

Instituto de Tecnología Nuclear

Dan Beninson

**Especialización en Radioquímica
y Aplicaciones Nucleares**

Trabajo Final

**ESTUDIO SOBRE LA PRODUCCIÓN
DE LU-177 EN EL REACTOR RA-3
DEL CENTRO ATÓMICO EZEIZA**

Responsable del Trabajo:

Lic. Viqueira, Maximiliano Federico

Directora: Mgr. Siri, Sandra

Codirectora: Mgr. Fornaciari Iljadica, M.Celeste

Diciembre 2018

1. ÍNDICE

Pág.	1 – Índice
	3 – 2. Agradecimientos
	3 – 3. Introducción
	5 – 4. Objetivos
	6 – 5. Marco teórico
	6 – 5.1 Consideraciones generales
	12 – 5.2 Radioisótopos de uso médico
	13 – 5.3 Lutecio
	15 – 5.4 Vías de producción de Lu-177
	19 – 6. Antecedentes
	20 – 7. Materiales y métodos
	20 – 7.1 – Instalaciones e instrumental
	20 – 7.1.a – Reactor RA-3
	21 – 7.1.b – Laboratorios
	22 – 7.1.c. – Detectores
	23 – 7.1.d – Balanza
	23 – 7.1.e – Análisis de muestras por fluorescencia de rayos X
	23 – 7.2 – Reactivos
	24 – 7.3 – Datos nucleares
	25 – 7.4 – Irradiaciones
	26 – 7.5 – Metodología de medición por espectrometría gamma
	29 – 7.6 – Actividades obtenidas por cálculo
	31 – 7.7 – Ensayos para la producción por vía directa
	34 – 7.8 – Ensayos para la producción por vía indirecta

35	–	8. Resultados y discusión
35	–	8.1 – Producción por vía directa
35	–	8.1.a – Ampollas de irradiación
36	–	8.1.b – Cierre de las ampollas
36	–	8.1.c – Elución de las ampollas
38	–	8.1.d – Evaporación de las ampollas
39	–	8.1.e – Actividades específicas obtenidas
39	–	8.1.f – Irradiaciones en posición central
42	–	8.2. Cálculos teóricos
44	–	8.3. Producción por vía indirecta
50	–	8.4 Ensayo TXRF – Aclaración
53	–	9. Consideraciones finales y conclusiones
55	–	10. Bibliografía
58	–	11. Anexo 1 – Emisiones gamma de Lu-177 y Lu-177m
59	–	12. Anexo 2 – Presupuestos de Lu ₂ O ₃ e Yb ₂ O ₃ enriquecidos en los isótopos de interés
64	–	13. Anexo 3 – Imágenes
67	–	14. Anexo 4 – Separación Radioquímica Lu-Yb
68	–	15. Anexo 5 – Emisiones gamma Yb-175 e Yb-169
69	–	16. Anexo 6 – Certificado análisis por TXRF

2. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado directa e indirectamente en la realización del presente trabajo: a mí directora Mgr. Siri, Sandra, tutora de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de todo este trabajo y en mis estudios en la Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares. También un profundo agradecimiento a mi codirectora Mgr. Fornaciari Iljadica, M.Celeste, por la orientación y ayuda a lo largo de todo el desarrollo experimental.

Quiero mencionar y agradecer a los Profesionales de la División Radiofarmacia Básica y Aplicada por su ayuda, y a Dino Isolani del reactor RA-3 por su gran predisposición e ideas aportadas.

A TODOS ELLOS MUCHAS GRACIAS.

3. INTRODUCCIÓN

La aplicación de radioisótopos a lo largo de los años en diversas áreas de la ciencia ha contribuido a un avance significativo en los logros alcanzados por ella, particularmente en ámbitos como investigación, industria, tecnología y en especial en el campo de la medicina.

La Argentina se encuentra dentro del grupo de países con capacidad tecnológica para la producción de radioisótopos, y ha venido realizando estudios y desarrollos que la ubican en una posición destacada en esta actividad. La Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), con su reactor de investigación y producción RA-3 y su ciclotrón de producción, emplazados en el Centro Atómico Ezeiza (CAE), abastece desde hace más de 50 años al mercado local con la mayor parte de los radioisótopos empleados en el país, y genera saldos exportables, lo cual la posiciona como pionera y referente a nivel local, con reconocimiento internacional.

Gran parte de este reconocimiento viene dado por la amplia difusión de las aplicaciones de radioisótopos para mejora de la salud humana, con el aporte significativo a la calidad de vida de la sociedad que esto representa.

Las aplicaciones de las radiaciones en beneficio de la salud comienzan desde el mismo descubrimiento de los rayos X, en 1895, por el físico alemán Wilhelm Konrad Roentgen. Poco tiempo después comenzaron las primeras aplicaciones terapéuticas de estos rayos, las que continuaron con el descubrimiento de los efectos producidos por los radioisótopos descubiertos por Marie Curie, y siguen hasta nuestros días.

La demanda de radioisótopos de uso terapéutico se encuentra en crecimiento. Entre ellos, el Lu-177 se presenta como uno de los más promisorios dadas sus propiedades características. Diversos desarrollos se han realizado en el Centro Atómico de Ezeiza, con miras a la realización de ensayos con radiofármacos para tratamiento de diversas patologías. Es intención de este trabajo colaborar para lograr información pertinente que permita llevar la obtención de Lu-177 a escala de producción rutinaria en el reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el estudio de la producción de Lu-177 por las vías directa e indirecta, para colaborar en el logro de la obtención de este nucleído a escala de producción, en el reactor RA-3 del Centro Atómico Ezeiza.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

El átomo (del latín *átomon*, que significa *indivisible*) es la unidad más pequeña que caracteriza a un elemento químico. Consiste en un núcleo con un número Z de cargas elementales positivas, que lleva casi toda su masa (más del 99.9%) y Z electrones de carga negativa que determinan su tamaño. [1]

Los electrones son partículas con carga eléctrica elemental, igual a $1,6 \times 10^{-19}$ culombios, y con una masa de 9.1×10^{-28} g, los cuales se encuentran en diferentes zonas definidas alrededor del núcleo. Cada una de estas zonas, llamadas orbitales, posee un nivel energético determinado y una cantidad máxima de electrones que los pueden ocupar.

El núcleo atómico se encuentra compuesto por dos clases de partículas llamadas neutrones y protones. Los protones, portadores de carga, son partículas con una masa 1836 veces superior a la del electrón. Los neutrones son partículas eléctricamente neutras y de masa ligeramente más alta que la del protón. La fuerza fuerte que mantiene unido al núcleo atómico es lo suficiente grande para evitar la fuerza eléctrica repulsiva de los protones por igualdad de carga. Como fue señalado, casi la totalidad de la masa atómica proviene del núcleo, sin embargo sólo ocupa el 0.0001% del espacio total de la estructura del átomo.

El número atómico (Z) determina la identidad química del átomo. Por ejemplo, todos los átomos del elemento Calcio poseen 20 protones y todos ellos poseen las mismas propiedades químicas; sin embargo, el número de neutrones varía: hay átomos con 20, 22, 23, 24, 26 y 28 neutrones. Cada uno de ellos se denomina isótopo, y este caso son todos isótopos del Calcio.

Cada elemento conocido posee distinto número de isótopos. Se denomina abundancia isotópica al porcentaje de cada isótopo que forma parte del elemento en la naturaleza. Por ejemplo, el elemento Lutecio (Lu) posee 2 isótopos estables, el Lu-175 con una abundancia de 97.401% y el Lu-176 con una abundancia del 2.599%. Otro ejemplo es el elemento Iterbio (Yb) que posee 7 isótopos estables; Yb-168 con una abundancia de 0.123%, Yb-170 con 2.982%, Yb-171 con 14.09%, Yb-172 con 21.68%, Yb-173 con

16.103%, Yb-174 con 32.026% y Yb-176 con 12.996%. Estos datos pueden obtenerse en diversas tablas con información sobre los diferentes isótopos conocidos. Un fragmento de la Tabla de Nucleídos¹ de Karlsruhe se muestra en la figura 1, donde se simbolizan en un recuadro color negro los distintos isótopos estables de los elementos mencionados [2]

Lu 169 2.7 m 1.42 d β ⁻ γ 961, 191 1450. g, m I _γ (29) e ⁻	Lu 170 2.0 d β ⁻ γ 84, 1280 2042, 985... e ⁻	Lu 171 76 s 8.22 d β ⁻ γ 740, 667 76, 781. I _γ (71) e ⁻	Lu 172 3.7 m 6.7 d β ⁻ γ 1094 991, 181 810, 912. I _γ (42) e ⁻	Lu 173 1.37 a β ⁻ γ 272, 79, 101... e ⁻	Lu 174 142 d 3.31 a β ⁻ γ 45, 67... e ⁻ I _γ (92) I _γ (273...) e ⁻	Lu 175 97.401 σ 16 + 8	Lu 176 2.599 3.68 h β ⁻ 1.2 1.3... e ⁻	Lu 177 7 m 160.44 d 6.647 d β ⁻ 0.2 0.3. I _γ 414 319 122. e ⁻	Lu 178 22.7 m 28.4 m β ⁻ 2.0. γ 93, 1341 1310 1269... e ⁻
Yb 168 0.123 σ 2400 σ _{n,α} < 0.0001	Yb 169 46 s 32.0 d β ⁻ 63, 198 177, 110. σ 3600 I _γ (24) e ⁻	Yb 170 2.982 σ 12 σ _{n,α} < 1.0E-5	Yb 171 14.09 σ 53 σ _{n,α} < 1.5E-6	Yb 172 21.68 σ ~1.3 σ _{n,α} < 1E-6	Yb 173 16.103 σ 16 σ _{n,α} < 1E-6	Yb 174 32.026 σ 63 σ _{n,α} < 2E-5	Yb 175 4.2 d β ⁻ 0.5... γ 396, 283 114...	Yb 176 12 s 12.996 I _γ 293 290, 190 96... e ⁻	Yb 177 6.5 s 1.9 h β ⁻ 1.4... γ 150 1080, 122 1241... e ⁻

Fig.1 – Tabla de nucleídos (fragmento)

Un elemento también puede poseer isótopos inestables, o radiactivos. Son aquellos que sufren transformaciones espontáneas de sus núcleos, con emisión de algún tipo de radiación. Este fenómeno es conocido con el nombre de decaimiento radiactivo, y tiene características propias en cada nucleído. Es un proceso de naturaleza estadística, siendo imposible predecir cuándo un radionucleído se desintegrará. Los nucleídos decaen y van cambiando su identidad, hasta alcanzar la estabilidad.

