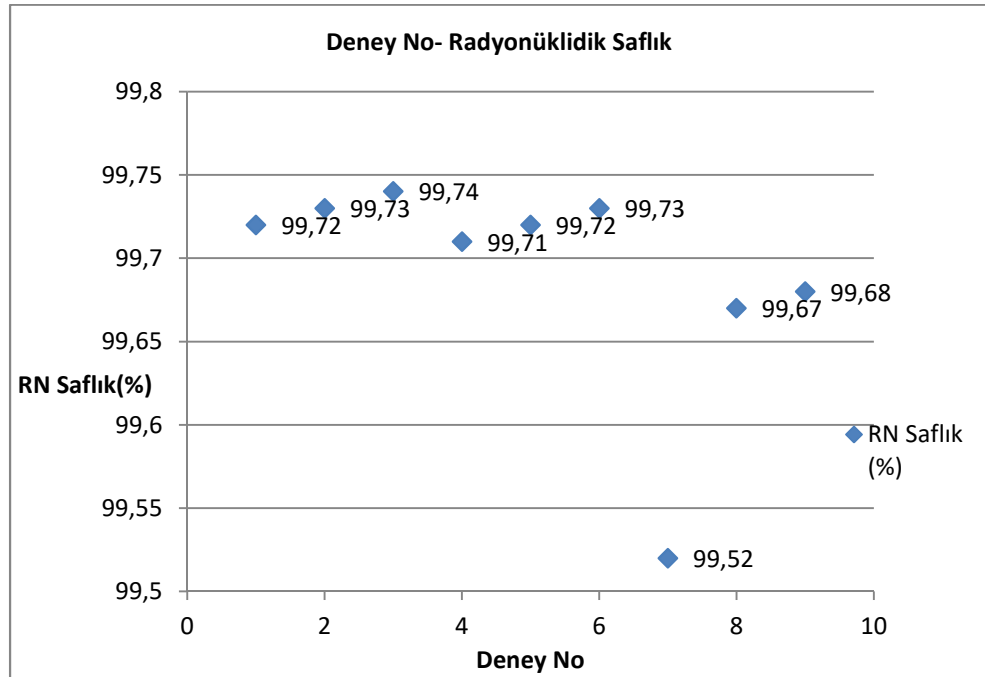
^{202}Tl Aktivite Konsantrasyonu = [Aktivite(^{202}Tl) / Aktivite(Toplam)]·100

$$= [0,496/240,768]*100 = \% 0,21$$

Bütün üretimlerdeki ^{201}Tl aktivite konsantrasyonu Tablo 4.6 ve Şekil 4.31'de özetlenmiştir.

Tablo 4.6. ²⁰¹Tl Aktivite Konsantrasyonları.

	Üretim Lot No	Radyonüklidik Saflık (%)
1	190417_TICI_1	99,72
2	190508_TICI_1	99,73
3	190619_TICI_1	99,74
4	190821_TICI_1	99,71
5	191023_TICI_1	99,72
6	191106_TICI_1	99,73
7	191231_TICI_1	99,52
8	200124_TICI_1	99,67
9	200207_TICI_1	99,68

Şekil 4.31 Radyonüklidik Saflık (²⁰¹Tl Konsantrasyonu) Grafiği.

Elde edilen Radyonüklidik Saflık sonuçlarının ortalaması $99,69 \pm 0,068$ ' dir.

En düşük saflık oranı $99,52$ ' dir.

Üretimlerdeki ²⁰⁰Tl aktivite konsantrasyonu değerleri Tablo 4.7' de verilmiştir:

Tablo 4.7 ²⁰⁰Tl Aktivite Konsantrasyonları

	Üretim lot no	²⁰⁰ Tl Aktivite Konsantrasyonu(%)
1	190417_TICI_1	0,09
2	190508_TICI_1	0,07
3	190619_TICI_1	0,07
4	190821_TICI_1	0,06
5	191023_TICI_1	0,06
6	191106_TICI_1	0,12
7	191231_TICI_1	0,11
8	200124_TICI_1	0,09
9	200207_TICI_1	0,11

Değerlerin ortalaması %0,09±0,02' dir. En yüksek değer % 0,12' dir.

Üretimlerdeki ²⁰²Tl aktivite konsantrasyonu değerleri Tablo 4.8' de verilmiştir:

Tablo 4.8. ²⁰²Tl Aktivite Konsantrasyonları

	Üretim Lot No	²⁰² Tl Aktivite Konsantrasyonları (%)
1	190417_TICI_1	0,19
2	190508_TICI_1	0,19
3	190619_TICI_1	0,20
4	190821_TICI_1	0,23
5	191023_TICI_1	0,22
6	191106_TICI_1	0,14
7	191231_TICI_1	0,18
8	200124_TICI_1	0,22
9	200207_TICI_1	0,21

Değerlerin ortalaması % 0,20±0,03' dür. En yüksek değer % 0,23' dür.

