

Estudo da viabilidade da produção do ^{177}Lu no reator nuclear do IPEN.

Giovana P. da Silva¹, Paula R. C. Lopes¹ e Dr. João A. Osso Jr.¹

¹ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN - SP)
Centro de Radiofarmácia (CR)
Av. Professor Lineu Prestes 2242
05508-000 São Paulo, SP
gpsilva@ipen.br

Resumo

O emissor β^- ^{177}Lu é um radioisótopo terapêutico promissor para o tratamento curativo do câncer marcando proteínas ou peptídeos e anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer de colo de útero e de ovário. As alternativas para a produção do isótopo ^{177}Lu que vêm sendo rotineiramente adotadas, consistem nas reações $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ e $^{76}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$. O objetivo deste trabalho é o estudo da viabilidade de produção de ^{177}Lu no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, por duas reações nucleares diferentes: $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ e $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ no Reator IEA-R1. Para cumprir com esses objetivos serão empregadas etapas como: preparo dos alvos de Lu e Yb; irradiação dos alvos de Lu e Yb para medida da ativação e das impurezas radionuclídicas; dissolução dos alvos de Yb; separação química Yb-Lu e controle de qualidade. O presente trabalho irá mostrar os resultados iniciais da ativação teórica e experimental dos dois processos de produção, que estão sendo propostos neste trabalho, usando o reator nuclear instalado no IPEN.

1. INTRODUÇÃO

O emissor β^- ^{177}Lu é um radioisótopo terapêutico promissor para o tratamento curativo do câncer marcando peptídeos ou proteínas. Sua meia-vida é de 6,71 dias com energias β^- máxima e médias de 421 e 133 keV, respectivamente, resultando em uma baixa dose de radiação no tecido. O decaimento é acompanhado pela emissão de radiação gama de baixa energia de 208,3 keV (11,0%) e 113 keV (6,4%), proporcionando uma produção de imagens simultaneamente com a terapia.[1]

A meia-vida física do ^{177}Lu é comparada com a meia-vida do ^{131}I , um dos radioisótopos mais comumente utilizados para a terapia radionuclídica. A longa meia-vida do ^{177}Lu tem como vantagem de suprir a longa distância entre o hospital e o reator nuclear (onde este radioisótopo é produzido).[2]

Dois métodos de produção do ^{177}Lu podem ser utilizados:

1.1 Produção direta do lutécio : $^{176}\text{Lu}(n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$.

O ^{177}Lu pode ser produzido através da reação $^{176}\text{Lu}(n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$ com alta atividade específica devida à alta seção de choque de 2100 barns.

Neste processo, o ^{177}Lu é produzido pela irradiação do alvo natural de óxido de lutécio (Lu_2O_3), com uma abundância de 2,6% em ^{176}Lu [2]. Para aumentar a atividade, de acordo com Mikolajczak et. al.[3], uma alternativa eficiente é o enriquecimento do óxido de lutécio para 68,9% em ^{176}Lu .

Os dois isótopos radioativos do ^{177}Lu são produzidos por esta via: o ^{177}Lu com meia-vida de 6,71 dias e o $^{177\text{m}}\text{Lu}$ com meia-vida de 160,1 dias. Os produtos obtidos são dois isótopos do lutécio: o ^{177}Lu e o $^{177\text{m}}\text{Lu}$, sendo que o último é obtido em menor abundância, portanto sua contribuição em dose não prejudicará o paciente que receberá o radiofármaco.

1.2 Produção indireta do lutécio: $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb}^{\beta^-} \text{®} ^{177}\text{Lu}$.

O ^{177}Yb possui uma meia-vida de 1,9 horas e seu decaimento completo para o ^{177}Lu é obtido em aproximadamente 20 horas. A vantagem desse método é oferecer um radioisótopo “livre de carregador”. Uma etapa importante no processo que utiliza o Yb como alvo de obtenção do lutécio é a retirada de pequenas quantidades de ^{177}Lu , contidas em grandes quantidades de Yb. Três processos podem ser utilizados para a separação do ^{177}Lu contidos nos alvos de Yb:

- Cromatografia de troca iônica;
- Extração seletiva do Yb por amálgama sódico, acompanhado por purificação de trocas de íons;
- Extração por cromatografia de fase reversa.

A ativação do itérbio (Yb) em reator nuclear é feita em fluxo com baixa contribuição de nêutrons epitérmicos. O enriquecimento do Yb em 95% de ^{176}Yb é comercialmente disponível. Ele é usado de modo que a produção de ^{177}Lu é aumentada de 7 a 8 vezes em relação ao Yb natural.

