

## 177LU-DOTA-TATE RADİOAKTİV DƏRMAN PREPARATININ SİNTEZİ VƏ KEYFİYYƏTİNİN TƏYİNİ ÜSULLARI

Şükürov R.T.\*

*Azərbaycan Tibb Universiteti, əczaçılıq kimyası kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

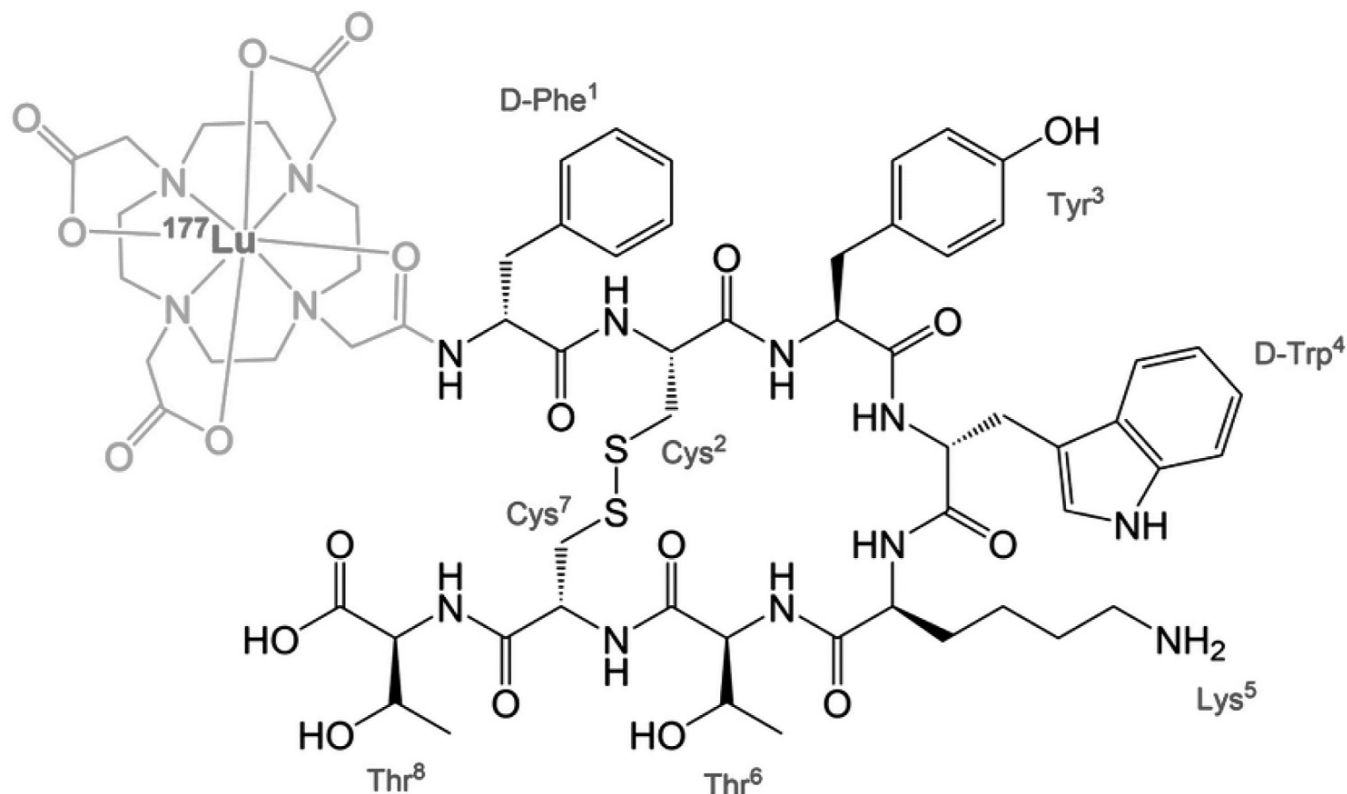
Məqalədə regionda ilk dəfə olaraq ölkəmizdə Milli Onkologiya Mərkəzinin Nüvə Təbabəti və Radionuklid Terapiya şöbəsində neyroendokrin şişlərin hədəfə yönəlik radionuklid müalicəsində tətbiq olunan <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE radioaktiv dərman preparatına dair optimal şərtlər seçilməklə preparatın sintezi və keyfiyyətinin təyini üsullarının işlənməsinə dair tədqiqatların nəticələri verilir. Təklif edilən şərtlər əsasında preparatın sintezi mövcud istehsal müəssisəsində müvəffəqiyyətlə tətbiq edilmişdir. Sintez prosesi yüksək çıxım faizi ilə müşayiət olunmuşdur. Eyni zamanda, tədqiq olunan preparatın keyfiyyətinin təyini üçün tətbiq olunan müasir analiz üsullarının müsbət nəticələrinə əsaslanaraq, preparatın etibarlı, güvənilir və təhlükəsiz şəkildə klinik təcrübədə neyroendokrin şişlərin müalicəsində istifadə olunabiləcəyi qənaətinə gəlinmişdir.