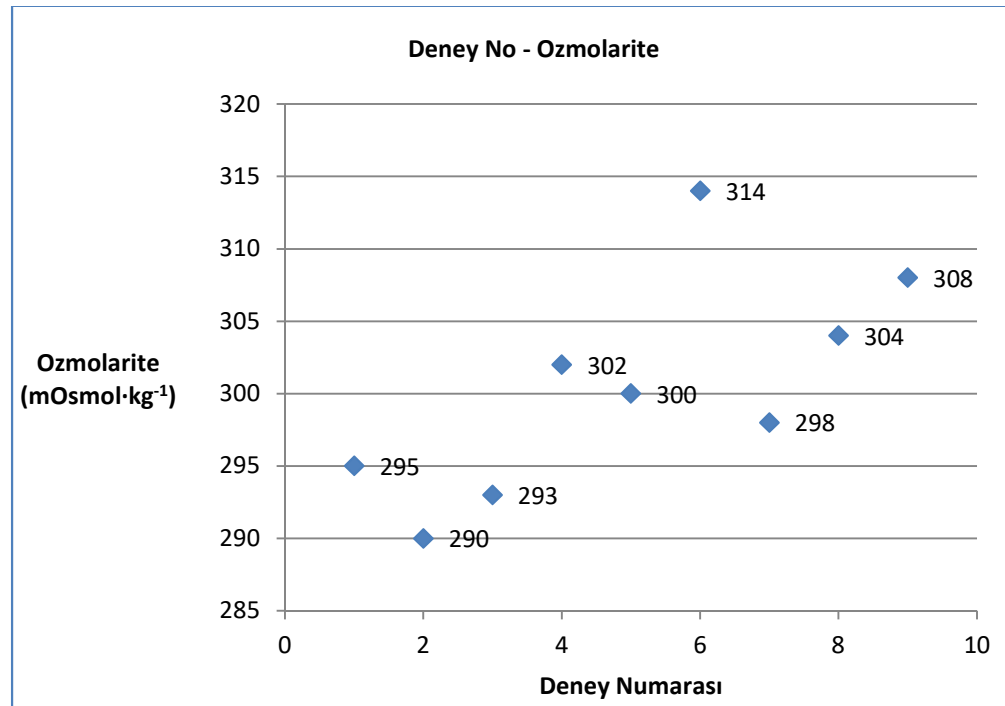
Hiçbir üretimde ²⁰³Pb Radyonüklidine rastlanmamıştır.

4.3.6. Ozmolarite /İzotonisite

Yapılan 9 üretime ait Ozmometre ile yapılan analiz sonuçları Tablo 4.9 ve Şekil 4.32’de verilmiştir:

Tablo 4.9. Ozmolarite Sonuçları

no	Üretim Lot No	Ozmolarite (mOsmol·kg ⁻¹)
1	190417_TICI_1	295
2	190508_TICI_1	290
3	190619_TICI_1	293
4	190821_TICI_1	302
5	191023_TICI_1	300
6	191106_TICI_1	314
7	191231_TICI_1	298
8	200124_TICI_1	304
9	200207_TICI_1	308



Şekil 4.32 Ozmometre Cihaz Sonuçları Grafiği

Yapılan 9 üretimdeki ozmolarite test sonuçlarının aritmetik ortalaması $300,44 \pm 7,55 \text{ mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 'dir. En yüksek değer $314 \text{ mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$, en düşük değer $290 \text{ mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 'dir.

4.3.7. pH

Yapılan 9 üretime ait pH ölçümlerine ait değerler Tablo 4.10 da verilmiştir.

Tablo 4.10. pH Sonuçları.

no	Üretim Lot No	Ozmolarite ($\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$)
1	190417_TICI_1	5
2	190508_TICI_1	6
3	190619_TICI_1	6
4	190821_TICI_1	6
5	191023_TICI_1	5,5
6	191106_TICI_1	6
7	191231_TICI_1	6
8	200124_TICI_1	6
9	200207_TICI_1	5,5

Yapılan 9 üretimdeki pH sonuçlarının aritmetik ortalaması $5,77 \pm 0,36$ 'dır.

4.3.8. Sterilite Testi

Yapılan üretime ait sterilite testi raporlarının örneği olarak 190417_TICI_1 seri nolu üretim için yapılan sterilite raporu Şekil 4.33'de verilmiştir.

