



ارزیابی نقش رادیونوکلید ^{177}Lu به دوصورت با حامل اضافه شده (CA) و بدون حامل اضافه شده (NCA) در نشاندارسازی گروه‌های پپتیدی

سارا وثوقی^۱، نفیسه سالک*^۲، محمد قنادی مراغه^۲

۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۱۳۳۹، تهران - ایران
۲. پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۹/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱/۳۱

چکیده

پپتیدهای نشاندار با ^{177}Lu گروه وسیعی از رادیوداروهای نویددهنده را تشکیل می‌دهند. رادیونوکلید ^{177}Lu به شکل NCA به دلیل اکتیویته ویژه بالایی که دارند در رادیوتراپی هدفمند به منظور جلوگیری از اشباع شدن گیرنده‌های هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مطالعه، نقش برجسته رادیونوکلیدهای NCA به ویژه در مورد ^{177}Lu با مقایسه آن به شکل CA جهت نشاندارسازی پپتید DOTATATE مورد بررسی قرار گرفت. رادیونوکلید ^{177}Lu به شکل NCA از پرتو دهی ^{176}Yb با غنای ۹۶/۴٪ و روش جداسازی کروماتوگرافی استخراجی و شکل CA آن از پرتو دهی ^{176}Lu با غنای ۹۵٪ به دست می‌آید. رادیونشاندارسازی DOTATATE برای هر دو حالت در شرایط و زمان یکسان انجام می‌پذیرد. بازده نشاندارسازی بر اساس پارامترهایی مانند نسبت لیگاند: فلز و پایداری کمپلکس بعد از تولید بررسی می‌گردد. نتایج، برتری رادیونوکلید ^{177}Lu به شکل NCA را نسبت به شکل CA نشان می‌دهند. نه تنها مقدار کمتری از پپتید در حالت NCA نیاز است، هم‌چنین پایداری طولانی مدت آن، ضعف حالت CA را برای نیازهای رادیوایمونوتراپی که به اکتیویته ویژه بالا نیاز دارند نشان می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: لوتسیوم- ^{177}Lu ، بدون حامل اضافه شده، با حامل اضافه شده، DOTATATE

Evaluation of carrier added (CA) and no carrier added (NCA) ^{177}Lu radionuclide roles in radiolabeling of peptide groups

S. Vosoughi¹, N. Salek*², M. Ghannadi Maragheh²

1. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 1339-14155, Tehran - Iran
2. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

Research Article

Received 21.12.2019, Accepted 19.4.2020

Abstract

The peptides radiolabeled with ^{177}Lu are including a wide range of promising radiopharmaceuticals. The NCA form of ^{177}Lu provides a high specific activity that is required in targeted receptor therapy in order to avoid saturation of the targeted receptors. In this study, the outstanding quality of NCA radionuclides especially in the case of ^{177}Lu was evaluated by comparing with CA radionuclide for radiolabeling of DOTATATE peptide and. The NCA ^{177}Lu and CA ^{177}Lu were obtained by chromatography separation of irradiated ^{176}Yb (enrichment: 96.4%) and irradiation of ^{176}Lu (enrichment: 95%) respectively. Radiolabeling of DOTATE with CA and NCA ^{177}Lu was carried out in the same conditions and time. Then, radiolabeling yield was calculated as a function of some parameters like the Ligand: metal ratio and stability of compound after production. The results showed the superiority of NCA ^{177}Lu with respect to CA ^{177}Lu . Not only the particle ratio showed the advantages of the NCA radionuclide, but also the long-term comparison over a period of 14 days revealed the inferior character of CA. ^{177}Lu with regard to the high requirements regarding the specific activity set by radio-immunotherapy.

Keywords: ^{177}Lu , No carrier added, Carrier added, DOTATATE

*Email: nsalek@aeoi.org.ir

۱. مقدمه

با نام اکتروتات^۱ و اختصار DOTATATE می‌باشد. در بین رادیونوکلیدهای استفاده شده در درمان هدفمند با پپتیدها^۲ PRRT، ^{177}Lu به سبب ویژگی‌های ممتاز، اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. رادیوداروی ^{177}Lu -DOTATATE نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای در مهار تومورهای بیماران که از انواع مختلفی از تومورهای نورواندوکرین رنج می‌برند، داشته است [۴]. مطالعات زیادی در رابطه با روش نشاندارسازی و اهمیت این رادیودارو انجام گرفته است [۵-۸]. در این مطالعه، نشاندارسازی پپتید DOTATATE با رادیونوکلید ^{177}Lu به صورت NCA و مقایسه‌ی آن با حالت CA بررسی شده است.