Lebedev et. al.[1], estudaram este processo irradiando alvos de óxido de itérbio (Yb_2O_3), acompanhado por uma separação química do radionuclídeo de ^{177}Lu dos outros isótopos de itérbio. Para realizar esse procedimento foram utilizadas duas etapas: sedimentação e purificação.

A sedimentação foi realizada dissolvendo a amostra em HCl 4 M e depois foi adicionada na solução CH_3COONa 4,5 M e água, ficando com $\text{pH} \cong 3,4$. Essa solução foi transferida para um sistema especial de agitação, ao qual foi adicionado amálgama Na(Hg) (0,4% Na). O sistema ficou em agitação por 90 segundos e depois o amálgama foi removido do sistema. Após essa etapa, mais uma sedimentação é preparada adicionando CH_3COOH 8M para manter $\text{pH} \cong 3,4$. O período de cada ciclo de sedimentação é acompanhado por um aumento de 30 segundos no tempo.

O segundo passo realizado foi a purificação do ^{177}Lu de quantidades remanescentes de Yb(III), usando um sistema de cromatografia por troca catiônica. O ^{177}Lu livre de carregador é co-precipitado com La^{177}Lu , $\text{Yb}/(\text{OH})_3$. Após fazer uma centrifugação para remover

possíveis compostos de mercúrio $HgCl_2$, os hidróxidos são dissolvidos em HCl 0,1M. Essa solução é percolada em uma coluna contendo a resina Aminex A6, onde os lantanídeos são adsorvidos. Após converter a resina para a forma NH_4^+ , o ^{177}Lu é eluído com α HIB0,007M, pH4-7.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é o estudo da viabilidade da produção do ^{177}Lu no IPEN, através de duas reações nucleares no reator nuclear IEA-R1: $^{176}Yb(n,\bar{\alpha})^{177}Yb \rightarrow ^{177}Lu$ (método de produção indireta) e $^{176}Lu(n,\gamma)^{177}Lu$ (método de produção direta).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Cálculos Teóricos

Foram realizados os cálculos teóricos, de ativação do Lu e Yb para determinar a capacidade de produção do ^{177}Lu em diferentes condições de irradiação. As equações de ativação utilizadas foram:

$$A = N \sigma \phi (1 - e^{-\lambda t}) \quad (1)$$

$$N = \frac{m a N_A}{M}$$

Onde: A= atividade em Bq;
 N= número de átomos do alvo;
 m= massa do isótopo;
 a= abundância do isótopo na natureza;
 N_A = número de Avogadro;
 M= Massa molecular do isótopo;
 σ = seção de choque;
 ϕ = fluxo de nêutrons;
 λ = $\ln 2$ /meia vida;
 t= tempo da irradiação.

$$A_2 = (I_2/I_2 - I_1) A_1 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (2)$$

Onde: A_1 = Atividade do itérbio;
 λ_1 = $\ln 2$ /meia vida do itérbio;
 λ_2 = $\ln 2$ /meia vida lutécio,
 A_2 = atividade do lutécio;
 t= tempo de decaimento;

As condições de irradiação para os cálculos foram 60 horas e fluxo de $5 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

3.2 Alvos

Foram utilizados os óxidos de lutécio (Lu_2O_3) e de itérbio (Yb_2O_3), ambos da marca Aldrich com 99,99% de pureza. As amostras foram irradiadas no reator nuclear IEA-R1, em “cápsulas” de alumínio por 17 minutos e 2 horas, num fluxo de $1 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

3.3 Atividade

Após a irradiação os alvos foram analisados por espectroscopia- γ no Detector de Germânio Hiperpuro da marca Canberra, acoplado a um microcomputador com programa Genie PC. Dados qualitativos e quantitativos foram obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Cálculos teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados com os valores mostrados na tabela 1.

Tabela 1: Dados utilizados para os cálculos das atividades do lutécio e do itérbio admitindo -se 50 g dos respectivos óxidos.

Óxido	Massa (g)	Nº Avogadro	f ($\text{n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$)	t (h)
Lutécio	43,97 (Lu)	$6,023 \times 10^{23}$	5×10^{13}	60
Itérbio	43,91 (Yb)	$6,023 \times 10^{23}$	5×10^{13}	60

A partir dos dados mostrados na tabela 1, foram calculados os valores das atividades de vários radionuclídeos de lutécio e de itérbio, produzidos pelas equações nucleares, como mostra a tabela 2.