Los isótopos radiactivos pueden caracterizarse por sus formas de decaimiento, y por su período de semidesintegración ($T_{1/2}$), que es el tiempo que tarda en decaer la mitad de los átomos de una población. Se conoce como actividad (A) a la magnitud que expresa la velocidad de transformación de los núcleos radiactivos, y es proporcional al número de átomos N. La constante de proporcionalidad está dada por λ , la que a su vez se relaciona con el período de semidesintegración según las siguientes ecuaciones.

$$A = -\frac{\partial N}{\partial t} = \lambda N \quad (\text{Ec.1})$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (\text{Ec.2})$$

¹Se entiende por Nucleído a una especie atómica caracterizada por su número atómico (número de protones), número másico (número de protones más neutrones) y su estado energético.

Para obtener la tasa de desintegración para periodos de tiempo ponderables es necesario integrar la ecuación 1, lo que da como resultado la siguiente expresión:

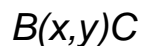
$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (\text{Ec.3})$$

o su análoga

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (\text{Ec.4})$$

Esta última ecuación indica el número de átomos radiactivos que quedan después de transcurrido un tiempo t , comenzando el intervalo de tiempo a $t = 0$, cuando existen N_0 átomos radiactivos presentes en la muestra.

Otro modo de producir cambios en la identidad de los elementos es a través de reacciones nucleares. En éstas una partícula penetra en el núcleo, alterando su composición y dando lugar a la aparición de un producto con la emisión simultánea de otra partícula o radiación gamma. Suelen simbolizarse con la siguiente nomenclatura



donde B representa al núcleo que está siendo bombardeado por la partícula x , C es el producto de la reacción e y es la partícula o radiación emitida junto con C .

Las reacciones inducidas con neutrones tienen lugar principalmente en un reactor nuclear. En un reactor la fuente de neutrones está dada por la fisión de un núcleo pesado, como el U-235.

Cuando un núcleo de U-235, que es el isótopo fértil del uranio natural, interacciona con neutrones de baja energía se divide (o fisiona) en dos nuevos fragmentos de tamaño similar, llamados productos de fisión. Este proceso tiene lugar con gran desprendimiento energético y con la emisión de 2 o 3 neutrones de alta energía. Estos neutrones rápidos, con energías mayores a 1 MeV, pueden ser frenados (moderados) hasta llegar a alcanzar la energía térmica promedio de las partículas del medio circundante (0.025 eV), donde se los llama neutrones térmicos, pasando por un estado intermedio de energías, donde se los suele denominar neutrones epitérmicos.

Los neutrones rápidos liberados en la fisión, al ser moderados, son capaces de inducir nuevas fisiones, dando lugar a lo que se denomina una reacción en cadena. A su vez, en el reactor pueden introducirse muestras para ser bombardeadas por estos neutrones

y dar lugar a la ocurrencia de reacciones nucleares sobre los componentes de la muestra, o blancos de irradiación.

Las reacciones nucleares producidas en reactores nucleares son procesos de alto interés en la producción de radioisótopos. Diversos parámetros deben tenerse en cuenta para lograr productos con las características deseadas en cuanto a su aplicación. La cuantificación del producto obtenido puede encontrarse a través de la que se conoce como ecuación de activación, dada por

$$A = N\sigma\phi(1 - e^{-\lambda t_{irr}})e^{-\lambda t_{dec}} \quad (\text{Ec.5})$$

donde los términos expresados tienen los siguientes significados

A = actividad del producto radiactivo

σ = sección eficaz de captura neutrónica (puede entenderse como la probabilidad de ocurrencia de la reacción nuclear implicada)

ϕ = flujo de partículas bombardeantes

λ = constante de decaimiento del producto de radiactivo

t_{irr} = tiempo de irradiación (en el reactor)

t_{dec} = tiempo de decaimiento (luego de concluida la irradiación en el reactor)

N = número de átomos del blanco irradiado, siendo este valor igual a

$$N = \frac{m\theta N_{Av}}{A_r} \quad (\text{Ec.6})$$

con

m = masa del blanco

θ = abundancia isotópica del isótopo blanco

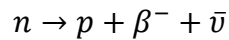
N_{Av} = número de Avogadro

A_r = masa atómica relativa del elemento blanco

Para la producción de radioisótopos, los blancos de irradiación deben ser de composición definida y alta pureza, para evitar la ocurrencia de otras reacciones nucleares sobre elementos diferentes al blanco que originen productos que interfieran en la producción del nucleído de interés, y su calidad. Los blancos de irradiación se acondicionan adecuadamente y se colocan en el reactor, en posiciones de irradiación específicamente diseñadas para tal fin durante un tiempo definido, luego del cual las muestras son retiradas y transportadas en blindajes especiales a los laboratorios de procesamiento.

Como producto del decaimiento radiactivo, los núcleos pueden emitir, entre otras posibilidades, partículas beta. Aunque son emitidas por el núcleo, las partículas beta

negativas, o beta menos (β^-) resultan idénticas a los electrones. La emisión β^- implica la transformación de un neutrón en un protón, un electrón y otra partícula llamada antineutrino.



Estas partículas β^- son emitidas con energías que varían de un modo continuo desde cero hasta un valor máximo. Luego de su emisión, el átomo se convierte en otro de mayor número atómico por incrementar su número de protones, manteniendo constante el número total de nucleones en el núcleo (figura 2)

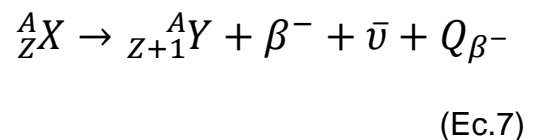
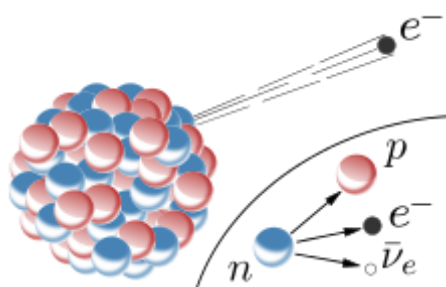


Fig.2 – Decaimiento β^-

La energía liberada en la desintegración β^- (Q_{β^-}) es igual a la diferencia de masas entre el núcleo que se desintegra, llamado genéricamente madre (X) y el producto de su decaimiento, llamado núcleo hija (Y). Esta energía se distribuye como energía cinética de la partícula β^- y la energía cinética del antineutrino.

Así como en los electrones extranucleares, la energía de los nucleones en un núcleo está cuantizada. Un núcleo normal tiene un conjunto de niveles permitidos de energía, que incluyen un estado fundamental (estado de energía mínima) y varios estados excitados, o de mayor energía. En las transformaciones físicas y químicas ordinarias, el núcleo siempre permanece en su estado fundamental. Cuando un núcleo se encuentra en un estado excitado, ya sea por bombardeo con partículas de alta energía o por una transformación radiactiva, puede decaer al estado fundamental emitiendo uno o más fotones, dentro del rango de energía de rayos gamma. La radiación gamma es un tipo de radiación electromagnética constituida por fotones de energía mayor a 100 keV. Dado su carácter neutro desde el punto de vista eléctrico, y de no poseer masa asociada, no son afectados por campos eléctricos ni por campos magnéticos. La emisión de rayos gamma no produce variaciones ni en la masa atómica ni en el número atómico.

Existen diferentes tipos de detectores utilizados para detectar radiación gamma. Entre ellos se pueden mencionar a los detectores de centelleo, detectores gaseosos y detectores de semiconductores. Estos últimos revisten importancia particular para la realización del presente trabajo, por su empleo de detección de radiación gamma por espectrometría de alta resolución.

El comportamiento general de un detector semiconductor se puede resumir en estas tres ideas principales:

- La radiación ingresa al detector e interacciona con los átomos del material con el cual está constituido
- Fruto de esta interacción la radiación cede toda o parte de su energía en uno o más eventos al material detector
- Gracias a esta interacción se producen electrones, que son colectados, multiplicados y analizados a través de un sistema electrónico, en función de los pulsos eléctricos generados

Los fotones gamma interactúan principalmente a través de 3 efectos con el material del detector. Es importante su descripción, pues de su forma de interacción dependerán las características de los espectros que se obtendrán para la detección de emisores gamma.

- Efecto fotoeléctrico: Un fotón es absorbido por un átomo del material y se libera un electrón (muchas veces llamado fotoelectrón). Dado que el fotón cede toda su energía de este modo al material semiconductor con el que interacciona, la energía cinética total del electrón equivale a la energía del fotón, y siempre será la misma para fotones monoenergéticos. En el espectro generado por el sistema electrónico se observará un pico que representa a la energía depositada, o energía total del gamma incidente.
- Dispersión Compton: Es el proceso por el cual un fotón interacciona con un electrón del medio, cediéndole parte de su energía, eyectándolo; como consecuencia surge un nuevo rayo gamma, de energía menor y diferente dirección a la del gamma incidente. Todos los ángulos de dispersión ocurrirán en el sistema detector, ocasionando una distribución de energías que serán transferidas al material, provocando un espectro continuo desde energía cero hasta un valor máximo (cuando el ángulo sea igual a π).

- Formación de pares: un fotón energético ($E > 1022 \text{ keV}$) interactúa con el material del detector desapareciendo y creando un par electrón-positrón. Después de perder casi toda su energía por colisiones, el positrón se aniquila con un electrón del medio, originando dos fotones de 511 keV (energía equivalente a la masa del electrón), que se emiten a un ángulo de 180 grados. De acuerdo a las dimensiones del sistema detector, los fotones de aniquilación pueden interactuar con él, o escaparse del sistema. Si los dos escapan, suele verse un llamado pico de doble escape, con un valor de energía igual a la energía propia del gamma incidente menos 1022 keV; si escapa solo uno, aparece un pico de simple escape, con energía igual a la energía del gamma incidente, menos 511 keV.

