



# MEMORIAS

Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

## PURIFICACIÓN DE LU-177 MEDIANTE CROMATOGRAFÍA EXTRACCIÓN EN EL DISPOSITIVO DE SEPARACIÓN DE RADIOLANTÁNIDOS (DISER)

A. L. Vera - Treviño,<sup>1,2</sup> F. Monroy -Guzmán,<sup>2</sup> F. Jimenez-Barreiro,<sup>2</sup> C.C.De la Cruz Barba.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (UNAM), Batalla 5 de mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto.

Col. Ejército de Oriente, México D. F. <sup>2</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares Carretera

México -Toluca S/N, C.P. 52750, Estado de México.

veratrevino@hotmail.com; fabiola.monroy@.inin.gob.mx

### Resumen

El  $^{177}\text{Lu}$  es un radioisótopo emisor de radiación gamma y beta; emite un rayo gamma de 208 keV, que permite generar y visualizar imágenes; y partículas  $\beta^-$  de 0,598 MeV de energía máxima, es por ello que se puede emplear como depredador de células malignas, y es potencialmente útil para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de hígado. El  $^{177}\text{Lu}$  puede ser producido de manera indirecta a partir de la irradiación con neutrones térmicos de  $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ , generándose el  $^{177}\text{Yb}$  que al decaer por emisión de  $\beta^-$  da origen al  $^{177}\text{Lu}$ . El  $^{177}\text{Lu}$  es entonces separado del  $^{177}\text{Yb}$  mediante cromatografía extractiva. En este trabajo se presenta la separación de ambos radiolantanos ( $^{177}\text{Yb}$  y  $^{177}\text{Lu}$ ) mediante dos tipos de resinas extractivas: la resina comercial Ln SPS de Eichrom de Darien y la resina KDA20 preparada por el grupo del Laboratorio de Investigación de Materiales Radiactivos (LIMR) del ININ. El proceso de separación se llevó a cabo en el Dispositivo de Separación de Radiolantánidos (DISER), diseñado y construido para este propósito. Se presenta una descripción de la operación del DISER y los rendimientos de separación de Yb y Lu en ambas resinas.

### Introducción

El uso terapéutico de la radiactividad representa una importante herramienta para la salud, especialmente en enfermedades cada vez más frecuentes en las sociedades modernas como el cáncer <sup>[1]</sup>. La medicina nuclear utiliza radiofármacos (moléculas que contienen un átomo radioactivo) constituidos por radionúclidos emisores de partículas cargadas, por ejemplo partículas betas ( $\beta$ ), cuyas características nucleares permitan destruir las células malignas, como en el caso del cáncer. Los radionúclidos utilizados para este fin deben emitir partículas cargadas de alta energía ( $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ,  $\alpha$ ), rayos  $\gamma$  de preferencia menores a 0.3 MeV y poseer vidas medias entre 1 y 2 días, así como propiedades químicas adecuadas para poder unirse a moléculas como EDTMP, DTPA, DOTA, péptidos, etc. <sup>[1,2,3]</sup>. En particular el  $^{177}\text{Lu}$  es un radioisótopo emisor de  $\beta^-$  de máxima energía de 0.49 MeV,

# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

$\gamma$  de 208 KeV (11%) y vida media de 6.73 días, el cual tiene un gran potencial para ser utilizado en el tratamiento de tumores neuroendocrinos de hígado, gastroenteropancreáticos, etc., [1-3,14, 15,16, 17]. El Lutecio-177 se genera a partir del decaimiento de Iterbio-177; el cual es producido por irradiación con neutrones térmicos del Iterbio-176. Este proceso completo se representa mediante la siguiente reacción nuclear:  $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \leftrightarrow ^{177}\text{Lu}$  [3-7]. Para separar el  $^{177}\text{Lu}$  del  $^{176}\text{Yb}$  e  $^{177}\text{Yb}$  es necesario recurrir a técnicas de separación extremadamente selectivas, dado que las propiedades químicas de ambos elementos son muy similares. El grupo del Laboratorio de Investigación de Materiales Radiactivos (LIMR) ha establecido las condiciones para separar al  $^{177}\text{Yb}$  del  $^{177}\text{Lu}$  mediante la resina Ln SPS de Eichrom mediante soluciones de ácido nítrico; a partir de estos resultados se diseñó y construyó un Dispositivo de Separación de Radiolantánidos (DISER) con el fin de realizar la producción de los radiolantánidos, como el Lutecio-177, de manera rutinaria en nuestro laboratorio y ponerlo a disposición de los centros hospitalarios o instituciones de investigación que lo requieran [6,7,13]. El grupo también desarrolló un método de preparación de una resina extractiva, la KDA20, que de acuerdo a nuestros resultados, posee un mejor desempeño que la resina comercial Ln SPS, en el caso de la separación de los radiolantánidos  $^{161}\text{Gd}$  y  $^{161}\text{Tb}$  [11,12]. Considerando que los lantánidos poseen propiedades químicas muy similares, se propone en este trabajo purificar el  $^{177}\text{Lu}$  del  $^{177}\text{Yb}$  utilizando la resina KDA 20, con el fin de verificar el desempeño de dicha resina en el caso de la separación Yb-Lu, igualmente se presenta una breve descripción funcionamiento del DISER.

## 1. MÉTODO EXPERIMENTAL

La metodología de separación de los radioisótopos:  $^{161}\text{Gd} / ^{161}\text{Tb}$  e  $^{177}\text{Yb} / ^{177}\text{Lu}$  para producir de manera eficiente y con una alta pureza radionúclida al  $^{161}\text{Tb}$  y  $^{177}\text{Lu}$ , fue desarrollada previamente por el grupo del LIMR [4-9, 9-11, 12]; este trabajo se basó en ellas. A continuación se describe la metodología de separación del  $^{177}\text{Yb}$  y del  $^{177}\text{Lu}$ , la purificación del  $^{177}\text{Lu}$ , y este proceso de separación en el DISER [Ver Figura. 1]:

# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

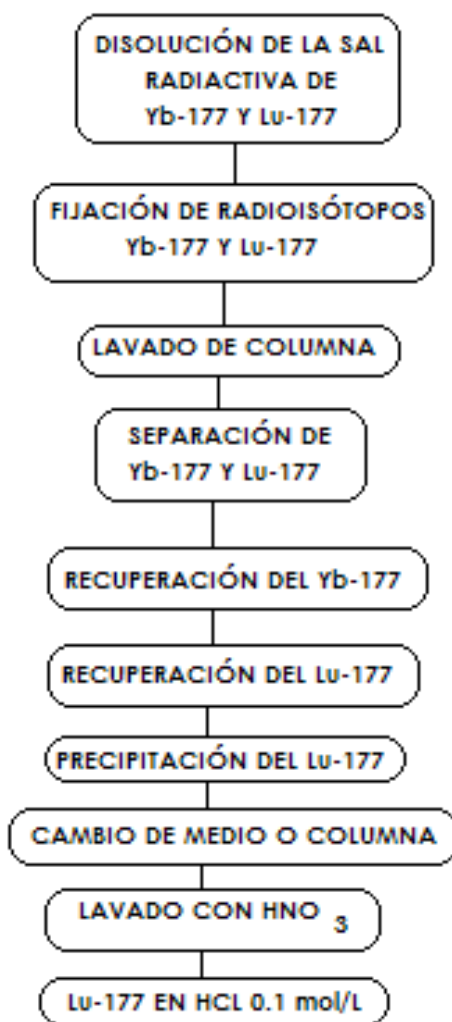


Figura. 1. Metodología de producción de radiolantánidos

## 2.1 Metodología de Separación para Yb-Lu

### 2.1.1 Irradiación de iterbio

Diez miligramos de nitrato de iterbio  $[Yb(NO_3)_3]$  previamente preparado, es irradiado con neutrones térmicos en el reactor TRIGA MARK III, a un flujo de neutrones de  $1.65 \times 10^{12}$  n/cm<sup>2</sup>seg, en el Sistema Fijo de Irradiación de Cápsulas (SIFCA) por 0.3 horas, dejando decaer la muestra por 168 h <sup>[4-7, 9-10]</sup>.



# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

### 2.1.2. Separación Cromatográfica [2, 3, 5, 7].

El  $^{177}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$  es disuelto con 300  $\mu\text{L}$  de una solución 0.15 mol/L de  $\text{HNO}_3$ ; y se introduce esta solución en una columna cromatográfica cargada con la resina de extracción previamente equilibrada en ácido nítrico 0.15 mol/L (columna de separación). Se realizaron dos series de experimentos empleando como resina de extracción, en un caso la resina comercial LnSPS ( $\mu\text{m}$  50-100) de Eichrom de Darien que contiene como agente extractante una solución de ácido 2-etíhlexil (HDEHP) al 40% en peso, cargado sobre un polímero inerte al 60% en peso, y la resina KDA20, preparada en el LIMR, en un soporte inerte de Kieselguhr silanizada a partir de vapores de DMCS, y embebida en una mezcla de HDEHP/Acetona a una relación en volumen de 1:20 respectivamente. La columna cromatográfica es lavada con 0.15 mol/L de  $\text{HNO}_3$  para fijar perfectamente al par Yb/Lu. La separación propiamente dicha, consiste en agregar a la columna que contiene tanto al  $^{177}\text{Yb}$  como al  $^{177}\text{Lu}$ , 170 mL de  $\text{HNO}_3$  3.4 mol/L. El eluyente contiene el  $^{177}\text{Yb}$ . Posteriormente se desorbe al  $^{177}\text{Lu}$  adicionando 55 mL de  $\text{HNO}_3$  9 mol/L. El  $^{177}\text{Lu}$  se precipita agregando 20.80 g de NaOH; el precipitado se fija en otra columna cromatográfica cargada únicamente con lana de vidrio (columna de recuperación). Por último se redisuelve el  $^{177}\text{Lu}$ , agregando 4 mL de HCl 0.1 mol/L a esta columna para obtener el producto final:  $^{177}\text{Lu}$  en 4 mL de HCl 0.1 mol/L [4-7,9-10, 11,12]. Cada prueba fue realizada por lo menos 4 veces, para asegurarnos de la reproducibilidad de nuestros resultados. de que los resultados obtenidos son los correctos.

### 2.1.3. Separación Yb-Lu en el DISER

#### 2.1.3.1. Descripción del DISER [13]

El DISER es un dispositivo para la separación de radiolantánidos diseñado y construido por el grupo del Laboratorio de Materiales Radiactivos (LIMR), el técnico Francisco Jiménez de Talleres generales y el departamento de automatización del ININ, el cual tiene como objetivo principal la producción de los radioisótopos  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  y  $^{177}\text{Lu}$ , con una alta actividad específica y con purezas radionúclidas superiores al 99.99% [8, 13].

El DISER está contenido en una celda de acrílico de protegida con una barrera de tabiques de plomo de 10 cm de espesor ensambladas entre sí (Ver Fig. 2). La celda también está protegida con una ventana emplomada que permite seguir el proceso de separación desde el exterior de la celda, contiene adicionalmente una compuerta de seguridad de acrílico por donde entra el material radiactivo a la celda, un par de guantes de Neopreno colocados en la parte frontal del equipo (Ver Figura 2).

# MEMORIAS

Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México



Figura 2. Celda de acrílico y barrera de protección de Plomo

La celda cuenta con una entrada de aire para el enfriamiento de las reacciones de neutralización realizadas durante la separación y para la circulación del aire en la celda, y un sistema de extracción de aire con un filtro de carbón activado para retener las partículas contaminantes que pudiesen generarse durante el proceso <sup>[13]</sup>.

El DISER (Ver Figura. 3) está constituido por (1) tres soportes de acrílico que sirven para colocar material de vidrio utilizado durante el proceso; y las columnas cromatográficas de separación (rellena de resina) y recuperación (con fibra de vidrio), (2) dos columnas cromatográfica de vidrio marca Wheaton conteniendo, una un soporte de fibra de vidrio y la otra 2 g de resina Ln SPS ( $\mu\text{m}$  50-100) Eichrom de Darien o de la resina KDA20, (3).un carrusel para separación, es el corazón del DISER ya que es donde se realiza la separación del  $^{177}\text{Yb}$ - $^{177}\text{Lu}$  y la recuperación del  $^{177}\text{Lu}$ . El carrusel es de acrílico con un eje de acero inoxidable sujeto a la base de la celda; consta de dos charolas en donde son colocados los vasos de precipitado a emplear en el proceso de separación. Sobre el eje del carrusel se encuentra el soporte de la columna de separación y de recuperación. Este soporte es movable sobre su propio eje y puede ajustarse a diferentes alturas, (4) un sistema de entrada de reactivos por donde las soluciones de  $\text{HNO}_3$



# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

necesarias para la separación del par  $^{177}\text{Yb}/^{177}\text{Lu}$  son introducidas a la celda mediante un embudo colocado en la parte superior de la celda externamente a ésta y (5) un sistema de apertura de ampollas de irradiación que basa su mecanismo simplemente en aplicar una torca a la punta de la ampollita insertada en un orificio del dispositivo de apertura.

### 2.1.3.2. Separación Yb-Lu

Para llevar acabo la separación de Iterbio-177 y Lutecio-177 es necesario primeramente limpiar el DISER y se procede a realizar los siguientes pasos:

1. Se abre la compuerta del DISER, se introduce la ampollita conteniendo el nitrato radiactivo de  $^{177}\text{Yb}/^{177}\text{Lu}$  y se coloca en el soporte del sistema de apertura de ampollas. Se cierra la compuerta. La ampollita es abierta, como se indica en la figura 4.

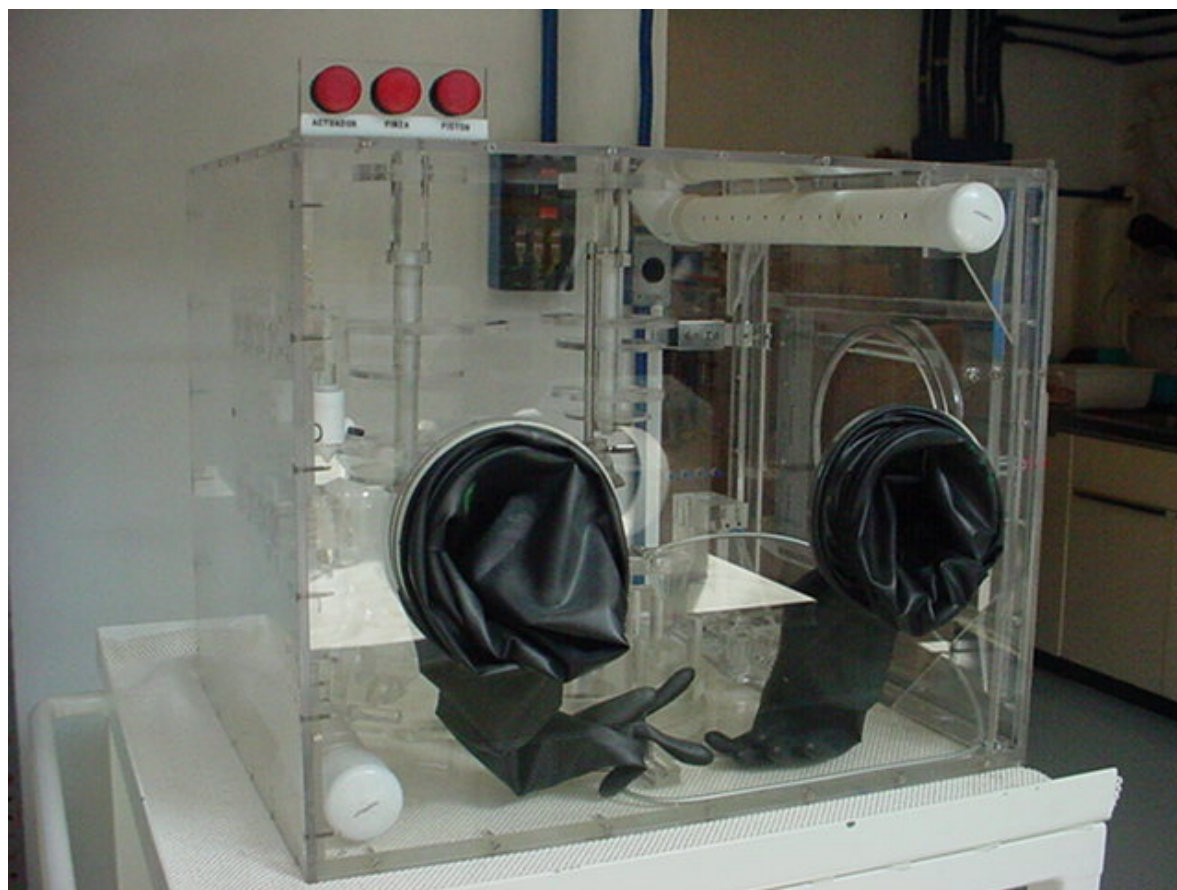


Figura 3. DISER: Dispositivo de Separación de Radiolantánidos

# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

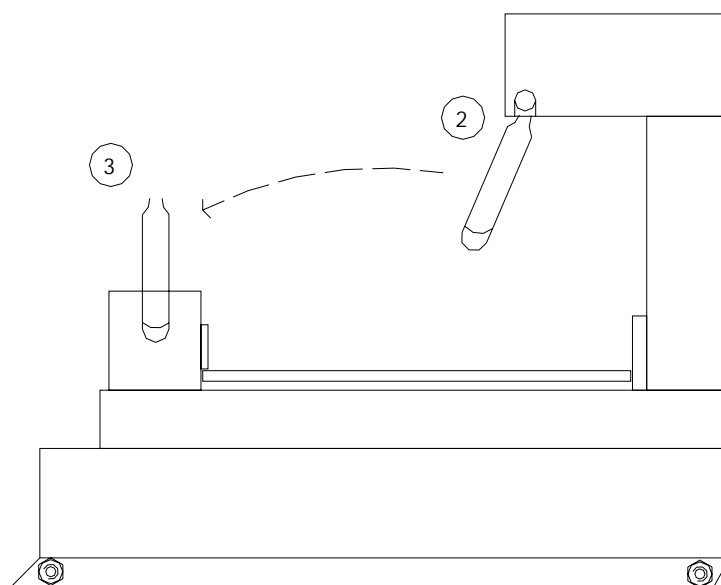


Figura 4. Sistema de Apertura de Ampolletas de Irradiación.

2. Se introduce a la ampollita  $\text{HNO}_3$  0.15 mol/L para disolver al  $^{177}\text{Yb}(\text{NO}_3)_3/^{177}\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$  y la solución se agrega a la columna de separación con ayuda de la pipeta Pasteur.
3. Se agrega en el embudo de separación  $\text{HNO}_3$  0.15 mol/L, se abre la llave del sistema de entrada de reactivos y la solución pasa por la columna de separación, la cual es recuperada en el vaso No.1. Se cierra la válvula de la columna cromatográfica.
