

## Producción de $^{177}\text{Lu}$ de alta actividad específica a partir de $^{176}\text{Yb}$ : Estudio preliminar

Eleazar Aliaga\*, Jesús Miranda, María Benites, Bertha Ramos

Planta de Producción de Radioisótopos, Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima, Perú

### Resumen

Se presenta un método para la obtención de  $^{177}\text{Lu}$  a partir de un blanco de Yb enriquecido al 96% en el isótopo 176. La separación del  $^{177}\text{Lu}$  del Yb se realiza empleando una columna de resina LN2 como adsorbente y HCl 1,0 M o 1,5 M como eluyente. El grado de purificación es monitoreado por espectrometría gamma multicanal mediante la relación de actividades en los picos a 208 KeV ( $^{177}\text{Lu}$ ) y 396 KeV ( $^{175}\text{Yb}$ ). Cuando se eluye con HCl 1 M es posible obtener  $^{177}\text{Lu}$  sin presencia de  $^{175}\text{Yb}$  evidenciable mediante espectrometría gamma en un solo proceso de purificación. El pH del eluyente es crucial para la separación del  $^{177}\text{Lu}$ .

### Abstract

A method for obtaining  $^{177}\text{Lu}$  from a target of Yb 96% enriched in the isotope 176 is presented.  $^{177}\text{Lu}$  is separated from Yb by a column of LN2 resin as adsorbent and 1.0 or 1.5 M HCl as eluent. The degree of purification is monitored by multichannel gamma spectrometry measuring the activities at the 208 keV peak ( $^{177}\text{Lu}$ ) and at the 396 keV peak ( $^{175}\text{Yb}$ ). When the column was eluted with 1 M HCl it would be possible to obtain  $^{177}\text{Lu}$  in a single purification process without any presence of  $^{175}\text{Yb}$  demonstrated by multichannel gamma spectrometry.

### 1. Introducción

La terapia con radionúclidos (RNT) empleando radiofármacos marcados con radioisótopos emisores  $\beta^-$  es un campo emergente de la medicina nuclear. Su aplicación incluye el tratamiento paliativo del dolor óseo, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes, y el tratamiento de tumores primarios y de sus metástasis mediante el empleo de moléculas portadoras específicas marcadas con radionúclidos. Con la finalidad de asegurar el éxito del tratamiento es esencial seleccionar cuidadosamente el radionúclido y la molécula portadora, que en conjunto deben poseer propiedades farmacológicas adecuadas y eficacia terapéutica. Los criterios técnicos para la selección del radionúclido a emplear en terapia son decaimiento, energía de la emisión beta y química adecuada; sin embargo, también deben tenerse en cuenta las consideraciones prácticas como disponibilidad con una alta pureza radionucleídica, alta actividad específica, bajos costos de producción y buena logística de abastecimiento.

El  $^{177}\text{Lu}$  es un claro candidato para su uso en radioterapia dirigida debido a las propiedades favorables de su vida media, energía beta, emisión gamma y química adecuada para combinarse a una serie de moléculas portadoras.

El  $^{177}\text{Lu}$  decae con una vida media física de 6,71 días mediante la emisión de partículas  $\beta^-$  con una  $E_{\text{max}}$  de 497 keV (78,6%), 384 keV (9,1%) y 176 keV (12,2%). Emite fotones  $\gamma$  de 113 keV (6,4%) y 208 keV (11%) que son ideales para la obtención de imágenes, lo cual permite la localización *in vivo* del tumor y los cálculos de dosimetría. La vida media física del  $^{177}\text{Lu}$ , comparable al  $^{131}\text{I}$ , favorece la logística para la producción, el control de calidad y el suministro del producto a lugares distantes.

El  $^{177}\text{Lu}$  puede producirse por dos vías. En la vía directa se irradia  $^{176}\text{Lu}$  para obtener  $^{177}\text{Lu}$  por reacción  $(n, \gamma)$ [1-4], la actividad específica del  $^{177}\text{Lu}$  obtenido dependerá de la densidad del flujo neutrónico térmico, del

\* Correspondencia autor: ealiaga@ipen.gob.pe

tiempo de irradiación y del grado de enriquecimiento del blanco. En la vía indirecta se irradia  $^{176}\text{Yb}$  obteniéndose  $^{177}\text{Lu}$  libre de portador ideal para la marcación de proteínas y péptidos[5-10]; sin embargo, la actividad total obtenida es baja debido a la baja sección eficaz del  $^{176}\text{Yb}$  y a la necesidad de un proceso post producción para separar el yterbio del lutecio, haciendo necesario irradiar una mayor masa de  $^{176}\text{Yb}$  y por mayor tiempo.