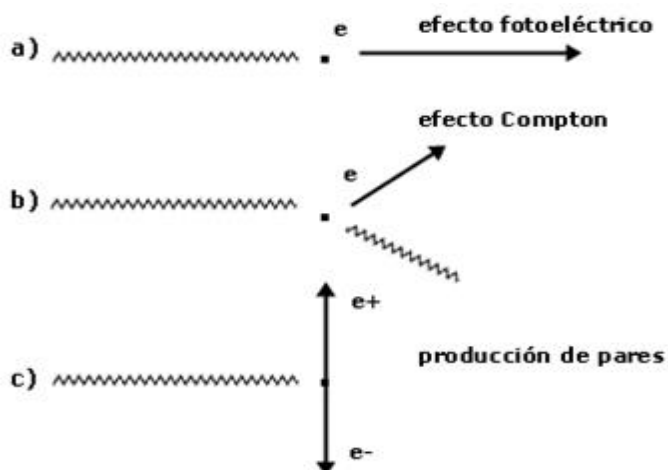


Fig. 3 – Efectos de la interacción de fotones gamma con la materia

5.2 RADIOISÓTOPOS DE USO MÉDICO

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza a los radioisótopos y las radiaciones ionizantes para diagnóstico, terapéutica e investigación. Las técnicas en medicina nuclear son ampliamente conocidas y en constante desarrollo a nivel mundial para diagnóstico de enfermedades como cáncer en tiroides, hígado, vesícula, intestinos, pulmón y corazón entre otros, y utilizadas también en tratamientos específicos dirigidos a patologías cancerosas.

Los radioisótopos unidos a moléculas frías (no radiactivas) son extensamente utilizados en la práctica médica como radiofármacos. Se entiende por radiofármaco a toda sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en seres humanos con fines diagnósticos y terapéuticos.

Dos de los radioisótopos más comúnmente utilizados en medicina son el Tc-99m, y el I-131. El primero es un emisor gamma, y se usa para la obtención de imágenes de esqueleto y miocardio, en particular, pero también de cerebro, pulmones (perfusión y ventilación), hígado, bazo, riñón (estructura y velocidad de filtración), médula ósea, glándulas salivales y lagrimales, infecciones, así como para otros numerosos estudios médicos especializados. El I-131 es ampliamente utilizado para tratar la hiperfunción de la glándula tiroides, el cáncer de tiroides y la formación de imágenes de esta glándula. Ambos nucleídos pueden obtenerse a partir de los productos de fisión del U-235.

Como ejemplo de otros radioisótopos utilizados en medicina nuclear podemos mencionar:

- F-18 o C-11 para tomografía PET (tomografía por emisión de positrones)
- Co-60 para radioterapia
- At-211 o Bi-213 para terapia por emisión de partículas alfa.

Entre las aplicaciones terapéuticas, el Lu-177 está ganando importante interés, dadas sus particulares características.

5.3 LUTECIO

El lutecio es un elemento químico de número atómico 71 y con una masa atómica relativa de 174.9668 [2]. Pertenece a la serie de los lantánidos, y se incluye entre las tierras raras, a pesar de encontrar a su último electrón en un orbital d. De todo este grupo de metales, es el más difícil de aislar, por lo que su costo suele ser elevado.

De los isótopos radiactivos del lutecio, el Lu-177 en los últimos años ha generado una considerable atención en el ámbito científico al ser muy prometedor para su uso en una variedad de procedimientos terapéuticos. En un lapso relativamente corto el Lu-177 ha invadido prácticamente todas las áreas de terapia e imágenes in vivo y está en carrera en convertirse en un radionucleido terapéutico clave en biología molecular y celular.

El Lu-177 posee 3 estados isoméricos. Un estado fundamental (Lu-177g, o simplemente Lu-177) con un período de semidesintegración de 6.647 días que posee un decaimiento β^- y emisión de fotones γ de relativamente baja energía (siendo las emisiones a 112.9498 keV y 208.3662 keV las más intensas), un estado metaestable (Lu-177m1) de período 160.44 días, y otro estado metaestable (Lu-177m2) con período de 7 minutos [3]. El estado m1 comparte todas las energía de emisión gamma con el isómero fundamental, y posee otras propias tales como 228.4838 keV, 281.7868 keV, 327.6829 keV, 378.5036 keV y 418.5388 keV (ver Anexo 1). Por tanto, la medición de muestras de Lu-177 en presencia de Lu-177m1 conlleva dificultades. Al momento de cuantificar estos nucleídos, es necesario discriminar la contribución de cada isómero en los picos observados en el espectro gamma, tarea que no siempre suele ser sencilla.

La particularidad principal que es de gran interés y que abrió el campo de la producción e investigación acerca de la producción de este elemento es que posee 2 cualidades importantes:

- Es un emisor de partículas β^- de energía máxima 498.3 keV. Esta cualidad hace que tenga una penetración promedio en tejido blando de 670 μm , logrando suministrar una gran cantidad de energía en volúmenes pequeños. Se ha encontrado que el Lu-177 posee una gran eficacia en localizar la radiación citotóxica en áreas relativamente pequeñas produciendo la destrucción de tumores pequeños y de lesiones metastásicas ocasionando escaso daño en tejido sano circundante.
- Es un emisor de fotones gamma de baja energía, los ya mencionados 208.37 y 112.95 keV, que permiten calcular dosimetría y obtener imágenes de la biodistribución y la cinética de excreción al mismo tiempo que se realiza la terapia con el mismo radiofármaco.

Estas propiedades son importantes para la realización de un tratamiento médico personalizado y para el desarrollo de agentes teragnósticos (estrategia de diagnóstico y terapia utilizando la misma molécula).

Otra característica importante de este radionucleído terapéutico es el período de semidesintegración de 6.647 días que permite la marcación de anticuerpos que poseen una cinética de orientación y acumulación lenta sobre el órgano blanco. El período

relativamente largo proporciona también excelentes ventajas de logística ya que da lugar al envío a sitios alejados, para marcación del radiofármaco y el envío y la distribución a usuarios sin tener una pérdida de actividad considerable.

Las notables perspectivas de uso y las investigaciones llevadas a cabo acerca de la utilización de radiofármacos marcados con Lu-177 han llevado al estudio de alternativas de producción de este radionucleído con alta actividad específica.

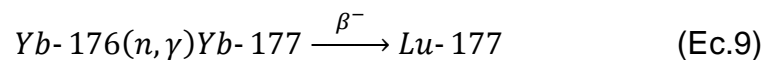
5.4 VÍAS DE PRODUCCIÓN DE Lu-177

Se conocen diferentes vías de producción para el Lu-177 [4]. Pero las dos más conocidas y difundidas son las que se detallan a continuación.

- Método directo, por irradiación de Lu-176, a partir de la reacción inducida por neutrones



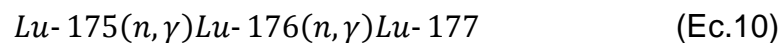
- Método indirecto, por irradiación de Yb-176, a partir de la reacción inducida por neutrones, seguida de decaimiento beta



MÉTODO DIRECTO. El método directo presenta ventajas y desventajas, que deben ser evaluadas. Según datos de bibliografía, puede obtenerse un producto de alta actividad específica en irradiaciones con alto flujo neutrónico, considerando las características de la reacción involucrada [5 - 9]. En primer lugar, para considerar la producción por la vía directa deberán tenerse en cuenta las particularidades del blanco de irradiación. Dadas las características de los compuestos de Lu, y según diversos análisis, la forma química de elección para los blancos de irradiación es el óxido, Lu₂O₃ [10 - 11].

Como ya fue mencionado, el Lu natural presenta dos isótopos (Lu-175, 97.401%, Lu-176, 2.599%). La irradiación con neutrones térmicos de Lu-176, representada en la ecuación 8, se muestra como muy favorable pues presenta una alta sección eficaz de

captura neutrónica, con un valor igual a 2100 barns [2]. La irradiación con neutrones térmicos de Lu-175, componente mayoritario del elemento natural, produce Lu-176m ($T_{1/2}$ 3.68 h) y Lu-176 fundamental, cuasiestable (ver figura.1). La producción de este último, dado su largo período de semidesintegración, es despreciable. Por otra parte, la irradiación de Lu-175 podría también contribuir a la producción de Lu-177 a través de una doble captura neutrónica, según la reacción



Esta contribución sólo sería importante en irradiaciones con alto flujo neutrónico.

El parámetro que puede verse afectado por la presencia de Lu-175 es la actividad específica. Se entiende por actividad específica a la actividad de un radionucleído por unidad de masa del elemento, o de la forma química de la que forma parte, tomándose en consideración tanto los isótopos estables como los radiactivos. Es necesario lograr un producto de alta actividad específica pues es un requerimiento para correcto desempeño en los procedimientos de marcación. Por tanto, sería deseable disminuir la proporción de Lu-175 en el blanco, y trabajar con blancos enriquecidos en Lu-176, con el mayor grado de enriquecimiento posible.

La irradiación de Lu-176 con neutrones térmicos puede llevar a la co-producción de Lu-177m1 y Lu-177m2. Dado el corto período de semidesintegración del isótopo m2, éste puede no tenerse en cuenta en el análisis. El Lu-177m1 (de aquí en más Lu-177m) sí debe ser considerado, pues su presencia puede modificar la calidad del producto final Lu-177 obtenido.

Como fue señalado al mencionar la doble captura, el Lu-177 también puede absorber neutrones (su sección eficaz de captura es igual a 1000 barns [2]); entonces, habrá que evaluar también la tasa de quemado del Lu-177 y la influencia de la posibilidad de doble captura a partir de Lu-176.

Dependiendo del flujo neutrónico y del enriquecimiento del blanco de irradiación, la actividad de Lu-177 producida será máxima luego de cierto tiempo de irradiación, a partir del cual la actividad decrecerá debido al alto quemado del blanco y las posibles reacciones competitivas. Dadas estas circunstancias, se precisa conocer con detalle las características de las posiciones de irradiación del reactor, y determinar los parámetros y tiempos óptimos de irradiación, para lograr un producto de máxima actividad específica

posible. Es de esperar que la actividad de Lu-177 obtenida experimentalmente sea mayor a la calculada teóricamente según la ecuación de activación (ecuación 5), tomando en cuenta solamente la captura de neutrones térmicos. Como ya fue señalado, el cálculo clásico de actividad tiene en cuenta la sección eficaz de captura neutrónica, la masa del blanco y su abundancia isotópica, el flujo neutrónico, y el tiempo de irradiación, bajo un flujo de partículas bombardeantes considerado constante, típicamente en el rango de energías térmicas. En esta situación, se considera que la sección eficaz de reacción sigue un comportamiento típico relacionado con la inversa de la velocidad de los neutrones (llamado comportamiento $1/v$), pues la probabilidad de reacción disminuye a medida que la energía de los neutrones aumenta. Sin embargo, es sabido que el Lu-176 no cumple este comportamiento [24], y presenta una sección eficaz de captura mayor (zona de resonancias) en un rango de energías neutrónicas cercano al térmico, por lo cual hay que aplicar correcciones adicionales al cálculo, con parámetros que dependen de las características del reactor, según convenciones de expresión de flujo neutrónico.