۲. روش کار

۱۰۲ مواد و تجهیزات

در این پژوهش ^{176}Yb با غنای ۹۶/۴٪ و ^{176}Lu با غنای ۵۰٪ از شرکت Trace و DOTATATE از شرکت American peptide خریداری شده است. بقیه حلال‌ها و مواد شیمیایی عمومی از شرکت سیگما تهیه شد. از آشکارساز HPGE کواکسیال نوع P با درجه خلوص بالا همراه با تحلیل‌گر چندکاناله نوع کانبرا TM (مدل GC-۱۰۲۰-۷۵۰۰SL) با بازده نسبی ۸۰٪، برای طیف‌سنجی پرتو گاما و برای اسکن کاغذهای کروماتوگرافی و تعیین خلوص رادیوشیمیایی ترکیبات نشاندار، از دستگاه Bioscan AR-۲۰۰۰ استفاده گردید. جهت آنالیز HPLC از دستگاه Shimadzu LC-۱۰AT مجهز به آشکارساز دارای آنالیزور جریان برق از نوع Packard-۱۵۰ TR و از ستون واتمن (Whatman Partisphere C-۱۸ column) استفاده گردید.

۲۰۲ تولید ^{177}Lu

در این تحقیق از ^{177}Lu با نیمه‌عمر ۶٫۷۳ روز بتا با بیشینه انرژی‌های (۷۸/۶٪) ۴۹۸ keV، (۹/۱٪) ۳۸۵ keV و (۱۲/۲٪) ۱۷۶ keV و همچنین دو انرژی گاما (۱۱٪) ۲۰۸ keV و (۶/۴٪) ۱۱۲ keV استفاده گردیده است. پرتو بتای ^{177}Lu دارای نفوذ متوسط در بافت بوده و همچنین عامل مناسبی برای هدف‌گیری تومورهای بسیار کوچک می‌باشد. همچنین از انرژی گامای آن می‌توان برای تصویربرداری و تشخیص استفاده نمود. برای تولید ^{177}Lu به صورت NCA، ابتدا ۱۰ میلی‌گرم

به منظور تولید رادیونوکلیدها در رآکتور از دو روش استفاده می‌شود. در روش مستقیم (γ ، n)، برای تولید رادیونوکلید ایزوتوپ پایدار رادیونوکلید هدف مورد پرتودهی قرار گرفته و رادیونوکلید حاصل به صورت با حامل اضافه (CA) شناخته می‌شود. در روش غیرمستقیم (γ ، n)، جهت به دست‌آوردن رادیونوکلیدی با اکتیویته ویژه‌ی بالا، به طور عمد ایزوتوپ پایدار رادیونوکلید مورد نظر اضافه نمی‌گردد و برای تولید رادیونوکلید هدف، نوکلیدی با عدد اتمی متفاوت مورد پرتودهی قرار می‌گیرد که پس از پرتودهی به دلیل تفاوت در خواص شیمیایی می‌توان آن را جداسازی نمود. به رادیونوکلید حاصل از این روش بدون حامل اضافه شده (NCA) گفته می‌شود، برای مثال ^{177}Lu را می‌توان از روش مستقیم یعنی پرتودهی ایزوتوپ پایدار آن ^{176}Lu تولید نمود. همچنین ^{177}Lu را می‌توان از پرتودهی ^{176}Yb با گیراندازی نوترون و تبدیل به ^{177}Yb و تبدیل به ^{177}Lu طی یک واپاشی بتا تولید نمود. در روش دوم ایزوتوپ پایدار به طور عمدی جهت به دست آوردن اکتیویته ویژه بالاتر اضافه نشده است [۱].