En reactores de bajo y mediano flujo de neutrones no es posible obtener  $^{177}\text{Lu}$  por la vía directa con la actividad específica requerida para la marcación de biomoléculas, por lo que la vía indirecta resulta una alternativa. Un inconveniente en la separación de Lu de Yb es la similitud química de estos dos lantánidos y más aun el hecho que el Yb se encuentra en macrocantidades con respecto al Lu. Se han desarrollado diversas técnicas para separar el Lu del Yb como la cromatografía por intercambio iónico empleando ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico o EDTA como eluyente[9], extracción con solventes[10], cromatografía por extracción[6,7], HPLC[8,10], entre otras. Todas estas técnicas tienen sus bondades y sus limitaciones, siendo la cromatografía por extracción la que combina la especificidad de la extracción por solventes y la simplicidad de la extracción por columna. Le Van So[7] emplea el ácido di-(2-etilhexil)ortofosfórico como adsorbente y grandes volúmenes de HCl para eluir el Lu. Horwitz[6] sin embargo, emplea el ácido 2-etilhexil 2-etilhexilfosfónico (resina LN2) que requiere de ácido de menor molaridad para eluir el Lu y realiza la elusión a 50 °C y con sobrepresión.

En el presente trabajo se pretende obtener  $^{177}\text{Lu}$  de alta actividad específica a partir de un blanco de  $^{176}\text{Yb}$  empleando el método de Horwitz con ciertas modificaciones, a temperatura ambiente, sin sobrepresión y ajustando la molaridad del HCl para disminuir el número de procesos.

## 2. Experimental

**Materiales:** Óxido de yterbio enriquecido al 96% en el isótopo 176 (Trace Science Internacional); Resina LN2 grado F (Eichrom

industries); ácido clorhídrico ultrapuro (Merck).

**Irradiación:** Se colocó de 2 a 10 mg de óxido de yterbio en una cápsula de cuarzo, luego se adicionó 1 mL de HCl 4N y se calentó en una plancha térmica hasta total disolución. Se continuó el calentamiento hasta sequedad, se tapa la cápsula de cuarzo, se coloca dentro de una cápsula de aluminio y se envía al reactor para su irradiación durante tres semanas, a razón de 6 horas por semana.

**Purificación:** La metodología para separar el Lu del Yb está basada en el trabajo de Horwitz y colaboradores [6]. Se deja remojando 1 g de resina LN2 en HCl 0,1N por 16 h, luego se empaca la columna (8,9 x 0,6 cm). El yterbio irradiado es disuelto en HCl 0,5 N, luego se ajusta la normalidad del ácido a 0,1N y se adiciona a la columna, se agrega 1,5 mL de HCl 0,1N y luego se eluye con HCl 1 o 1,5N a un flujo de 0,1 mL/min. Las fracciones que contienen Yb son identificadas por la emisión del fotón gamma de 396 KeV del  $^{175}\text{Yb}$ , mientras que las fracciones conteniendo  $^{177}\text{Lu}$  se identifican por la emisión del fotón gamma de 208 KeV. Cuando se realizó un segundo proceso de purificación se ajustó previamente la molaridad de la solución clorhídrica a 0,1 N con hidróxido de sodio antes de pasarla por la segunda columna de resina LN2.

## 3. Resultados y Discusión

La Tabla 1 muestra las actividades de  $^{175}\text{Yb}$  y de  $^{177}\text{Lu}$  obtenidos. Para la marcación de péptidos y proteínas se requiere disponer de  $^{177}\text{Lu}$  con una actividad específica mayor a 20 Ci/mg y la que se ha obtenido previo a la purificación es 0,0002 a 0,0009 Ci/mg de lantánido, esto debido a la cantidad de Yb que se emplea como blanco.