STERİLİTE TEST RAPOR FORMU									
Ürün Adı: TICI					FTM Lot No: 152344				
Seri No: 190417 - TICI-L					FTM SKT: 1610912013				
Üretim Tarihi: 1710412013					TSB Lot No: 152594				
Analiz Tarihi: 0610512013					TSB SKT: 2310812013				
Analizi Yapan/Ad-Soyad-Paraf: Selcan Sipakus-S.S									
BESİ YERİ	İNKÜBE EDİLDİĞİ SICAKLIK	GÖZLEM							
		1.GÜN	PARAF	3.GÜN	PARAF	7.GÜN	PARAF	14.GÜN	PARAF
		07108113		08105113		13105113		20107113	
FTM	30-35 °C	(-)	BK S.S	(-)	BK S.S	(-)	FO BK	(-)	S.S FO
TSB	20-25 °C	(-)	BK S.S	(-)	SS BK	(-)	FO BK	(-)	S.S FO
NEGATİF KONTROL TESTİ									
Fluid A					FTM Lot No: 152344				
Lot No / SKT: 153472 / 2111012013					FTM SKT: 1610912013				
Analiz Tarihi: 0610512013					TSB Lot No: 152594				
Analizi Yapan/Ad-Soyad-Paraf: Selcan Sipakus-S.S					TSB SKT: 2310812013				
BESİ YERİ	İNKÜBE EDİLDİĞİ SICAKLIK	GÖZLEM							
		1.GÜN	PARAF	3.GÜN	PARAF	7.GÜN	PARAF	14.GÜN	PARAF
		07108113		08105113		13105113		20107113	
FTM	30-35 °C	(-)	BK S.S	(-)	BK SS	(-)	FO BK	(-)	S.S FO
TSB	20-25 °C	(-)	BK S.S	(-)	SS BK	(-)	FO BK	(-)	S.S FO
Uygun/ Uygun Değildir					Tarih				
					31/05/2013				
: Kontrol Edilmedi (-): Üreme Yok (+): Üreme Var									

Şekil 4.33. 190417_TICI_1 nolu Üretim Sterilite Testi Raporu.

Yapılan 9 üretime ait alınan örneklerde aseptik şartlarda filtrasyon ile sterilizasyon yöntemi ile yapılan testlerde üremeye rastlanmamıştır.

4.3.9. Bakteriyel Endotoksin Testi / Pirojenite Testi

Yapılan 9 adet üretime ait BET test kayıtları aşağıda verilmiştir:

190417_TICI_1 nolu üretime ait BET Sonuçları Şekil 4.34'de yer almıştır.

```

***** ENDOSAFE Test Record *****
      V712F 3/26/2015
DateTime: ..... 04/19/19 @ 08:23:21AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... HK
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 6418146
Cartridge Cal Code: ..... 116549265168
Range: ..... 1-0.01
Range Time: ..... Sec: 165-892
Onset Times: ..... 518 340 >892 334
Slope: -0.366 ..... Intercept: +2.217
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 190417-TICI-1
Sample ID: ..... TICI
Sample Rxn Time CV: ..... Pass
Spike Value: ..... 1 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 1.3% Pass
Spike Recovery: ..... 92% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <1.12 EU/mL

```

Şekil 4.34. 190417_TICI_1 BET Sonucu

190508_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.35'de yer almıştır.

```

***** ENDOSAFE Test Record *****
V712F 3/26/2015
DateTime: ..... 05/10/19 @ 07:01:06AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... SG
Cartridges: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 6418146
Cartridge Cal Code: ..... 116549265168
Range: ..... 1-0.01
Range Time: ..... Sec: 165-892
Onset Times: ..... >892 312 >892 332
Slope: -0.366 ..... Intercept: +2.217
Dilution: ..... 100
Sample Lots: ..... 190508-TICI-1
Sample ID: ..... TICI
Sample Rxn Time CV: ..... 0.4% Pass
Spike Value: ..... 1.12 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 0.4% Pass
Spike Recovery: ..... 107% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <1.00 EU/mL

```

Şekil 4.35. 190508_TICI_1 BET Sonucu

190619_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.36'de yer almıştır.

```

***** ENDOSAFE Test Record *****
V712F 3/26/2015
DateTime: ..... 06/21/19 @ 05:30:56AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... SG
Cartridges: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 6418146
Cartridge Cal Code: ..... 116549265168
Range: ..... 1-0.01
Range Time: ..... Sec: 165-892
Onset Times: ..... >892 346 812 344
Slope: -0.366 ..... Intercept: +2.217
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 190619-TICI-1
Sample ID: ..... TICI
Sample Rxn Time CV: ..... 6.6% Pass
Spike Value: ..... 0.122 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 0.4% Pass
Spike Recovery: ..... 86% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <1.13 EU/mL

```

Şekil 4.36. 190619_TICI_1 BET Sonucu

190821_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.37'de yer almıştır.

190821 - TICI - 1
KK 1 Numunesi

```

***** ENDOSAFE Test Record *****
V712F 3/26/2015
Date/Time: ..... 08/23/19 @ 09:27:01AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... 88
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 7775133
Cartridge Cal Code: ..... 512744946426
Range: ..... 5-0.05
Range Time: ..... Sec: 127-849
Onset Times: ..... >849 246 >849 254
Slope: -0.413 ..... Intercept: +2.392
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 190821TLCL1
Sample ID: ..... KK1
Sample Rxn Time CV: ..... 0.0% Pass
Spike Value: ..... 0.918 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 2.3% Pass
Spike Recovery: ..... 100% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <5.00 EU/mL

