



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE PRODUÇÃO DO LUTÉCIO - 177
NO REATOR NUCLEAR IEA-R1 DO IPEN/CNEN-SP**

GIOVANA PASQUALINI DA SILVA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações.

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Junior

**São Paulo
2008**

“Este trabalho é dedicado aos meus pais João e Rosa (em memória), aos meus irmãos Fábio, Bruno e Tiago, a minha cunhada Monisa e a minha sobrinha Júlia.”

Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.

(Marie Curie – 1867 a 1934).

Agradecimentos

A Deus, pois sem ele nada é possível.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, em especial o Centro de Radiofarmácia pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho.

Ao Dr. João Alberto Osso Jr. pela orientação deste trabalho, por todo o conhecimento que me foi transmitido, pela amizade sincera que possui por todos os seus alunos, pelo apoio que foi dado nos momentos difíceis, pela alegria nas conquistas e por sempre acreditar em mim e no meu trabalho.

A equipe de proteção radiológica do Centro de Radiofarmácia pelo acompanhamento e monitoramento das atividades realizadas.

Aos funcionários do Reator pelos serviços de irradiação das amostras.

Ao meu pai por sempre me incentivar e acreditar em meu trabalho.

Aos meus irmãos por me incentivarem.

As minhas amigas do IPEN Renata, Kátia, Tânia, Graciela, Carla e Samanta pela amizade e colaboração na finalização deste trabalho.

A Dra. Liliane Landini por todas as bancas e opiniões dada para uma boa finalização deste trabalho.

As minhas grandes amigas Maria Fernanda, Maria Cristina e Daniela, por toda amizade, carinho e apoio dado sempre.

Ao M.Sc Ricardo Rezende Zucchini chefe do Laboratório de Referências Metrológicas do IPT e a M.Sc Patrícia Hama coordenadora do Laboratório de

Referências Metrológicas do IPT por todas as vezes que precisei me ausentar do laboratório para finalizar este trabalho.

A meus amigos do IPT Marcos, Érica Gauglitz, Érika Celani, Michele, Liliane, Maria e Irene pela amizade e pelo apoio oferecido no último ano.

A todos os meus parentes e amigos que, direta eu indiretamente me apoiaram na execução deste trabalho e que conviveram comigo.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE PRODUÇÃO DO LUTÉCIO – 177
NO REATOR NUCLEAR IEA-R1 DO IPEN/CNEN-SP**

GIOVANA PASQUALINI DA SILVA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de “Mestre em Ciências” na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Junior

SÃO PAULO

2008



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**ESTUDO DA VIABILIDADE DE PRODUÇÃO DO LUTÉCIO – 177
NO REATOR NUCLEAR IEA-R1 DO IPEN/CNEN-SP**

GIOVANA PASQUALINI DA SILVA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de “Mestre em Ciências” na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Junior

SÃO PAULO

2008



Study of the viability of the production of lutetium – 177 in the Nuclear Reactor IEA-R1 at IPEN/CNEN-SP

Giovana Pasqualini da Silva

ABSTRACT

The β^- emitter ^{177}Lu is a promising therapeutic radioisotope for the curative treatment of cancer using labelled proteins. It has a half – life of 6.71 day and maximum and average β^- energies of 421 and 133 keV, respectively, resulting in a short range of irradiation of tissue. The decay is accompanied by the emission of low energy γ -radiation of 208.3 keV (11%) and 113 keV (6.4%), suitable for simultaneous imaging. ^{177}Lu can be produced by two different routes, namely, by irradiation of natural Lu_2O_3 target (^{176}Lu , 2.6%) or enriched (in ^{176}Lu) Lu_2O_3 target, and also by irradiation of Yb target (Yb_2O_3) followed by radiochemical separation of ^{177}Lu from Yb isotopes. The objective of this work is the development of a method of the production of ^{177}Lu through of the (n, γ) nuclear reaction, by the direct and indirect method of production. Targets of lutetium oxide and ytterbium oxide were irradiated for evaluation of the activity produced and the chemical separation of lutetium and ytterbium was studied using different ion exchange resins. For the direct method, the best results were obtained using the target Lu_2O_3 enriched in 39.6%. The best results for the indirect method were achieved with the process of separation using 0.25M α -HIBA as eluent. The results showed that it is possible to produce ^{177}Lu of low specific activity for labeling molecules used for bone pain relief and in radiosynoviortesy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Radioisótopos emissores de pósitrons utilizados em PET e suas respectivas meia-vida físicas	04
Tabela 2: Radioisótopos usados em SPECT e suas respectivas meia-vida físicas	06
Tabela 3: Propriedades de alguns núclídeos usados em braquiterapia	08
Tabela 4: Propriedades físicas de alguns radionuclídeos radioterápicos	10
Tabela 5: Radionuclídeos emissores alfa com potencial terapêutico	11
Tabela 6: Radionuclídeos emissores beta com meia-vida física menor que 15 dias produzidos em reatores nucleares por ativação direta de alvos estáveis com nêutrons	13
Tabela 7: Radionuclídeos emissores beta com meia-vida física menor que 15 dias produzidos com atividade Específica alta	13
Tabela 8: Sistema de geradores de radionuclídeos emissores beta de meia-vida física curta	14
Tabela 9: Radionuclídeos que decaem por captura eletrônica e emitem elétrons de baixa energia (principalmente Auger e Coster-Kroning)	15
Tabela 10: Radioisótopos do lutécio	19
Tabela 11: Radioisótopos de itérbio	22
Tabela 12: Ativação do Lu_2O_3	41
Tabela 13: Parâmetros utilizados para a irradiação dos alvos de Lu	42
Tabela 14: Resultado das atividades dos alvos de Lu_2O_3	42
Tabela 15: Valores das atividades específicas extrapoladas de ^{177}Lu	43
Tabela 16: Comparação dos valores de atividade específica da literatura com o presente trabalho	44
Tabela 17: Ativação do Yb_2O_3	45
Tabela 18: Parâmetros utilizados para a irradiação dos alvos de Yb_2O_3	46
Tabela 19: Resultado das atividades dos alvos de Yb_2O_3	46
Tabela 20: Valores do primeiro experimento de separação do Lu do Yb (resina aniônica e eluente HCl 8,0M)	48
Tabela 21: Valores do segundo experimento de separação do Lu-Yb (resina aniônica e eluente HCl 0,1M)	50
Tabela 22: Valores do experimento de separação do Lu –Yb (resina aniônica e eluente HCl 0,1M)	52
Tabela 23: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente HCl 4,0M)	54
Tabela 24: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente α -HIBA)	56
Tabela 25: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente α -HIBA)	58
Tabela 26: Valores da separação do Lu-Yb (resina Ln e eluente HCl 3,0M)	60

ÍNDICE

1. Introdução	Erro! Indicador não definido.
1.1 Medicina Nuclear	Erro! Indicador não definido.
1.2 Diagnóstico	Erro! Indicador não definido.
1.2.1 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET).....	Erro! Indicador não definido.
1.2.2 Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT).....	Erro! Indicador não definido.
1.3 Terapia	Erro! Indicador não definido.
1.3.1 Teleterapia	Erro! Indicador não definido.
1.3.2 Braquiterapia	Erro! Indicador não definido.
1.3.3 Injetáveis	Erro! Indicador não definido.
1.3.3.1 Emissores alfa (α).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.3.2 Emissores Beta (β).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.3.3 Emissores de Elétrons Auger	Erro! Indicador não definido.
1.4 Produção de radioisótopos	Erro! Indicador não definido.
1.4.1 Reatores Nucleares.....	Erro! Indicador não definido.
1.4.2 Ciclotron.....	Erro! Indicador não definido.
1.5 Lutécio	Erro! Indicador não definido.
1.5.2 Propriedades químicas	Erro! Indicador não definido.
1.5.3 Lutécio – 177	Erro! Indicador não definido.
1.5.3.1 Produção direta do lutécio: $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$	Erro! Indicador não definido.
1.5.3.2 Produção indireta do lutécio: $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	Erro! Indicador não definido.
1.6 Revisão bibliográfica	Erro! Indicador não definido.
1.7 Usos do lutécio	Erro! Indicador não definido.
2. Objetivos	Erro! Indicador não definido.
3. Justificativa	Erro! Indicador não definido.
4. Materiais e métodos	Erro! Indicador não definido.

4.1 Reagentes Erro! Indicador não definido.

4.2 Infraestrutura Erro! Indicador não definido.

4.3 Produção direta Erro! Indicador não definido.

4.3.1 Alvos de lutécio naturais Erro! Indicador não definido.

4.3.2 Cálculos teóricos Erro! Indicador não definido.

4.3.3 Cálculos experimentais Erro! Indicador não definido.

4.3.4 Alvo enriquecido de óxido de lutécio a 36,9% em ^{176}Lu Erro!
Indicador não definido.

4.4 Produção Indireta Erro! Indicador não definido.

4.4.1 Preparo dos alvos naturais de óxido de itérbio .. Erro! Indicador não
definido.

4.4.2 Cálculos teóricos Erro! Indicador não definido.

4.4.3 Cálculos experimentais Erro! Indicador não definido.

4.4.4 Cromatografia Erro! Indicador não definido.

4.4.4.1 Tipos de cromatografia Erro! Indicador não definido.

4.4.4.2 Cromatografia de troca iônica Erro! Indicador não definido.

4.4.5 Métodos de separação química Lu-Yb Erro! Indicador não definido.

4.4.5.1 Resina Aniônica Erro! Indicador não definido.

4.4.5.2 Resina Catiônica Erro! Indicador não definido.

4.4.5.3 Resina Ln-Spect Erro! Indicador não definido.

4.4.5.4 Avaliação da eficiência da separação química Erro! Indicador não definido.

4.5 Controle de qualidade Erro! Indicador não definido.

5. Resultados e Discussão Erro! Indicador não definido.

5.1 Produção direta Erro! Indicador não definido.

5.1.1 Cálculos teóricos Erro! Indicador não definido.

5.1.2 Ativação neutrônica - experimental Erro! Indicador não definido.

5.1.3 Ativação do óxido de lutécio enriquecido Erro! Indicador não definido.

5.2 Produção Indireta Erro! Indicador não definido.

5.2.1 Cálculos teóricos Erro! Indicador não definido.

5.2.2 Ativação neutrônica – experimental Erro! Indicador não definido.

5.2.3 Separação química Erro! Indicador não definido.

5.2.3.1 Resina Aniônica Erro! Indicador não definido.

5.2.3.2 Resina Catiônica Erro! Indicador não definido.

5.2.3.3 Resina Ln-spect Erro! Indicador não definido.

5. Conclusões Erro! Indicador não definido.

6. Bibliografia Erro! Indicador não definido.

Estudo da viabilidade de produção do lutécio – ^{177}Lu no Reator Nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP

Giovana Pasqualini da Silva

Resumo

O emissor β^- ^{177}Lu é um radioisótopo terapêutico promissor para o tratamento curativo de câncer usando proteínas marcadas. Possui meia-vida de 6,71 dias e energia β^- máxima e média de 421 e 133 keV, respectivamente, resultando na radiação de em uma pequena área do tecido. O decaimento é acompanhado pela emissão de raios- γ com baixa energia de 208 keV (11%) e 113 keV (6,4%), adequados para a aquisição de imagens. O ^{177}Lu pode ser produzido por dois métodos diferentes, diretamente, irradiando-se alvos naturais de óxido de lutécio (Lu_2O_3) (^{176}Lu , 2,6%) ou em alvos de Lu_2O_3 enriquecidos (em ^{176}Lu), e também indiretamente, irradiando-se os alvos de óxido de itérbio (Yb_2O_3), acompanhado pela separação radioquímica dos isótopos de lutécio e itérbio. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um método de produção do ^{177}Lu através de reação nuclear (n, γ), tanto pelo método direto de produção, como pelo método indireto de produção. Foram irradiados alvos de óxido de lutécio e de itérbio para a avaliação da atividade produzida e a separação química do lutécio e do itérbio foi estudada utilizando diferentes resinas de troca de íons. Para a produção direta, o melhor resultado obtido foi utilizando o alvo Lu_2O_3 enriquecido em 39,6%. Já pelo método indireto de produção os melhores resultados obtidos foram com o processo de separação no qual se utiliza o α -HIBA 0,25M como eluente. Pelos resultados obtidos é possível produzir o ^{177}Lu de baixa atividade específica para o uso na marcação de moléculas destinadas ao alívio de dor óssea e para radiosinoviortese.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo de aniquilação de pósitrons	03
Figura 2: Equipamento de PET	04
Figura 3: Equipamento de SPECT	05
Figura 4: Piscina do Reator Nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP utilizado para a irradiação dos alvos	30
Figura 5: Detector de germânio hiperpuro Canberra modelo 747	32
Figura 6: Representação esquemática de uma separação cromatográfica ..	36
Figura 7: Separação do Lu do Yb usando HCl 8,0M e resina aniônica	49
Figura 8: Separação do Lu-Yb usando HCl 0,1M e resina aniônica	51
Figura 9: Separação do Lu-Yb usando HCl 0,1M e resina aniônica	53
Figura 10: Separação do Lu-Yb usando HCl 4,0M e resina catiônica	55
Figura 11: Separação do Lu-Yb usando α -HIBA 0,25M e resina catiônica ...	57
Figura 12: Separação do Lu-Yb usando α -HIBA 0,25M como eluente	59
Figura 13: Separação do Lu-Yb usando HCl 3,0M como eluente	61

1. Introdução

1.1 Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza materiais radioativos (radionuclídeos) para a terapia e para o diagnóstico de doenças. Esses radionuclídeos são empregados em técnicas de Medicina Nuclear por emitirem radiação gama ou beta. Quando um radionuclídeo é um emissor gama, seu uso é apropriado para diagnóstico, pois ele é mais penetrante e pode ser detectado externamente ao corpo do paciente. Para fins de tratamento, são preferidos os radionuclídeos emissores beta, os quais podem causar destruição localizada de tecidos.

Para um radionuclídeo ser usado na Medicina Nuclear ele deve possuir alguns requisitos básicos, como:

- Meia-vida física compatível com os estudos a serem realizados;
- toxicidade baixa;
- Pureza radionuclídica, radioquímica e química adequada;
- Atividade específica alta;
- Disponibilidade rápida;
- Preço baixo;
- Possibilidade de marcação para preparação de radiofármacos¹.

Os diagnósticos em medicina Nuclear podem ser realizados por meio de ensaios radiométricos de duas maneiras “in vitro” e “in vivo”.

Os testes “in vitro” se aproximam dos testes de laboratório no qual uma quantidade de certa substância em uma amostra biológica, é medida por competitividade das ligações. Esses testes de radioimunoensaio podem ser usados para medirem, por exemplo, proteínas, hormônios, drogas, hormônios da tireóide e outros. Os ensaios podem ser feitos através do sangue, urina e outros fluidos biológicos. O principal radioisótopo utilizado nesses testes é o ^{125}I .

Já os estudos “in vivo” requerem que o radioisótopo seja injetado no paciente. Nesse caso o radioisótopo é incorporado a um fármaco adequado e administrado de forma segura, oralmente ou parenteralmente, com uma boa localização na região ou no tecido de interesse para o estudo².

1.2 Diagnóstico

O principal objetivo dos sistemas tomográficos de imagens é uma visão mais apurada da distribuição da radioatividade nos pacientes, com melhor definição dos detalhes das imagens. “*Tomo*” vem do grego e significa cortar; tomografia pode ser interpretada como cortar o corpo em finas fatias de imagens³.

Nos últimos anos a Medicina Nuclear tem feito descobertas importantes na tomografia que estão auxiliando cada vez mais o tratamento e o diagnóstico de tumores. Como ilustração desse fato podem ser citadas duas conquistas primordiais, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT).