4. Se gira el carrusel para colocar la columna de separación alineada al vaso de precipitado No.2 y al sistema de entrada de reactivos. Se cierra la válvula del embudo de separación, y se adiciona  $\text{HNO}_3$  3.4 mol/L. Se abre la llave de la columna cromatográfica y la del embudo de separación, en esta etapa se extrae al radioisótopo  $^{177}\text{Yb}$  el cual es recuperado en el vaso No.2.
5. Se gira nuevamente el carrusel para alinear la columna de separación, el sistema de entrada de reactivos y el vaso No.3, y se sigue el mismo procedimiento descrito en el punto "4", pero en este caso se adiciona  $\text{HNO}_3$  9 mol/L. El  $^{177}\text{Lu}$  es extraído en esta etapa.
6. Se abre la compuerta del DISER, se introduce a la celda NaOH en forma de perlas en un vaso de precipitado y se cierra la compuerta. Al vaso No.3, el cual contiene la solución de  $^{177}\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$ , se le agregan las perlas de NaOH poco a poco, agitando la mezcla hasta la completa disolución de la NaOH.
7. Se gira el porta columnas  $180^\circ$  para trabajar con la columna de recuperación la cual fue previamente empacada con papel Whatman y fibra



# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

de vidrio. Se agrega el contenido del vaso No.3 ( $^{177}\text{Lu}(\text{OH})_3$ ) a la columna de recuperación, se abre la válvula de la columna, quedándose la fase sólida ( $^{177}\text{Lu}(\text{OH})_3$ ) soportada dentro de la columna, la fase líquida se recupera en el vaso No.4 y se cierra la válvula de la columna.