```

Şekil 4.37. 190821_TICI_1 BET Sonucu

191023_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.38'da yer almıştır.

```

***** ENDOSAFE Test Record *****
V712F 3/26/2015
Date/Time: ..... 25-10-19 @ 16:18:39
Device: ..... 1068
OperatorID: ..... HK
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 7775133
Cartridge Cal Code: ..... 512744946426
Range: ..... 5-0.05
Range Time: ..... Sec: 127-849
Onset Times: ..... >849 262 >849 272
Slope: -0.413 ..... Intercept: +2.392
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 191023TLCL1
Sample ID: ..... TLCL KK2
Sample Rxn Time CV: ..... 0.0% Pass
Spike Value: ..... 0.9776 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 0.6% Pass
Spike Recovery: ..... 92% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <5.00 EU/mL

```

Şekil 4.38. 191023_TICI_1 BET sonucu

191106_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.39'de yer almıştır.

```

***** ENDSAFE Test Record *****
V712F 3/26/2015
DateTime: ..... 11/08/19 @ 09:57:28AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... 56
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 8698116
Cartridge Cal Code: ..... 512636768133
Range: ..... 5-0.05
Range Time: ..... Sec: 126-747
Onset Times: ..... >767 208 >767 200
Slope: -0.392 ..... Intercept: +2.375
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 191106-TICI-1
Sample ID: ..... TICI-KK1
Sample Rxn Time CV: ..... 0.0% Pass
Spike Value: ..... 1.41 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 2.8% Pass
Spike Recovery: ..... 140% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <5.00 EU/mL

```

Şekil 4.39. 191106_TICI_1 BET Sonucu

191231_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.40' de yer almıştır.

```

V712F 3/26/2015
DateTime: ..... 01/02/20 @ 09:34:58AM
Device: ..... 4178
OperatorID: ..... HK
Cartridge: ..... Endotoxin
Temperature: .. Start: 37.0C End: 37.0C
Method: ..... KX-122
Cartridge Lot#: ..... 6418146
Cartridge Cal Code: ..... 116549265168
Range: ..... 1-0.01
Range Time: ..... Sec: 165-892
Onset Times: ..... >892 366 >892 364
Slope: -0.366 ..... Intercept: +2.217
Dilution: ..... 100
Sample Lot: ..... 191231-TICI-1
Sample ID: ..... TICI
Sample Rxn Time CV: ..... 0.0% Pass
Spike Value: ..... 0.105 EU/mL
Spike Rxn Time CV: ..... 0.4% Pass
Spike Recovery: ..... 74% Pass
Test Suitability: ..... Pass
Sample Value: ..... <1.00 EU/mL

```

Şekil 4.40. 191231_TICI_1 BET Sonucu

200124_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.41' de yer almıştır.

***** ENDOSAFE Test Record *****
 200124-TICI-1
 V712F 3/26/2015
 DateTime: 01/27/20 @ 10:49:34AM
 Device: 4178
 OperatorID: HK
 Cartridge: Endotoxin
 Temperature: .. Start: 37.00 End: 37.00
 Method: KX-122
 Cartridge Lot#: 8498116
 Cartridge Cal Code: 512636768133
 Range: 5-0.05
 Range Time: Sec: 126-767
 Onset Times: >767 212 >767 228
 Slope: -0.392 Intercept: +2.375
 Dilution: 100
 Sample Lot: 200124-TICI-1
 Sample ID: TICI
 Sample Rxn Time CV: 0.0% Pass
 Spike Value: 1.6 EU/mL
 Spike Rxn Time CV: 0.0% Pass
 Spike Recovery: 115% Pass
 Test Suitability: Pass
 Sample Value: <5.00 EU/mL

Şekil 4.41. 200124_TICI_1 BET Sonucu

200207_TICI_1 nolu üretime ait BET sonuçları Şekil 4.42' de yer almıştır.

200207-TICI-1
 ***** ENDOSAFE Test Record *****
 V712F 3/26/2015
 DateTime: 02/10/20 @ 10:23:37AM
 Device: 4178
 OperatorID: SG
 Cartridge: Endotoxin
 Temperature: .. Start: 37.00 End: 37.00
 Method: KX-122
 Cartridge Lot#: 9649126
 Cartridge Cal Code: 516334275199
 Range: 5-0.05
 Range Time: Sec: 163-742
 Onset Times: >742 286 >742 278
 Slope: -0.329 Intercept: +2.442
 Dilution: 100
 Sample Lot: 200207-TICI-2
 Sample ID: TICI
 Sample Rxn Time CV: 0.0% Pass
 Spike Value: 0.895 EU/mL
 Spike Rxn Time CV: 2.0% Pass
 Spike Recovery: 126% Pass
 Test Suitability: Pass
 Sample Value: <5.00 EU/mL

Şekil 4.42. 200207_TICI_1 BET Sonucu

Yapılan BET Test sonuçları Tablo 4.11 de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. BET Sonuçları.

no	Üretim Lot No	Bakteriyel Endotoksin Düzeyi (V ⁻¹ IU*mL ⁻¹)
1	190417_TICI_1	< 1,12
2	190508_TICI_1	< 1
3	190619_TICI_1	< 1,13
4	190821_TICI_1	< 5
5	191023_TICI_1	< 5
6	191106_TICI_1	< 5
7	191231_TICI_1	< 1
8	200124_TICI_1	< 5
9	200207_TICI_1	< 5

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu bölümde, **Bulgular** kısmında elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. $^{201}\text{TlCl}$ Radyofarmasötik Çözeltisi ile ilgili bu sonuçların TF 2017'de (1) bulunan spesifikasyonlara uygunluğu tartışılmış, seçilen Üretim ve Kalite Kontrol Test metodlarının sebepleri irdelenmiştir (1). Kalite Kontrol Testlerini yaparken esas alınan testler ulusal farmakopenin (TF 2017) (1) önerdiği testler olup bu testlerin belli başlı diğer farmakopelerde (Ph. Eur. 10 (2), USP 38 (3)) ne şekilde yapıldığı karşılaştırılmıştır (1-3).