Otro problema no menor que presenta este método es la dificultad de acceder a compuestos de lutecio de alto enriquecimiento. Este tipo de materiales no se consiguen en nuestro país, su costo es muy elevado², pocos son los proveedores a nivel internacional, y la posibilidad de compra al momento de la finalización de este trabajo se encuentra restringida, pues no hay en el mercado disponibilidad de lutecio de alto enriquecimiento.

MÉTODO INDIRECTO. Este método de producción de Lu-177, definido como ruta indirecta, hace referencia a la producción de este radionucleído a través de irradiación con neutrones de blancos del elemento Iterbio, típicamente óxido (Yb_2O_3) en polvo, o disuelto en un ácido mineral de baja concentración. Según la ecuación 9, la irradiación de Yb-176 conduce a la producción de Yb-177, el cual decae a Lu-177. Un punto a favor de este método es que el decaimiento del Yb-177 no genera Lu-177m, lo cual es deseable en las aplicaciones médicas del nucleído buscado. Además, brinda la posibilidad de obtener Lu-177 de alta actividad específica, por ausencia de otros isótopos del elemento durante el proceso. Este método de producción requiere una

² El costo por gramo de lutecio con ~86% de enriquecimiento en Lu-176 es aproximadamente de u\$s 250.000 (ver Anexo 2)

separación radioquímica asociada, debido a las altas actividades de Iterbio generadas durante la irradiación. Como ya se mencionó anteriormente, el Iterbio posee varios isótopos, por tanto si se irradiase el elemento en su composición natural, todos ellos se activarán y se producirán varios radionucleídos que alterarán la composición y calidad del producto buscado. Nuevamente, la alternativa de trabajo es emplear blanco enriquecido en Yb-176, que en este caso tiene un costo más económico³, lo cual representa otra ventaja de este método.

En la tabla 1 se muestran resumidas las características de los nucleídos involucrados en ambas vías de producción.

Tabla 1 – Productos de activación de Lu e Yb [24]

Productos de activación neutrónica de Lu e Yb, y sus características							
	Isótopo	Abund. Isotópica	Sección eficaz (barns)	Producto de Activación	Modo de decaimiento	T½	Producto de decaimiento
Lu	Lu-175	97,401	16	Lu-176m	β^- , γ	3,68 h	Hf-176
			8	Lu-176	β^- , β^+ , γ	$3,8 \times 10^{10}$ a	Hf-176
	Lu-176	2,599	2	Lu-177m	β^- , γ y T.I.	160,44 d	Hf-177 (78,6%)
			2100	Lu-177	β^- , γ	6,647 d	Hf-177 (21,4%)
Yb	Yb-168	0,123	2400	Yb-169g	E.C.	32,0 d	Tm-169
	Yb-170	2,982	12	Yb-171	Estable	-	-
	Yb-171	14,09	53	Yb-172	Estable	-	-
	Yb-172	21,68	1,3	Yb-173	Estable	-	-
	Yb-173	16,103	16	Yb-174	Estable	-	-
	Yb-174	32,026	63	Yb-175	β^- , γ	4,2 d	Lu-175
	Yb-176g	12,996	3,1	Yb-177	β^- , γ	1,9 h	Lu-177

³ El costo por gramo de Iterbio con enriquecimiento en Yb-176 cercano al 96%, ronda en los u\$s 18000 (ver Anexo 2).

6. ANTECEDENTES

No es nueva la intención de producir Lu-177 en el Centro Atómico de Ezeiza para abastecer el mercado local. Se han realizado varios ensayos con anterioridad para lograr este fin. Entre ellos, los expertos de la División Radiofarmacia Básica y Aplicada de la Gerencia de Área de Aplicaciones de la Tecnología Nuclear, en conjunto con profesionales del reactor RA-3 y la Planta de Producción de Radioisótopos (PPR) del CAE, han trabajado para producir en forma experimental Lu-177 de alta actividad específica, para investigar los métodos de marcación y estudiar el comportamiento in vivo e in vitro de radiofármacos con fines terapéuticos. Dichos trabajos fueron realizados en colaboración con el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), quien suministró óxido de Lutecio de alta pureza y enriquecimiento en el isótopo 176 (> 80%). Esta División también ha trabajado en colaboración con el Grupo de Dosimetría de la Autoridad Regulatoria Nuclear en los ensayos de estimación de dosis, identificación de órganos críticos, determinación de la máxima actividad suministrable y extrapolación de resultados a seres humanos [12-22].

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. INSTALACIONES E INSTRUMENTAL

7.1.a. REACTOR RA-3

Las irradiaciones realizadas para este trabajo se llevaron a cabo en el reactor nuclear RA-3 del Centro Atómico Ezeiza (figura 4). El RA-3 es un reactor de producción e investigación, tipo pileta, con un flujo neutrónico máximo de 10^{14} n/cm².s, y una potencia térmica de 10 MW. Utiliza agua liviana para refrigeración y moderación de neutrones, con elementos combustibles tipo MTR (Material Testing Reactor). Estos elementos se encuentran ubicados en el núcleo del reactor con una configuración como se muestra en la figura 5 [23], rodeados por bloques de grafito como reflector de neutrones. En distintas posiciones de esta configuración se encuentran las cajas de irradiación, dentro de las cuales se colocan las muestras a irradiar

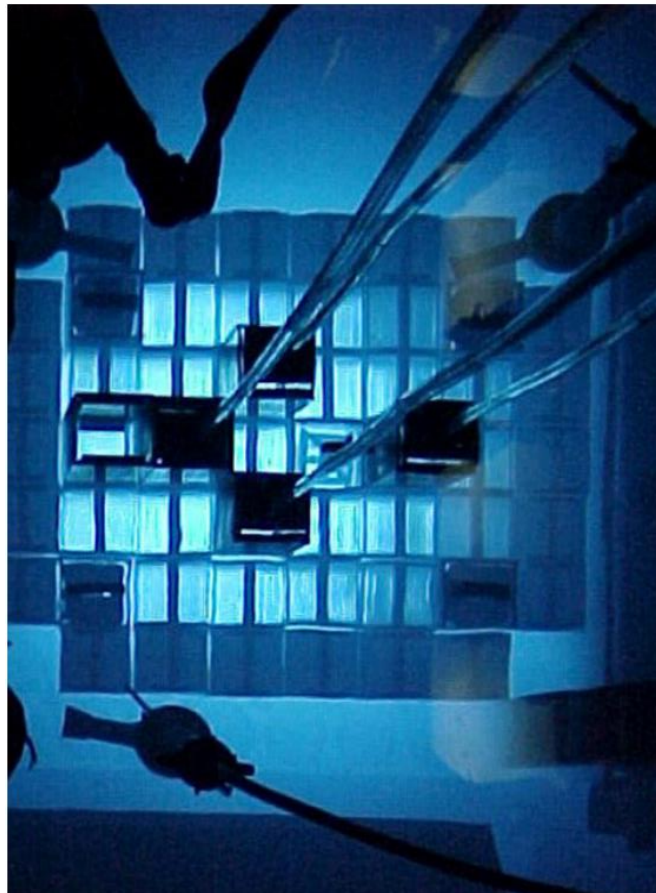


Fig.4 – Imagen del núcleo del reactor RA-3

Las posiciones de irradiación habituales para la realización de ensayos son las marcadas en la grilla de la figura como D6 (posición con predominancia de neutrones rápidos, dentro del núcleo), y B5 (posición con predominancia de neutrones térmicos, fuera del núcleo). También se han realizado irradiaciones en la posición central, G4, que cuenta con el más alto flujo neutrónico y es destinada a la irradiación de blancos de uranio para la producción de Mo-99, según el procedimiento indicado en los párrafos siguientes.

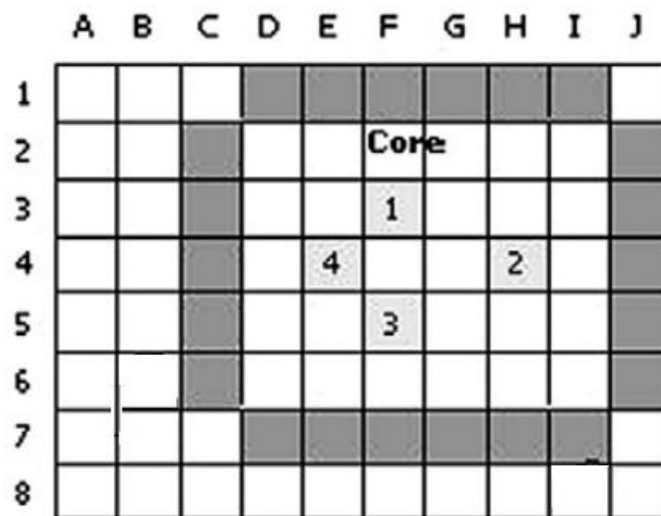


Fig. 5 – Configuración del núcleo del reactor RA-3

7.1.b. LABORATORIOS

Las tareas experimentales se han desarrollado en los laboratorios de la División Radioquímica Básica y Datos Nucleares (RBDN), perteneciente al Departamento Química Nuclear de la Gerencia de Área Aplicaciones de la Tecnología Nuclear. La División cuenta con un laboratorio radioquímico (LRQ) y un cuarto de medición licenciados como Clase II según la Autoridad Regulatoria Nuclear, además de un laboratorio inactivo, destinados a tareas sin presencia de radiactividad.

Las muestras a irradiar se preparan en el laboratorio inactivo, y en el LRQ y su cuarto de medición se llevan a cabo tareas de laboratorio con muestras activas y su medición, cumpliendo con normas de protección radiológica.

7.1.c. DETECTORES

Para las mediciones de actividad realizadas en este trabajo se emplearon un activímetro, y dos detectores semiconductores de germanio hiperpuro (HPGe), todos ellos localizados en el Cuarto de Medición de la División RBDN (Laboratorio 14) del Edificio Aplicaciones del CAE.

El activímetro es marca CAPINTEC modelo CRC 15R, y fue calibrado con patrón de Lu-177, por el Laboratorio Metrología de Radioisótopos (LMR) del CAE. Dicho patrón se prepara y calibra por medición directa de su actividad en la cámara de ionización de referencia (activímetro) controlada periódicamente con una fuente de Cs-137 perteneciente al LMR y patrones de referencia.

Los detectores semiconductores se emplearon para mediciones por espectrometría gamma de alta resolución, se los reconoce como Detector 1 y Detector 2, y pueden observarse en el Anexo 3.