Essas duas técnicas empregam radioisótopos que são comumente usados na Medicina Nuclear, por fornecer imagens tridimensionais para o

estudo das regiões de processos fisiológicos e de alta atividade bioquímica no corpo humano².

1.2.1 Tomografia por Emissão de Póstrons (PET)

A técnica de PET utiliza radionuclídeos emissores de póstrons (β^+), que ao encontrarem elétrons do meio sofrem um processo de aniquilação. Quando os póstrons se aniquilam com um elétron negativo, dão origem a dois fótons de mesma intensidade de 511keV, na mesma direção, porém sentidos opostos (180°)³ como mostra a FIG. 1.

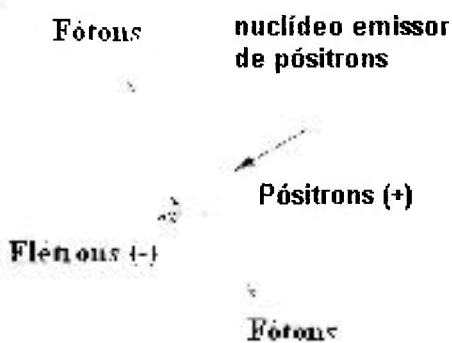


FIGURA 1: Processo de aniquilação de póstrons⁴

Em contraste com a imagem SPECT, que detecta eventos individualizados, a imagem PET requer uma série de detectores dispostos em lados opostos do objeto para poder detectar os pares de fótons produzidos na aniquilação². Um equipamento de PET está ilustrado na FIG. 2.

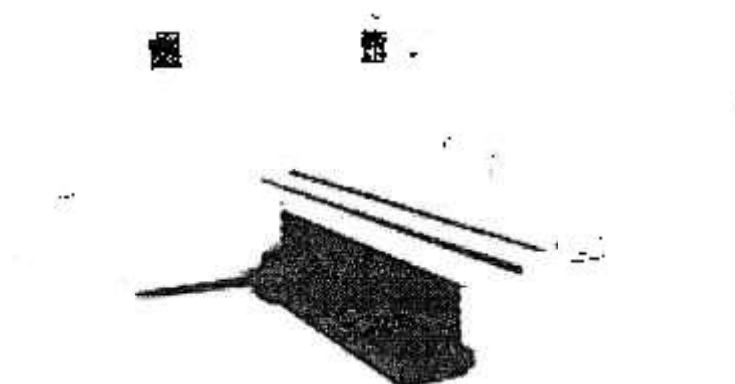


FIGURA 2: Equipamento de PET⁵.

Esse tipo de técnica fornece como vantagem à localização da fonte emissora do radioisótopo no tecido e nos organismos do corpo. Com a finalidade de minimizar a dose dada ao paciente e obtendo vantagem na resolução da imagem no aparelho, os radionuclídeos utilizados nessa técnica devem possuir meia-vida física curta, emissão de pósitrons com baixa energia e taxa de emissão alta². A TAB. 1 mostra esses radionuclídeos com suas respectivas meia-vida físicas.

TABELA 1: Radioisótopos emissores de pósitrons utilizados em PET e suas respectivas meia-vida físicas.¹

Radioisótopos	Meia-vida física (min)
¹¹ C	20,4
¹³ N	9,96
¹⁵ O	2,07
¹⁸ F	109,8
³⁰ P	2,50
⁶⁸ Ga	68,1
⁷⁵ Br	98,0
⁷⁷ Kr	75,2

1.2.2 Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT)

A técnica de SPECT é baseada principalmente no uso do ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{111}In , que são importantes na produção de imagens das regiões funcionais do ser vivo⁶. Ela é utilizada para obter imagens tridimensionais e dinâmicas de órgãos ou tecidos de pacientes que se submetem ao diagnóstico com traçadores radioativos. Esses radioisótopos devem emitir radiação gama entre 100 a 300 keV que é a faixa ideal para a imagem usada em uma máquina de SPECT, devem decair por captura eletrônica ou transição isomérica e não devem emitir radiação corpuscular para minimizar a dose de radiação para o paciente. Devem, também, possuir meia-vida física adequada ao estudo fisiológico de interesse.¹ A FIG. 3 representa um equipamento SPECT.

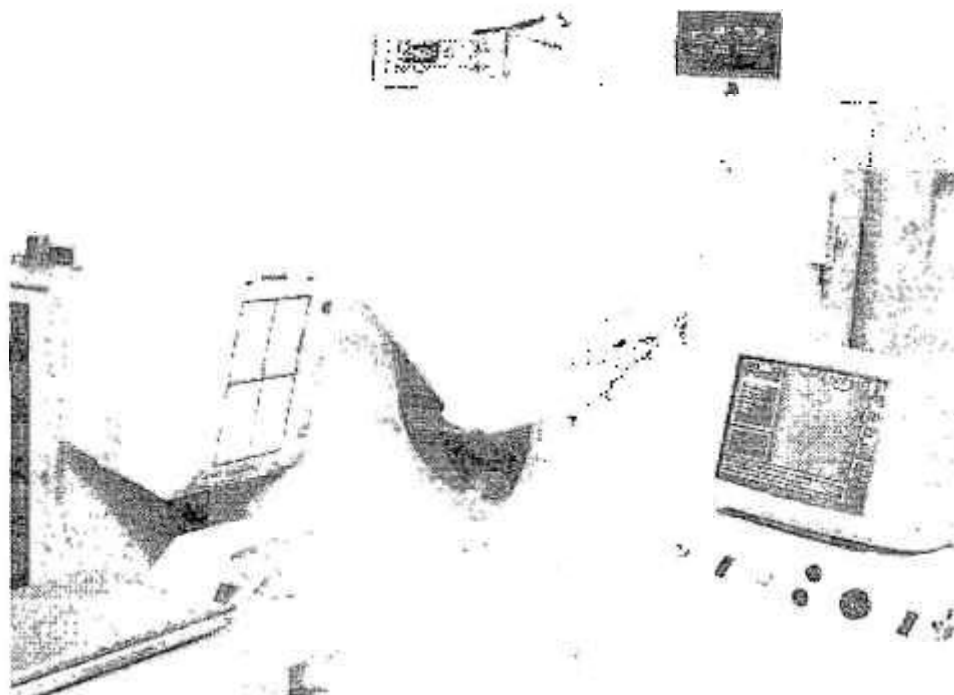


FIGURA 3: Equipamento de SPECT.⁷

A TAB. 2 mostra os radioisótopos mais utilizados nessa técnica e suas respectivas meia-vidas.

TABELA 2: Radioisótopos usados em SPECT e suas respectivas meia-vida físicas.²

Radioisótopo	Meia-vida
⁶⁷ Ga	78,3 h
⁷⁷ Br	57,0 h
^{81m} Kr	13,0 s
^{99m} Tc	6,0 h
¹¹¹ In	67,9 h
¹²³ I	13,0 h
²⁰¹ Tl	73,0 h

1.3 Terapia

Em 1895 o cientista alemão Wilhelm Conrad Roentgen descobriu os raios-X. Em Paris, no dia 1º de Março de 1896, o professor de física Antonie Henri Becquerel descobriu a radioatividade. Dois anos após a descoberta da radioatividade, o casal Pierre e Marie Curie, descobriram dois elementos um que eles chamaram de Polônio e o outro que recebeu o nome de Rádio.

A partir dessas descobertas, o interesse em estudar os efeitos da radiação ionizante em tumores foi impulsionado.

O tratamento de tumores pode ser feito de três maneiras: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, podendo-se aplicar as técnicas individualmente ou até mesmo combina-las.

Para a radioterapia três técnicas são aplicadas:

- Teleterapia;
- Braquiterapia e
- Injetáveis.

1.3.1 Teleterapia

Também conhecida como terapia com feixe externo. Esse método é capaz de destruir células tumorais empregando feixes de radiação ionizante⁸. Para essa finalidade, podem-se utilizar dois tipos de feixes. O primeiro deles são os raios-X, que são produzidos por aceleradores lineares de alta energia, e o segundo tipo de feixe são os raios gamas de fontes seladas que contêm radioisótopos como o ^{137}Cs e o ^{60}Co .

Por muitos anos as unidades de cézio foram usadas, mas, apesar da vantagem de possuir meia-vida física longa (30 anos), tinham muito mais desvantagens (rendimento baixo, distância de tratamento curtas, penumbra muito grande, energia relativamente baixa, etc.) que as unidades de cobalto e caíram em desuso⁸.

O cobalto por sua vez, possui meia-vida física menor de 5,3 anos, mas emite radiações γ em cascata de 1,17 a 1,33 MeV.

1.3.2 Braquiterapia

Trata-se de uma radioterapia localizada para tipos específicos de tumores e em locais específicos do corpo humano. O tratamento radioterápico é feito por meio de nuclídeos radioativos onde a fonte de radiação fica a certa distância, em contato ou até mesmo implantadas na região que deve receber a dose⁹. Atualmente são utilizados os radionuclídeos: ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{198}Au , ^{192}Ir e muitos outros. A vantagem da utilização desse método é que as células tumorais recebem doses altas de radiação, enquanto que os tecidos normais acabam recebendo doses muito pequenas¹.

A TAB. 3 fornece propriedades de alguns nuclídeos usados em braquiterapia.

TABELA 3: Propriedades de alguns nuclídeos usados em braquiterapia⁸

Nuclídeo	Meia-vida	Energia dos fótons
²²⁶ Ra	1602 anos	$E_{\text{máx}} = 2,45 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 0,80 \text{ MeV}$
⁶⁰ Co	5,26 anos	$E_{\text{máx}} = 1,33 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 1,25 \text{ MeV}$
¹³⁷ Cs	30 anos	$E_{\text{máx}} = 0,66 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 0,66 \text{ MeV}$
¹⁹⁸ Au	2,7 dias	$E_{\text{máx}} = 0,68 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 0,42 \text{ MeV}$
¹²⁵ I	60,2 dias	$E_{\text{máx}} = 0,035 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 0,028 \text{ MeV}$
¹⁹² Ir	74,2 dias	$E_{\text{máx}} = 0,61 \text{ MeV}$ $E_{\text{méd}} = 0,37 \text{ MeV}$

Esses nuclídeos são fornecidos na forma de fontes seladas, ou seja, lacradas, que podem ser na forma de tubos, agulhas, fios ou sementes.

Os tubos são usados normalmente para o tratamento intracavitário (dentro da cavidade), principalmente nas aplicações ginecológicas, ou em moldes para aplicações externas^{8,10}.

As agulhas são utilizadas nas aplicações intersticiais (em meio ao tecido), o material radioativo é introduzido na área comprometida pela doença, geralmente por meio de cirurgia¹⁰.

Atualmente vêm sendo usados fios de ¹⁹²Ir para o tratamento de tumores cutâneos e as sementes de ¹²⁵I, para o tratamento de câncer de próstata¹¹.

1.3.3 Injetáveis

Contrastando com a radioterapia por raio externo, está a radioterapia que utiliza administração interna de fármacos marcados com radionuclídeos. Esses radionuclídeos são emissores alfa, beta ou emissores de elétrons Auger. Uma terapia específica é desenvolvida toda vez que se encontra uma forma química que pode ser marcada com um determinado radioisótopo, que irá atuar sobre um determinado tipo de tumor. O tratamento de enfermidades com radioiodo, como hipertireoidismo e câncer de tireóide, datam desde 1940, leucemia com fósforo (^{32}P), desde 1930 e o tratamento de algumas enfermidades via radionuclídeos datam de várias décadas⁶.

Atualmente, as pesquisas em radioterapia objetivam o desenvolvimento de moléculas, como os peptídeos e os anticorpos monoclonais, para marcação com radionuclídeos, altamente específicos na localização de tumores¹².

Os radionuclídeos utilizados em terapia como fontes (injetáveis) devem apresentar as seguintes características¹²

- Ser emissor de partículas (alfa, beta ou elétrons Auger);
- Ter alta atividade específica;
- Ter um método de produção viável e disponível.

A TAB. 4 mostra as propriedades físicas de alguns radionuclídeos selecionados para a radioterapia:

TABELA 4: Propriedades físicas de alguns radionuclídeos radioterápicos⁸

Radionuclídeo	Meia-vida (h)	$E_{\text{máx}}$ Beta (MeV)	Alcance médio (mm)	Energia γ para imagem em keV (% abundância)
³² P	342	1,71	1,85	-
⁶⁷ Cu	62	0,57	0,27	92 (11%) 185 (49%)
⁹⁰ Y	64	2,27	2,76	-
¹³¹ I	193	0,61	0,40	364 (81%)
¹⁵³ Sm	47	0,80	0,53	103 (28%)
¹⁷⁷ Lu	162	0,50	0,28	113 (6,4%) 208 (11%)
¹⁸⁶ Re	89	1,07	0,92	137 (9%)
¹⁸⁸ Re	17	2,12	2,43	155 (15%)
²¹¹ At	7,2	5,87 (α , 42%)	0,06	670 (0,3%)
²¹² Bi	1,0	1,36 (β , 64%) 6,09 (α , 36%)	0,06	727 (7%)

1.3.3.1 Emissores alfa (α)

As partículas alfa são núcleos de hélio, o qual é constituído de dois prótons e dois nêutrons. No decaimento alfa, o número atômico do radionuclídeo é reduzido de 2 e o número de massa decresce 4 números. A emissão α pode ser seguida de emissão de raios γ . As partículas α são monoenergéticas, de baixa penetração (na ordem de 10^{-6} cm) e com alta energia de transferência, quando em contato com a matéria, o que pode determinar a morte de várias células de um tumor¹².

A TAB. 5 apresenta alguns radionuclídeos emissores alfa com potencial terapêutico.

TABELA 5: Radionuclídeos emissores alfa com potencial terapêutico¹

Radionuclídeo	Meia-Vida	Principal Energia
²¹² Bi	60,5 min	7,80 MeV
²¹¹ At	7,20 h	6,76 MeV
²⁵⁵ Fm	20,10 h	7,00 MeV

1.3.3.2 Emissores Beta (β)

O decaimento beta pode correr em três situações distintas:

- Emissão de elétrons (β^-), quando existe excesso de nêutrons;
- Emissão de pósitrons (β^+), quando existe excesso de prótons;
- Captura Eletrônica, quando existe deficiência de nêutrons¹².

A emissão de partículas β^- ocorre com núcleos que possuem excesso de nêutrons. Neste processo, um nêutron é convertido em um próton e uma partícula beta negativa como mostra a equação 1.



As partículas beta são emitidas em um espectro contínuo de energia na faixa de 0,05 a 3,5 MeV para os nuclídeos mais comuns. O neutrino carrega a diferença de energia existente entre a energia da partícula beta e a energia disponível, dada pela diferença de massa entre o núcleo pai e os produtos da

desintegração. No caso da desintegração beta negativa, a partícula adicional emitida é denominada “antineutrino”¹³.

A emissão de partículas β^+ ocorre com núcleos que possuem um excesso de prótons. Neste processo, um próton é convertido em um nêutron e uma partícula beta positiva (pósitron), como mostra a equação 2.



Analogamente às partículas beta negativas, as beta positivas são emitidas com um espectro contínuo de energia. Neste caso, a energia máxima está na faixa entre 0,3 a 1,4 MeV, para os nuclídeos mais comuns¹³.

A captura eletrônica é um processo que compete com a desintegração beta positiva, ocorrendo quando o núcleo possui excesso de prótons. Neste processo o núcleo captura um dos elétrons de seu próprio átomo que se combina com um próton convertendo-se em um nêutron e liberando um neutrino monoenergético que carrega a energia disponível no processo. Como consequência haverá emissão de raios-X¹³.

As TAB. 6, 7 e 8 apresentam radionuclídeos emissores beta que podem ser produzidos por reatores nucleares, aceleradores de partículas ou obtidos por geradores.

TABELA 6: Radionuclídeos emissores beta com meia-vida física menor que 15 dias produzidos em reatores nucleares por ativação direta de alvos estáveis com nêutrons¹⁴.