5.1. Işınlama

1970' lerin son dönemlerinden itibaren yani taşıyıcısız ^{201}Tl mevcut olduğundan beri ^{201}Tl , nükleer tıp sektöründe miyokardiyal stres testi, iskemik hastalıkların tanısında ve miyokardiyal enfarktüs üzerine çalışmalarda artarak dünya çapında kullanılmaktadır (5, 7, 9).

Bölüm 2.4.1 de açıklanan çeşitli ^{201}Tl üretim metodları incelendiğinde en ekonomik ve efektif üretim metodunun **dolaylı yoldan** üretim metodu olan zenginleştirilmiş ^{203}Tl ışınlanması metodu olduğu görülmüştür (15-19). En ekonomik ve saflaştırma basamakları en kolay olan bu metod, bu nedenle IAEA'nın deneysel ve teorik verilere dayanan, ışınlama parametreleri sonucunda üretilen radyonüklidik aktivite datalarını gösteren tesir- kesiti datalarında tercih edilen metottur (15, 20, 31, 36). TF 2017'nin (1) saflık spesifikasyonları korunurken üretim veriminin en üst düzeye çıkarıldığı bu metod bu tez çalışmasında da kullanılan metod olarak seçilmiştir (1).

Yapılan 9 üretimin herbirinde yapılan toplam ışınlama miktarları ve bu ışınlamalar sonucunda elde edilen bulk ürünün aktivitelerini içeren tablo ve grafikler Tablo 4.1 ve Şekil 4.10' da verilmiştir.

5.2. Sentez

Yapılan ışınlamalar sonucu elde edilen ^{201}Tl , Bölüm 2.4.2 ve 3.2.4' de ayrıntılarıyla verilen saflaştırma ve sentez basamaklarından geçirilip $^{201}\text{TlCl}$

Radyofarmasötiği üretilmiştir. Bu çalışmada kullanılan sentez ve saflaştırma yöntemi olarak 1950'li yıllardan beri TICI sentezlemek ve saflaştırmak için kullanılan yöntem olan iyon değiştirme ve sonrasında ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Tablo 4.5'de bulunan radyokimyasal saflık oranları incelendiğinde görüleceği gibi üretimlerde elde edilen en düşük radyokimyasal saflık oranı %99,83'tür ve yapılan üretimlerde elde edilen radyokimyasal saflık ortalaması %99,97±0,068' dir. Radyokimyasal saflık oranlarından da anlaşılacağı üzere iyon değiştirme ve sonrasında ekstraksiyon yöntemi son derece etkili bir yöntemdir (22, 23, 26). Bu yöntem TF 2017'de (1) (Bkz. Tablo 3.3) ve diğer belli başlı farmakopelerde (Ph. Eur. 10 (2), USP 38 (3)) bulunan Radyokimyasal Saflık spesifikasyonlarına (Bkz. Tablo 2.5) ulaşmak için kullanılabilir tek yöntemdir (1-3, 23, 25, 26).

5.3. Kalite Kontrol Testleri

Kalite Kontrol testleri yapılırken TF 2017 (1) esas alınmıştır. TF 2017 (1)' ye ait spesifikasyonlar Tablo 3.3'de verilmiştir.

5.3.1. Organoleptik Testler

- Görünüş

Yapılan tüm üretimlerden alınan örneklerle incelenmiş olup bütün örnekler TF 2017'de (1) belirtildiği gibi berrak ve renksiz bir çözeltidir (1).

- Tl Konsantrasyonu

Tl Konsantrasyonu için önerilen yöntem olan yaş analiz metodu 3 farmakopede de aynıdır. Gözle kontrol gerçekleştirilir. Kalite kontrol örneklerinden elde edilen organik fazın rengi, Talyum çalışma standardı ile elde edilenlerden açıktır. Bu durum, tüm üretimlerde elde edilen son ürünlerden alınan örneklerin Talyum konsantrasyonunun TF 2017(1) spesifikasyonu olan 10 ppm' den küçük olduğu anlamına gelmektedir (1).

5.3.2. Aktivite Doğrulaması – Radioassay

Tablo 4.4 ve Şekil 4.11 de görüldüğü gibi yapılan 9 üretimde de iki doz kalibratörü arasındaki farkın yüzdelik değeri TF 2017’ de belirtilen spesifikasyon olan % 10’dan küçüktür ve bu 9 üretimdeki en yüksek fark % 2,96’dır (1).