Açar sözlər: Radioaktiv dərman preparatları, <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, NTX, YEMX.

**H**ədəf şiş toxumasında ekspresiya olunan reseptorlarla antigenlərin qarşılıqlı təsir mexanizmləri əsas götürülərək, nüvə təbabətində onkoloji xəstəliklərin həm diaqnostikası və eyni zamanda radionuklid terapiyasının aparılması üçün bir sıra radioaktiv dərman preparatları (RDP) işlənilib hazırlanmışdır. Bu kimi RDP içərisində, gastroentero-pankreatik neyroendokrin şişlərin, limfomaların, kiçik ocaqlı ağciyər xərçəngi və sair somatostatın reseptorlarının (**SSTR**) yüksək dərəcədə

ekspresiyası ilə müşahidə olunan və onkoloji xəstəliklərin müalicəsində tətbiq edilən <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE xüsusi əhəmiyyətə malikdir [1].

<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE RDP kimyəvi tərkibinə görə əsasən üç hissədən ibarətdir – somatostatın hormonunun analoqu olan və 8 amin turşusundan ibarət (D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr) oktreotit (*octreotate*) peptidi, xelat əmələgətirici molekul (DOTA) və beta şüalandıcı xüsusiyyətə malik <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidi [2] (Şək. 1).



Şək. 1. <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE.

<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE preparatının tərkib hissələrindən biri olan <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidi ümumilikdə RDP-nin istehsalı və nüvə təbabəti sahəsində isti-

fadəsi baxımından unikal xüsusiyyətlərə malikdir. Özündən, maksimum ionlaşdırıcı enerji gücü 0,5 MeV olan, orta enerjili β- hissəciklər yayan <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup>

\*e-mail: razim.shukurov@gmail.com

radionuklidinin yarımparçalanma dövrü 6.7 günə, yayılan  $\beta$ -hissəciklərin əhatəsindəki toxumaya maksimum penetrasiya məsafəsi isə 2 mm-ə bərabərdir [3].

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin əsas təsir mexanizmi, neyroendokrin şiş toxumasının hüceyrə membranında lokalizasiya olunan 2 və 5 tip somatostatın reseptorlarına yüksək həssaslıqla birləşə bilmə qabiliyyətidir. Bu müalicə metodu nüvə təbabətində peptid reseptor radionuklid terapiya (**peptide receptor radionuclide therapy – PRRT**) adını almışdır. Hal-hazırda bu terapiya metodu dünyanın inkişaf etmiş ölkələri də daxil olmaqla, bir sıra ölkələrdə müxtəlif etiologiyalı onkoloji xəstəliklərin müalicəsində müvəffəqiyyətlə tətbiq olunmaqdadır [4].

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin tərkibində daşdığı  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  radionuklidinin zəif enerjili də olsa qamma ( $\gamma$ ) şüalandırıcı xüsusiyyətə malik olması, preparatın istifadəsi zamanı xəstələrin SPEKT (**single-photon emission computed tomography** – tək fotonlu emission kompüter tomoqrafiya) diaqnostik müayinəsində həyata keçirilməsinə imkan yaradır [4].

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin neyroendokrin şiş xəstəliklərinin müalicəsində istifadəsi dünyanın bir çox ölkələrində geniş vüsət almışdır. Bu RDP-nin ABŞ-ın Qida və Dərman Administrasiyası (FDA) tərəfindən qəbul olunması dərman preparatının effektivliyi, təhlükəsizliyi və etibarlılığının təsdiqində önəmli göstəricilərdən biri hesab olunur.

Sevindirici haldır ki, 2017-ci ildən başlayaraq ölkəmizdə Milli Onkologiya Mərkəzinin Nüvə Təbabəti və Radionuklid Terapiya şöbəsində də  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin istehsalına başlanılmışdır. RDP sintezi yüksək səviyyədə Etibarlı İstehsalat Təcrübəsinin (GMP) tələblərinə uyğun şəkildə həyata keçirilmişdir. Sözügedən RDP klinik təcrübədə müvəffəqiyyətlə tətbiq olunmuş və çox müsbət nəticələr əldə edilmişdir.