Radionuclídeo	Meia-vida	Energia β Média (MeV)	Energia γ (keV) a_γ (%)	Nuclídeos alvos	Seção de choque (barns)
¹⁶⁵ Dy	2,30 h	1,34	95 (4,0 %)	¹⁶⁴ Dy	1697
¹⁰⁹ Pd	13,50 h	1,03	88 (3,6 %)	¹⁰⁸ Pd	8,8
¹⁸⁸ Re	17,00 h	2,11	155 (15,0 %)	¹⁸⁷ Re	73,2
¹⁶⁶ Ho	1,10 d	1,60	81 (6,3 %)	¹⁶⁵ Ho	58
¹⁵³ Sm	1,95 d	0,80	103 (29,0 %)	¹⁵² Sm	220
⁹⁰ Y	2,70 d	2,27	-	⁸⁹ Y	1,3
¹⁸⁶ Re	3,70 d	1,07	137 (9,0 %)	¹⁸⁵ Re	106
¹⁷⁷ Lu	6,70 d	0,50	113 (6,4 %) 208 (11 %)	¹⁷⁶ Lu	2100
¹⁵⁹ Er	9,60 d	0,34	-	¹⁵⁸ Er	2,0
³² P	14,30 d	1,71	-	³¹ P	0,18
⁸⁹ Sr	53,00 d	1,46	-	⁸⁸ Sr	0,006

TABELA 7: Radionuclídeos emissores beta com meia-vida física menor que 15 dias produzidos com atividade Específica alta¹⁴.

Radionuclídeos	Meia-vida	Energia β (MeV)	Energia γ (keV)	Reações nucleares	Seção de choque (barns)
Reatores Nucleares					
¹⁰⁶ Rh	1,4 d	0,57	306 (5,0 %) 319 (19 %)	¹⁰⁴ Ru(n, γ , β^-) fissão	0,50
⁷⁷ As	1,6 d	0,68	239 (1,6 %)	⁷⁶ Ge(n, γ , β^-)	0,15
¹⁴⁹ Pm	2,2 d	1,07	286 (3,0 %)	¹⁴⁸ Nd(n, γ , β^-)	1,50

TABELA 7: Cont.

Radionuclídeos	Meia-vida	Energia β (MeV)	Energia γ (keV)	Reações nucleares	Seção de choque (barns)
^{67}Cu	2,4 d	0,57	92 (23 %) 184 (48 %)	$^{67}\text{Zn}(n, p)$	0,0012
^{199}Au	3,2 d	0,46	158 (37 %) 208 (8,0 %)	$^{198}\text{Pt}(n, \gamma, \beta^-)$	3,60
^{177}Lu	6,7 d	0,50	113 (6,4 %) 208 (11 %)	$^{176}\text{Yb}(n, \gamma, \beta^-)$	3,10
^{111}Ag	7,5 d	1,05	342 (6,0 %)	$^{110}\text{Pd}(n, \gamma, \beta^-)$	0,36
^{131}I	8,0 d	0,81	364 (81 %) 637 (7,0 %)	$^{130}\text{Te}(n, \gamma, \beta^-)$ Fissão	0,30
Aceleradores					
^{77}As	1,6 d	0,68	239 (1,6 %)	$^{80}\text{Se}(p, \alpha)$	
^{67}Cu	2,4 d	0,57	184 (48%) 92 (23%)	$^{68}\text{Zn}(p, 2p)$	
^{47}Sc	3,4 d	0,60	160 (73 %)	$^{48}\text{Ti}(p, 2p)$	
$^{193\text{m}}\text{Pt}$	4,3 d	0,13	-	$^{192}\text{Os}(\alpha, 3n)$	
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	14 d	0,13 e 0,16*	158 (87 %)	$^{121}\text{Sb}(p, 2p, 3n)$	

* elétrons de conversão

TABELA 8: Sistema de geradores de radionuclídeos emissores beta de meia-vida física curta¹⁴.

Radionuclídeo	Meia-vida	Energia β (MeV)	Energia γ (keV)	Pai	Meia-vida do pai
$^{115\text{m}}\text{In}$	4,5 h	0,84 (5,0%) 0,30 (49%)	336 (46%)	^{115}Cd	2,2 d
^{188}Re	17,0 h	2,10	155(15%)	^{188}W	69,4 d
^{90}Y	64,0 h	2,27	-	^{90}Sr	28,6 a
^{212}Bi	1,00 h	-	727(12%)	$^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}$	3,70 d

1.3.3.3 Emissores de Elétrons Auger

A emissão de raio-X característico, tanto na captura eletrônica como na conversão interna, pode ser substituída pela emissão de elétrons de baixa energia, os elétrons Auger. Neste caso, a diferença de energia entre as camadas envolvidas é transferida para um elétron, que será lançado para fora do átomo e denominado como elétrons Auger. É um fenômeno similar a conversão interna, sendo que a ocorrência de cada um dos processos é uma questão de probabilidade. A ocorrência da emissão de raio-X é favorecida com o aumento do número atômico dos elementos¹².

A incorporação desses emissores no núcleo das células produz alta radiotoxicidade que é resultado da deposição de quantidades concentradas de energia num volume pequeno de DNA nuclear.

A TAB. 9 apresenta alguns radionuclídeos emissores Auger.

TABELA 9: Radionuclídeos que decaem por captura eletrônica e emitem elétrons de baixa energia (principalmente Auger e Coster-Kroning)¹⁴

Radionuclídeo	Meia-vida	Reações nucleares
^{103m} Rh	58,0 min	¹⁰³ Ru / ^{103m} Ru
¹⁶⁵ Er	10,30 h	¹⁶⁵ Ho(p, n)
¹²³ I	13,30 h	¹²⁷ I(p, 5n, β ⁺)
		¹²⁴ Xe(p, pn, EC)
¹¹⁹ Sb	1,60 d	¹²¹ Sb(p, 3n, EC)
¹⁹⁷ Hg	2,70 d	¹⁹⁷ Au(p, n)
⁹⁷ Ru	2,90 d	⁹⁶ Ru(n, γ)
²⁰¹ Tl	3,10 d	²⁰³ Tl(p, 3n, β ⁺)
⁶⁷ Ga	3,20 d	⁶⁸ Zn(p, 2n)
^{193m} Pt	4,30 d	¹⁹² Os(α, 3n)
		¹⁹² Pt(n, γ)
¹²⁵ I	60,00 d	¹²⁴ Xe(n, γ, EC)

1.4 Produção de radioisótopos

Os radioisótopos usados em aplicações médicas são artificiais, sendo produzidos principalmente em reatores nucleares e ciclotrons. O tipo de radionuclídeo produzido em reator ou ciclotron depende da partícula de irradiação, sua energia e o núcleo alvo. A radioatividade produzida depende da intensidade e energia das partículas de irradiação incidentes (relacionado à seção de choque σ), da quantidade de material alvo, da meia-vida física do radionuclídeo produzido e da duração da irradiação.¹⁵

Os radioisótopos produzidos em reator representam uma grande porcentagem dos radioisótopos usados atualmente. O reator oferece grande volume para irradiação, irradiação simultânea de varias amostras, economia de produção e possibilidade de produzir grande variedade de radioisótopos. Os aceleradores produtores de isótopos constituem relativamente em uma pequena porcentagem do uso total dos radioisótopos. Os aceleradores são usados geralmente para produzir isótopos que não podem ser produzidos em reatores ou que possuem propriedades únicas.¹⁶

Outra maneira de obtenção de radionuclídeos é a partir de geradores de radionuclídeos¹⁵. Atualmente mais de 2700 radionuclídeos são produzidos em reatores nucleares, ciclotrons, geradores e aceleradores lineares.¹²

1.4.1 Reatores Nucleares

A primeira operação do reator nuclear usando o urânio natural como combustível e blocos de grafite como moderador (reator grafite) foi em Oak Ridge, Tennessee, USA e operou de 1943 a 1963.

No período de 1950 a 1970 verificou-se a construção de um grande número de reatores de pesquisa com múltiplas facilidades. Depois de 1980, por causa dos descomissionamento dos antigos, o número de reatores em operação tem diminuído. Atualmente 278 reatores de pesquisa estão em uso dos quais 73 são usados para a produção regular de radioisótopos.¹⁶

Os radioisótopos produzidos em reatores nucleares possuem excesso de nêutrons, decaindo principalmente pela emissão de partículas β^- , não necessariamente acompanhadas por emissão γ . Geralmente possuem meia-vida física mais longa, sendo por isso mais utilizados em radioterapia, braquiterapia, na Medicina Nuclear. Em geral, não são livres de carregador, e, portanto, são produzidos com menor atividade específica. Os principais radioisótopos produzidos no reator são o ^{51}Cr , ^{60}Co , ^{90}Sr , ^{99}Mo , ^{125}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{137}Cs , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re e ^{192}Ir . O mais conhecido deles é o gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, sendo este último amplamente utilizado em diagnósticos "in vivo" na medicina nuclear.¹⁷

1.4.2 Ciclotron

O ciclotron foi inventado por E. O. Lawrence, em 1930, e sua teoria foi desenvolvida completamente nos anos 60 e tais máquinas têm sido construídas seguindo o mesmo projeto conceitual: o ciclotron isócrono compacto. No meio da década de 80, mais de cem aceleradores deste tipo foram instalados em universidades, com energia variável, sendo capazes de acelerar mais de uma partícula ($p, d, ^3\text{He}^{++}, \alpha$), projetados para pesquisas em física nuclear, radioquímica e outras aplicações.¹⁸

Os radioisótopos produzidos em aceleradores circulares são deficientes em nêutrons e decaem por captura eletrônica ou por emissão de pósitrons (β^+), podendo ser, também, emissores γ . Ambos possuem características ideais de decaimento para uso em diagnóstico "in vivo". O produto é geralmente livre de

carregador e altas atividades específicas podem ser obtidas, após a separação química, já que ele não é diluído com o material do alvo. São exemplos o ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{77}Br , ^{109}Cd , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{123}I , ^{201}Tl e outros.¹⁷

1.5 Lutécio

1.5.2 Propriedades químicas

O lutécio é um elemento químico de símbolo Lu, número atômico 71 e peso molecular de 174,97 u, um metal com número de oxidação + 3 e é o elemento mais pesado do grupo das terras raras. O ponto de fusão do lutécio metálico é de 1663 °C e a temperatura de ebulição é de 3402 °C.¹⁹

O lutécio apresenta dois isotópos naturais em sua constituição: o ^{175}Lu com 97,40% de abundância; e o ^{176}Lu com 2,60% de abundância. A TAB. 10 apresenta os radioisótopos do lutécio com seus respectivos tempos de meia-vida física, tipo de decaimento, energia gama e abundância.

TABELA 10: Radioisótopos do lutécio²⁰

Radioisótopo	Meia-vida	Tipo de decaimento	Energia gama (keV)	Abundância (%)
¹⁶⁶ Lu	3,3 min	ϵ, β^+	60,00	60,00
			228,00	100,00
			338,00	60,00
¹⁶⁷ Lu	54,0 min	ϵ, β^+	213,00	30,00
			239,00	100,00
			278,10	35,00
¹⁶⁸ Lu	7,1 min	ϵ, β^+	198,79	39,70
			511,00	17,20
¹⁶⁹ Lu	34,0 min	ϵ, β^+	191,50	24,00
			960,30	26,00
¹⁷⁰ Lu	2,0 d	ϵ, β^+	984,85	7,20
			1279,81	7,13
¹⁷¹ Lu	8,3 d	ϵ, β^+	667,60	15,00
			739,82	68,00
¹⁷² Lu	6,7 d	ϵ, β^+	181,47	21,80
			810,05	17,40
			900,69	31,50
¹⁷³ Lu	1,37 a	ϵ, β^+	100,63	6,10
			272,05	26,40
¹⁷⁴ Lu	3,31 a	ϵ, β^+	1241,76	9,00
^{174m} Lu	142 d	ϵ, β^+	272,87	0,73
¹⁷⁶ Lu	3,68 h	$\epsilon, \beta^+, \beta^-$	88,30	10,00
¹⁷⁷ Lu	6,71 d	β^-	112,96	6,40
			208,34	11,00
^{177m} Lu	160,1 d	β^-	112,90	23,00
			208,30	62,00
¹⁷⁸ Lu	28,4 min	β^-	93,17	6,00
			1347,00	9,00
¹⁸⁰ Lu	5,7 min	β^-	215,24	23,70
			407,96	45,00

1.5.3 Lutécio – ^{177}Lu

O ^{177}Lu é um radioisótopo emissor β^- , terapêutico promissor para o tratamento de câncer, marcando proteínas ou peptídeos. Sua meia-vida física é de 6,71 dias com energias β^- máxima e médias de 421 keV e 133 keV, respectivamente, resultando em uma baixa dose de radiação do 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.²¹

A meia-vida física do ^{177}Lu é comparada com a meia-vida física do ^{131}I , um dos radioisótopos mais comumente utilizados para a terapia usando radionuclídeos. A longa meia-vida física do ^{177}Lu tem como vantagem suprir a longa distância entre o hospital e o reator nuclear (onde este radioisótopo for produzido).²²

Dois métodos diferentes de produção do ^{177}Lu podem ser utilizados, ambos em reator nuclear. Um é a produção direta, onde se irradia do alvo de Lu_2O_3 natural (2,6% de ^{176}Lu) ou o óxido enriquecido (em ^{176}Lu). E o outro é a irradiação do alvo de Yb_2O_3 , acompanhada por uma separação radioquímica do ^{177}Lu dos isótopos de Yb.²²

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

O ^{177}Lu pode ser produzido diretamente por captura de nêutrons pela reação nuclear ^{176}Lu : $^{176}\text{Lu}(n,\gamma) ^{177}\text{Lu}$, usando alvos naturais de ^{176}Lu com abundância de 2,6% em ^{176}Lu , ou utilizando-se óxido de lutécio enriquecido com mais de 90%, para aumentar a atividade específica do mesmo. Esta via de produção tem sido usada em radioimunoterapia (RIT), mas a produção utilizando o óxido natural de lutécio contém grandes quantidades de isótopos

não radioativos de Lu e, conseqüentemente, a atividade específica é comparativamente baixa, mesmo com a alta seção de choque do lutécio (2100 barn).²²

Na medicina nuclear, o uso do ^{177}Lu com alta atividade específica é preferido para minimizar os efeitos da competição dos cátions de Lu, por exemplo, entre o ^{176}Lu e ^{177}Lu , para a ligação finita de sítios de agentes de biolocalização.²³

Através desse método de produção são obtidos dois radioisótopos de lutécio, o ^{177}Lu , que é o radionuclídeo de interesse que possui meia-vida física de 6,71 dias e o $^{177\text{m}}\text{Lu}$ que é o radioisótopo de meia-vida física de 160 dias, mas sua seção de choque é baixa (7 barn) por este motivo ele é produzido em menor quantidade não causando danos ao paciente que irá receber o radiofármaco.²⁰

1.5.3.2 Produção indireta do lutécio: $^{176}\text{Yb}(n,\gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$

A produção indireta do lutécio – 177, é feita irradiando-se alvos de óxido de itérbio (Yb_2O_3) natural ou enriquecido, produzindo ^{177}Yb que por decaimento β^- produz o ^{177}Lu . O ^{177}Yb possui meia-vida física de 1,9 horas e seu decaimento total para o ^{177}Lu é obtido em aproximadamente 20 horas. A vantagem desse método é obter um radioisótopo “livre de carregador”. Uma etapa importante para se utilizar alvos de itérbio, para a obtenção do ^{177}Lu , é a retirada de pequenas quantidades de ^{177}Lu de macro 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.²⁴

Assim como o lutécio, com a irradiação do itérbio, são formados vários isótopos. Na TAB. 11 são mostrados todos os radioisótopos de Yb produzidos durante a irradiação do seu óxido.