تقریباً تمامی سرطان‌ها، گیرنده‌های خاصی را روی سطح تومور تشکیل می‌دهند که این امر اساس درمان با رادیونوکلیدهای گیرنده پپتیدی است [۲، ۳]. مزیت اصلی پپتیدها از نظر حمل رادیونوکلیدها، سینتیک دارویی سریع آن‌ها می‌باشد که شامل انتشار سریع و تمرکز در هدف به همراه دفع سریع پپتیدهای غیرپیوند شده می‌باشد. پپتیدها از طریق به کارگیری روش‌های سنتزی بهینه‌ای که تمایل زیستی آن‌ها را دچار اختلال نکند، قابل اصلاح هستند. برتری کاربردی در تهیه پپتیدهای اساسی در رادیوداروها سهولت امکان سنتز، با به کارگیری مدل‌های آماده خودکار موجود در بازار می‌باشد. برجسته‌ترین دسته از پپتیدهای نشاندار شناخته شده در شیمی رادیوداروها گروه مربوط به هدف‌گیری گیرنده‌های سوماتواستاتینی است. هدف‌گیری با مشابه‌های سوماتواستاتینی جهت بهره‌برداری از ویژگی‌های سرطان روده‌ای، لنفوما، و تومورهای نورواندوکرین برای بیان بالای گیرنده‌های سوماتواستاتین در مقایسه با سلول‌های نرمال به کار می‌رود. مشابه‌های پپتیدهای سوماتواستاتین اکتاپپتیدهای حلقه‌ای متصل با دی سولفید هستند. یکی از پرکاربردترین گیرنده‌های سوماتواستاتینی که نقشی اساسی در درمان با پپتیدها دارد، (۳) Tyr-tetraacetic acid- ^{177}Lu -Tetraazacyclododecane- ^{177}Lu (۱، ۴، ۷، ۱۰-)

1. Octreotate

2. Peptide Receptor Radionuclide Therapy

۴.۲ آزمایشات کنترل کیفی محصول تولید شده

۱.۴.۲ بررسی خلوص رادیوشیمیایی

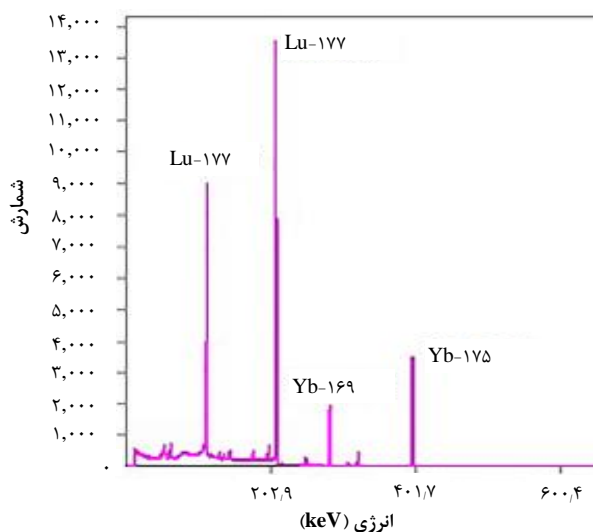
تعیین بازده نشاندارسازی ترکیب به دست آمده و همچنین خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشاندار شده با استفاده از RTLC و HPLC انجام گردید. در تست RTLC، $5 \mu\text{L}$ از ترکیب روی کاغذ کروماتوگرافی شماره ۲ واتمن به عنوان فاز ساکن لکه گذاری شده و از محلول استونیتریل 50% در آب به عنوان فاز متحرک برای تفکیک بین ^{177}Lu از ترکیب نشاندار شده استفاده شده است. جهت انجام تست HPLC، با استفاده از سیستم گرادانی: دقیقه صفر 100% حلال A، دقیقه شش 100% حلال B و با سرعت سویش 2 mL/min و فازهای متحرک حلال A: آب + 1% TFA و حلال B: استونیتریل، میزان خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس نشاندار مورد بررسی قرار گرفت.

۲.۴.۲ پایداری برون تنی در محیط و مقایسه با پایداری در حالت با حامل اضافه شده

پایداری برون تنی ^{177}Lu -DOTATATE تا ۱۴ روز در بازه های زمانی مشخص از طریق کروماتوگرافی لایه نازک بررسی گردید. به منظور بررسی مزیت رادیونوکلیدهای بدون حامل اضافه شده، پایداری کمپلکس تشکیل شده در دو حالت رادیونوکلید با حامل اضافه شده و بدون حامل اضافه شده مقایسه گردید.