5.3.3. Tanımlama - ²⁰¹Tl Piklerinin Görülmesi

Yapılan 9 üretimden alınan örnekler üzerinde yapılan testlerde örneklerin, TF 2017’de (1) belirtilen ²⁰¹Tl’un yayımlama olasılığı en yüksek olan karakteristik fotopiklerini (135 ve 167 KeV) içerdiği görülmüştür (Bkz. Şekil 4.12 - 4.20) (1). Yani TF 2017’ye uygundur.

5.3.4. Radyokimyasal Saflık

Yapılan 9 üretimden alınan örneklerin Radyokimyasal Saflık Sonuçlarının (Bkz. Tablo 4.5, Şekil 4.21) TF 2017(1) Spesifikasyonu olan % 95’ den fazla olduğu görülmüştür. En düşük değer %99,83’ tür (1). Yani üretilen ürünlerdeki Radyokimyasal Saflık değerleri TF 2017 spesifikasyonlarına uygundur.

5.3.5. Radyonüklidik Saflık

Radyonüklidik Saflık spesifikasyonu için USP 38’de (3) diğer iki farmakopeden (TF 2017(1) ve Ph. Eur. 10(2)) farklı değerler mevcuttur (Bkz. Tablo 2.5)(1-3). Işınlama metodu ile ilgili olarak değişen radyonüklidik safsızlıkların tümü için USP 38’de (3) spesifikasyonlar bulunurken TF 2017 (1) ve Ph. Eur. 10 (2)’nde yalnızca en efektif üretim metodu olan dolaylı üretim metodunun temel safsızlığı olan ²⁰²Tl’ a özel bir spesifikasyon bulunmakta diğer safsızlıkların toplamının % 1 i geçmemesi istenmektedir.

Ph. Eur. 10(2) ve TF 2017’de (1) ²⁰¹Tl aktivitesinin toplam aktiviteye oranı en az %97 olması istenirken USP 38’de (3) istenen en düşük değer % 95’tir. Test sonuçları değerlendirilirken daha yüksek saflık istenen TF 2017’deki değere dikkate alınmış olup bütün üretimlerdeki Radyonüklidik Saflık oranları (Bkz. Tablo 4.6 ve

Şekil 4.31) %97 değerinden yüksektir. En düşük saflık oranı 99,52'dir (1). Yani ^{201}Tl saflık değeri farmakope spesifikasyonlarını karşılamaktadır (1-3).

^{200}Tl konsantrasyonu için Ph. Eur. 10(2) ve TF 2017'de(1) herhangi bir sınır değeri belirtilmemişken USP 38'de(3) bu radyonüklid için üründeki toplam aktivitenin maksimum % 2'si şeklinde bir değeri konmuştur. Tablo 4.7 incelendiğinde görüleceği gibi yapılan üretimlerin tümünde ^{200}Tl radyonüklid konsantrasyonu % 2'den küçüktür. En yüksek değeri % 0,12'dir (3). Yani ^{200}Tl konsantrasyonu farmakope sınırları içerisinde kalmıştır (1-3).

USP 38'de (3) ^{203}Pb radyonüklidinin aktivitesinin, toplam aktivitenin maksimum %0,3'ü olması istenmiştir, ^{203}Pb radyonüklidi için Ph. Eur. 10 (2) ve TF 2017'de (1) herhangi bir değeri belirtilmemiştir. TAEK-PHT' de yapılan ^{201}Tl üretimlerinde kullanılan proton demeti enerjisi 28 MeV'dir, IAEA'nın tesir-kesiti raporları incelendiğinde, 28 MeV enerjili proton demeti ile ışınlama ve gerekli bozunma süresi beklendikten sonra ^{203}Pb 'nin oluşmaması gerekmektedir. Yapılan 9 üretimin Gama Spektrometre raporları incelendiğinde (Bkz. Şekil 4.22-4.30) ^{203}Pb safsızlığı görülmemiştir (1-3, 35) Yani, ^{203}Pb safsızlığının farmakope sonuçlarına uygunluk gösterdiği saptanmıştır. (1-3)

^{202}Tl safsızlığı için TF 2017(1) spesifikasyonlarında toplam aktivitenin maksimum %2'si olma sınırı konmuştur, USP 38'de(3) bu değeri %2,7 olarak belirtilmiştir (Bkz. Tablo 2.5) (1-3). Tablo 4.8 incelendiğinde görüleceği gibi yapılan üretimlerin tümünde ^{202}Tl radyonüklid konsantrasyonu % 2'den küçüktür. Üretimlerde en yüksek değeri % 0,23'tür (1-3). Yani, ^{202}Tl safsızlığının farmakope spesifikasyonlarına uygun olduğu gözlenmiştir (1-3). Sonuç olarak üretilen $^{201}\text{TlCl}$ Çözeltisindeki tüm safsızlıkların farmakopelerdeki bütün spesifikasyonlara uygun olduğu saptanmıştır(1-3).