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin sintezi və keyfiyyətinin təyininə dair müəyyən analitik üsulların olmasına baxmayaraq, bu RDP-nin istehsalının fərqli sintez modullarından istifadə etməklə daha effektiv şəkildə həyata keçirilməsi və eyni zamanda keyfiyyətinin təyini üsullarının daha da təkmilləşdirilərək digər üsullarla müqayisəli təhlilinin aparılması, əczaçılıq kimyası elminin qarşısında

duran aktual məsələlərdən biridir [5, 6].

**İşin məqsədi** Milli Onkologiya Mərkəzinin Nüvə Təbabəti və Radionuklid Terapiya şöbəsində istehsal olunan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin mövcud sistemə uyğun olaraq optimal sintez üsulunun müəyyənəşdirilməsi və eyni zamanda keyfiyyətinin təyininə dair aparılacaq üsulların effektivliyinin dəyərləndirilməsidir.

#### **Material və metodlar**

- *Trasis miniAIO sintez moduluna uyğun tək istifadəlik  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE sintez kaseti (Trasis/Belçika, seriya nömrəsi: 9844)*
- *Trasis miniAIO sintez moduluna uyğun tək istifadəlik  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE sintezi üçün reagentlər dəsti (Trasis/Belçika, seriya nömrəsi: 12813)*
- *Nazik təbəqəli xromatoqrafiya lövhəsi (iTLC-SG)*
- *Asetonitril (HPLC grade Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: I1045930936)*
- *Triflüorasetat turşusu (TFA) (Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: S7066460618)*
- *Ammonium asetat – (Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: I.01116.1000)*
- *Metanol – (Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: I815807 604)*
- *Sitrat turşusu  $\geq 99,5\%$  – (Sigma-Aldrich, seriya nömrəsi: 251275)*
- *Su (HPLC grade Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: Z0609733946)*
- *Millex-GV 0.22  $\mu\text{m}$  steril filtr (Merck Millipore/İrlandiya, seriya nömrəsi: FR-P-21-0857)*

#### **Avadanlıqlar**

- *Sintez modulu (Trasis miniAIO/Belçika)*
- *Doza bölüşdürücü sistem (dose dispensing system) (Timotheo Comecer/İtaliya)*
- *Doza kalibrator (İSOMED2010/Almaniya)*
- *YEMX (Agilent 1260/ABŞ)*

YEMX (HPLC) üsulu UV (ultrabənövşəyi) və RAD (**radiation assessment detector** – radiasiya dəyərləndirici detektor) detektorları quraşdırılmış xromatoqrafiya cihazında aparılmışdır. Analitik üsul aparılmasında hərəkətsiz faza olaraq **Eclipse XDB-C18 (Agilent)** növ xromatoqrafiya borusu (diametr 4.6 mm, uzunluq 150 mm), hərəkətli (mobil) faza olaraq isə asetonitril (30%), su (70%) və TFA (0.1%) qarışıq məhlulu istifadə edilmişdir. Sütunun temperaturu  $25^{\circ}\text{C}$ , mobil fazanın axış sürəti 1

ml/dəqiqə, nümunə həcmi 20 µl, analizə aparılma müddəti isə 20 dəqiqədir.

- *Nazik təbəqəli xromatoqrafiya (TLC) (miniGita/Almaniya)*
- *Qamma spektrometr (Mucha/Almaniya)*
- *Ultrasəs su hamamı (Bandelin Sanorex RK 100H/Almaniya)*
- *100-1000 µl və 10-100 µl pipetlər (Eppendorf/Almaniya)*

*Sintez və keyfiyyətin təyini üçün reagent məhlullar*

*Sintez üçün DOTA-TATE prekursor məhlulünün hazırlanması.*

- İlk qablaması 1 qr olan liofilizat şəkilli DOTA-TATE prekursor maddəsi 1 ml xüsusi saflığa malik suda həll edilir. Hər bir sintez prosesinə 50 µl prekursor sərf edilir.

*Hərəkətli YEMX mobil fazanın hazırlanması.*

YEMX mobil faza olaraq asetonitril (30%), su (70%) və TFA (0.1%) qarışıq məhlulu istifadə edilmişdir. 300 ml HPLC saflıqlı asetonitril məhlulu 1 l-lik ölçülü kolbaya keçirilir və həcm su ilə ölçüyə çatdırılır. Hazırlanmış məhlul üzərinə 1 ml TFA məhlulu əlavə edilir. Məhlulun hazırlanma proseduru laminar şkafta həyata keçirilir. Hazırlanmış məhlul ultrasəs su hamamında 5 dəqiqə ərzində deqazasiya olunur.

*Hərəkətli NTX mobil fazanın hazırlanması.*

NTX üsulunun aparılmasında iki fərqli mobil faza istifadə edilmişdir.