۳. نتایج

طیف گامای مربوط به نمونه پرتو دهی شده قبل و بعد از جداسازی به ترتیب در شکل های ۲ و ۳ آورده شده است.



شکل ۲. طیف اشعه گامای نمونه پرتو دهی شده قبل از جداسازی.

^{176}Yb با غنای 96.4% در رآکتور با شار حدود $10^{14} \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$ پرتو دهی گردید و سپس با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی از یکدیگر جدا شدند. خلاصه روش به کار گرفته شده برای جداسازی در شکل ۱ آورده شده است. جزییات و بهینه سازی روش جداسازی کروماتوگرافی استخراجی قبلاً توسط نویسندگان گزارش شده است [۸، ۹]. لازم به ذکر است که تنها تفاوت این مطالعه با مطالعات قبلی شار بالای رآکتور (حدود $10^{14} \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$) بوده است که منجر به تولید اکتیویته های بالای مورد نیاز این پروژه گردید. همچنین جهت دستیابی به ^{177}Lu به صورت CA و به منظور مطالعات مقایسه ای، ^{176}Lu با غنای 50% در همین شار رآکتور پرتو دهی شد.

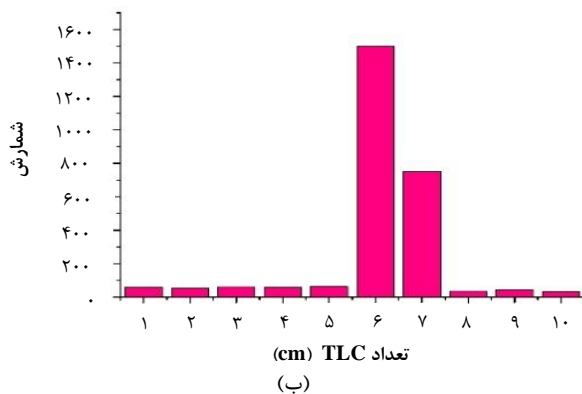
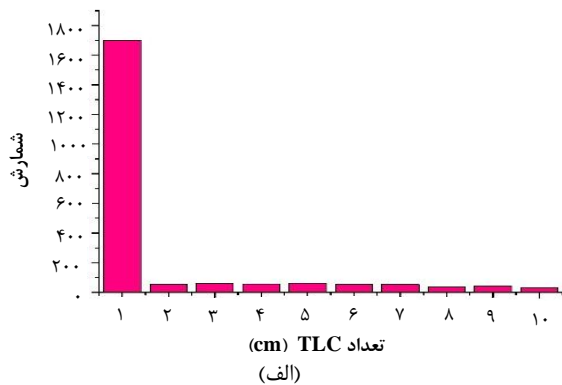
۳.۲ روش نشاندارسازی

به یک ویال واکنش مقدار 20 میکرو لیتر محلول جنتیسیک اسید 0.15 مولار و 40 میکرو لیتر بافر استات 0.4 مولار اضافه گردید. pH مخلوط حاصل به 4 رسانده شد. مقدار 35 الی 40 میکرو گرم از پپتید DOTATATE محلول در 100 میکرو لیتر آب مقطر استریل به ویال واکنش حاوی رادیونوکلید $^{177}\text{LuCl}_3$ اضافه شده، و سپس به مخلوط بالا اضافه می گردد. مخلوط نهایی به مدت 45 دقیقه در دمای 95 درجه ی سانتی گراد قرار گرفت.

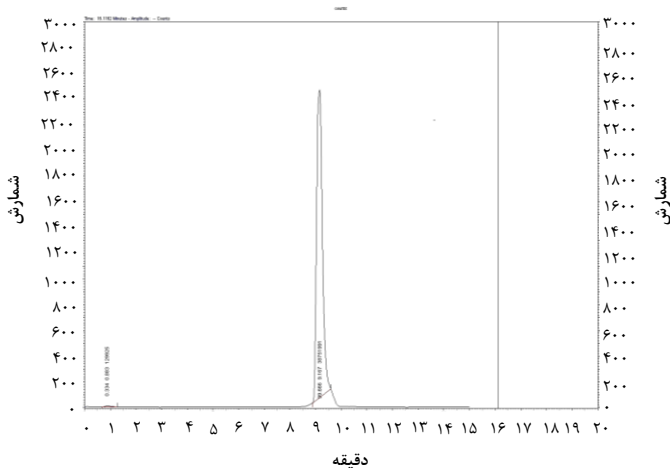


شکل ۱. فرایند جداسازی ایتربیم و لوتسیم با استفاده از روش کروماتوگرافی استخراجی.