El Detector 1 posee una resolución de 2,0 keV en el pico de 1332,5 keV de Co-60, y una eficiencia del 18% con respecto a un cristal de NaI(Tl) de 3" x 3", a una distancia de 25 cm, con un sistema electrónico por módulos compuestos por la fuente de alta tensión ORTEC 660, amplificador espectroscópico ORTEC 672, y analizador multicanal ORTEC 919E. El Detector 2 posee una resolución de 1.78 keV y una eficiencia relativa del 37%, y cuenta con un sistema electrónico integrado modelo Despec Jr 2.0 de ORTEC. Los datos se adquirieron y analizaron con el software GammaVision versión 5.3, también marca ORTEC. Ambos sistemas de detección poseen un blindaje de plomo de 10 centímetros de espesor de pared con recubrimientos internos que permiten la atenuación de los rayos X producidos en el plomo. Estos dos detectores se controlan diariamente, verificando las calibraciones en energía mediante la medición de un patrón puntual de Eu-152, y procediéndose a la recalibración si se observa un corrimiento de 0.5 keV en al menos uno de los picos del patrón a alta, media y baja energía analizados (ellos son 121.7817; 778.9045 y 1408.013 keV). Con las mediciones realizadas se construyen cartas de control, utilizando los datos de FWHM (ancho a mitad de altura de pico, según sus siglas en inglés) y área neta de cada pico, y los gráficos obtenidos son analizados para asegurar la confiabilidad de los sistemas de medición.

7.1.d. BALANZA

Para las pesadas realizadas se empleó una balanza analítica semi-micro SARTORIUS CPA225D, de doble rango automático de pesada de 100/220g y legibilidad 0.01/0.1 mg, calibrada por el Laboratorio de Calibración de Instrumentos de Medición, de la Gerencia de Gestión de la Calidad de CNEA. Esta balanza se encuentra en un cuarto especialmente acondicionado para su uso, junto al LRQ.

7.1.e. ANÁLISIS DE MUESTRAS POR FLUORESCENCIA DE RAYOS X

Para la verificación de la cuantificación de las soluciones de óxido de Lutecio a ser irradiadas, se contó con un espectrómetro de fluorescencia de rayos X por reflexión total (TXRF), S2 Picofox, Bruker, Alemania, de características detalladas en la tabla 2, perteneciente al Laboratorio de Fluorescencia de Rayos X del Departamento de Química Analítica, Gerencia Química, Centro Atómico Constituyentes. Dicho equipo incluye computadora con software validado según certificado del proveedor.

Tabla 2 – Características equipo TXRF

Tubo de rayos X	Mo, 50 kV, 0.6 mA
Rango elemental	Na a Zr, Ru a U
Óptica	Multicapa Ni/C, 17.5 keV, 80% reflectividad
Detector	Detector Si, 10 mm ² , < 160 eV resolución @ Mn K α

7.2. REACTIVOS

Se utilizaron los reactivos detallados a continuación

- Óxido de Lutecio (Lu₂O₃) Aldrich, 99.9% pureza, de composición isotópica natural.
- Óxido de Yterbio (Yb₂O₃) Koch-Light Laboratories Ltd, 99.9% pureza, de composición isotópica natural.
- Ácido clorhídrico fumante 37% Merck.
- Resina AG1-X8 Bio Rad, grado analítico, 100-200 mesh, forma cloruro
- Resina AG50W-X8 Bio Rad, grado analítico, 100-200 mesh, forma hidrógeno.
- Agua destilada suministrada por el Laboratorio Dosimetría Personal y de Área del CAE.

Si bien para el presente trabajo no se han realizado irradiaciones con material enriquecido, se han analizado muestras de irradiaciones realizadas por la División Radiofarmacia Básica y Aplicada, de la Gerencia de Área Aplicaciones de la Tecnología Nuclear del CAE. En dichas irradiaciones se empleó óxido de Lutecio enriquecido al 86.5% en el isótopo Lu-176, marca Trade Sciences Internacional, suministrado por el OIEA.

7.3. DATOS NUCLEARES

Para el análisis de muestras por espectrometría gamma, y la realización de cálculos teóricos, se consultaron las siguientes bases de datos:

- Energías gamma y períodos de semidesintegración: NUDAT2, desarrollada por el National Nuclear Data Center (NNDC) del Brookhaven National Laboratory, USA, disponible en la página www.nndc.bnl.gov/nudat2
- Secciones eficaces e integrales de resonancia: Live Chart of Nuclides, desarrollada por el Servicio de Datos Nucleares (NDS-IAEA) del Organismo Internacional de Energía Atómica, disponible en las páginas <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>; y <https://www-nds.iaea.org/>, vinculada a las bases de datos ENSDF (Evaluated Nuclear Structure Data File Search and Retrieval), EXFOR (Experimental Nuclear Reaction Data), y otras de IAEA.
- Abundancias isotópicas: Comisión de abundancias isotópicas y pesos atómicos de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), disponible en la página <http://ciaaw.org/>
- Masas atómicas (evaluación 2016): Centro de Datos de Masas Atómicas (AMDC), del Instituto de Física Moderna de la Academia China de Ciencias (IMP), asociada al NDS-IAEA, disponible en las páginas <http://amdc.impcas.ac.cn/masstable/Ame2016/mass16.txt> y <https://www-nds.iaea.org/amdc/ame2016/mass16.txt>

Estas fuentes fueron seleccionadas por su calidad técnica, la trazabilidad de los datos publicados y el nivel de reconocimiento internacional.

7.4. IRRADIACIONES

Se han realizado irradiaciones con distintos procedimientos, según la posición de irradiación elegida en el reactor RA-3, y el estado físico del blanco.

Para irradiaciones realizadas en posición B5 o D6, el procedimiento consiste en preparar las muestras y acondicionarlas en el contenedor de irradiación elegido, según sus características. Luego se colocan en una cápsula de aluminio grado nuclear, llamado can de irradiación, el cual se cierra por presión en frío y se envían al reactor para su irradiación.

Los canes son alojados en un soporte tipo canasto e introducidos en el reactor en la posición de irradiación elegida, permaneciendo allí durante el tiempo solicitado. Una vez concluida la irradiación, y luego de un tiempo de decaimiento prudencial acorde a la dosis que contiene la muestra, el can se abre en celda caliente, la muestra se retira en recipiente blindado y se transporta al LRQ para su procesamiento.

En caso de blancos sólidos, como Lu_2O_3 en polvo, se acondicionan en pequeños envoltorios de papel aluminio, o en ampollas de cuarzo, los cuales son introducidos en el can de irradiación. En caso de soluciones de Lu_2O_3 , un volumen definido de éstas se evapora en pequeñas ampollas de cuarzo por calentamiento en baño de arena sobre plancha calefactora. Las ampollas conteniendo el material evaporado se envuelven en papel aluminio y se colocan en los canes de irradiación (ver figura 6).



Fig. 6 – Baño de arena para evaporación en ampollas, y can de irradiación

Para irradiaciones llevadas a cabo en la posición central G4, el procedimiento es levemente diferente. Dado que esta posición es destinada para la irradiación de blancos de uranio en forma de miniplacas para producción de Mo-99, no dispone de la misma capacidad para introducir canes que las demás posiciones de irradiación. En desarrollos previos realizados por la División Radiofarmacia Básica y Aplicada junto con personal del RA-3 se ha realizado una adaptación a la canasta portadora de miniplacas, para incorporar en sus laterales pequeños tubos de aluminio, llamados minicanes, de dimensiones reducidas. Estos minicanes solo pueden contener en su interior pequeñas ampollas de 3 mm de diámetro externo y 22 mm de largo cada una, por un total de 6 minicanes en cada lápiz contenedor alrededor de la canasta portadora. Por esta causa se prepararon ampollas de estas dimensiones, conteniendo solución evaporada de Lu_2O_3 en su interior.

En el caso de irradiación de minicanes, éstos deben acompañar los ciclos de irradiación de las miniplacas de uranio. Es decir, no pueden modificarse los tiempos de irradiación a voluntad. De este modo, las ampollas que han sido irradiadas en minicanes cumplieron ciclos de irradiación de aproximadamente 80 horas.

7.5. METODOLOGÍA DE MEDICIÓN POR ESPECTROMETRÍA GAMMA

Para la calibración de los detectores de HPGe se construyeron curvas de eficiencia en función de la energía con fuentes patrón de Eu-152, suministradas por el LMR. Los gráficos de las curvas generan una ecuación polinómica de grado 2 o 3, dependiendo de la calidad del ajuste. Estas curvas se emplearon para la cuantificación junto con el detalle presentado a continuación, tanto en los cálculos de los ensayos por vía directa como indirecta.

Como fue mencionado anteriormente, la cuantificación de Lu-177 por espectrometría gamma presenta la dificultad que todos los picos gamma de este nucleído coinciden con los del Lu-177m (ver Anexo I). Por tanto, para poder discriminar el aporte de cada nucleído en los picos observados en las mediciones realizadas con detectores HPGe se realizaron los cálculos que se describen a continuación.

La actividad de Lu-177m puede calcularse con picos propios, no compartidos. Para esto se seleccionaron las energías indicadas en la tabla 3.

Tabla 3 – Picos seleccionados para cuantificación de Lu-177m

Energía	Nucleído	Intensidad
378 keV	Lu-177m	29,9%
327 keV	Lu-177m	18,1%
228 keV	Lu-177m	37,1%

Se tomó un promedio de la actividad obtenida en cada pico utilizando la siguiente ecuación:

$$A_{promedio}^{177m} = \frac{\sum \frac{cps_i}{I_i \cdot eff_i}}{3} \quad (\text{Ec. 11})$$

siendo

cps_i = cuentas por segundo en el pico de energía i

I_i = Intensidad de la emisión gamma en la energía i

eff_i = eficiencia de detección en la energía i

Puede agregarse en esta ecuación un factor de decaimiento durante la medición (f_{DDM}) pero para el Lu-177m es prácticamente igual a 1 en todas las mediciones realizadas, dado su largo período de semidesintegración. Este factor se expresa como

$$f_{DDM} = \frac{\lambda \cdot t_{real}}{1 - e^{-\lambda \cdot t_{real}}} \quad (\text{Ec. 12})$$

donde t_{real} es el tiempo real de la medición.

No puede calcularse la actividad de Lu-177 en un pico j común a ambos nucleídos, por simple diferencia entre la actividad total calculada y la actividad promedio de Lu-177m, pues hay aporte simultáneo de ambos nucleídos, con distintas intensidades en el mismo pico.

$$A_j^{total} = \frac{cps_j}{I_j \cdot eff_j} \quad (\text{Ec. 13})$$

Se trata de encontrar el aporte de cada nucleído al conteo total en un pico compartido en base a la actividad calculada par el Lu-177m. Para esto se tienen en cuenta los picos señalados en la tabla 4. Si bien el pico en 208.37 keV tiene mayor intensidad para ambos isómeros, está en una zona dudosa de la curva de calibración en eficiencia (zona de rodilla). El pico en 249 keV, con intensidades menores, está en una zona de calibración más confiable.