1. *0.1 M Ammonium asetat – metanol (50:50) bufer məhlulu:* Məhlulun hazırlanması üçün analitik tərzidə 770 mg ammonium asetat çəkilərək 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirilir və həcm su ilə ölçüyə çatdırılır. Hazırlanmış məhluldan 50 ml götürülərək 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirilir və üzərinə metanol əlavə edilməklə ölçüyə çatdırılır.

2. *0.1 M Sitrat bufer məhlulu (pH 5):* Hərəkətli mobil fazanın hazırlanması üçün 34 mg natrium sitrat dihidrat analitik tərzidə çəkilərək 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirilir və üzərinə 8 mg sitrat turşusu əlavə edilir. Həcm su ilə ölçüyə çatdırılır.

**Nəticələr və müzakirə. *177Lu-DOTA-TATE RDP-nin sintezi.*** RDP-nin sintezi tam avtomatlaşdırılmış şəkildə Trasis miniAIO sintez modulundan istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir. Bu məqsədlə tək istifadəlik müvafiq sintez kaseti və reagent dəstindən istifadə edilmişdir. Sintez zamanı reak-

siya mühiti olaraq 0.5 M askorbat bufer məhlulu istifadə edilir. Sintez prosesinin sonunda istehsal edilmiş RDP Millex-GV 0.22 µm steril filtrdən keçirilərək mikrobioloji təmizliyi təmin edilir [7].

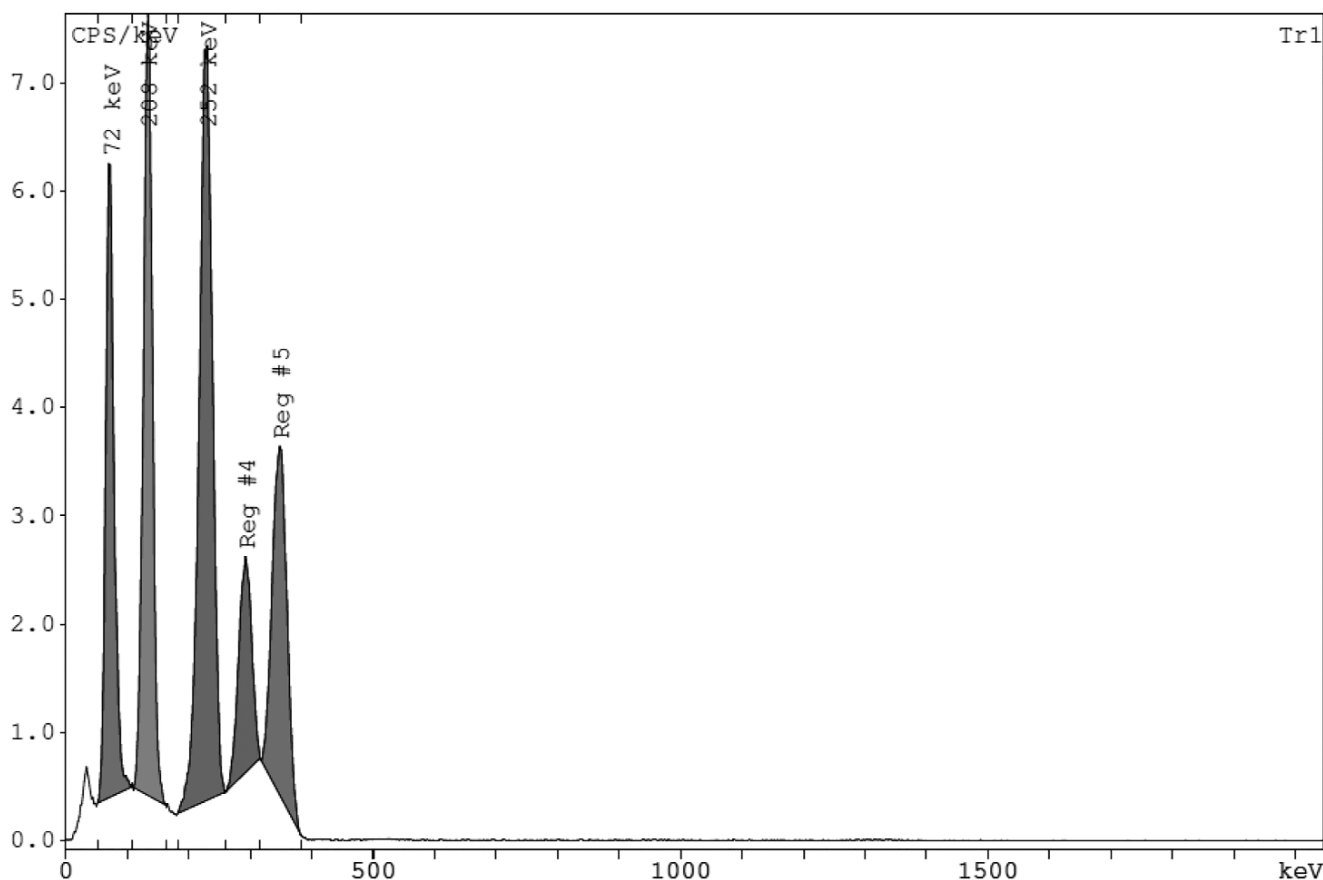
***177Lu-DOTA-TATE RDP-nin keyfiyyətinin təyini üsulları.*** Bəhs olunan RDP-nin keyfiyyətinin təyini üçün fiziki, fiziki-kimyəvi, radiokimyəvi, radionuklid saflıq, endotoxin və mikrobioloji analizlər həyata keçirilir. Sintez edilmiş <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE preparatının keyfiyyətinin təyini ilkin olaraq məhlulun vizual tədqiq edilməsi ilə başlanır. Prosedur radiasiya təhlükəsizliyi baxımından qurğuşun şüşə arakəsmə lövhəsi ilə təchiz edilmiş, xüsusi şkaftında aparılır. Məhlul şəffaf, rəngsiz olmalı və gözə müşahidə olunan hissəciklər saxlamamalıdır.