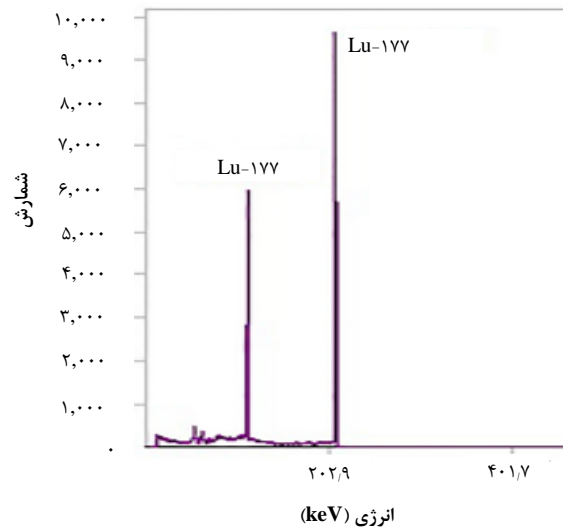
حامل اضافه شده آشکار می‌شود. واکنش با انکوبه مخلوط واکنش در سه دمای مختلف (دمای اتاق، ۶۰ و ۹۵ درجه سانتی‌گراد) برای بازه‌های زمانی مختلف (۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) برای بهینه‌کردن زمان و دمای واکنش، انجام شده است (شکل ۶). همان‌طور که مشاهده می‌گردد، بالاترین بهره نشاندارسازی زمانی که واکنش در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۴۵ دقیقه انکوبه می‌شود، به دست می‌آید. بهینه‌سازی pH واکنش در مقالات مختلف بررسی شده است [۱۰].



شکل ۴. نمودار RTLC (الف) ^{177}Lu آزاد، (ب) ^{177}Lu -DOTATATE (فاز متحرک: استونیتریل ۵۰٪ در آب، فاز ساکن: کاغذ واتمن).



شکل ۵. نمودار HPLC رادیوکمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE

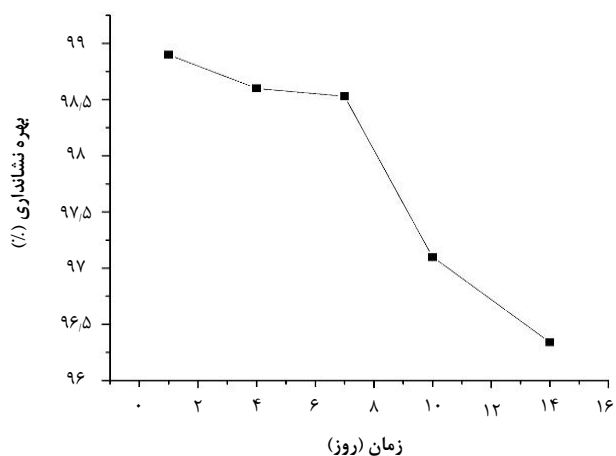


شکل ۳. طیف اشعه گامای نمونه بعد از جداسازی با روش کروماتوگرافی استخراجی.