5.3.6. Ozmolarite/İzotonisite

Elde edilen ürünlerin kan hücrelerini deforme etmemesi için osmotik basıncının kan hücreleri ile uyumlu olması gerekir. Yapılan 9 üretimden alınan örneklerin osmotik basınç sonuçları (Bkz. Tablo 4.9 ve Şekil 4.32) TF 2017(1) spesifikasyonu olan 250-350 mOsmol·kg⁻¹ aralığındadır. En yüksek değer 314 mOsmol·kg⁻¹, en düşük değer 290 mOsmol·kg⁻¹ 'dir (1-3). Yani ozmolarite sonuçları farmakope spesifikasyonlarına uygundur (1-3).

5.3.7. pH

²⁰¹TlCl Radyofarmasötığının pH değeri için Ph. Eur. 10(2) ve TF 2017'de(1) belirtilen spesifikasyon 4,0-7,0 aralığıdır. USP 38'de(2) bu sınır 4,5-7,5 olarak verilmiştir. Yapılan üretimlerden alınan örneklerin pH'sı 5,77±0,36 olarak ölçülmüştür (Bkz. Tablo 4.10). pH sonuçları TF 2017(1), Ph. Eur. 10(2) ve USP 38(3) spesifikasyonlarına uygundur (1-3).

5.3.8. Sterilite Testi

Yapılan üretimlerden alınan örnekler üzerinde yapılan sterilite test sonuçlarında üretilen radyofarmasötiklerde üreme olmadığı görülmüştür. (Bkz. Şekil 4.33) Örneklerin hepsi steril ve TF 2017 (1) spesifikasyonlarına uygundur (1-3).

5.3.9. Bakteriyel Endotoksin/Pirojenite Testi

Yapılan üretimlerden alınan örnekler üzerinde yapılan BET sonuçları (Bkz. Şekil 4.34-4.42, Tablo 4.11) TF 2017(1) spesifikasyonu olan 175 V⁻¹ IU·mL⁻¹ değerinden küçüktür. Örneklerin hepsi bakteriyel endotoksinden apirojendir (1-3).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

TAEK- PHT'de bulunan 30 MeV enerjili Proton Hızlandırıcısı ile üretimine karar verilen ¹²³Iyot, ¹⁸Flor, ¹¹¹İndiyum ve ⁶⁷Galyum radyoizotoplarında olduğu gibi, ²⁰¹Tl radyoizotopu ve bu izotoptan üretilip hastanelerde kullanılması planlanan ²⁰¹TlCl Radyofarmasötigi ülkemiz açısından stratejik öneme sahiptir. Ar-Ge çalışmaları ve halihazırda nükleer tıpta varolan kullanım alanları açısından ulusal ve uluslararası standartlara uygun özellikte ²⁰¹TlCl üreterek bu ürünün yurtdışından ithal edilmesi yerine ulusal kaynaklarla ülkemiz içerisinde üretilerek kullanıma sunulması çok önemli bir gelişmedir. Sağlık ekonomisine önemli bir tasarruf ve katkı sağlayacağı açıktır. Yapılan bu çalışmanın ²⁰¹TlCl radyofarmasötiginin sentezi, hazırlanması ve kalite kontrol testleri konusunda önemli bir kılavuz doküman olacağı sonucuna varılmıştır.

Görüleceği üzere yapılan üretimler ve kalite kontrol testleri sayesinde zenginleştirilmiş ²⁰³Tl'un proton demeti ile ışınlanması (**dolaylı metot**) yöntemi kullanılarak üretilen ve rengi: berrak, pH'sı : 5,77 ±0,36, Radyokimyasal Saflığı: % 99,97 ± 0,068, Radyonüklidik Saflığı % 99,69 ±0,068 spesifikasyonlarını taşıyan steril ve apirojen ²⁰¹TlCl Radyofarmasötigi başarıyla üretilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Turk Farmakopesi. 1st ed. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı TİTCK; 2017.1385,1386
2. European Pharmacopoeia. (2020). 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, pp.1262-1263
3. USP 38 - NF 24. (2006). Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, p.2019
4. Silberberg M, Amateis P. Chemistry. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.558,562,,924,930,984
5. ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.1,2p.
6. Thallium-201 [Internet]. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. U.S. National Library of Medicine; [cited 2020Apr7]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thallium-201>
7. 201 T. Thallous Chloride Tl 201 [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 7 April 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500697/>
8. Thallous Chloride TL-201 [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 1 March 2020]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chloro_201Tl_thallium-201
9. Kumar A, Kumar P, Sampath S, Suhag V. To study the efficacy of Thallium-201 as tumor seeking agent and to study its role in therapeutic response. Medical Journal Armed Forces India. 2017;73(3):242-249.
10. Tomura N, Izumi J, Anbai A, Takahashi S, Sakuma I, Omachi K et al. Thallium-201 SPECT in the Evaluation of Early Effects on Brain Tumors Treated with Stereotactic Irradiation. Clin Nucl Med. 2005;30(2):83-86.
11. Yamamoto Y, Miyahara Y, Haramoto m, Komatsu A. Examination of Retention Index in Brain Tumor ²⁰¹Tl Scintigraphy Using iNRT. Jpn J Radiol. 2005;61(10):1447-1454.
12. Takeda T, Nakano T, Asano K, Shimamura N, Ohkuma H. Usefulness of Thallium-201 SPECT in the Evaluation of Tumor Natures in Intracranial Meningiomas. Neuroradiology. 2011;53(11):867-873.
13. Dadparvar S, Krishna L, Brady L, Slizofski W, Brown S, Chevres A et al. The Role of Iodine-131 and Thallium-201 imaging and Serum Thyroglobulin in the Management of Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer. 1993;71(11):3767-3773.
14. TAEK-PHT tanıtım kitapçığı. 10th ed. Ankara: T.C Enerji Bakanlığı TAEK; 2020, p.27
15. R. Adam-Rebeles. (2011). Optimization of Accelerator Based Radionuclide Production. Brussels: Vubpress. 85-100
16. Bonardi, M., Birattari, C., & Salomone, A. (1983). 201-Tl Production for Medical Use by (p,xn)Nuclear Reactions on Tl and Hg Natural and Enriched Targets. *Nuclear Data for Science and Technology*, 916-918. doi:10.1007/978-94-009-7099-1_209
17. Fernandes, L., da Silva, C. P. G., 1992. A Study of Irradiation Conditions of Mercury Target with Protons to Obtain Thallium-201. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 31 (12), 967– 971.