TABELA 11: Radioisótopos de itérbio.²¹

Radioisótopo	Meia-vida	Tipo de decaimento	Energia gama (keV)	Abundância (%)
¹⁶⁹ Yb	31,8 d	ϵ, β^+	110,00	18,00
			177,00	22,00
			197,80	40,00
¹⁷⁵ Yb	4,2 d	β^-	113,50	1,90
			282,60	3,70
			396,10	6,00
¹⁷⁷ Yb	1,9 h	β^-	121,62	2,90
			150,39	17,20
			1080,10	4,72
			1241,40	2,88

1.6 Revisão bibliográfica

Horwitz et al. em 2005, estudaram a separação química do ^{177}Lu de 300mg de ^{177}Yb enriquecido e o método utilizado foi o de cromatografia com materiais que trocam íons. A resina utilizada foi a Ln com ácido 2-etil 1-hexil fosfonico mono 2-etil 1-hexil ester (HEH[EHP]) e um polímero inerte Amberchrom CG71m, uma segunda coluna de extração foi utilizada usando a resina DGA, que foi preparada usando tetra 1-octil 3-oxapentano 1,5-diglicolamina (TODGA) e Amberchrom. O alvo de $\text{Yb}(\text{NO}_3)_2$ foi dissolvido em HNO_3 e em HCl . Esse método se mostrou muito eficiente para a separação dos radioisótopos, o que foi provada pela alta pureza radionuclídica.²³

Gelis et al. em 2005, realizaram a separação química do lutécio, de grandes quantidades do alvo de itérbio (500g). Para essa finalidade foi utilizado o método de cromatografia de deslocamento de complexos, que utiliza uma serie de colunas. Para separação dos elementos de terras raras foi utilizado um agente de deslocamento complexante contendo íons NH_4^+ e Na^+ , e o eluente utilizado foi o etileno diamino tetracetato (EDTA) 0,056M com pH ajustado para 6,95, e a temperatura foi de 70°C . Os resultados demonstraram as condições ideais para a separação do lutécio dos alvos de itérbio. As condições ideais para a separação foram: a razão do diâmetro e a altura da coluna devem ser menor que 10 e a razão da seção de choque deve ser maior que 2-3. Foi possível fazer a separação do lutécio do itérbio em larga escala.²⁵

Knapp et al. em 2005, produziram o ^{177}Lu pelo método direto com o alvo de Lu_2O_3 enriquecido em 44,27% em ^{176}Lu , sendo o fluxo de nêutrons utilizado de 4×10^{14} n/cm²s. Pelo método indireto, os alvos de Yb_2O_3 foram enriquecidos em 97,79% em ^{176}Yb , e o fluxo de nêutrons utilizado de $2,5 \times 10^{15}$ n/cm²s. Para a produção indireta, foram realizadas as separações química do Lu dos alvos de Yb, utilizando o sistema de coluna com a resina Ln. O eluente utilizado foi o ácido clorídrico (HCl) nas concentrações de 2,0M, 3,0M e 6,0M, sendo que nesta última concentração o ^{177}Lu foi extraído. O resultado da atividade específica para a produção direta foi de 592GBq/mg de ^{177}Lu e o resultado da

atividade específica para a produção indireta foi maior que 2,96TBq/mg de ^{176}Yb .²⁶

Nir-EI em 2004, estudou a ativação neutronica do lutécio-177 pelo método direto. As amostras de óxido de lutécio natural, foram irradiadas no reator nuclear IRR-1 operando com potência de 5MW, o tempo de irradiação foi de 1 minuto. Foi realizada a contagem do óxido de lutécio após a irradiação no contador de germânio hiperpuro nas energias de 112,95 keV e 208,366 keV. Os resultados demonstraram uma atividade específica média de $1,21 \times 10^5 \text{Bq/g}$.²⁷

Pillai et al., em 2003, estudaram a produção do ^{177}Lu pelo método direto. Para esta finalidade foram utilizados alvos naturais de Lu_2O_3 e alvos enriquecidos em 60,6% de ^{176}Lu . Para os alvos naturais, a atividade específica obtida foi de aproximadamente 4TBq/g, já para os alvos enriquecidos a atividade específica obtida foi de aproximadamente 110TBq/g. Em ambos os casos o tempo de irradiação foi de 7 dias, utilizando um fluxo de nêutrons de $3 \times 10^{13} \text{n/cm}^2 \text{s}$, e a pureza radionuclidica foi de aproximadamente 100%.²²

Ketring et al. em 2003, estudaram a produção do lutécio-177 pelo método indireto. Para cumprir com esses objetivos, utilizaram nitrato de itérbio enriquecido em 97,6% de ^{176}Yb . Os fluxos de nêutrons utilizados foram de $8,0 \times 10^{13} \text{n/cm}^2 \text{s}$ e $3,0 \times 10^{14} \text{n/cm}^2 \text{s}$. Após a irradiação, os alvos de itérbio foram dissolvidos em HCl 0,1-0,5M e foi estudada a separação química do par Lu-Yb, para isso foi utilizada a resina Ln-spect com granulometria de 50-100 μm , o eluente utilizado foi o ácido di(2-etilhexil) ortofósforico (HDEHP) a 40% em massa, junto com um polímero absorvente da Amberchrom CG-71 a 60% em massa. Os resultados da separação química utilizando este sistema, mostraram-se bastante eficientes para o par Lu-Yb.²⁸

Hashimoto et al. em 2003, estudaram a produção do lutécio – 177 pelo método de produção indireta, usando óxido de itérbio enriquecido em 97,6% em ^{176}Yb . A separação química do par Lu/Yb foi realizada através da cromatográfica de fase reversa, usando um cromatografo liquido de alta eficiência (CLAE) e o eluente utilizado foi uma mistura do ácido α -

hidroxiisobutírico (α -HIBA) e de 1-octanosulfonato nas concentrações de 0,3M e 0,1M respectivamente. Os resultados demonstraram eficiência no processo, sendo a eficiência de separação do ^{177}Lu obtida de aproximadamente 84%.²⁹

Mikolajczak et al. em 2003, estudaram a produção do lutécio – 177 tanto pelo método de produção direto como indireto. Foram utilizado óxido de lutécio natural e enriquecido (68,9% em ^{176}Lu) e óxido de itérbio natural e enriquecido (95% em ^{176}Yb), todos os quatro alvos irradiados foram analisados em um contador de germânio hiperpuro. Os resultados demonstraram que a atividade obtida ficou entre 40% a 70% da atividade calculada.²⁴

Lebede et al. em 2000, estudaram a produção do lutécio pelo método indireto e estudaram a separação química do par lutécio do itérbio pelo processo de sedimentação do alvo de itérbio para a extração seletiva do mesmo através do amalgama de sódio (Na(Hg)) usando o eletrólito de cloreto de ácido etílico ($\text{Cl}^-/\text{CH}_3\text{COO}^-$) e no final do processo foi utilizada uma purificação do produto com uma coluna trocadora de cátions. Os resultados demonstraram que o ^{177}Lu , tinha uma boa pureza radioquímica e o rendimento da separação foi de $75\% \pm 5\%$ após 4-5 horas. Este produto pode ser utilizado em radioterapêuticos marcados com ^{177}Lu .²¹

Balasubramanian, em 1994, estudou a separação de pequenas quantidades de atividade de ^{177}Lu livre de carregador, utilizando a resina catiônica Dowex 50WX8 de 200-400mesh, com 33,0cm de altura e 0,7cm de diâmetro. Uma solução de 5% de Zn^{2+} foi passada pela coluna para aumentar a eficiência da separação. O eluente ácido α -hidroxisobutirico (α -HIBA) foi utilizado na concentração de 0,04M e com pH ajustado com NH_4OH em 4,6. Os resultados mostraram que com este sistema o rendimento de separação do ^{177}Lu foi de 70% e a pureza radionuclídica foi de 99%.³⁰

Lee et al., em 1972, estudaram a separação dos lantanídeos em grupos, utilizando a resina Dowex 50W X8 de 200-400mesh em uma coluna com 6,0cm de altura de resina e 0,5cm de diâmetro. Uma segunda coluna com 13,0cm de altura e 0,5cm de diâmetro preenchida com a resina Dowex 50W X8 com

granulometria de 400mesh, foi usada para a separação individual das terras raras. Para a separação do ^{177}Lu , foi utilizado o ácido α -hidroxisobutirico (α -HIBA) como eluente, na concentração de 0,25M em um gradiente de pH variando de 3,20 a 4,70 ajustados com NH_4OH . O melhor resultado obtido foi com pH de 3,20 para este eluente e nesta concentração.³¹

1.7 Usos do lutécio

O ^{177}Lu por ser um terapêutico emissor β^- , tem sido amplamente estudado pela medicina nuclear. Através destes estudos, hoje o ^{177}Lu é aplicado no tratamento de vários tipos de tumores.

Um estudo que tem evoluído bastante é a marcação do etilenodiaminotetrametilfosfato (EDTMP) com ^{177}Lu . O ^{177}Lu -EDTMP está sendo aplicado para o tratamento paliativo de dores ósseas em pacientes com câncer ósseo.³²

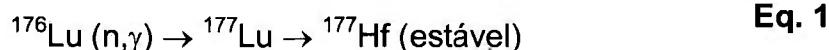
Outro estudo que vem sendo muito utilizado é a marcação de análogo as somatostatina (octreídeo e octreotato com ^{177}Lu). O ^{177}Lu -Tyr3-octreídeo (^{177}Lu -DOTATOC) e o ^{177}Lu -Tyr3-octreotato (^{177}Lu -DOTATATE) estão sendo utilizados para o tratamento de tumores de origem neuroendócrina.^{32,33}

A superfície das células tumorais neuroendócrinas possuem 5 subtipos de receptores diferentes. Estudos realizados com o ^{177}Lu -DOTA-Lanreotide, tem mostrado máxima afinidade para a maior parte dos receptores de somatostatina.³³

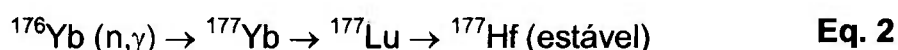
2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método de produção do ^{177}Lu para o uso em Medicina Nuclear, podendo ser produzido tanto pelo método direto de produção, onde se utiliza o alvo natural ou enriquecido de óxido de lutécio, como pelo método indireto de produção, onde se utiliza o alvo natural ou enriquecido de óxido de itérbio como demonstrado pelas equações abaixo.

1. Produção direta:



2. Produção indireta:



Para o método de produção indireta, foi utilizado o processo de separação química, através de resinas de troca iônica. Para cumprir com este objetivo foram estudados 3 tipos de resinas de troca iônica e dois tipos de eluentes, como descrito abaixo:

- Resina aniônica e eluente HCl;
- Resina catiônica e eluente HCl;
- Resina catiônica e eluente α -hidroxisobutírico (α -HIBA) e
- Resina Ln spect e eluente HCl.

3. Justificativa

No Brasil o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), órgão da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) é responsável pela produção e distribuição de radioisótopos e radiofármacos, para uso em diagnóstico e terapia na Medicina Nuclear.

Iniciou suas atividades em 1959, com a produção do ^{131}I para diagnóstico da função tireoidiana. Ao longo dos anos, outros radioelementos foram produzidos e disponibilizados e suas instalações melhoradas. O IPEN desenvolve suas atividades produzindo conhecimentos científicos, desenvolvendo tecnologias, gerando produtos e serviços e formando recursos humanos. As pesquisas que estão sendo realizadas no Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN fazem parte do Plano Diretor do Instituto.

Para tanto, novas pesquisas estão sendo desenvolvidas na área da Medicina Nuclear, visando melhorar ou desenvolver novos radiofármacos, que possam ser usados em diagnóstico e terapias para auxiliar o tratamento curativo de tumores. Assim, a procura por novos radionuclídeos que possuam propriedades convenientes para o uso, tanto em terapia como em diagnóstico está sendo cada vez mais necessária.

O ^{177}Lu já é um produto de catálogo do IPEN, que é importado, fracionado e distribuído na forma de ^{177}Lu -octreotato aos hospitais. Portanto, o estudo do desenvolvimento do método de produção do ^{177}Lu , para a nacionalização do lutécio, será de muita importância para a classe médica, representando uma diminuição dos custos de produção e um preço menor ao usuário final.

4. Materiais e métodos

4.1 Reagentes

- Ácido Clorídrico P.A. da Merck;
- Ácido α - hidroxiiisobutirico com 99,99% de pureza da marca sigma-aldrich;
- Hidróxido de amônio P.A. da Merck;
- Óxido de lutécio natural com 99,99% de pureza da marca sigma-aldrich;
- Óxido de itérbio natural com 99,99% de pureza da marca sigma-aldrich;
- Óxido de lutécio enriquecido em 39,6% da marca isoflex USA;
- Resina Aniônica Dowex 1X8 com 200 mesh de granulometria;
- Resina Catiônica Dowex 50WX4 com granulometria de 200 a 400 mesh;
- Resina Ln-Spect com granulometria de 50-100 mesh,

4.2 Infraestrutura nos laboratórios

Toda parte experimental deste trabalho foi desenvolvida no laboratório de pesquisa e desenvolvimento do centro de radiofarmácia do IPEN/CNEN-SP.

Todas as amostras foram irradiadas no reator nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP.

4.3 Produção direta

4.3.1 Alvos de lutécio naturais

Os alvos naturais de óxido de lutécio (Lu_2O_3) foram pesados e dissolvidos em ácido clorídrico (HCl), aquecidos até secar e dissolvidos em HCl novamente. Esse procedimento foi repetido até que todo o material fosse solubilizado, resultando em uma solução límpida. A solução resultante foi então transferida para um tubo de quartzo, que foi selado a chama, colocado dentro de um invólucro de alumínio (coelhinho) e levado para irradiação no reator nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP (FIG. 4) em fluxo de nêutrons variando de $0,9 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ s}$ a $1,1 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ s}$.

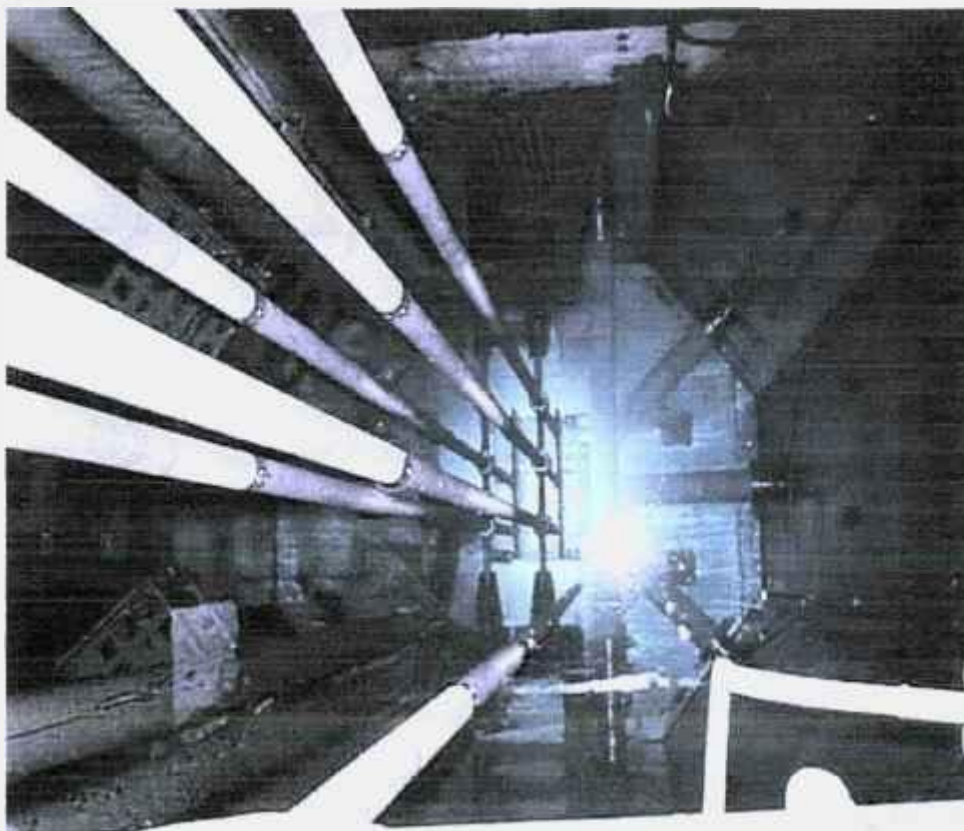


FIGURA 4: Piscina do Reator Nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP utilizado para a irradiação dos alvos.