Tabla 4 – Picos seleccionados para cuantificación de Lu-177

Energía	Nucleído	Intensidad
208 keV	Lu-177m	57,4%
	Lu-177	10,36%
249 keV	Lu-177m	6,16%
	Lu-177	0,2%
321 keV	Lu-177m	1.3%
	Lu-177	0.2%

Tomando como referencia el pico en 208 keV, se hace la siguiente estimación (y se procede análogamente para el pico en 249 keV), considerando que las actividades de Lu-177m en 208 keV es la misma que el promedio hallado.

$$A_{208}^{177m} = \frac{cps_{208}^{177m}}{I_{208}^{177m} \cdot eff_{208}} = A_{promedio}^{177m} \quad (\text{Ec. 14})$$

El conteo en el pico de 208 keV debido al Lu-177m será

$$cps_{208}^{177m} = A_{promedio}^{177m} \cdot I_{208}^{177m} \cdot eff_{208} \quad (\text{Ec. 15})$$

Entonces

$$A_{208}^{total} = A_{208}^{177m} + A_{208}^{177} = \frac{cps_{208}^{177m}}{I_{208}^{177m} \cdot eff_{208}} + \frac{cps_{208}^{177}}{I_{208}^{177} \cdot eff_{208}} \quad (\text{Ec. 16})$$

Las cuentas totales en el pico de 208 keV son

$$cps_{208}^{totales} = cps_{208}^{177g} + cps_{208}^{177m} \quad (\text{Ec. 17})$$

Así, el conteo de Lu-177 en el pico de aporte simultáneo será

$$cps_{208}^{177} = cps_{208}^{totales} - cps_{208}^{177m} \quad (\text{Ec. 18})$$

Por lo tanto, la actividad del Lu-177 se calcula finalmente como:

$$A_{208}^{177g} = \left[\frac{cps_{208}^{177g}}{I_{208}^{177g} \cdot eff_{208}} \right] f_{DDM}^{177g} = \left[\frac{cps_{208}^{totales} - cps_{208}^{177m}}{I_{208}^{177g} \cdot eff_{208}} \right] f_{DDM}^{177g} = \left[\frac{cps_{208}^{totales} - (A_{promedio}^{177m} \cdot I_{208}^{177m} \cdot eff_{208})}{I_{208}^{177g} \cdot eff_{208}} \right] f_{DDM}^{177g} \quad (\text{Ec. 19})$$

Aquí debe tenerse en cuenta el factor de decaimiento para Lu-177 durante la medición, pues puede no ser cercano a 1 en mediciones largas.

Luego se aplica corrección por decaimiento, según ecuación 3, al momento de finalizada la irradiación ($t = 0$), tanto para Lu-177m como para Lu-177, para poder comparar todas las mediciones realizadas.

7.6. ACTIVIDADES OBTENIDAS POR CÁLCULO

En la División RBDN se realizaron cálculos para lograr cuantificar la actividad específica que podría obtenerse experimentalmente en irradiaciones de blanco lutecio, en distintas condiciones experimentales.

Para esto, se planteó un sistema de ecuaciones diferenciales lineales, de primer orden, cuya solución analítica puede obtenerse mediante el método de las transformadas de Laplace. Para su resolución se empleó el software Mathematica, versión 7.0.

El modelo matemático propuesto se basa en las relaciones entre los nucleídos involucrados por activación y decaimiento, según el esquema de la figura 7.

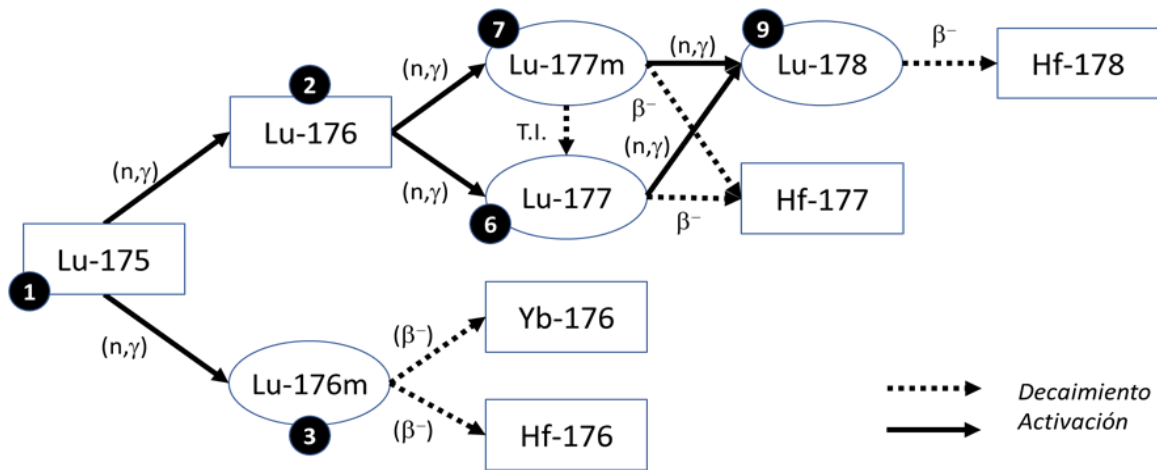


Fig. 7 – Nucleídos incluidos en el cálculo teórico de actividades

Las siguientes ecuaciones representan el número de átomos del nucleido numerado en cada caso, según la codificación señalada en la figura 7, en un tiempo de irradiación t_i .

$$\frac{dN_1}{d(t_i)} = -N_1(t_i)[\phi_{th}\sigma_{12} - \phi_{epi}I_{12}] - N_1(t_i)[\phi_{th}\sigma_{13} - \phi_{epi}I_{13}] \quad (\text{Ecs. 19})$$

$$\frac{dN_2}{d(t_i)} = N_1(t_i)[\phi_{th}\sigma_{12} + \phi_{epi}I_{12}] - N_2(t_i)[\phi_{th}\sigma_{27} - \phi_{epi}I_{27} - \phi_{th}\sigma_{26} - \phi_{epi}I_{26}]$$

$$\frac{dN_6}{d(t_i)} = N_2(t_i)[\phi_{th}\sigma_{26} + \phi_{epi}I_{26}] + \lambda_7 N_7(t_i) f_{76} - N_6(t_i) \phi_{th} \sigma_{69} - \lambda_6 N_6(t_i)$$

$$\frac{dN_7}{d(t_i)} = N_2(t_i)[\phi_{th}\sigma_{27} + \phi_{epi}I_{27}] - \lambda_7 N_7(t_i) - N_7(t_i) \phi_{th} \sigma_{79}$$

$$\frac{dN_3}{d(t_i)} = N_1(t_i)[\phi_{th}\sigma_{13} + \phi_{epi}I_{13}] - \lambda_3 N_3(t_i)$$

Estas ecuaciones incluyen el crecimiento de los nucleídos producidos por captura neutrónica, su decaimiento, el quemado de blancos, quemado de producto, y aproximación según convención de Hogdahl considerando sección eficaz de captura para neutrones térmicos más integral de resonancia para captura de neutrones epitérmicos. No se contemplaron otras reacciones además de las señaladas, por no contarse con suficiente información, particularmente datos de secciones eficaces, y se asumió la suposición que no aportarán modificaciones considerables al sistema.

Las ecuaciones empleadas para el cálculo de actividades durante un tiempo de decaimiento t_d se representan a continuación.

$$N_3 = N_{3i}(t_i)e^{-\lambda_3 t_d} \quad (\text{Ecs. 20})$$

$$N_7 = N_{7i}(t_i)e^{-\lambda_7 t_d}$$

$$N_6 = N_{6i}(t_i)e^{-\lambda_6 t_d} + N_{7i}(t_i)e^{-\lambda_7 t_d} f_{76}$$

En ambos grupos de ecuaciones los símbolos representan

N_X = número de átomos del nucleído X

ϕ_{th} = flujo térmico

ϕ_{epi} = flujo epitérmico

σ_{XY} = sección eficaz para la reacción $X(n,\gamma)Y$

I_{XY} = integral de resonancia para la reacción $X(n,\gamma)Y$

λ_X = constante de desintegración del nucleído X

f_{XY} = porcentaje de decaimiento del nucleído X hacia el nucleído Y

Los datos nucleares empleados en estos cálculos se tomaron de las fuentes citadas en el ítem 7.3

7.7. ENSAYOS PARA LA PRODUCCIÓN POR VÍA DIRECTA

Para la realización de ensayos por vía directa, se intentó en primer lugar irradiar Lu_2O_3 sólido, en ampollas de cuarzo. Este reactivo tiene forma de polvo muy fino, que se adhiere fácilmente al recipiente que lo contiene y al instrumental de laboratorio, por tanto su pesada con precisión y trasvasado se torna muy difícil, con altas posibilidades de pérdida de material. Dada esta dificultad en su manipulación y su alto costo, se prefirió buscar otra alternativa para la irradiación. Se preparó entonces una solución de Lu_2O_3 natural (llamada Solución A), con una concentración de 641 mg/l en HCl 1M.

En las primeras irradiaciones realizadas, se construyeron pequeñas ampollas a partir de tubos delgados, cerradas en uno de sus extremos, con diferentes espesores de pared, para evaluar el modo y complejidad de ruptura de las mismas luego de la irradiación, y la capacidad de extracción de los blancos irradiados.

Se incorporaron distintos volúmenes de solución A en estas ampollas, con jeringa Hamilton de 100 μ l. Para la evaporación de la solución en las ampollas, se utilizó un baño de arena en recipiente de vidrio, calentado en plancha calefactora y medido con termómetro de mercurio, llevando la temperatura a 90°C aproximadamente. Las

ampollas se colocaron en forma vertical, semisumergidas en la arena. En estas condiciones, se logró evaporación total del volumen incorporado (alícuotas de 5, 10, 20, 30 y 40 μ l) luego de 2,5 horas como máximo.

Luego de la evaporación se colocó a las ampollas un pequeño tapón de papel aluminio, se envolvieron también en papel aluminio, y se colocaron dentro del can de aluminio para su irradiación en el reactor (ver Figura 8). Las primeras muestras se irradiaron durante 1 hora en posición D64X.

Bajo este procedimiento se realizaron distintas irradiaciones para cálculo de actividad producida y ensayos de recuperación bajo distintas modalidades.