- Finalmente se gira el carrusel para alinear la columna de recuperación, el sistema de entrada de reactivos y el frasco de recuperación. Se agrega HCl 0.1 mL al sistema de recuperación, y se hace pasar la solución a la columna de recuperación. Se deja en contacto esta solución en la columna por 10 minutos para disolver completamente al  $^{177}\text{Lu}(\text{OH})_3$ , y hace pasar finalmente la solución al frasco de recuperación que contiene al  $^{177}\text{Lu}$  en forma de cloruros.

### 3. RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las eficiencias de separación del par Yb-177/Lu-177, así como las purezas radionúclidas del Lu-177 utilizando las resina comercial Ln-SPS y la resina KDA-20 elaborada por el grupo del LIMIR <sup>[11,12]</sup>.

Al emplear la resina KDA-20 se obtuvo un tiempo de separación del Yb-177/Lu-177 de 400 minutos y con una eficiencia de separación del 75%. La pureza radionúclida alcanzada para el Lu-177 es del 70 al 75% y .

En el caso de la resina comercial Ln-SPS, la eficiencia de separación del par Yb-177/Lu-177 fue de aproximadamente el 83%, en un tiempo de 335 minutos, obteniéndose una pureza radionúclida del  $^{177}\text{Lu}$  del 99%. De acuerdo a estos resultados el mejor desempeño de separación del par Yb-177/Lu-177 se obtiene en la resina comercial Ln SPS.

Radioisótopo	Resina Ln-Sps			Resina KDA-20 <sup>[11]</sup>		
	Eficiencia de Separación	Tiempo de Separación (min)	% de Pureza	Eficiencia De Separación	Tiempo De Separación (Min)	% De Pureza
$^{177}\text{Lu}$	83±3	335±20	99±3	75±5	400±25	75±3
$^{177}\text{Yb}$		207±8	100±2		350±17	

Tabla 1. Desempeño proceso de separación  $^{177}\text{Yb}/^{177}\text{Lu}$  en las resinas Ln-SPS y KDA 20



# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

### 4. CONCLUSIONES

El Dispositivo de Separación de Radiolantánidos (DISER) diseñado, construido y montado gracias al trabajo conjunto de los grupos del Laboratorio de Investigación de Materiales Radiactivos (LIMR), del Departamento de Fabricación de Prototipos y del Departamento de Automatización e Instrumentación del ININ y tiene como finalidad el separar los radioisótopos  $^{177}\text{Yb}$  y  $^{177}\text{Lu}$ , los cuales poseen características nucleares y químicas prometedoras para ser utilizados con fines terapéuticos. El DISER permite realizar este proceso de producción de manera segura y eficiente, además de evidenciar la capacidad del ININ para desarrollar de manera integral y total un sistema que tendrá repercusiones sociales claras, dado que, dará la posibilidad de poner a disposición estos radioisótopos a nuestros sistemas de salud que contribuirán a mejorar la salud de nuestra población.

El funcionamiento del DISER fue evaluado al separar los radioisótopos Yb-177 y Lu-177 utilizando dos tipos de resinas extractivas: una comercial la resina Ln-SPS y otra preparada por el grupo del LIMR en el ININ, la KDA-20<sup>[11,12]</sup>. El tiempo de separación y purificación del Lu-177 fue de 542 min y 750 min en las resinas Ln SPS y KDA-20 respectivamente. De acuerdo a nuestros resultados con la resina Ln-SPS se obtiene una eficiencia de separación Yb-177/Lu-177 y una pureza radionúclida del Lu-177 superior al de la resina KDA-20 (75 %).