RDP-nin pH göstəricisinin təyində əsasən lakmus kağızından istifadə edilir. yolverilən göstərici həddi 4-8 aralığında dəyişkənlik göstərə bilər.

<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE RDP-nin tərkibində olan <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidinin saflığının təyində qamma spektrometr cihazından istifadə edilir. məhlulun tərkibində digər radionuklid qatışıqlarının miqdarı <0,1% olmalıdır. Analiz zamanı <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidinin qamma spektrinə xas olan 72, 113 və 208 keV enerjiyə dəyərlərinə sahib zirvə sahələri müşahidə edilir (Şək. 2).

RDP-nin özünəməxsus xarakterik xüsusiyyətlərindən biri onların tərkibində olan radionuklidin radioaktiv parçalanması nəticəsində digər fərqli qız radionuklidlərin yaranmasıdır. <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidinin yarımparçalanması nəticəsində <sup>177</sup>Hf (Halfium) qız radionuklidi meydana gəlir. <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE RDP-nin tərkibində olan <sup>177</sup>Lu<sup>3+</sup> radionuklidinin yarımparçalanma dövrü 6,7 günə bərabərdir. Radionuklid saflığının təyini üçün qamma spektrometrlə aparılan analizlə yanaşı, doza kalibratoru adlandırılan cihazdan da istifadə edilir. Götürülmüş 25 – 30 µKi dozaya malik dərman nümunəsinin ilkin ölçmədən 24 saat sonra yenidən kalibratorda ölçməklə radioaktiv dozası təyin edilir. İlk doza dəyərinin azalma faizi yarımparçalanma dövrünə uyğun şəkildə baş verməlidir [8]. Əks təqdirdə nümunənin tərkibində hər hansı arzuolunmaz radionuklid qatışığının olması ehtimalı yaranır ki, bu da öz növbəsində əlavə araşdırmaların aparılmasını zəruri edir.

RDP-nin keyfiyyətinin təyində ən mühüm göstəricilərdən biri nümunənin kimyəvi və radio-



#### Sample description

Study:	30072021	
Measurement:	LUPSMA300721-012 5DK, started:	30/07/2021 16:17
Method:	177LU-PSMA from: 30/07/2021 16:18	
Meas. duration:	0:05:00 h	
Further detector:	raytest Mucha 2	Serial Nr.: 2030 Mucha Firmware V 2.82
Software Version:	5.9, service pack 14, Build 5153	