4.3.2 Cálculos teóricos

Para todas as massas dos alvos de óxido de lutécio natural irradiadas, foram realizados os cálculos teóricos da ativação utilizando a equação 3.¹

$$A = \frac{m \cdot N_a \cdot f \cdot F \cdot \sigma \cdot \phi \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t})}{M} \quad \text{Eq. 3}$$

Onde:

A= atividade (Bq);

m= massa irradiada (g);

f = abundancia do nuclídeo (%);

N_a = número de Avogrado (6,023x10²³);

F= fração estequiométrica do elemento no composto (%);

σ= seção de choque no nuclídeo (cm²);

φ= fluxo de nêutrons (n/cm²s);

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

t= tempo da irradiação (h);

T_{1/2}= tempo de meia-vida física do nuclídeo (h).

M= massa molar do nuclídeo (g).

As massas utilizadas nos cálculos variaram de 0,0010g a 0,0056g dependendo do alvo estudado. A abundância usada foi de 2,6% para os alvos naturais de óxido de lutécio. A seção de choque usada para os alvos de lutécio foi 2100x10⁻²⁴cm².

O fluxo de nêutrons utilizados foi 1,0 x10¹³ n/cm²s para os alvos naturais de lutécio. O tempo de irradiação para os alvos naturais de lutécio variou de 10

minutos a 2 horas. O tempo de meia-vida física utilizado foi de 6,71 dias para o ^{177}Lu . A massa molar usada para o lutécio foi 174,97g.

4.3.3 Cálculos experimentais

Para os cálculos experimentais foram utilizadas as equações 4 e 5 descritas a seguir, após a contagem dos alvos irradiados no detector de Ge hiperpuro da Canberra, modelo 747, como mostra a FIG. 5.³⁴



FIGURA 5: Detector de germânio hiperpuro Canberra modelo 747.

$$dps = \frac{cps}{a_{\gamma} \cdot \epsilon_{\gamma}} \quad \text{Eq. 4}$$

Onde:

dps= desintegração por segundo (Bq);

cps= contagem por segundo, que é a área do pico dividido pelo tempo de contagem;

a= abundância dos raios - γ do radionuclídeo (%);

ϵ = eficiência do detector.

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Eq. 5

Onde:

A= atividade (Bq);

A_0 = atividade inicial (Bq);

$t_{1/2}$ = tempo de meia-vida física (d);

t = tempo de decaimento (d)

Esta equação foi usada para calcular a atividade no fim da irradiação.

4.3.4 Alvo enriquecido de óxido de lutécio a 36,9% em ^{176}Lu

Para o preparo do alvo de óxido de lutécio enriquecido, foi realizado o mesmo tratamento dado aos alvos naturais de lutécio. Assim como os cálculos teóricos e experimentais, foram realizados de acordo com as equações 3, 4 e 5 descritas anteriormente. A massa utilizada para esses cálculos foi de 6,6mg de ^{176}Lu , o tempo de irradiação foi de 36 horas, o fluxo de nêutrons utilizado foi de $4,0 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$ e o tempo de meia-vida física foi de 6,71 dias.

4.4 Produção Indireta

Para o estudo da produção indireta do ^{177}Lu , foram utilizados somente os alvos naturais de óxido de itérbio.

4.4.1 Preparo dos alvos naturais de óxido de itérbio

Os alvos naturais de óxido de itérbio (Yb_2O_3) foram pesados e dissolvidos em ácido clorídrico (HCl), aquecidos até secar e dissolvidos em HCl novamente. Esse procedimento foi repetido até que todo o material fosse solubilizado, resultando em uma solução límpida. A solução resultante foi então transferida para um tubo de quartzo, o qual foi selado a chama, colocados dentro de um “coelhinho de alumínio”, (FIG. 4) e levado para irradiação no reator nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP, em fluxo de nêutrons variando de $0,9 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ s}$ a $1,1 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \text{ s}$.

4.4.2 Cálculos teóricos

Para todas as massas dos alvos de óxido de lutécio natural irradiadas, foram realizados os cálculos teóricos da ativação utilizando a equação 3 descrita anteriormente.

As massas utilizadas nos cálculos variaram de 0,0030g a 0,0115g dependendo do alvo estudado. A abundância usada foi de 12,7% para os alvos naturais de óxido de itérbio. A seção de choque usada para os alvos de itérbio foi $2,4 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$.

O fluxo de nêutrons utilizados foi $1,0 \times 10^{13}$ n/cm²s para os alvos naturais de itérbio e tempo de irradiação variou de 10 minutos a 2 horas.

4.4.3 Cálculos experimentais

Os cálculos experimentais foram realizados como no item 4.3.3.

4.4.4 Cromatografia

A cromatografia é realizada com uma fase fixa (fase estacionária) enquanto a outra fase se move por ela (fase móvel).

A fase móvel na cromatografia pode ser líquida ou gasosa. A fase estacionária pode ser um líquido viscoso que cobre o tubo capilar ou partículas sólidas empacotadas dentro da coluna.

O fluido que entra na coluna é chamado de eluente e o fluido que sai é chamado de eluato. O processo de passagem de um líquido ou gás pela coluna é chamado de eluição.³⁵

A FIG. 6 mostra uma solução contendo os solutos A e B colocados na parte de cima de uma coluna empacotada com partículas sólidas e preenchida com solvente. Quando a saída é aberta, os solutos A e B percorrem a coluna. É adicionada uma nova quantidade de solvente na parte de cima da coluna e a mistura é levada através do fluxo contínuo do solvente. Se o soluto A é mais fortemente adsorvido pelas partículas sólidas do que o soluto B, então o soluto A passa menos tempo livre na solução. O soluto A se movimenta mais devagar na solução do que o soluto B e é eluído após o soluto B.

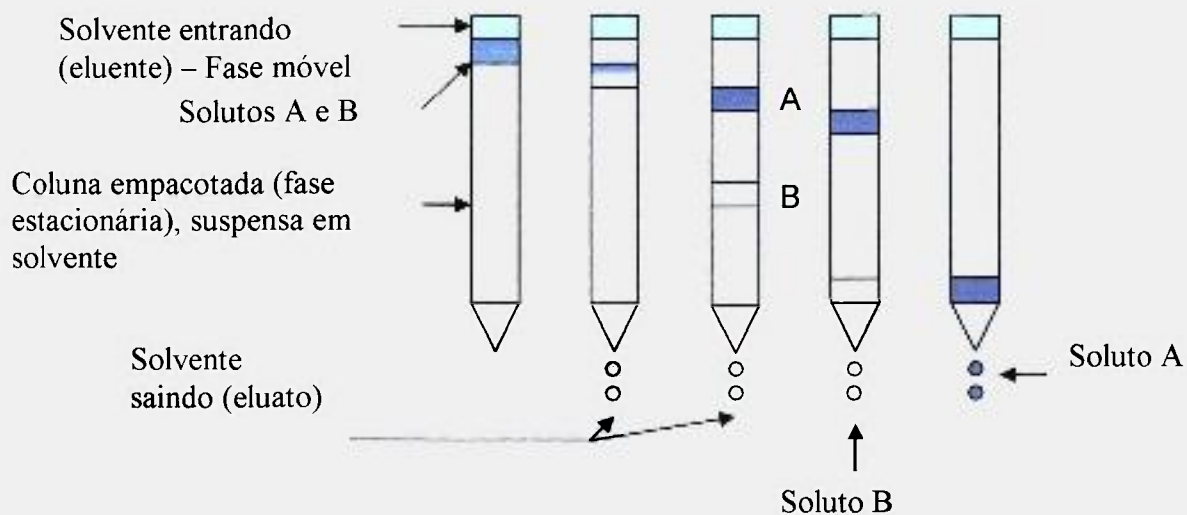


FIGURA 6: Representação esquemática de uma separação cromatográfica.

4.4.4.1 Tipos de cromatografia

A cromatografia é dividida em categorias com base no mecanismo de interação da substância dissolvida com a fase estacionária.

A **cromatografia de adsorção** utiliza uma fase estacionária sólida e uma fase móvel líquida ou gasosa. O soluto é adsorvido na superfície da partícula sólida. O equilíbrio entre a fase estacionária e a fase móvel justifica a separação dos diferentes solutos.

A **cromatografia de partição** utiliza uma fase estacionária líquida que forma um filme fino na superfície de um suporte sólido. O soluto está em equilíbrio entre a fase estacionária e a fase móvel.

A **cromatografia de troca iônica** baseia-se em ânions com $-SO_3^-$ ou em cátions como $-N(CH_3)_3$ que estão ligados covalentemente à fase estacionária sólida, geralmente uma resina, neste tipo de cromatografia. Os

íons de carga oposta ao do soluto são atraídos para a fase estacionária pela força eletrostática. O solvente utilizado neste tipo de cromatografia é um líquido que tem afinidade por uma das espécies a serem separadas.

Já a **cromatografia de exclusão molecular** também chamada de cromatografia de filtração de gel ou de permeação de gel, tecnicamente separa as moléculas pelo tamanho, com os maiores solutos passando por ela com maior velocidade. Ao contrário de outros tipos de cromatografia, não há interação atrativa entre a fase estacionária e o soluto no caso da exclusão molecular. Mais exatamente, a fase líquida ou gasosa passa pelo gel poroso. Os poros são pequenos o suficiente para excluírem as moléculas grandes do soluto, mas não as pequenas. O fluxo de moléculas grandes passa sem entrar pelos poros. As moléculas pequenas levam mais tempo para passar pela coluna porque elas entram no gel e, portanto devem passar por um volume maior antes de sair da coluna.

Por último **cromatografia por afinidade**, é o tipo mais seletivo de cromatografia, que emprega interações específicas entre um tipo de molécula do soluto e uma segunda molécula que está ligada covalentemente (imobilizada) à fase estacionária.³⁵

4.4.4.2 Cromatografia de troca iônica

A cromatografia de troca iônica inclui todas as separações químicas com materiais que possuem propriedade de trocar íons e é utilizada para separar íons pequenos. É um fenômeno de difusão e nele se distinguem cinco estágios.

1. Difusão do íon do meio da solução até a superfície da resina;
2. Difusão do íon através da resina até os pontos de troca (grupos funcionais);

3. Reação de troca (processo químico);
4. Difusão do íon com a carga trocada da resina até a superfície;
5. Difusão do íon da superfície da resina até o interior da solução.

As reações químicas que ocorrem nos processos de troca iônica possuem características importantes:

- a) as reações são reversíveis;
- b) são equivalentes;
- c) o potencial de troca aumenta com a carga do íon trocável;
- d) o potencial de troca aumenta com o número atômico para os íons do mesmo grupo periódico;
- e) para vários íons a afinidade de troca se torna cada vez mais parecida, à medida que a capacidade de troca e o cruzamento diminuem. ¹

4.4.5 Métodos de separação química Lu-Yb

4.4.5.1 Resina Aniônica

Nos estudos realizados com a resina aniônica Dowex 1X8 de 200mesh, foram utilizadas colunas com 1,0cm de diâmetro, a altura da resina variou de 6,0 a 10cm e o eluente utilizado foi o HCl nas concentrações de 8,0M e 0,1M. O volume de cada amostra retirada da coluna foi de 1,0mL.

4.4.5.2 Resina Catiônica

Para o estudo com as resinas catiônicas Dowex 50WX4 de 200-400mesh, foram utilizadas colunas com 1,0cm de diâmetro, a altura da resina foi 6,0cm e o eluente HCl 4,0M. O volume de cada amostra retirada da coluna foi de 1,0mL.

Outro estudo realizado com a resina catiônica utilizou a coluna com 1,0cm de diâmetro e resina com 35,0cm de altura. O eluente utilizado foi o ácido α -hidroxiisobutiico (α -HIBA) na concentração de 0,25M e o pH da solução foi ajustado para 3,2 com hidróxido de amônio (NH_4OH). O volume de cada amostra recolhida durante a eluição foi de 1,0mL.

4.4.5.3 Resina Ln-Spect

A resina Ln é uma resina apropriada para a separação dos lantanídeos, em uso a mais de 30 anos. Essa resina nasceu a partir da transformação do reagente orgânico seletivo o ácido 2-di etilhexil-ortofosfórico (HDEHP) em resina.³⁶

Por esse motivo, esta foi outra resina estudada, com granulometria de 50-100mesh. As dimensões da coluna utilizadas neste estudo foram 1,0cm de diâmetro e 1,0g de resina. O eluente utilizado foi o HCl 3,0M. O volume de cada amostra retirada durante a eluição foi de 10,0mL.

4.4.5.4 Avaliação da eficiência da separação química

Todas as amostras retiradas durante o processo de separação química, foram analisadas no detector de germânio hiperpuro para avaliar a separação química do par Lu-Yb. As energias utilizadas para as análises foram 208 keV para o ^{177}Lu e 369 keV para o ^{175}Yb que foi usado como traçador radioativo de Yb.

4.5 Controle de qualidade

Após a ativação e a separação química foi realizado o controle radionuclídico onde foi utilizado o detector de germânio hiperpuro da marca Canberra modelo 747, utilizando as energias 208 keV para o cálculo do ^{177}Lu e a energia 396 keV para o ^{175}Yb com meia-vida física de 4,2 dias. Este nuclídeo foi usado como traçador porque o ^{177}Yb possui meia-vida física curta de 1,9 horas. Não foi necessário o controle radioquímico, porque o Lutécio apresenta apenas um estado de oxidação estável, o +3.

5. Resultados e Discussão

5.1 Produção direta

5.1.1 Cálculos teóricos

A TAB. 12 mostra os resultados teóricos que seriam obtidos com as massas irradiadas experimentalmente nos quatro alvos de Lu_2O_3 natural estudados.

TABELA 12: Ativação do Lu_2O_3

Nuclídeo	Tempo de irradiação (h)	Massa contagem (g)	Atividade específica (Bq/g)
^{77}Lu	0,17	0,0025	$1,37 \times 10^9$
	2,0	0,0010	$1,61 \times 10^{10}$
	0,17	0,0056	$1,37 \times 10^9$
	0,17	0,0041	$1,37 \times 10^9$

5.1.2 Ativação neutrônica - experimental

Para o estudo da ativação neutrônica do óxido de lutécio, foram utilizadas massas de amostra, tempos de irradiação e tempos de contagem no germânio hiperpuro diferentes, o que se manteve igual foi o fluxo de nêutrons utilizado que foi de $1,0 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$.

Para esse estudo, foram realizadas quatro irradiações sendo que para cada um dos alvos foi realizada uma contagem como mostra a TAB. 13.

TABELA 13: Parâmetros utilizados para a irradiação dos alvos de Lu

Experimento	Massa irradiada (g)	Massa contagem (g)	Tempo de irradiação (h)
1° alvo	0,0999	0,0025	0,17
2° alvo	0,0238	0,0010	2,0
3° alvo	0,0056	0,0056	0,17
4° alvo	0,0041	0,0041	0,17

A TAB. 14 mostra os resultados da atividade específica de todos os alvos irradiados para o estudo da ativação. Para os cálculos foi utilizado a energia de 208 keV, energia característica do ^{177}Lu , que possui abundância de 11,0%.

TABELA 14: Resultado das atividades dos alvos de Lu_2O_3 .