نقش رادیونوکلید ^{177}Lu به صورت بدون حامل اضافه‌شده برای کاربردهای پزشکی هسته‌ای با نشاندارسازی پپتید DOTATATE بررسی شده است. همان‌طور که در بالا ذکر گردید، بهره نشاندارسازی کمپلکس تشکیل شده با استفاده از RTLC و HPLC تعیین می‌گردد. نتایج نشان می‌دهد که کمپلکس تشکیل شده به سمت بالای کاغذ حرکت می‌کند در حالی که رادیوفلز نشاندار نشده در نقطه لکه‌گذاری باقی می‌ماند (شکل‌های ۴ و ۵) که در تطابق با نتایج مطالعات پیشین می‌باشد [۵]. پارامترهای مختلف مانند غلظت لیگاند، pH مخلوط واکنش، زمان و دمای واکنش برای به دست آوردن بیشینه مقدار بهره نشاندارسازی بهینه گردیده‌اند. از آن‌جا که ^{177}Lu تولید شده به شکل NCA است، کم‌ترین مقدار پپتید برای نشاندارسازی با خلوص رادیوشیمیایی بالا کافی می‌باشد. نتیجه آزمایشات نشاندارسازی که منجر به بهینه‌سازی کم‌ترین مقدار DOTATATE برای به دست آوردن بهره‌ی بالای نشاندارسازی با ^{177}Lu تولید شده به صورت NCA است، در جدول ۱ نشان داده شده است. از نتایج بر می‌آید که بهره نشاندارسازی بالا با نسبت مولی ۱:۵ برای پپتید: فلز به دست آمده است در حالی که بالاترین بهره نشاندارسازی ۹۸٫۵۳٪ برای نسبت ۱:۷ پپتید: فلز به دست آمده است.

همان‌طور که قبلاً گفته شد، به دست آوردن اکتیویته ویژه بالا برای موفقیت در کاربردهای رادیودارویی الزامی است. با مقایسه بهره نشاندارسازی به دست آمده به منظور بررسی حضور و عدم حضور رقیب برای به دست آوردن جایگاه مورد نظر در نشان‌ارسازی، مزیت استفاده از ^{177}Lu به صورت بدون

و پرتودهی ^{176}Lu با غنای ۵۰٪ انجام شده است. به دلیل وجود مقدار زیادی لوتسیم سرد در ^{177}Lu به دست آمده، بازده نشاندارسازی به طرز قابل ملاحظه‌ای پایین می‌آید (جدول ۲). نسبت مولی بالا بین DOTATATE و ^{177}Lu (نسبت فلز: پپتید ۱:۱۵) برای به دست آوردن بهره نشاندارسازی مطلوب مورد نیاز است. بهره نشاندارسازی برحسب تابعی از زمان برای کمپلکس تشکیل شده با ^{177}Lu به صورت CA در شکل ۸ نشان داده شده است. کاهش سریع در خلوص بعد از ۴ روز از آماده‌سازی مشاهده می‌گردد. تقریباً ۴۵٪ از بهره بعد از گذشت یک نیمه‌عمر از بین می‌رود و بعد از گذشت ۱۴ روز یعنی دو نیمه‌عمر از ماده، تنها بهره نشاندارسازی برابر با ۱۰٪ می‌باشد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بعد از گذشت چند روز، استفاده از ^{177}Lu به صورت با حامل اضافه شده به دلیل عمر مفید کوتاه، عملی نیست (شکل ۹).

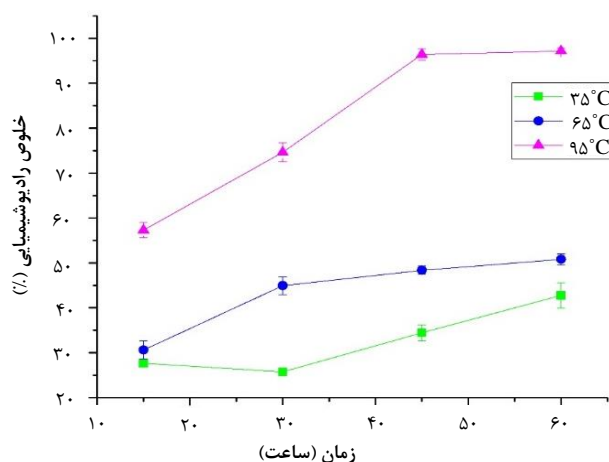


شکل ۷. تشکیل کمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE برحسب زمان بعد از آماده‌سازی. اکتیویته ^{177}Lu NCA برابر با ۱۰۰۰ MBq و نسبت فلز: پپتید برابر ۷:۱ می‌باشد.