**Şək. 2.  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  radionuklidinə məxsus qamma spektr.**

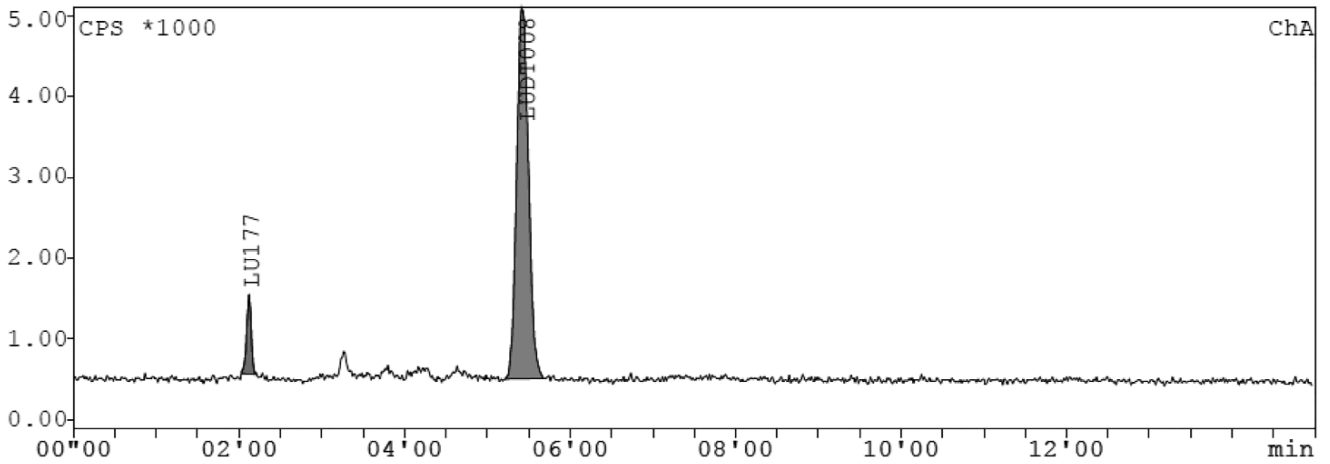
kimyəvi saflığının təyini. Bu məqsədlə YEMX və NTX üsulları tətbiq edilir.

*Radiokimyəvi təmizliyin YEMX üsulu ilə təyini:* RDP-nın analizində istifadə olunan YEMX cihazının özünəməxsus əsas xüsusiyyətlərindən biri avadanlığa ultrabənövşəyi ( $UV-254$  nm) detektorla yanaşı, radioaktiv detektorun (RAD) quraşdırılmasıdır. RAD detektorundan alınmış xromatoqramlara əsasən nümunə məhlulunun tərkibində sərbəst radionuklid və RDP-nın faiz nisbətini təyin etmək mümkündür.

Üsulun gedişatı. Sintez edilmiş  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nın yekun məhlul həcmindən doza bölüdüürücü sistemin köməkliyi ilə  $0,1$  ml götürülərək

üzərinə  $1,9$  ml  $0,9\%$  natrium xlorid fizioloji məhlulə əlavə edilir. Analiz olunacaq nümunənin həcmi  $2$  ml-ə çatdırılır. Proses avtomatlaşdırılmış şəkildə həyata keçirilir.

Hazırlanmış analiz nümunəsindən  $20$   $\mu\text{l}$  götürülərək xromatoqrafiya cihazın kolonuna yeridilərək radiokimyəvi təmizlik analiz aparılmışdır. Aparılan analizlər nəticəsində RAD detektorundan alınmış zirvə sahələri tədqiq edilir. RAD detektorunda (**CPS-Count Per Secunt**) əsasən iki müxtəlif xarakterli zirvə sahəsi meydana gələ bilər. Xromatoqramda  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-na məxsus zirvə sahəsinin saxlanılma müddəti ( $R_t$ )  $\approx 5,2$  dəqiqəyə təsadüf edir (Şək. 3).



**Şək. 3.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-na məxsus YEMX xromatoqramı.**

YEMX analizi zamanı əsas diqqət yetirilməli məqam, sərbəst  $\text{Lu}^{3+}$  radionuklidi və  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-na məxsus zirvə sahələrinin faiz nisbətinin müəyyən edilməsidir. Belə ki, ümumi radioaktivlik dəyərində əsasən sərbəst  $\text{Lu}^{3+}$  radionuklidinə məxsus faiz dərəcəsi 1 %-dən çox olmamalıdır.

*Radiokimyəvi təmizliyin NTX üsulu ilə təyini:* sürətli nazik təbəqədə xromatoqrafiya – NTX (*Instant Thin Layer Chromatography - iTLC*) üsulu RDP-nin radiokimyəvi təmizliyinin təyində ən geniş yayılmış üsullardan biridir.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin NTX üsulu ilə radiokimyəvi təmizliyinin təyini analizləri iki fərqli reagent qatışıqından ibarət hərəkətli mobil faza istifadə edilməklə aparılmışdır. Alınmış nəticələrin mövcud spesifikasiyalar ilə

müqayisəli təhlili aparılmaqla üsulun doğruluğu sübuta yetirilmişdir.

*Üsulun gedişatı.* Hər iki analiz üsulunun icra edilməsi üçün  $5 \mu\text{l}$  həcmdə  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP istifadə edilmişdir. Nümunə xromatoqrafiya lövhəsinin (*iTLC-SG*) başlanğıc xəttinə hopdurulur. Lövhə, içərisində mobil faza olan kameraya yerləşdirilir. Hərəkətli mobil faza xromatoqrafik lövhə üzərində başlanğıc nöqtədən etibarən 7 sm yürüdüldür. Sonra lövhə kameradan çıxarılaq qurudulur və NTX cihazında tədqiq edilir (Şək. 4). Hər iki üsulun parametrləri və analiz spesifikasiyaları fərqli xüsusiyyətlərə malikdir. Hər iki üsula dair xarakterik xüsusiyyətlər cədvəl 1-də öz əksini tapmışdır.