Experimento	Atividade específica - experimental (Bq/g)	Atividade específica - Teórica (Bq/g)
1° alvo	$2,53 \times 10^9$	$1,37 \times 10^9$
2° alvo	$4,42 \times 10^9$	$1,61 \times 10^{10}$
3° alvo	$6,72 \times 10^8$	$1,37 \times 10^9$
4° alvo	$5,44 \times 10^8$	$1,37 \times 10^9$

A diferença entre os valores teóricos e os valores experimentais se dá devido às incertezas provenientes da irradiação do reator, tais como o tempo de irradiação e o fluxo de nêutrons real que incide na amostra. Estes erros podem levar a uma incerteza de aproximadamente 50% quando uma irradiação é de curta duração

5.1.3 Ativação do óxido de lutécio enriquecido

O alvo de óxido de lutécio enriquecido em ^{176}Lu a 39,6% foi irradiado no reator nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN-SP utilizando as condições máximas do reator, o tempo de irradiação foi de 36 horas e o fluxo de nêutrons foi de $4,0 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$, a massa irradiada foi de 0,0075 g.

Com esses dados foram realizados os cálculos teóricos da atividade para o alvo e atividade específica encontrada foi de $1,64 \times 10^{13} \text{ Bq/g}$ (442 Ci/g). A atividade específica experimental medida foi de $2,29 \times 10^{12} \text{ Bq/g}$. (61,9 Ci/g) Essa diferença da atividade teórica com a experimental se dá pelos fatores já explicados anteriormente.

Na TAB. 15, os valores de atividade específica extrapoladas de ^{177}Lu dos dados obtidos acima para condições de irradiação ideais do reator do IPEN.

TABELA 15: Valores das atividades específicas extrapoladas de ^{177}Lu

Fluxo ($\text{n/cm}^2\text{s}$)	Tempo de irradiação (h)	Atividade específica (Bq/g)	Atividade específica (Ci/g)
4×10^{13}	36	$2,29 \times 10^{12}$	61,9
7×10^{13}	64	$6,72 \times 10^{12}$	181,6
7×10^{13}	120	$1,13 \times 10^{13}$	302,7
7×10^{13}	2x120	$1,66 \times 10^{13}$	448,6

Na TAB. 16 estão comparados os valores de atividade específica de diversos autores com o presente trabalho.

TABELA 16: Comparação dos valores de atividade específica da literatura com o presente trabalho.

Fluxo (n/cm ² s)	Tempo Irradiação	Atividade específica (Bq/g)	Atividade específica (Ci/g)	Ref.	Enriquecimento (%)
4x10 ¹⁴	-	592x10 ¹²	16x10 ³	Knapp ²⁶	44,27
(5MW)	1 min	1,21x10 ⁵	3,27x10 ⁻⁶	Nir-el ²⁷	Natural
3x10 ¹³	7 dias	4x10 ¹²	108,1	Pillai ²²	Natural
		110x10 ¹²	2973		60,6
7x10 ¹³	5 dias	1,12x10 ¹³	302,7	Este trabalho	39,6

Fica claro pelos valores das TAB. 15 e 16 que os valores das atividades específicas encontradas no presente trabalho são menores do que as encontradas por autores que utilizam Reatores de alta potência (Knapp²⁶), que possuem posições de alto fluxo e operam em ciclos contínuos de irradiação, o que no IPEN é muito limitado. Comparando com os demais autores, os valores são próximos dos de Pillai²² quando este utiliza alvos naturais, e ficam muito abaixo quando utiliza alvos enriquecidos. O valor apresentado por Nir-el²⁷ é muito baixo, devido ao tempo muito curto de irradiação.

Os valores encontrados neste trabalho permitem a produção do ¹⁷⁷Lu quando este for utilizado em marcações de colóides, que não exige alta atividade específica. Já para a marcação de biomoléculas é imprescindível o uso de ¹⁷⁷Lu de alta atividade específica, o que não poderá ser alcançado com o Reator do IPEN.

5.2 Produção Indireta

5.2.1 Cálculos teóricos

A TAB. 17 mostra os resultados teóricos da produção de ^{177}Lu que seriam obtidos com as massas irradiadas experimentalmente nos quatro alvos de Yb_2O_3 estudados.

TABELA 17: Ativação do Yb_2O_3

Radionuclídeo	Tempo de irradiação (h)	Massa contagem (g)	Atividade específica (Bq/g)
^{177}Lu	0,17	0,0036	$7,11 \times 10^6$
	2,0	0,0012	$6,13 \times 10^7$
	0,17	0,0115	$7,11 \times 10^6$
	0,17	0,0030	$7,11 \times 10^6$

5.2.2 Ativação neutrônica – experimental

Para o estudo da ativação neutrônica do óxido de itérbio, foram utilizadas massas de amostra, tempos de irradiação e tempos de contagem, no germânio hiperpuro, diferentes, o que se manteve igual foi o fluxo de nêutrons utilizado que foi de $1,0 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$.

Para esse estudo, foram realizadas quatro irradiações sendo que para cada um dos alvos foi realizada uma contagem. A TAB. 18 mostra os parâmetros utilizados nestes quatro experimentos nas respectivas contagens para cada alvo.

TABELA 18 Parâmetros utilizados para a irradiação dos alvos de Yb_2O_3

Experimento	Massa irradiada (g)	Massa contagem (g)	Tempo de irradiação (h)
1° alvo	0,1002	0,0036	0,17
2° alvo	0,0172	0,0012	2,0
3° alvo	0,0115	0,0115	0,17
4° alvo	0,0030	0,0030	0,17

A TAB. 19 mostra os resultados da atividade de todos os alvos de Yb_2O_3 irradiados para o estudo da ativação, para os cálculos foi utilizada a energia de 208 keV, energia característica do ^{177}Lu , que possui abundância de 11,0%.

TABELA 19: Resultado das atividades dos alvos de Yb_2O_3 .

Experimento	Atividade específica - experimental (Bq/g)	Atividade específica - Teórica (Bq/g)
1° alvo	$1,57 \times 10^6$	$7,11 \times 10^6$
2° alvo	$6,18 \times 10^7$	$6,13 \times 10^7$
3° alvo	$1,37 \times 10^6$	$7,11 \times 10^6$
4° alvo	$2,27 \times 10^6$	$7,11 \times 10^6$

A diferença entre os valores teóricos e os valores experimentais se dá devido aos erros de posições geométricas do reator na hora de irradiação, em relação ao valor dos fluxos de nêutrons e tempo de irradiação.

5.2.3 Separação química

5.2.3.1 Resina Aniônica

Foram realizados vários experimentos na tentativa de separar o lutécio do itérbio. Para o primeiro experimento, foi utilizada uma coluna trocadora de íons nas dimensões de 1,0cm de diâmetro e 6,0cm de comprimento, foi utilizada a resina aniônica Dowex 1X8 com 200 mesh e o eluente foi o HCl 8,0M.

O alvo de itérbio foi dissolvido em HCl 8,0M, do volume obtido 0,1mL foi diluído em 0,9mL de água, o qual foi utilizado para fazer a leitura no contador de germânio hiperpuro e a carga utilizada para a eluição foi de 2,4mL. Cada amostra eluída foi recolhida com volume de 1,0mL e cada uma foi lida no HpGe. A TAB. 20 mostram os resultados desse primeiro experimento e os valores estão representados pela FIG. 7.

As leituras foram feitas para as áreas do pico do ^{177}Lu na energia de 208 keV e para o ^{175}Yb a energia usada foi de 396 keV.

TABELA 20: Valores do primeiro experimento de separação do Lu do Yb
(resina aniônica e eluente HCl 8,0M)

Volume (mL)	Ativ.¹⁷⁷Lu (Bq)	Ativ.¹⁷⁵Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	2,90E+07	8,62E+09	0	0	0	0
1	4,72E+03	1,84E+06	0,02	0,02	0,02	0,02
2	6,70E+04	2,83E+07	0,23	0,33	0,25	0,35
3	1,56E+05	6,35E+07	0,54	0,74	0,79	1,09
4	1,67E+05	6,95E+07	0,58	0,81	1,36	1,89
5	1,98E+05	8,21E+07	0,68	0,95	2,04	2,85
6	1,85E+05	7,59E+07	0,64	0,88	2,68	3,73
7	1,41E+05	5,80E+07	0,49	0,67	3,17	4,40
8	6,81E+04	2,86E+07	0,23	0,33	3,40	4,73
9	2,77E+04	1,04E+07	0,10	0,12	3,50	4,85
10	1,69E+04	6,88E+06	0,06	0,08	3,56	4,93
11	1,75E+04	6,54E+06	0,06	0,08	3,62	5,01
12	1,44E+04	5,36E+06	0,05	0,06	3,67	5,07
13	9,77E+03	4,58E+06	0,03	0,05	3,70	5,12
14	6,87E+03	3,40E+06	0,02	0,04	3,72	5,16

Os resultados da TAB. 20 já mostram que a separação do lutécio do itérbio não foi efetiva, somente a partir da sexta amostra é que começou ter uma pequena separação, mas para a produção de radiofármaco esse comportamento não é adequado. Esses resultados são mais evidentes na FIG. 7.

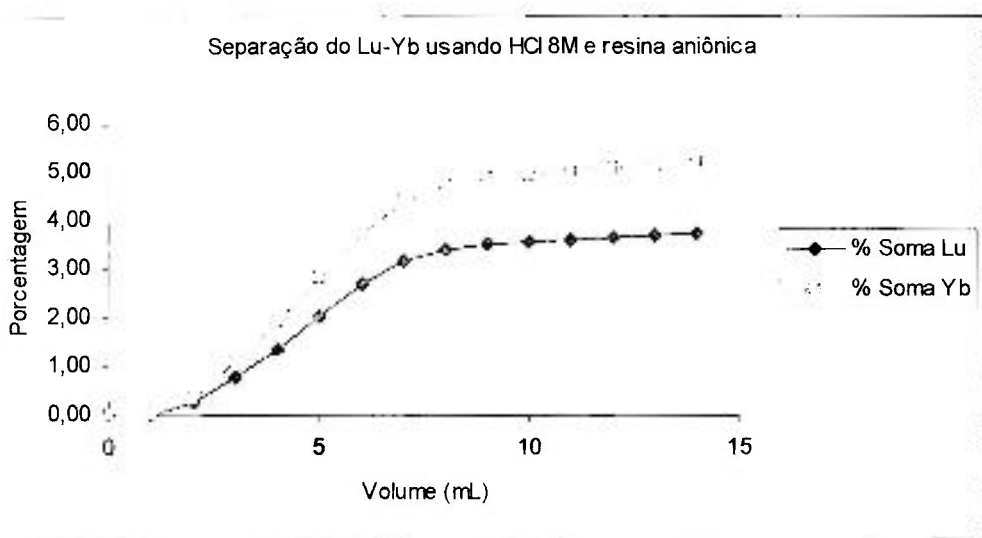


FIGURA 7: Separação do Lu do Yb usando HCl 8,0M e resina aniônica

Com a mesma coluna e o mesmo volume do alvo preparado anteriormente, foi realizada uma nova eluição. Para esse experimento foi mudada a concentração do eluente de 8,0M para 0,1M. Novamente 0,1mL do alvo foi diluído em 0,9mL de água e contado no HpGe e cada amostra eluída teve o volume de 1,0mL que foi também contadas no HpGe. A TAB. 21 e a FIG. 8 mostram os resultados obtidos experimentalmente.

TABELA 21: Valores do segundo experimento de separação do Lu-Yb (resina aniônica e eluente HCl 0,1M)

Volume (mL)	Ativ. ¹⁷⁷Lu (Bq)	Ativ. ¹⁷⁵Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	1,99E+06	7,00E+08	0	0	0	0
1	0,00E+00	2,27E+04	0,00	0,01	0,00	0,01
2	0,00E+00	3,53E+04	0,00	0,01	0,00	0,02
3	3,34E+03	4,69E+05	0,17	0,19	0,17	0,21
4	2,17E+04	2,77E+06	1,09	1,10	1,25	1,31
5	1,37E+04	2,25E+06	0,69	0,89	1,94	2,20
6	1,79E+04	2,45E+06	0,90	0,98	2,84	3,18
7	1,67E+04	2,75E+06	0,84	1,10	3,68	4,27
8	2,01E+04	2,55E+06	1,01	1,02	4,68	5,29
9	1,73E+04	2,63E+06	0,87	1,05	5,55	6,34
10	1,66E+04	2,37E+06	0,83	0,95	6,38	7,29
11	1,60E+04	2,51E+06	0,80	1,01	7,18	8,30
12	1,76E+04	2,33E+06	0,89	0,94	8,07	9,23
13	1,59E+04	2,37E+06	0,80	0,95	8,87	10,19
14	1,02E+04	1,35E+06	0,51	0,54	9,38	10,73
15	4,39E+03	4,57E+05	0,22	0,18	9,60	10,91
16	3,78E+03	5,00E+05	0,19	0,20	9,79	11,11

Pela TAB. 21 foi observado que diminuindo a concentração do eluente piorou a separação do lutécio do itérbio, a diferença de um nuclídeo para o outro foi muito pequena o que não é viável para a produção de radionuclídeos. A FIG. 8 representa essa separação.

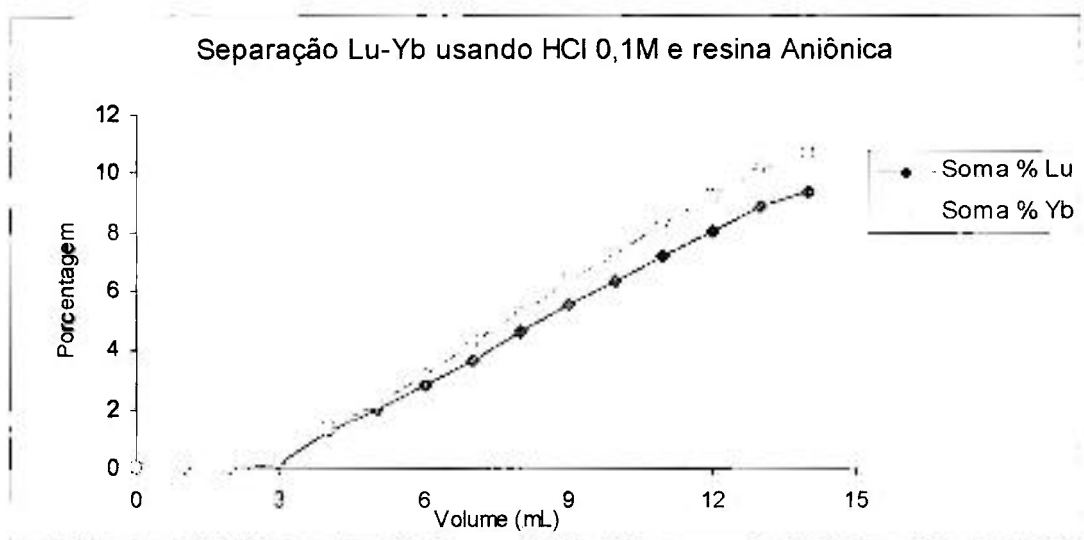


FIGURA 8: Separação do Lu-Yb usando HCl 0,1M e resina aniônica

Com esses resultados, foi realizado um novo experimento, onde foi preparada uma nova coluna aniônica com 10,0cm de altura, a carga utilizada foi 0,9mL e o eluente utilizado foi o HCl 0,1M. Apesar da eluição ter sido pior com HCl 0,1M foi insistido neste eluente por não precisar de um tratamento posterior à separação. A TAB. 22 e a FIG. 9 mostram os resultados deste experimento.