جدول ۲. خلوص رادیوشیمیایی ^{177}Lu -DOTATATE CA برحسب

| مقدار پپتید DOTATATE | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| جرم DOTATATE | | |
| ۳۰ | ۲۰ | ۱۰ |
| برحسب μg | | |
| اکتیویته (^{177}Lu CA) | | |
| ۱۰۰۰ | ۱۰۰۰ | ۱۰۰۰ |
| برحسب MBq | | |
| ۱:۱۵ | ۱:۱۰ | ۱:۵ |
| نسبت فلز: پپتید | | |
| ۹۵٫۸۴ | ۸۲٫۷۸ | ۷۲٫۲۴ |
| بهره نشاندارسازی (%) | | |

| جدول ۱. خلوص رادیوشیمیایی ^{177}Lu -DOTATATE NCA برحسب | | |
|---|-------|-------|
| مقدار پپتید DOTATATE | | |
| جرم DOTATATE | | |
| ۱۴ | ۱۰ | ۶ |
| برحسب μg | | |
| اکتیویته (^{177}Lu NCA) | | |
| ۱۰۰۰ | ۱۰۰۰ | ۱۰۰۰ |
| برحسب MBq | | |
| ۱:۷ | ۱:۵ | ۱:۳ |
| نسبت فلز: پپتید | | |
| ۹۸٫۵۳ | ۹۵٫۷۸ | ۹۱٫۲۴ |
| بهره نشاندارسازی (%) | | |



شکل ۶. خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE برحسب تابعی از زمان و دمای واکنش.

در این مطالعه نیز بالاترین بهره نشاندارسازی در pH=۴٫۵-۵ به دست آمده است.

شکل ۷. نتایج پایداری خلوص رادیوشیمیایی برای کمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE برای دوره‌های زمانی ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ روز پس از آماده‌سازی را نشان می‌دهد. خلوص نشاندارسازی بالا برای ۱۴ روز پس از نشاندارسازی به دست آمده است. با حذف حامل ^{176}Lu از ابتدا و حذف ناخالصی رادیونوکلیدی ^{175}Yb از ماده هدف برای اجتناب از واپاشی آن به ^{175}Lu ، رادیونوکلید ^{177}Lu به صورت بدون حامل اضافه شده، کم‌ترین مقدار رقیب را در طول نشاندارسازی خواهد داشت. هم‌چنین ^{177}Lu به ^{177}Hf واپاشی می‌کند که وجود آن مشکلی برای نشاندارسازی ایجاد نمی‌کند زیرا هافنیوم به عنوان رقیب در واکنش تشکیل کمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE شناخته نمی‌شود [۱۰].

جهت مقایسه‌ی دو حالت با حامل اضافه‌شده (CA) و بدون حامل اضافه‌شده (NCA) رادیونوکلید ^{177}Lu ، آزمایشات نشاندارسازی DOTATATE برای حالت با حامل اضافه‌شده

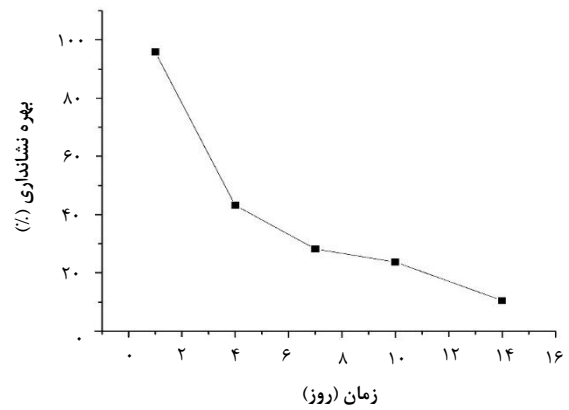
رادیوشیمیایی به ۱۰٪ رسیده است. دلیل این موضوع، کاهش سریع اکتیویته ویژه رادیونوکلیدهای CA می‌باشد. بنابراین رادیونوکلیدهای با حامل اضافه شده به دلیل عمر نگهداری کوتاه، برای پپتید درمانی مناسب نمی‌باشد.