Tabela 2: Valores da atividade do lutécio e do itérbio.

Reações	s (10^{-24} cm^2)	$t_{1/2}$ (h)	Atividade (Bq/ g)
$^{175}\text{Lu} \rightarrow ^{176}\text{Lu}$	16,4	3,68	$2,75 \times 10^{12}$
$^{176}\text{Lu} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	2100	161,04	$2,14 \times 10^{12}$
$^{168}\text{Yb} \rightarrow ^{169}\text{Yb}$	3470	768	$4,14 \times 10^{10}$
$^{174}\text{Yb} \rightarrow ^{175}\text{Yb}$	65	100,8	$4,22 \times 10^{12}$
$^{176}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Yb}$	2,4	1,9	$5,11 \times 10^{10}$

Para o cálculo do decaimento do ^{177}Yb para o ^{177}Lu , foram utilizadas a equação 2 e o valor da atividade do itérbio ($2,33 \times 10^{12}$ Bq). A tabela 3 mostra os resultados das atividades obtidas nos tempos de 1, 5 e 10 horas de decaimento do ^{177}Yb .

Tabela 3: Atividade do ^{177}Lu proveniente do decaimento do ^{177}Yb .

Tempo (h)	Atividade (Bq)
1	$8,37 \times 10^9$
5	$2,27 \times 10^{10}$
10	$2,58 \times 10^{10}$

4.2 Alvos

A tabela 4 mostra os valores das massas dos óxidos que foram pesados e irradiados no reator nuclear.

Tabela 4: Massas dos óxidos pesados para o preparo dos alvos.

Óxidos	Massa (g)	Tempo de irradiação
lutécio	0,0999	17 minutos
Itérbio	0,1002	17 minutos
lutécio	0,0238	2 horas
itérbio	0,0172	2 horas

4.3 Ativação

A tabela 5 mostra os valores de ativação dos alvos de Lu e Yb irradiados, já extrapolando para 60 horas de irradiação e fluxo de 5×10^{13} ($\text{n cm}^{-2} \text{s}^{-1}$).

Tabela 5: Valores da atividade dos alvos de Lu e Yb irradiados.

Reação	Atividade (Bq/g)
$^{176}\text{Lu} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	$6,77 \times 10^{10}$
$^{168}\text{Yb} \rightarrow ^{169}\text{Yb}$	$6,54 \times 10^9$
$^{174}\text{Yb} \rightarrow ^{175}\text{Yb}$	$2,75 \times 10^9$
$^{176}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Yb} @ ^{177}\text{Lu}$	$2,61 \times 10^9$

Como pode ser visto, comparando os valores das tabelas 3 e 5, os valores teóricos são muito maiores que os experimentais. As razões para isto são as incertezas no fluxo do reator e na pesagem dos alvos e o fator geométrico no detector de germânio.

5. CONCLUSÕES

Foram apresentados os resultados iniciais deste projeto, que estuda a viabilidade da produção do ^{177}Lu no IPEN. Mais experimentos serão realizados para melhor avaliar a ativação dos alvos de Lu e Yb e a capacidade produtiva do ^{177}Lu pelas duas reações nucleares.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Victor Abou Nehmi das Faculdades Oswaldo Cruz pelo apoio financeiro.

REFÊRENCIAS

- [1] Lebedev, N. A.; Novgorodov, A. F.; Misiak, R.; Brockmann, J.; Rosch, F. Radiochemical Separation of no-carrier-added ^{177}Lu as produced via the $^{176}\text{Yb}(n,\tilde{\alpha})^{177}\text{Yb}\rightarrow^{177}\text{Lu}$ process. *Applied Radiation and Isotopes* (**53**) 421-425, 2000.
- [2] Pillai, M. R. A.; Chakraborty, S.; Das, T.; Venkatesh, M.; Ramamoorthy, N. Production Logistics of ^{177}Lu for radionuclide therapy. *Applied Radiation and Isotopes* (**59**) 109-118, 2003.
- [3] Mikolajezak, R.; Parus, J. L.; Pawlak, D.; Zakrewsha, E., Michalak, W.; Sasinowska, I. Reactor produced ^{177}Lu of specific activity and purity suitable for medical applications. *J. Radioanaly.Nucl. Chem.*, (**257**): 1, 53-57, 2003.