TABELA 22: Valores do experimento de separação do Lu –Yb (resina aniônica e eluente HCl 0,1M)

Volume (mL)	Ativ. ¹⁷⁷Lu (Bq)	Ativ. ¹⁷⁵Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	1,09E+07	6,71E+08	0	0	0	0
1	0,00E+00	1,66E+04	0,00	0,02	0,00	0,02
2	0,00E+00	1,27E+04	0,00	0,01	0,00	0,03
3	0,00E+00	2,51E+04	0,00	0,03	0,00	0,06
4	3,06E+04	5,62E+06	1,01	6,46	1,01	6,52
5	4,95E+04	9,69E+06	1,63	11,14	2,64	17,66
6	5,09E+04	9,77E+06	1,68	11,25	4,32	28,91
7	5,83E+04	1,06E+07	1,92	12,21	6,24	41,11
8	4,59E+04	8,30E+06	1,52	9,57	7,76	50,69
9	4,86E+04	9,11E+06	1,61	10,53	9,37	61,22
10	4,91E+04	9,13E+06	1,62	10,57	10,99	71,79
11	5,94E+04	1,07E+07	1,97	12,45	12,96	84,24
12	5,24E+04	9,57E+06	1,74	11,11	14,70	95,35

Com os resultados da TAB. 22 vê-se que a separação do Lu-Yb foi maior com o aumento na altura da resina, esse melhora é explicada pelo aumento do número de pratos teóricos da coluna, ou seja, quanto maior for a coluna maior é a interação do eluato com a resina e melhor é a separação. Esse resultado está representado na FIG. 9.

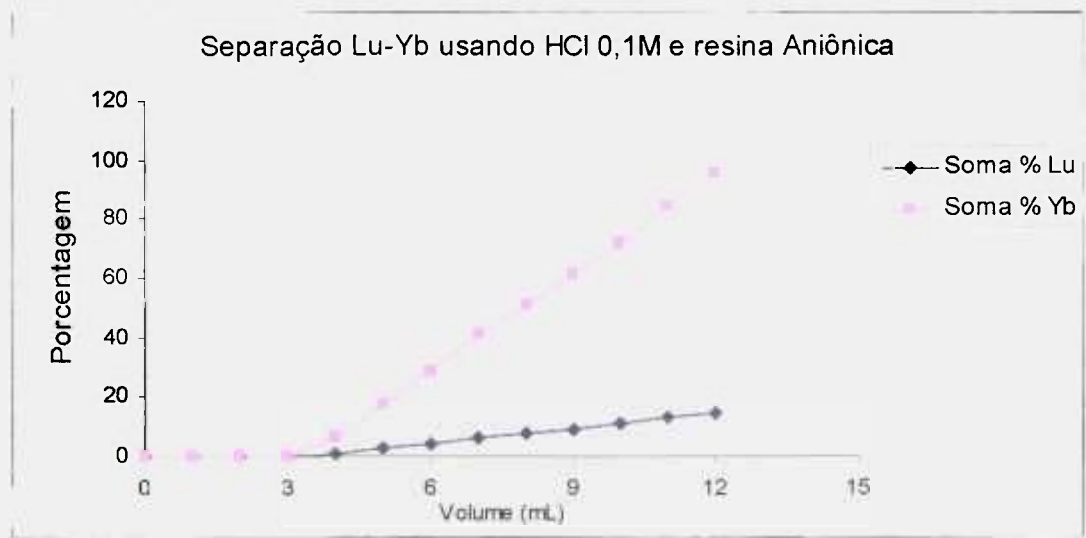


FIGURA 9: Separação do Lu-Yb usando HCl 0,1M e resina aniônica

5.2.3.2 Resina Catiônica

Para o próximo experimento foi estudada a resina catiônica, o tamanho da coluna foi de 6,0cm, o eluente foi o HCl 4,0M, sendo que o alvo foi dissolvido em HCl 8,0M e após a dissolução a sua concentração foi reduzida para 4,0M. Os resultados deste experimento estão representados na TAB. 23 e na FIG. 10.

TABELA 23: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente HCl 4,0M)

Volume (mL)	Ativ. ¹⁷⁷Lu (Bq)	Ativ. ¹⁷⁵Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	1,96E+05	7,75E+07	0	0	0	0
1	2,13E+03	2,27E+05	1,09	0,29	1,09	0,29
2	9,08E+03	1,69E+06	4,63	2,18	5,71	2,47
3	1,49E+04	2,26E+06	7,62	2,91	13,33	5,39
4	1,43E+04	2,27E+06	7,28	2,93	20,60	8,32
5	1,18E+04	1,92E+06	6,02	2,48	26,63	10,79
6	1,12E+04	1,78E+06	5,73	2,30	32,36	13,10
7	9,54E+03	1,62E+06	4,86	2,09	37,22	15,19
8	9,79E+03	1,51E+06	4,99	1,95	42,21	17,14
9	8,00E+03	1,28E+06	4,08	1,65	46,28	18,79
10	6,40E+03	1,22E+06	3,26	1,58	49,55	20,36
11	7,78E+03	1,31E+06	3,96	1,69	53,51	22,05
12	6,30E+03	1,18E+06	3,21	1,52	56,72	23,57
13	7,75E+03	1,15E+06	3,95	1,49	60,67	25,06

Com os valores tabelados acima se pode perceber uma ligeira melhora no sistema de separação dos radionuclídeos de lutécio e de itérbio, e percebe-se também que a resina catiônica retém melhor o itérbio, já que o lutécio é eluído primeiro durante a separação. A FIG. 10 está representando os dados tabelados.

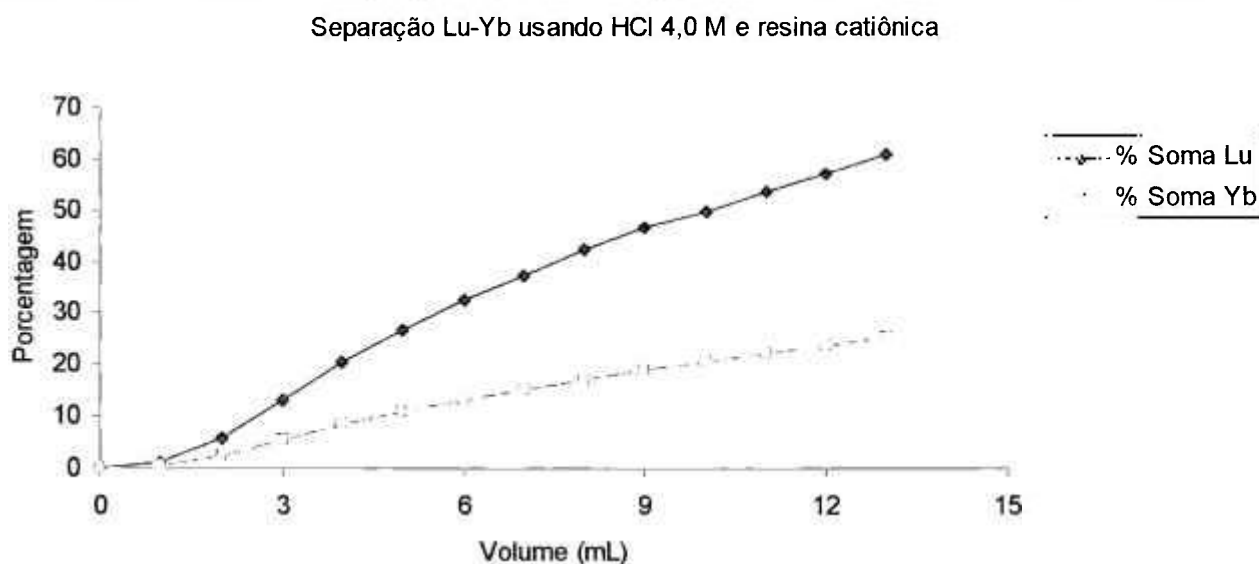


FIGURA 10: Separação do Lu-Yb usando HCl 4,0M e resina catiônica

Segundo Lee et. al³¹ e Balasubramanian³⁰, um bom complexante para o lutécio é o ácido alfa-hidroxisobutirico (α -HIBA) um ácido orgânico que complexa o lutécio e itérbio favorecendo a sua eluição em resina catiônica.

Com base nesses dados, novos experimentos foram realizados usando o α -HIBA como eluente na concentração de 0,25M e o pH ajustado para 3,20 com NH_4OH , conforme recomendação do Lee et al³². A resina utilizada foi a catiônica e a altura da resina foi de 35,0cm. O volume de cada amostra retirada durante a eluição foi de 10,0ml. Os resultados encontrados nesse novo experimento estão representados na TAB. 24 e na FIG. 11.

TABELA 24: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente α -HIBA)

Volume (mL)	Ativ. ^{177}Lu (Bq)	Ativ. ^{175}Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	1,56E+06	8,62E+09	0	0	0	0
1	1,93E+04	1,02E+05	1,24	0,02	1,24	0,02
2	4,71E+04	1,10E+06	3,02	0,20	4,26	0,22
3	2,34E+04	1,51E+06	1,50	0,28	5,76	0,50
4	2,00E+04	1,83E+06	1,28	0,34	7,04	0,85
5	1,97E+04	2,22E+06	1,26	0,41	8,30	1,26
6	2,29E+03	1,65E+06	0,15	0,31	8,45	1,57
7	4,19E+03	2,70E+06	0,27	0,50	8,72	2,07
8	1,68E+02	2,79E+06	0,01	0,52	8,73	2,59
9	2,41E+03	3,56E+06	0,15	0,66	8,88	3,25
10	0,00E+00	4,00E+06	0,00	0,75	8,88	4,00
11	2,65E+03	4,42E+06	0,17	0,82	9,05	4,82
12	6,71E+03	5,38E+06	0,43	1,00	9,48	5,82
13	1,08E+03	4,81E+06	0,07	0,90	9,55	6,72
14	3,27E+03	3,64E+06	0,21	0,68	9,76	7,40

Com os dados tabelados, observa-se que houve uma melhora no sistema de separação do lutécio do itérbio principalmente nas 7 primeiras eluições onde a separação ficou mais evidente. Os resultados estão representados na FIG. 11.

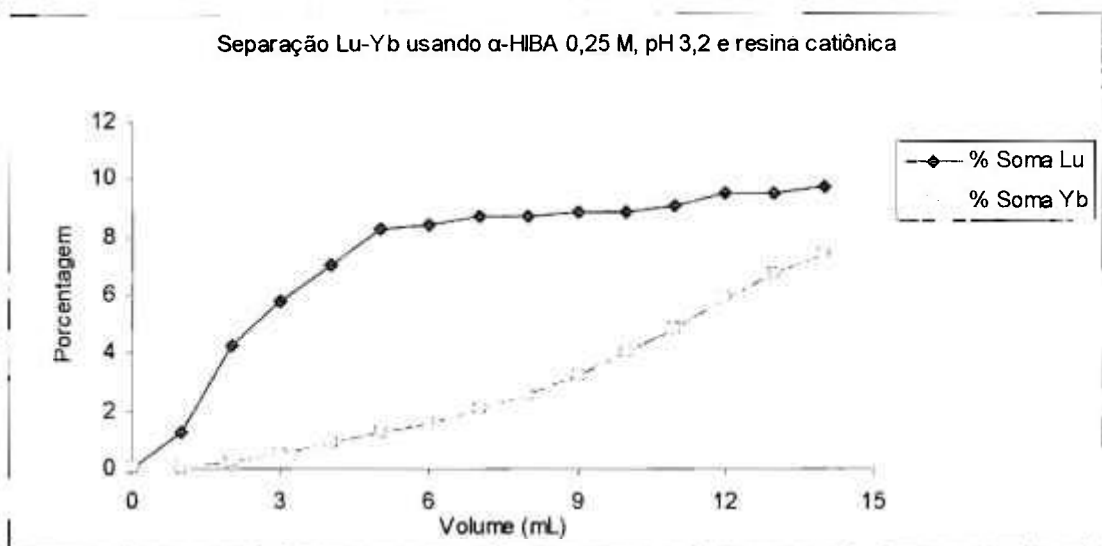


FIGURA 11: Separação do Lu-Yb usando α -HIBA 0,25M e resina catiônica

Na tentativa de melhorar os resultados, novos testes foram realizados com o eluente α -HIBA nas mesmas concentrações, pH, e altura da resina, a única diferença foi a quantidade de eluente passado pela coluna antes de passar a carga. No primeiro experimento foram utilizados 50mL de α -HIBA e neste foram utilizados 100mL, os resultados são mostrados na TAB. 25.

TABELA 25: Valores do experimento de separação do Lu-Yb (resina catiônica e eluente α -HIBA)

Volume (mL)	Ativ. ^{177}Lu (Bq)	Ativ. ^{175}Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	5,09E+05	5,56E+07	0	0	0	0
1	9,98E+03	1,51E+04	1,96	0,03	1,96	0,03
2	1,62E+04	4,45E+04	3,19	0,08	5,15	0,11
3	1,35E+04	5,83E+04	2,65	0,10	7,81	0,21
4	1,35E+04	8,90E+04	2,66	0,16	10,47	0,37
5	1,32E+04	8,12E+04	2,60	0,15	13,07	0,52
6	1,16E+04	9,35E+04	2,29	0,17	15,36	0,69
7	1,08E+04	8,46E+04	2,13	0,15	17,48	0,84
8	1,51E+04	1,20E+05	2,96	0,22	20,44	1,05
9	1,27E+04	1,02E+05	2,50	0,18	22,94	1,24
10	1,56E+04	1,53E+05	3,07	0,28	26,01	1,51
11	4,60E+03	4,72E+04	0,90	0,08	26,92	1,60
12	3,44E+03	4,50E+04	0,68	0,08	27,59	1,68
13	6,50E+02	8,03E+03	0,13	0,01	27,72	1,69
14	3,53E+03	8,69E+04	0,69	0,16	28,42	1,85
15	9,29E+03	1,26E+05	1,83	0,23	30,24	2,07
16	1,24E+04	1,19E+05	2,43	0,21	32,68	2,29
17	1,53E+04	1,41E+05	3,01	0,25	35,69	2,54
18	1,75E+04	1,65E+05	3,43	0,30	39,12	2,84
19	1,96E+04	1,84E+05	3,85	0,33	42,97	3,17
20	1,81E+04	1,63E+05	3,57	0,29	46,54	3,46
21	1,02E+04	9,57E+04	2,01	0,17	48,54	3,63
22	1,13E+04	1,34E+05	2,21	0,24	50,76	3,87
23	9,69E+03	1,90E+05	1,91	0,34	52,67	4,22
24	9,59E+03	1,72E+05	1,89	0,31	54,55	4,53
25	8,62E+03	1,59E+05	1,69	0,29	56,24	4,81
26	7,45E+03	1,86E+05	1,46	0,33	57,71	5,14
27	7,42E+03	1,91E+05	1,46	0,34	59,17	5,49
28	4,10E+03	1,76E+05	0,81	0,32	59,97	5,80
29	4,22E+03	1,80E+05	0,83	0,32	60,80	6,13
30	6,08E+03	1,98E+05	1,20	0,36	62,00	6,48
31	3,01E+03	1,87E+05	0,59	0,34	62,59	6,82
32	3,85E+03	1,71E+05	0,76	0,31	63,35	7,13
33	4,96E+03	1,75E+05	0,97	0,31	64,32	7,44
34	3,47E+03	1,86E+05	0,68	0,34	65,00	7,78
35	3,82E+03	1,85E+05	0,75	0,33	65,75	8,11

Com os resultados da TAB. 25, foi observado uma melhora no processo de separação do Lu-Yb já que no volume de 35mL eluidos houve uma recuperação de aproximadamente 66% de lutécio contra 8% de itérbio. Mesmo assim o processo não foi eficiente uma vez que essa contaminação de itérbio não é desejada para a produção de um radionuclídeo. A FIG. 12 mostra os resultados obtidos neste experimento.