**Tabla 1.** Actividades obtenidas.

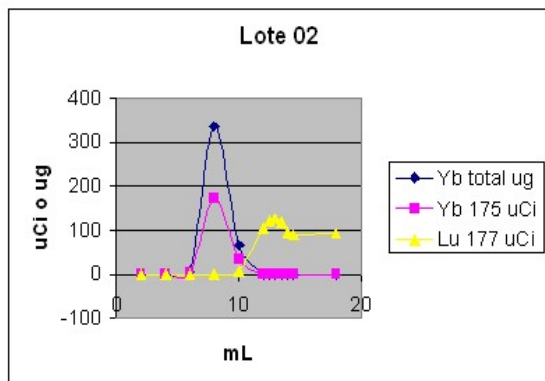
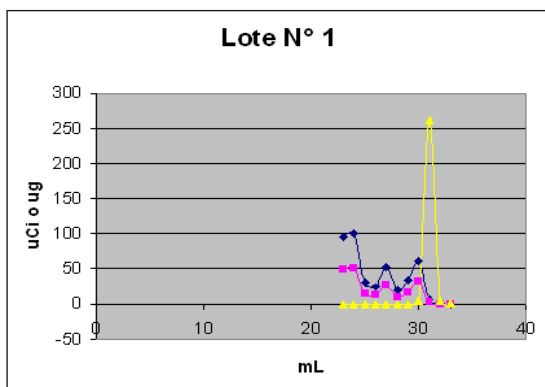
mg blanco (como óxido)	2,0-2,3	11,8-12
mCi $^{175}\text{Yb}$	1,5-2,1	2,8-5,7
mCi $^{177}\text{Lu}$	1,5-1,8	2,4-4,9
Act. Esp. Ci $^{177}\text{Lu/g}$ Yb	0,8-0,9	0,2-0,4

La Tabla 2 y las Figuras 1 y 2 muestran los resultados de la purificación. Cuando se eluye la columna con HCl 1M se requiere mayor volumen para extraer el  $^{177}\text{Lu}$ , pero de esta forma es posible obtener  $^{177}\text{Lu}$  libre de yterbio en un solo proceso de purificación. Es

necesario contar con un sistema automático para la colección del eluido y para cambiar el eluyente a HCl 4M cuando se empieza a obtener <sup>177</sup>Lu libre de portador para obtener así el <sup>177</sup>Lu en menor volumen.

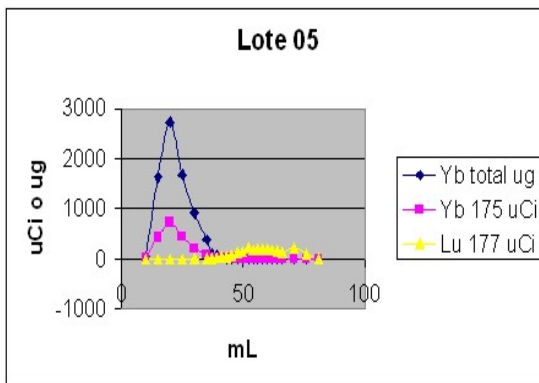
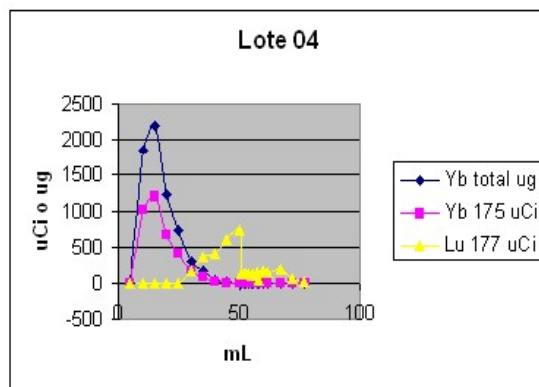
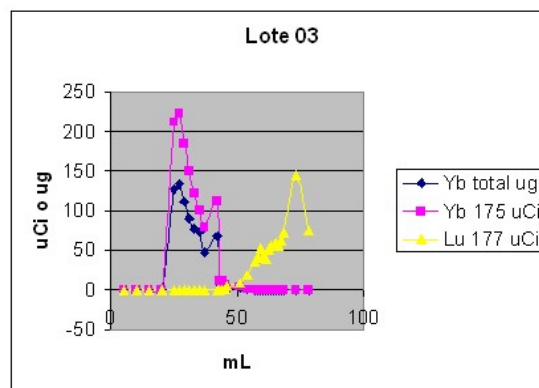
**Tabla 2.** Purificación en columna LN2.