18. Birattari, C., Bonardi, M., Salomone, A., 1982. Tl-201 Production Studies by Tl-203 (p,3n) pb-201 and Hg-202 (p,2n) Nuclear Reactions. *J Labelled Comp Radiopharm.* 19 (11-1), 1330–1332.
19. Stankov N. Application of Mercury Isotopes and Their Production. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1996;205(2):175-179.
20. Tárkányi F, Ditrói F, Hermanne A, Takács S, Adam-Rebeles R, Walravens N et al. Investigation of Activation Cross-Sections of Proton Induced Nuclear Reactions on NatTl up to 42MeV: Review, New Data and Evaluation. *Appl. Radiat. Isot.* 2013;74:109-122.
21. Kozlova M, Malinin A, Sevastyanova A, Kurenkov N, Venikov N, Shabrov V et al. New Method Of 201Tl Production from 203Tl-Targets. *Int J Radiat Appl Instrum Part A Appl. Radiat. Isot.* 1987;38(12):1090-1091
22. Stojanovic, A.; Keppler, B. K. Ionic liquids as extracting agents for heavy metals. *Separ. Sci. Technol.* 2012, 47, 189–203.
23. Tereshatov E, Boltoeva M, Folden C. Resin Ion Exchange and Liquid-Liquid Extraction of Indium and Thallium from Chloride Media. *Solvent Extraction and Ion Exchange.* 2015;33(6):607-624.
24. Hara N. The Dissolving Mechanisms Of Cadmium And Lead In Nitric Acid. *Industrial Health.* 1967;5(1):60-64.
25. Atwood D. *Radionuclides in the Environment.* Chicester: Wiley; 2013.143p.
26. Chhatwal G, Mehra H. *Advanced inorganic chemistry.* Meerut, India: Goel Pub.; 1974.1160 p.
27. Pb (Element) - PubChem [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 12 May 2020]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Lead>
28. Horrocks D, Voigt A. The formation of thallium chloride complexes and their extraction into ether. Oak Ridge, Tenn.: United States Atomic Energy Commission, Technical Information Service Extension; 1955.pp.1-52
29. The International Pharmacopoeia Eighth Edition - Pharmacopoeia Internationalis Editio Octava: Monographs: Radiopharmaceuticals: Specific Monographs: Thallous (201Tl) Chloride Injection (Thallosi (201Tl) chloridi injectio) [Internet]. Apps.who.int. 2020 [cited 25 April 2020]. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/d/Jb/6.3.2.26.html>
30. Gürgün V, Halkman A. *Mikrobiyolojide Sayım Yöntemleri.* Ankara: Gıda Teknolojisi Derneği; 1990. 1 p.
31. IAEA. *Cyclotron Produced Radionuclides.* Vienna: IAEA; 2016.191 p.
32. Bonardi M, Groppi F, Birattari C. A Rapid Improved Method for Gamma-Spectrometric Determination of ²⁰²Tl Impurities in [²⁰¹Tl]-Labelled Radiopharmaceuticals. *Appl. Radiat. Isot.* 2002;57(5):647–55
33. Nudat 2 [Internet]. Nndc.bnl.gov. 2020 [cited 9 April 2020]. Available from: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/chartNuc.jsp>
34. Atkins P, De Paula J, Keeler J. *Atkins' Physical Chemistry.* 7th ed. New York: Oxford; 2002.872-874 p.
35. Kocher D. *Radioactive Decay Data Tables by D. Kocher.* Medical Physics. 1983;10(6):921-921.

36. Charged Particle Cross-Section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions: Final Report of a Co-Ordinated Research Project. Vienna: IAEA; 2001.221p.

37. Thallous (^{201}Tl) Chloride Injection: Final text for ... [Internet]. [cited 2020Apr12]. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/Thal201Tlchloridemono.pdf> .