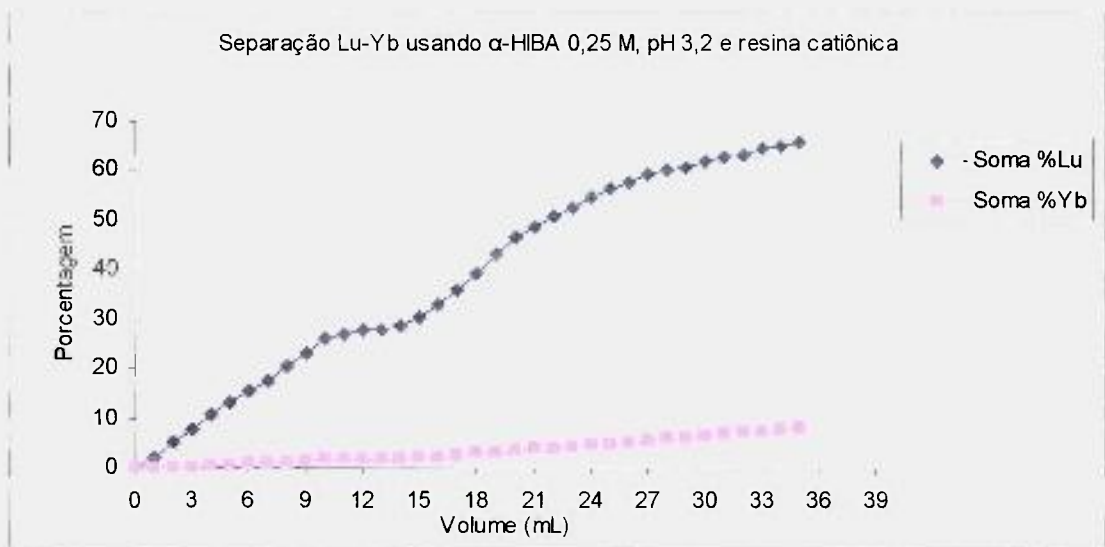


FIGURA 12: Separação do Lu-Yb usando α -HIBA 0,25M como eluente

5.2.3.3 Resina Ln-spect

Outra maneira de separar Lu-Yb é usando a resina Ln-spect. Segundo Knapp et.al²⁶, com essa resina e o eluente HCl nas concentrações de 2,0, 3,0 e 6,0M, usados na forma de gradiente, obtêm-se respectivamente o Th, Yb e o Lu como produtos da separação química. Tomando por base essas informações um novo experimento foi realizado usando 1,0g da resina Ln e o eluente utilizado foi o HCl na concentração de 3,0M. Os resultados são mostrados na TAB. 26.

TABELA 26: Valores da separação do Lu-Yb (resina Ln e eluente HCl 3,0M)

Volume (mL)	Ativ.¹⁷⁷Lu (Bq)	Ativ.¹⁷⁵Yb (Bq)	% Lu	% Yb	Soma % Lu	Soma % Yb
0	1,29E+06	7,14E+08	0	0	0	0
1	8,88E+03	1,61E+07	0,69	2,26	0,69	2,26
2	2,81E+05	2,44E+08	21,83	34,23	22,52	36,49
3	2,68E+05	1,81E+08	20,81	25,40	43,33	61,88
4	1,48E+05	7,37E+07	11,47	10,32	54,80	72,20
5	1,54E+05	5,23E+07	11,98	7,32	66,77	79,52
6	1,51E+05	2,97E+07	11,74	4,17	78,52	83,69
7	1,28E+05	2,93E+07	9,93	4,10	88,45	87,79
8	8,03E+04	3,50E+07	6,24	4,90	94,68	92,69
9	1,85E+04	2,36E+07	1,44	3,31	96,12	96,00
10	1,63E+04	1,38E+07	1,27	1,93	97,39	97,93
11	9,20E+03	6,23E+06	0,71	0,87	98,10	98,80
12	7,78E+03	1,57E+06	0,60	0,22	98,71	99,02
13	2,68E+03	2,66E+05	0,21	0,04	98,92	99,06
14	5,94E+03	9,24E+05	0,46	0,13	99,38	99,19
15	5,74E+03	8,84E+04	0,45	0,01	99,82	99,20

Como pode ser observado pela FIG. 13, esse processo não ofereceu nenhuma separação do Lu-Yb, a consequência desse resultado negativo pode ser por não ter eluído a coluna com HCl 2,0M.

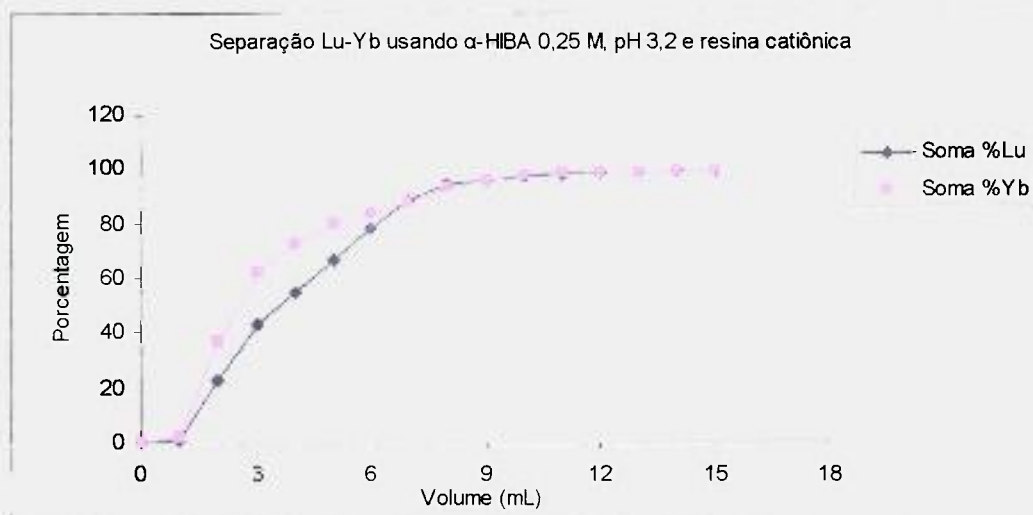


FIGURA 13: Separação do Lu-Yb usando HCl 3,0M como eluente

Pela FIG.13, observou-se que para este experimento o processo de separação do lutécio do itérbio não foi efetivo. Os erros decorrentes neste experimento podem ter sido: não ter usado um gradiente de eluição como foi feito pelo laboratório de ORNL, onde foi utilizado o gradiente de HCl nas concentrações de 2,0; 3,0 e 6,0 M e neste trabalho foi utilizado o HCl somente nas concentrações de 3,0 M. E o outro problema encontrado foi a vazão da coluna, os autores do trabalho reportam que a vazão da coluna foi de 2 gotas por minuto, e a menor vazão que conseguiu utilizar neste trabalho foi de 5 gotas por minuto.

5. Conclusões

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método de produção de ^{177}Lu , radioisótopo de interesse em medicina nuclear e como o IPEN já o tem como produto de catálogo, tem interesse na nacionalização do produto. Para tanto foram estudados os dois métodos de produção possíveis: o método direto e o indireto.

Para o método direto, foram estudados os alvos naturais (2,6% em ^{176}Lu) e os alvos enriquecidos (em 36,9% em ^{176}Lu). A atividade específica obtida para os alvos naturais de lutécio variou de $5,44 \times 10^8$ a $4,42 \times 10^9$ Bq/g.

Já o alvo enriquecido em 39,5% em ^{176}Lu teve atividade maior que 2×10^{12} Bq/g, mostrando que podem ser obtidos melhores rendimentos de produção utilizando alvos enriquecidos, maiores fluxo de nêutrons e maiores tempos de irradiação. Foram feitos alguns cálculos de extrapolação para diversas condições de irradiação, que não são possíveis hoje em dia no Reator do IPEN. Quando comparados com outros autores, os valores deste trabalho são bem menores dos que os encontrados em institutos que podem ser potenciais exportadores de lutécio – 177 como ORNL.

Um erro recorrente nos valores do presente trabalho é o erro apresentado no fluxo e no tempo de irradiação. Os próprios operadores do Reator afirmam que o erro do tempo de irradiação pode chegar a 50% em irradiações menores do que 1 hora.

Para a produção indireta, com uma boa separação radionuclídica do lutécio e do itérbio, seria uma boa opção para a produção do ^{177}Lu , já que é livre de carregador e com alta atividade específica. A separação dos lantanídeos é um processo bem difícil principalmente pela proximidade dos raios atômicos dos átomos envolvidos.

Dentre todos os experimentos de separação química realizado, os melhores resultados obtidos foram aqueles em que foram utilizados a resina aniônica e eluente HCl 0,1M com separação de aproximadamente 95% do itérbio contra aproximadamente 14% de lutécio, e a que utilizou a resina catiônica e α -HIBA 0,25M como eluente e o pH ajustado para 3,2, com separação de aproximadamente 65% de lutécio contra aproximadamente 8% de itérbio.

Mesmo com boa separação química e alta atividade específica, o método indireto não permite a produção das altas atividades necessárias para aplicação clínica.

A conclusão maior deste trabalho é de que é possível produzir ^{177}Lu no IPEN pelo método direto, com uso exclusivo para a marcação de colóides e fosfonatos, que não requerem alta atividade específica.

6. Bibliografia

1. MORAES, V. **Desenvolvimento de um método de Preparação de um Traçador de Estanho, o ^{117m}Sn , a partir da irradiação do estanho Natural com Feixe de Prótons do Ciclotron do IPEN.** 2000, Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
2. OSSO, Jr. J. A. **^{77}Br Isotope Production for Metical Use.** 1986, Tese (Doutorado) – University of Manchester, Manchester.
3. THRALL, J. H., ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**, 2º ed., Guanabara Koogan, 1995.
4. Site: www.hpk.co.jp/eng/topics/pet/pet_3.htm – data 20/10/2005 horário 15:38
5. Site: www10.gencat.net/.../noticia/1041_12_15970.html - data 20/10/2005 horário 15:41
6. BUCHANAN, W. S.: **Principles of Nuclear Medicine**, 2nd ed., Saunders, 1995.
7. Site: www.gehealthcare.com/.../millenniummps.html - data 05/01/2006 horário 9:06.
8. OLIVEIRA, A. **Desenvolvimento da Tecnologia de preparo de geradores de ^{188}W - ^{188}Re .** 2004, Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
9. Dias, C.; R.; B.; R.; **Estudo de marcação dos anticorpos monoclonais IOR-CEA-1 e IOR-EGF/R3 com $\text{sup}^{99m}\text{Tc}$.** 2005, dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo.
10. Site: Associação Brasileira do Câncer: www.abcancer.org.br/materia.asp?id=168 - data 12/01/2006 horário 14:43
11. DIAS L. A.; **Desenvolvimento de um método de produção de ^{131}I pela técnica de destilação a seco do óxido de telúrio irradiado.** 2001, dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo.

12. LION, L. F. **Desenvolvimento de Novo Método de Produção de ^{111}In a Partir da Irradiação de Cd com prótons**. 2002, Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo
13. DUDERSTARD, J.J.; HAMILTON, L.J.; **Nuclear Reactor Analysis**, 2nd ed., New York, 1975.
14. VOLKERT, W. A.; GOECKLER, W. F.; EHERHARDT G. J. AND KETRING, A. R. Therapeutic radionuclides: Production and Decay Property Considerations, **J. Nuclear Medicine**, v. 32, n. 1, p. 174-185, 1991.
15. SILVA, N. C. **Estudo e Otimização das Condições de Preparo do Gel de Molibdato de Zircônio Usados nos Geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc** . 2001, Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
16. IAEA – TECDOC – 1340, **Manual for reactor produced radioisotopes**. Vienna, Australia, 2003
17. LANDINI, L. **Estudo da Produção de ^{57}Co e ^{109}Cd em Ciclotrons** 2000, Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
18. ARAUJO, S. G. **Projeto de implementação de automação em sistemas de irradiação de alvos sólidos, líquidos e gasosos em ciclotrons visando a produção de radioisótopos**. 2001, Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
19. LIDE, D.R.; **HandBook of Chemistry and Physics**. 79 ed., editora CRC, p. 12-191 a 12-192. 1998-1999.
20. ERDTMANN, G.; SOYKA, W.; The gamma-ray lines of radionuclides. Ordered by atomic and mass number. **Journal of Radioanalytical Chemistry**. V.26, p. 375-495, 1975
21. LEBEDEV, N. A.; NOVGORODOV, A. F.; MISIAK, R.; BROCKMANN, J.; ROSCH, F. Radiochemical Separation of no- carrier-added ^{177}Lu as produced via the $^{176}\text{Yb}(n,\gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process. **Applied Radiation and Isotopes** (53) 421-425, 2000.

22. PILLAI, M. R. A.; CHAKRABORTY, S.; DAS, T.; VENKATESH, M.; Ramamoorthy, N.; Production logistics of ^{177}Lu for radionuclide therapy. ***Applied Radiation and isotopes***. V. 59, p. 109-118, 2003.
23. HORWISTZ, E. P.; MCALISTER, D. R.; BOND, A. H.; BARRANS, R. E.; WILLIAMSON, J. M. A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets. ***Applied Radiation and isotopes***, 63, 23-26, 2005.
24. MIKOLAJCZAK, R.; PARUS, J. L.; PAWLAK, W.; ZAKRZEWSKA, E.; MICHALAK, W.; SASINOWSKA, I. Reactor produced ^{177}Lu of specific activity and purity suitable for medical applications. ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***. V. 257, n° 1, p. 53-57, 2003.
25. GELIS, V. M.; CHUVELEVA, E. A.; FIRSOVA, L. A.; KOZLITIN, E. A.; BARABANOV, I. R. Optimization of separation of ytterbium and lutetium by displacement complexing chromatography. ***Russian Journal of Applied Chemistry***, V. 78, N° 9, p. 1420-1426, 2005.
26. KNAPP, JR. F. F.; MIRZADEH, S.; BEETS, A. L.; DU, M.; Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL, high flux isotope reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology. ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***. V. 263, n° 2, p. 503-509, 2005.
27. NIR-EL, Y. Production of ^{177}Lu by neutron activation of ^{176}Yb . ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***. V. 262, n° 3, p. 563-567, 2004.
28. KETRING, A. R.; EHRHARDT, G. J.; EMBREE, M. F.; BAILEY, K. D.; TYLER, T. T.; GAWENIS, J. A.; JURISSON, S. S.; ENGELBRECHT, H. P.; SMITH, C. J. E CUTLER, C. S. Production and Supply of High Specific Activity Radioisotopes for Radiotherapy Applications. ***Alsbinn Journal***. V. 5, n° 19, 2003.
29. HASHIMOTO, K.; MATSUOKA, H.; UCHIDA, S. Production of-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n,\gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ processe. ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***. V. 255, n° 3, p. 575-579, 2003.
30. BALASUBRAMANIAN, P. S. Separation of Carrier-Free Lutetium – 177 from Neutron Irradiated Natural Ytterbium Target, ***Journal of***

- Radioanalytical and Nuclear Chemistry***, Vol. 185 n. 2, pp. 305-310 (1994).
31. LEE, C.; YIM, Y.C.; CHUNG, K. S. Determination of individual lanthanide elements by neutron activation using a new comparator technique. ***Journal of the Korean Nuclear Society***. V. 4, nº 2, p. 83-89, 1972.
32. IAEA, ***Report of the consultants' meeting on "Production of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals for targeted therapy"***, Vienna, Australia, 2007.
33. CONESSA, J. Terapia y Medicina Nuclear II: Tumores Neuroendocrinos. ***Medwave***. Ano VIII, nº 9, 2007.
34. HARVEY, B. G.; ***Nuclear physics and chemistry*** 2. ed, New Jersey, Englewood Cliffs, 1969.
35. HARRIS, D.C. ***Análise Química Quantitativa***, 5ª edição, editora LTC, Rio de Janeiro, 2001.
36. Site http://www.eichrom.com/products/info/ln_resin.cfm - data 19/02/2008 horário 20:30.