تشکر و قدردانی

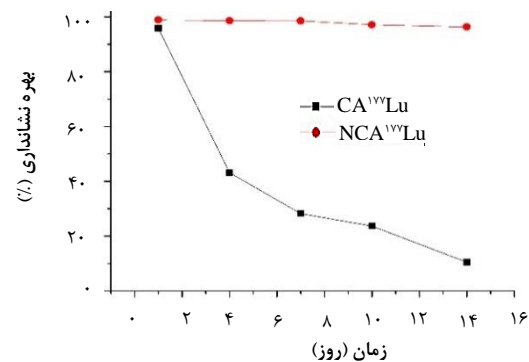
نویسندگان این مقاله اذعان دارند که مطالعه انجام شده مربوط به یک پروژه دانشجویی در سال ۹۵ بوده است و مراتب تشکر و قدردانی خود را از بخش کنترل کیفی شرکت محترم پارس ایروتوپ که از هیچ کمکی در انجام این تحقیق دریغ ننموده‌اند؛ اعلام می‌دارند.

مراجع

1. W.A. Volkert, et al., *Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations*, Journal of nuclear medicine: official publication, *Society of Nuclear Medicine*, **32**, 174 (1991).
2. M. Fani, H.R. Maecke, S.M. Okarvi, *Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer*. *Theranostics*, **2**, 481 (2012).
3. J.C. Reubi, *Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy*, *Endocr. Rev.*, **24**, 389 (2003).
4. M.R.A. Pillai, *Metallic Radionuclides and Therapeutic Radiopharmaceuticals*, (2010).
5. T. Das, et al., *On the preparation of a therapeutic dose of ^{177}Lu -labeled DOTA-TATE using indigenously produced ^{177}Lu in medium flux reactor*, *Appl. Radiat. Isot.*, **65**, 301 (2007).
6. J. Gains, et al., *^{177}Lu -DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma*, *J. Nucl.*, **52**, 1041 (2011).
7. L. Bodei, et al., *Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE: the IEO phase I-II study*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **38**, 2125 (2011).
8. N. Salek, et al., *Comparative studies of extraction chromatography and electro-amalgamation separation to produce no-carrier added ^{177}Lu by Tehran research reactor*, *Iran. J. Nucl. Med.*, **25**, 23 (2017).
9. N. Salek, et al., *Production of ^{177}Lu in No Carrier Added (NCA) form by Irradiation of Natural and Enriched Target in Tehran Research Reactor for Nuclear Medicine Approach*, *Journal of Nuclear Science and Technology*, **77**, 1 (2016).
10. W.A.P. Breeman, et al., *Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In and ^{177}Lu at high specific activities*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, **30**, 917 (2003).



شکل ۸. تشکیل کمپلکس ^{177}Lu -DOTATATE CA برحسب زمان بعد از آماده‌سازی. اکتیویته ^{177}Lu برابر با ۱۰۰۰ MBq و نسبت فلز: پپتید برابر ۱۵:۱ می‌باشد.



شکل ۹. مقایسه تشکیل ^{177}Lu -DOTATATE NCA و ^{177}Lu -DOTATATE CA برحسب تابعی از زمان. اکتیویته ^{177}Lu برابر با ۱۰۰۰ MBq و نسبت فلز: پپتید بدون حامل اضافه شده برابر ۷:۱ و برای حالت با حامل اضافه شده ۱:۱۵ می‌باشد.

۴. نتیجه‌گیری

در مطالعه نشاندارسازی پپتید DOTATATE با رادیونوکلید ^{177}Lu به شکل NCA، خلوص رادیوشیمیایی بالای ۹۸٪ برای نسبت ۱:۷ پپتید به فلز در $\text{pH} = 4.5$ برای ۴۵ دقیقه انکوبه‌سازی در دمای 95°C به دست آمده است. نتایج نشان داده است که کمپلکس تا ۱۴ روز پس از آماده‌سازی، خلوص بالای ۹۵٪ را حفظ کرده است که دلیل این پایداری بالا، NCA بودن رادیونوکلید ^{177}Lu است که باعث می‌شود تغییر محسوسی در اکتیویته ویژه اتفاق نیفتد. نشاندارسازی DOTATATE برای ^{177}Lu به شکل CA نیز جهت مقایسه انجام گرفته است و خلوص بالای ۹۵٪ در صورت استفاده از نسبت ۱:۱۵ پپتید به فلز به دست آمده است. هر چند کاهش سریع خلوص رادیوشیمیایی بعد از ۴ روز از آماده‌سازی مشاهده گردیده است و بعد از گذشت ۱۴ روز خلوص