### 5. REFERENCIAS

1. Anderson, C.J. Welch, M. "Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging". *Chem. Rev.*, 99, p. 2219-2234. (1999)
2. Godoy, N.O., Pinto, L.N., Avila, M.J. "The Ho-166 and Lu-177 Production for Nuclear Medicine Applications at the RECH-1". *Alasbimn J.* 5, p. 1-2, (2002)
3. Volkert, W.A., Hoffman, T. J., "Therapeutic Radiopharmaceuticals". *Chem. Rev.*, 99, 2269-2292. (1999)
4. F. Monroy-Guzmán y E. Jaime Salinas. "Preparación de Ho-166 Y Lu-177 para radioterapia". *Memorias del XLII Congreso Mexicano de Química, SQM*, 22-26 Septiembre 2007, Guadalajara, Jal. p. 1-13. (2007)
5. E. Jaime Salinas, F. Monroy Guzmán, Separación de Nd y Pm, Gd y Tb mediante cromatografía de extracción. *Memorias del XLI Congreso*

# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

- Mexicano de Química. Sección Química Nuclear, SQM, 24 al 28 de Septiembre de 2006, Palacio de Minería, Cd. de México. p. 1-9. (2006)*
- 6.F. Genoveva García Montes de Oca, F. Monroy Guzmán. "Adsorción de Nd, Pm, Gd, Tb, Dy, Ho, Yb y Lu en hidroxapatita en medio tartrato de sodio". *Memorias del XLI Congreso Mexicano de Química. Sección Química Nuclear, SQM, 24 al 28 de Septiembre de 2006, Palacio de Minería, Cd. de México. p. 1-8. (2006)*
- 7.E. Jaime Salinas, F. Monroy-Guzmán. "Obtención y purificación de  $^{161}\text{Tb}$  por irradiación de Gd". *Memorias del XVII Congreso Anual de la SNM y First American IRPA 2006 SNM, Acapulco, Guerrero, 4-8 Septiembre, p.1-7. (2006)*
- 8.Fedorova, O.S., Korsakov, M.V. "Quality Control of Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography". *Radiochemistry, 40, 362-368 (1998).*
- 9.García Montes de Oca, F. G. "Separación de Lantánido Mediante Hidroxapatita". Tesis Licenciatura. UAEM. (2006)
- 10.Edgar Jaime Salinas. "Producción y purificación de los radioisótopos:  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  y  $^{177}\text{Lu}$ ". *Tesis de Licenciatura, Instituto Tecnológico de Zacatepec, (2007)*
- 11.De la Cruz Barba, C.C., Monroy- Guzmán, F. "Preparación de resinas extractivas para producción de Terbio-161". *Memorias del XX Congreso Anual de la SNM, Puerto Vallarta, Jalisco, 255-264 (2009).*
- 12.De la Cruz Barba, C. C., Monroy-Guzmán. F., "Preparación de resina de extracción para separación de radiolantánidos". *Memorias XIX Congreso Anual de la SNM en CDROM, Mérida, 309-315. (2008).*
- 13.Vera Treviño, A. L., Monroy-Guzmán, F., Jiménez Barreiro F., Vázquez Maldonado J. C. Dispositivo de Separación de Radiolantánidos (DISER). *Memorias XIX Congreso Anual de la SNM Mérida en CDROM, 322-330 (2008).*
- 14.Chakraborty S., Das T., Sarma H.D., Venkatesh M., Banerjee S. Preparation and preliminary studies on  $^{177}\text{Lu}$ -labeled hydroxyapatite particles for possible use in the therapy of liver cancer. *Nucl Med Biol. 35(5):589-97 (2008)*

# MEMORIAS

## Sección Química Nuclear

44° Congreso Mexicano de Química  
28° Congreso Nacional de Educación Química  
26 al 30 de septiembre de 2009, Puebla, México

15. Bodei, L., C remonesi, M., Ferrari, M., Pacifici, M., Grana, C.M., Bartolomei, M., Baio, S.M., Sansovini, M, Paganelli, G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: The role of associated risk factors. *Eur. J. Nuc. Med and Mol Imag.* 35 (10), 1847-1856 (2008)
16. De Keizer, B., Van Aken, M.O., Feelders, R.A., De Herder, W.W., Kam, B.L.R., Van Essen, M., Krenning, E.P., Kwekkeboom, D.J. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate. *Eur. J. Nuc. Med and Mol Imag.* 35( 4), 749-755 (2008).
17. Ishfaq, M.M. Hussain, N., Jehangir, M. DOTA-Tyr3-Octreotate: Labeling with  $\beta$ -emitting radionuclides for the preparation of potential therapeutic radiopharmaceuticals. *J. Radioanal. Nuc. Chem.* 273( 3), 689-694 (2007).