**Cədvəl 1**

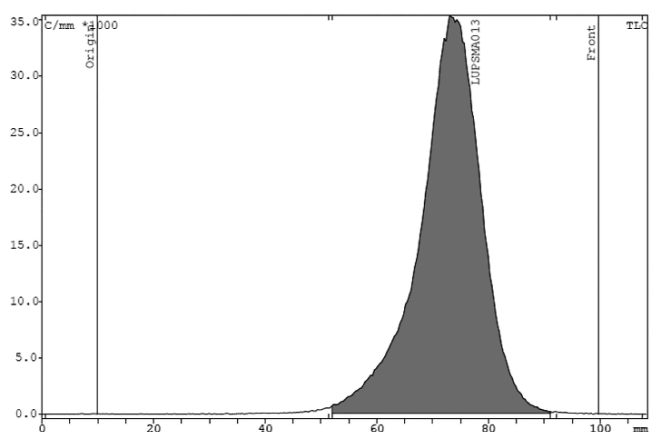
**$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin NTX analiz üsulunun parametrləri**

NTX lövhəsi	iTLC-SG	iTLC-SG
Hərəkətli mobil faza	<i>0,1 M Ammonium asetat – metanol (50:50)</i>	<i>0,1 M Sitrat bufer məhlulu</i>
$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE ( $R_f$ )	~ 0,7-1,0	~ 0,0-0,3
$\text{Lu}^{3+}$ sərbəst ( $R_f$ )	~ 0,0-0,3	~ 0,7-1,0

Nəzərə almaq lazımdır ki,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin radiokimyəvi təmizlik göstəricisi  $\geq 99,0\%$  olmalıdır.

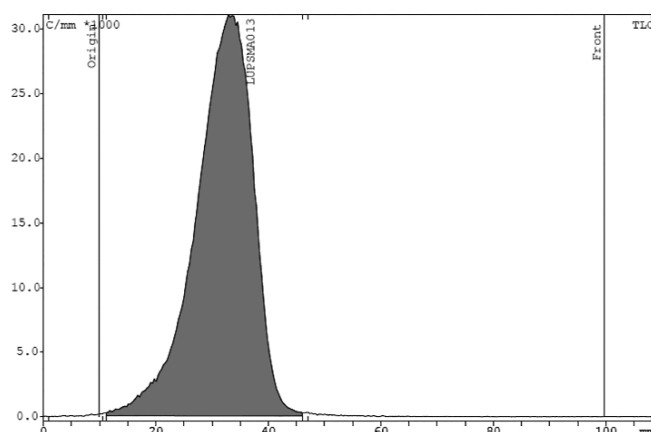
**Yekun.** Milli Onkologiya Mərkəzinin Nüvə Təbabəti və Radionuklid Terapiya Şöbəsində neyroendokrin xərçəngin hədəfə yönəlik radionuklid müalicəsinin həyata keçirilməsi məqsədi ilə  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin avtomatlaşdırılmış formada sintezi aparılmışdır. RDP-nin keyfiyyətinin təyini məqsədi ilə fiziki-kimyəvi, radiokimyəvi təmizlik, radionuklid saflıq və mikrobioloji analizlər həyata

keçirilmişdir. Müəsisənin keyfiyyət nəzarət laboratoriyasında  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin radiokimyəvi təmizliyinin təyini məqsədi ilə yüksək həssaslığa malik YEMX və NTX üsulları üçün optimal şəraitlər seçilərək müvəffəqiyyətlə tətbiq edilmişdir. Nəticədə  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RDP-nin mövcud istehsalat şəraitində yüksək çıxım faizi ilə sintez olunabilməsi, həmçinin tətbiq edilmiş analitik üsulların dərman vasitəsinin keyfiyyətinə nəzarəti yüksək dəqiqliklə həyata keçirməyə imkan verdiyi sübuta yetirilmişdir.