HCl	mCi <sup>177</sup> Lu		Rend %	<sup>177</sup> Lu en fracc selecc		
	inic	eluido		Act. mCi	Rend. %	AE Ci/mg
1,5	0,99	0,46	45.57	0,44	44.04	0.06
1,5	1,45	0,76	52.27	0,43	29.61	0.54
1,0	1,63	0,87	48.17	0,41	25.16	nca
1,0	4,93	3,76	76.3	2,23	45.24	nca
1,0	2,16	2,29	105.6	1,79	82.64	nca



**Figura 1.** Lotes 1 y 2: Elución con HCl 1,5 M. Masa de Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 2 mg.

Al primer lote se le realizó un segundo proceso de purificación empleando 0,5 g de resina. Se pudo elevar la actividad específica de 0,06 a 4,77 Ci/mg de Yb, los resultados son mostrados en la Tabla 3.



**Figura 2.** Elución con HCl 1 M. Masa de Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 2 mg (lote 3) y 12 mg (lotes 4 y 5).

Se afinará el método para obtener los rendimientos más altos. La cantidad de Yb en la fracción final ha sido estimada midiendo la cantidad de <sup>175</sup>Yb presente, esto será corroborado mediante análisis por activación neutrónica.

**Tabla 3.** Doble proceso de purificación.

<i>1ª Purificación</i>			<i>2ª Purificación</i>		
<sup>177</sup> Lu en fracc selecc.			<sup>177</sup> Lu eluído		
Acti. $\mu$ Ci	Rec. %	Act esp. Ci/mg Yb	Activ. $\mu$ Ci	Rec. %	Act esp. Ci/mg Yb
440.3	44.04	0.06	477.7	47.78	4.77

#### 4. Conclusiones

Se ha podido separar el <sup>177</sup>Lu del Yb empleando resina LN2 como adsorbente y HCl como eluyente. Cuando se emplea HCl 1,5 M como eluyente es posible elevar la actividad específica del <sup>177</sup>Lu de 0,0008 Ci/mg de Yb a 0,06-0,54 en un solo proceso de purificación y hasta 4,77 en un segundo proceso. Si se baja la molaridad del HCl a 1M, es posible obtener <sup>177</sup>Lu libre de portador en un solo proceso de purificación con un rendimiento del 25 al 82%.

#### 5. Agradecimientos

Los Autores agradecen la colaboración del Organismo Internacional de Energía Atómica para la realización del presente trabajo y al personal de reactor RP-10 del IPEN por las facilidades brindadas para la irradiación de los blancos de Yb.

#### 6. Bibliografía

- [1] Pillai MRA, *et al.* Production logistics of <sup>177</sup>Lu for radionuclide therapy. Applied Radiation and Isotopes. 2003; 59:109-118.
- [2] Knapp FF, *et al.* Direct production of Instituto Peruano de Energía Nuclear, <sup>177</sup>Lu from enriched <sup>176</sup>Lu in a high flux reactor for routine clinical use. Abstract book, 5<sup>th</sup> ICI, Brusels, Belgium 2005.
- [3] Mikolajczak R, *et al.* Reactor produced <sup>177</sup>Lu of specific activity and purity suitable

for medical applications. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2003 Jul; 257(1):53-57.

[4] Mikolajczak R, *et al.* Reactor produced <sup>177</sup>Lu of specific activity and purity suitable for medical applications. Nir-El Y. Production of <sup>177</sup>Lu by neutron activation of <sup>176</sup>Lu. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2004; 262(3):563-567.

[5] Nikolai A, *et al.* Radiochemical separation of no-carrier-added <sup>177</sup>Lu as produced via the <sup>176</sup>Yb.n,g.<sup>177</sup>Yb $\beta$ <sup>177</sup>Lu process. Applied Radiation and Isotopes. 2000; 53:421-425.

[6] Horwitz E P, *et al.* A Process for the separation of <sup>177</sup>Lu from neutron irradiated <sup>176</sup>Yb targets. Applied Radiation and Isotopes. 2005 Jul; 63(1):23-36.

[7] Le Van So, *et al.* Alternative chromatographic processes for no-carrier added <sup>177</sup>Lu radioisotope separation. Part I. Multi-column chromatographic process for clinically applicable. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2008 Sep; 277(3):663-673.

[8] Hashimoto K, *et al.* Production of no-carrier-added <sup>177</sup>Lu via the <sup>176</sup>Yb(n,  $\gamma$ )<sup>177</sup>Yb o <sup>177</sup>Lu process. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2003; 255(3):575-579.

[9] Balasubramanian PS, *et al.* Separation of carrier-free lutetium-177 from neutron irradiated natural ytterbium target. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 1994; 185(2):305-310.

[10] Horwitz E P, *et al.* Radiochemical and isotope separations by high-efficiency liquid-liquid chromatography. Journal of Chromatography A. 1976, 125(1):203-218.