Fig. 8 – Ampollas para irradiación

Para la recuperación del material irradiado a partir de las ampollas se realizaron distintas pruebas. En unos de los ensayos se colocó la ampolla irradiada en pipeta Pasteur de plástico, abierta en su extremo, conteniendo un poco de lana de vidrio en su punta, y se procedió a romper la ampolla con una pinza manual y a eluir el contenido con agregado de HCl a diferentes concentraciones (figura 9). En otros de los ensayos se procedió a colocar las ampollas en viales plásticos, se las rompió con un pisón de aluminio, se agregaron volúmenes de HCl de distinta concentración, se agitó el contenido del vial con

un agitador tipo vortex, y se procedió a su filtrado. Las diferentes muestras obtenidas se midieron y cuantificaron por espectrometría gamma de alta resolución.

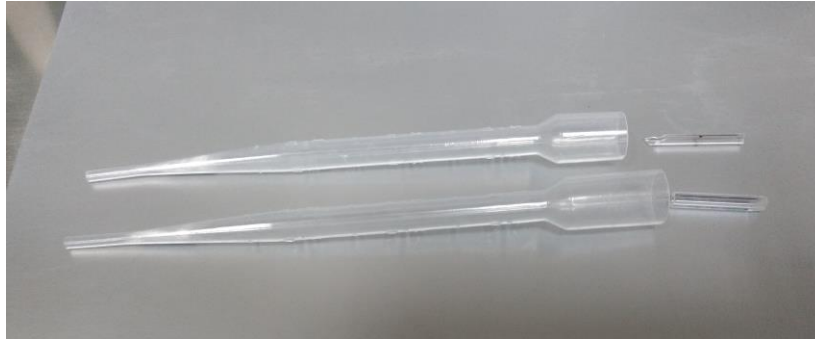


Fig. 9 – Pipetas Pasteur y ampollas

Para la medición con detectores HPGe las muestras en polvo se trasvasaron a recipientes de polietileno y se midieron a determinadas distancias con respecto al detector (geometría de medición), de modo de llevar el valor del tiempo muerto de detección por debajo del 5%. En el caso de las muestras contenidas en ampollas de cuarzo, se sujetaron convenientemente en un soporte plano de poliestireno a través de una ranura y se midieron en condiciones similares a las anteriores (figura 10). Para todos los casos se realizaron curvas de eficiencia en cada uno de los detectores y geometrías empleados, asimilando las características de estas muestras a la de una fuente puntual.



Fig. 10 – Soporte para medición de ampollas

Para las mediciones de muestras en solución, éstas se trasvasaron en volúmenes de 10 ml a viales de polietileno y se midieron en condiciones similares a las descritas, pero en este caso se realizaron calibraciones con un patrón líquido de Eu-152, provisto por el LMR, en mismo volumen y tipo de vial que las muestras.

Se procedió también a llevar a cabo una irradiación en ampollas de cuarzo en minicanes, en la posición central de irradiación. En este caso las ampollas tienen que estar necesariamente cerradas, para poder ser manipuladas y extraídas de los minicanes en condiciones de operación segura en celda. Se prepararon 3 ampollas, de distinto espesor de pared y diámetro externo, y volumen de muestra. En este caso, una vez incorporada la solución a las ampollas, se realizó una evaporación en centrífuga provista por el laboratorio de la División Radiofarmacia, a 45°C. Se sellaron las ampollas y se enviaron al reactor para su colocación en los respectivos minicanes. Se irradiaron en posición central, durante dos ciclos completos, que corresponden a 149hs 50min totales de irradiación, con un periodo entre ciclos de 94hs 25min dentro del núcleo, sin irradiar.

También se analizaron irradiaciones realizadas por profesionales de la División Radiofarmacia Básica y Aplicada, con Lu₂O₃ enriquecido al 86% en el isótopo 176, durante dos ciclos de irradiación.

7.8. ENSAYOS PARA LA PRODUCCIÓN POR VÍA INDIRECTA

Para los ensayos de la vía indirecta, se realizaron irradiaciones con Yb₂O₃, de composición isotópica natural. Se colocaron pequeñas masas de muestra en pequeños sobres de papel aluminio, y éstos se ubicaron en canes para ser irradiados en el reactor.

También se hicieron irradiaciones de 1 hora, en posición D64X. En una de las muestras, al momento de ser extraída del reactor, se evidenció la presencia de agua dentro del can, pero igualmente se utilizó para realizar ensayos.

Luego de medición de las muestras irradiadas, se realizaron separaciones en resinas de intercambio iónico. Se emplearon resinas BioRad, en columnas de 1cm de diámetro, y distintos largos, en medio clorhídrico. Estos ensayos fueron realizados con miras a lograr la separación del Lu producido a partir del blanco de Yb.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 PRODUCCIÓN POR VÍA DIRECTA

De las distintas irradiaciones de Lu_2O_3 realizadas para producción de Lu-177 se obtuvieron distintos resultados, los cuales se presentan a continuación

8.1.a. AMPOLLAS DE IRRADIACIÓN

Se utilizaron distintas ampollas para contener el reactivo a irradiar en polvo, y solución evaporada. Como ya es sabido, el material de elección para la elaboración de las ampollas es el cuarzo, pues el vidrio tiene varias impurezas activables.

Se contó con ampollas de cuarzo de distinto diámetro externo y espesor de pared, indicadas en la tabla 5.

Tabla 5 – Ampollas de cuarzo para irradiación

Diámetro externo	Espesor de pared
4,0 mm	1,0 mm
3,0 mm	1,0 mm
3,0 mm	0,5 mm
2,0 mm	0,5 mm

Estas ampollas deben cortarse o romperse al terminar la irradiación, para extraer el material irradiado. Hasta el momento, los ensayos realizados previamente emplearon un minitorno para corte de las ampollas de cuarzo, y extracción del material. Pero esta es una tarea delicada y que puede exponer al operador a dosis de radiación cuando se produzcan altos niveles de actividad, si no se realiza en celda. Por tanto, para la planificación en escala de producción, sería lo más adecuado la alternativa de ruptura de la ampolla y extracción del material irradiado, con una maniobra que pueda realizarse en celda fácilmente.

Pensando en las irradiaciones en minicanes, se descartaron las ampollas con diámetro externo mayor a 3,0 mm. Las ampollas con diámetro externo de 2,0 demostraron no ser convenientes, pues son de muy delicada maniobra, y poseen poco espacio interno para poder incorporar material. Las ampollas de 3,0 mm de diámetro externo y espesor de

pared 0,5 mm han sido más fáciles de maniobrar, teniendo en cuenta que sus extremos deben cerrarse con calor, y que en caso de irradiación en minican deben tener una longitud máxima de 22 mm. Y dado que su rotura es relativamente sencilla, y cuentan con un volumen interno que permite incorporar más material a irradiar, se ha observado que su uso es adecuado para las irradiaciones a realizar, permitiendo un aumento en la capacidad de producción a escala.

8.1.b. CIERRE DE LAS AMPOLLAS

Las primeras ampollas para irradiar se prepararon cerrando uno de los extremos con soplete de acetileno, para incorporación de solución de Lutecio y su evaporación. Como fue mostrado en la figura 8, estas ampollas no se cerraron en el otro extremo, sino que se les incorporó un pequeño tapón de papel aluminio, y finalmente se envolvieron en más papel aluminio para ser incorporadas al can de irradiación. Tanto el papel aluminio exterior como el del tapón fueron medidos. No se encontraron valores de actividad significativos en el papel exterior, pero sí en el papel del tapón. Si bien estos valores no han sido elevados, debería considerarse la posibilidad que haya pérdida de material irradiado por contacto de las paredes internas de la ampolla con el papel aluminio, si se realizan irradiaciones con esta configuración. En el caso de ampollas para ser irradiadas en minicanes, es imprescindible que estén cerradas en ambos extremos, para poder extraerlas de los mismos en condiciones seguras.

Hay que mencionar aquí también que la tarea de cierre de ampollas con soplete, debe ser realizada con cuidado y precisión porque dadas las estrechas dimensiones de los minicanes, no deben quedar puntas dobladas hacia afuera ni bordes gruesos que impidan la adecuada inserción de la ampolla en el minican.

8.1.c. ELUCIÓN DE LAS AMPOLLAS

En una de las primeras irradiaciones realizadas se procedió a la rotura de la ampolla con una pinza dentro de pipeta Pasteur de plástico abierta en su extremo, con lana de vidrio en la punta, y posterior incorporación de soluciones de HCl de distintas concentraciones, sobre los fragmentos de cuarzo, para despegar el material irradiado dentro de la ampolla. Se observó que el simple hecho de hacer pasar volúmenes de las soluciones sobre los fragmentos, aun incrementando la concentración de ácido, no logra despegar

suficiente cantidad de material irradiado (menos del 10% de la actividad medida), según se muestra en la tabla 6.

En un ensayo posterior, se analizó otra ampolla irradiada, pero en esta ocasión la ampolla se rompió dentro de un vial plástico con pisón de aluminio, se agregó un volumen de 10 ml de HCl 1M, y se agitó unos minutos con agitador vortex. Posteriormente se incorporó todo el contenido del vial a una pipeta Pasteur acondicionada como en el caso anterior, y se eluyó el volumen de líquido, colectando esta fracción y se posteriormente se realizaron 3 lavados con 10 ml de HCl de la misma concentración, y un último con HCl 6M. Con este procedimiento, el porcentaje de recuperación fue notablemente mayor, según se muestra en la tabla 7.

Tabla 6 – Elución de ampollas con HCl

Elución	Medio	% recuperación de actividad inicial
1	10ml HCl 1M	7,23
2	10ml HCl 1M	0,08
3	10ml HCl 1M	0,14
4	10ml HCl 1M	0,07
5	10ml HCl 1M	0
6	10ml HCl 6M	0
	Total recuperado	7,52

Tabla 7 – Elución de ampollas con HCl, luego de agitación

Elución	Medio	% recuperación de actividad inicial
1	10ml HCl 1M	79,0
2	10ml HCl 1M	14,9
3	10ml HCl 1M	0,14
4	10ml HCl 1M	0,08
5	10ml HCl 6M	0,00
	Total recuperado	94,12%

Por tanto, si se planifica un procedimiento de producción rutinaria en celda, debería contemplarse la posibilidad de romper las ampollas e incorporar un sistema agitador para recuperación del material irradiado adherido a las paredes de cuarzo.

8.1.d. EVAPORACIÓN DE LAS AMPOLLAS

Para ver la variabilidad en la dispensa y evaporación de solución en las ampollas, se irradiaron simultáneamente 4 ampollas de cuarzo, en el mismo can, para mantener la igualdad de condiciones de irradiación. Se dispensaron 20 μl de solución A en cada una de las ampollas con jeringa Hamilton, y se evaporaron en baño de arena según el procedimiento indicado. En este caso, no se incorporó tapón de papel aluminio por dentro de las ampollas, para evitar pérdida de actividad, sino solo por fuera de su extremo abierto, según se ve en la figura 11.