Sample description	
Study:	30072021
Measurement:	LUP SMA300721-013 AMASETAT, started: 30/07/2021 17:03
Method:	GA-68 from: 20/12/2018 18:07
Station number:	31
Origin:	10 mm
Front:	100 mm
Meas. time:	0:02:04
Resolution:	0.33 mm
High voltage:	750.0 V
Software Version: 5.9, service pack 7, Build 5128	

Integration TLC					
Substance	R/F	%Total	Type	Area	%Area
LUP SMA013	0.711	99.75	DDI	449498.3	100.00



Sample description	
Study:	30072021
Measurement:	LUP SMA300721-013 CITRIC ACID, started: 30/07/2021 16:57
Method:	GA-68 from: 20/12/2018 18:07
Station number:	31
Origin:	10 mm
Front:	100 mm
Meas. time:	0:02:04
Resolution:	0.33 mm
High voltage:	750.0 V
Software Version: 5.9, service pack 7, Build 5128	

Integration TLC					
Substance	R/F	%Total	Type	Area	%Area
LUP SMA013	0.260	99.10	DDI	367530.9	100.00

**a) b)**  
**Şək. 4. <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE RDP-na məxsus NTX xromatoqramları. 0,1 M Ammonium asetat – metanol (50:50), b) 0,1 M Sitrat bufer məhlulundan ibarət hərəkətli mobil fazaların istifadəsindən alınmış xromatoqramlar**

#### ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

- Romain Eychenne, Christelle Bouvry, Mickael Bourgeois et al. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy // *Molecules*, 2020, Sep 2;25(17):4012. doi: 10.3390/molecules25174012.
- A. Tuba Kendi, Thorvardur R. Halfdanarson, Annie Packard et al. Therapy With <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: Clinical implementation and impact on care of patients with neuroendocrine tumors // *American Journal of Roentgenology*, 2019, Vol.213, p. 309-317
- Amanda Abbott and Heather Jacene, <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy// *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 2022, 50 (3), p.203-204
- Yasemin Sanli, Dilara Denizmen, Rathan M Subramaniam, Gastro-Enteric-Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treatment: <sup>177</sup>Lu-DOTATATE // *PET Clinics*. Vol. 18, 2023, p. 201-214
- Jonathan Vigne, Basile Chrétien, Anne-Laure Bignon et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy-associated myeloid neoplasms: insights from the WHO pharmacovigilance database // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10):3332-3333. doi: 10.1007/s00259-022-05833-6.
- Das S., Al-Toubah T., El-Haddad G., Jonathan Strosberg, <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(11): p.1023-1031
- Alireza Aslani, Graeme M Snowdon, Dale L Bailey et al. Lutetium-177 DOTATATE Production with an Automated Radiopharmaceutical Synthesis System // *Asia Ocean J Nucl Med Biol.*, 2015, p.107–115.
- Wouter A P Breeman, Ho Sze Chan, Rory M S de Zanger et al., Overview of Development and Formulation of <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE for PRRT // *Curr Radiopharm*, 2016, p.8-18

#### РЕЗЮМЕ

### МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА <sup>177</sup>LU-DOTA-TATE РАДИОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТА

Шукуров Р.Т.

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра фармацевтической химии, Баку, Азербайджан*

В статье впервые в регионе представлены результаты исследований по разработке методов синтеза и определения качества радиофармпрепаратов <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE в отделении ядерной медицины и радионуклид-

---

ной терапии Национального онкологического центра в г.Баку, которые применяются при таргетном радионуклидном лечении нейроэндокринных опухолей. На основе предложенных условий, синтез радиофармпрепаратов был успешно реализован на действующем производстве. Процесс синтеза сопровождался высоким выходом. В то же время, на основании положительных результатов современных методов анализа, применяемых для определения качества изучаемых радиофармпрепаратов, сделан вывод о возможности их надежного и безопасного применения в клинической практике при лечении нейроэндокринных опухолей.

**Ключевые слова:** Радиофармацевтические лекарства,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, ТСХ, ВЭЖХ.

## SUMMARY

### METHODS OF SYNTHESIS AND QUALITY DETERMINATION OF $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE RADIOPHARMACEUTICALS

**Shukurov R.T.**

*Azerbaijan Medical University, Department of Pharmaceutical Chemistrys, Ba-ku, Azerbaijan*

In the article are presented for the first time in the region, the results of researches on the development of methods of synthesis and quality determination of the  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE radiopharmaceuticals, in the Nuclear Medicine and Radionuclide Therapy department of the National Oncology Center in our country, which is applied in the targeted radionuclide treatment of neuroendocrine tumors. Based on the proposed conditions, the synthesis of the radiopharmaceuticals was successfully applied in the existing production facility. The synthesis process was accompanied by a high yield. At the same time, based on the positive results of the modern analysis methods applied to determine the quality of the studied radiopharmaceuticals, it was concluded that the radiopharmaceuticals can be used in clinical practice in the treatment of neuroendocrine tumors in a reliable and safe manner.

**Keywords:** Radiopharmaceuticals,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, TLC, HPLC.

*Redaksiyaya daxil olub: 20.08.2023*

*Çapa tövsiyə olunub: 10.09.2023*

*Rəyçi: Dosent V.H.İskəndərov*