Las actividades obtenidas en cada ampolla se presentan en la tabla 8. Como se esperaba, no hubo variación significativa en los resultados obtenidos. Esto confirma la uniformidad en la dispensa en los volúmenes que se utilizaron.



Fig. 11 – Ampollas irradiadas simultáneamente

Tabla 8 – Actividades obtenidas en análisis de dispensa de volumen

Ampolla	Actividad (μCi)
1	$28,9 \pm 3.2$
2	$28,5 \pm 3.1$
3	$29,4 \pm 3.2$
4	$28,6 \pm 3.1$

Las incertidumbres en las actividades medidas se calcularon tomando como fuentes la incertidumbre de conteo, la de la energía de la emisión gamma y la del patrón de calibración.

8.1.e. ACTIVIDADES ESPECÍFICAS OBTENIDAS

Se cuantificaron las actividades obtenidas en distintas irradiaciones, teniendo en cuenta la masa de Lutecio incorporada. En todas ellas se trabajó con un volumen de solución A (óxido de lutecio natural), evaporado en ampolla, e irradiadas 1 hora en posición D64X en can convencional. Las actividades específicas obtenidas a fin de irradiación fueron las señaladas en la tabla 9.

Tabla 9 – Actividades específicas obtenidas en irradiaciones en posición D64X de blanco de Lu con enriquecimiento natural

Irradiación	AE Lu-177 (mCi/mg) EOI
R122	2,65
R123 A	2,55
R123 B	2,94
R125	3,23

Se estima que estas actividades tienen una incertidumbre cercana al 10%. De todas maneras, queda pendiente la revisión de las fuentes que contribuyen a la incertidumbre en estas determinaciones.

8.1.f. IRRADIACIONES EN POSICIÓN CENTRAL

Al momento de la finalización de este trabajo, solo se realizó una irradiación en posición central de molibdeno (G4), con blanco de lutecio natural. Para esta irradiación se prepararon 3 ampollas de cuarzo de 22 mm de largo y diferentes diámetros internos y externos, con diferentes cantidades de solución A, de lutecio natural.

Se colocaron los siguientes volúmenes:

Ampolla 1: 20µl solución A (3mm diámetro x 1mm espesor).

Ampolla 2: 10µl solución A (2mm diámetro x 0.5mm espesor).

Ampolla 3: 20µl solución A (3mm diámetro x 0.5mm espesor).

Una vez colocada la solución de Lutecio se realizó la evaporación del solvente en centrífuga a 45°C provista por la División Radiofarmacia durante 20 minutos. Se sellaron las ampollas con soplete de acetileno y se enviaron al reactor para la colocación en los respectivos minicanes en posición central. Se irradiaron en esta posición durante 2 ciclos

completos, que correspondieron a un total de 149hs 50min de irradiación con un período intermedio de 94hs 25 min en el núcleo sin irradiar.

Para el cálculo de actividades se utilizó el Detector 1 con una geometría especial para reducir el tiempo muerto ya que estas muestras presentaban alta actividad por la posición y el tiempo de irradiación utilizado en reactor. Las muestras se acondicionaron para su medición, según se observa en la figura 12.

La curva de calibración de eficiencia versus energía, en escala doble logarítmica realizadas para esta geometría especial se muestra en la figura 13.



Figura 12 – Ampollas irradiadas en posición central

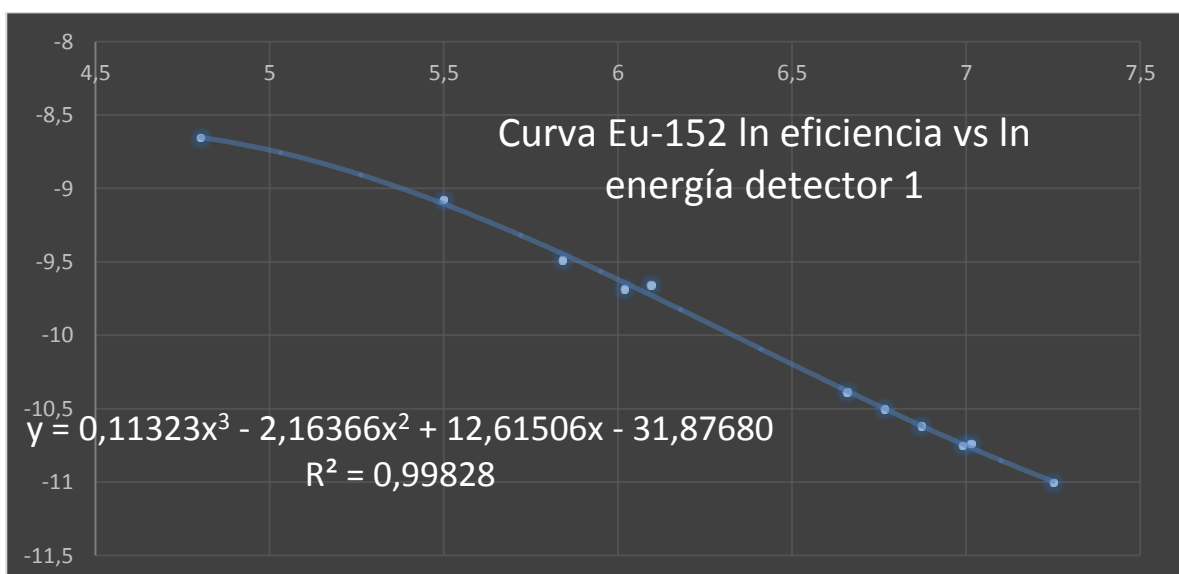


Fig. 13 – Curva de calibración

La curva de calibración se realizó con un patrón de Eu-152 con geometría identificada como C2C1B1B2A1A2A3 (75cm de distancia al detector), y con ella se calcularon las siguientes actividades en función de las mediciones realizadas. Una de ellas se muestra en la figura 14, donde se señalan los picos en 113 y 208 keV del Lu-177 y 228 y 327 keV del Lu-177m.



Figura 14 – Espectro medición de ampollas irradiadas en posición central

Se cuantificó la actividad específica obtenida en cada ampolla, de acuerdo a la masa de Lutecio natural contenida en cada una de ellas. Se encontró que la cantidad de Lu-177m es aproximadamente 4000 veces menor que la de Lu-177.

Tabla 10 – Actividades específicas obtenidas en irradiaciones en posición central de blanco con enriquecimiento natural

Muestra	AE Lu-177 (mCi/mg) EOI	Relación actividades Lu-177/Lu-177m
L01-1	495 ± 56	3582
L01-2	491 ± 52	3954
L01-3	544 ± 59	4576

Para la realización de este trabajo no se pudieron realizar irradiaciones en posición central con blanco enriquecido. Este tipo de irradiaciones fueron llevadas a cabo con éxito en varias ocasiones por la División Radiofarmacia. Según los cálculos realizados, se estima que se pueden obtener entre 10 y 15 mCi /mg Lu irradiando muestras con un blanco enriquecido al 86,5% durante 2 ciclos en posición central.

De las irradiaciones llevadas a cabo por la División Radiofarmacia con material enriquecido, se ha medido una muestra en el LRQ con activímetro. Se llegó a un valor de actividad específica en el rango mencionado. Se ha intentado medir en HPGe, pero al momento de finalizar este trabajo la muestra facilitada por la División Radiofarmacia no contaba con el decaimiento suficiente para ser medida en condiciones adecuadas en los detectores HPGe. Queda pendiente la realización de esta medición para próximos días.

8.2. CÁLCULOS TEÓRICOS

Los valores obtenidos por calculo no fueron coincidentes con los valores de actividad obtenidos de manera experimental. La discrepancia rondaba en un valor cercano a 2, obteniendo siempre mayor actividad de manera experimental. Esta misma dificultad ha sido manifestada por autores consultados en bibliografía [9], también obteniendo una actividad experimental cercana al doble de la obtenida por cálculo. Aparentemente esta discrepancia no solamente puede deberse al hecho de una simplificación en las ecuaciones involucradas, sino también en considerar la aproximación de Hogdahl, la cual no es válida para nucleidos que no siguen la ley $1/v$, como es el caso del Lu-176.

Para mejorar el cálculo, sería necesario emplear otras ecuaciones, como por ejemplo las expresadas por la convención de Westcott para expresión de flujo, las cuales son mucho más complejas y precisan contar con parámetros de caracterización de las posiciones de irradiación, los cuales no se encuentran disponibles.

A pesar de esta salvedad, igualmente se han realizado estimaciones empleando este modelo matemático simplificado, para estimar rangos aproximados de actividades que se podrían obtener, modificando distintos parámetros, como enriquecimiento del blanco, tiempos de irradiación, y flujos neutrónicos. Bajo estas premisas, se realizaron corridas del modelo, y se llegaron a resultados interesantes, que si bien pueden no ser precisos, marcan una tendencia en lo que se puede llegar a obtener de manera experimental.

Por ejemplo, se consideró la variación en el número de ciclos de irradiación, y se observó que no se produce un incremento significativo en la actividad obtenida si se irradian más de dos ciclos.

Tabla 11 – Incremento en la actividad con varios ciclos de irradiación

Calculo a varios ciclos de irradiación	
Flujo térmico	1,00E+14
Flujo epitérmico	3,00E+12
Masa	2,63 g Lu total
Enriquecimiento	86,50%
% incremento actividad respecto del 1° ciclo	
Fin de 2° ciclo	41,5%
Fin de 3° ciclo	12%
Fin de 4° ciclo	1%

Si este cálculo se realiza para valores de flujo más alto, las actividades alcanzadas comienzan a disminuir, en lugar de aumentar, por quemado del producto.

También se compararon, a iguales condiciones de irradiación, las actividades específicas que podrían obtenerse con distinto enriquecimiento del blanco, según se observa en la tabla 12.

Tabla 12 – Variación de la AE con el enriquecimiento del blanco

% Enriquecimiento			
AE relativa	86,50%	74%	60%
	1	0,86	0,70

Estos valores son obtenidos por cálculo aproximado, y son solo orientativos.

8.3. PRODUCCIÓN POR VÍA INDIRECTA

Para los ensayos por vía indirecta, las irradiaciones realizadas fueron sobre un blanco de Yb_2O_3 de composición isotópica natural. Las muestras se colocaron en pequeños sobres de papel aluminio cantidades determinadas del blanco anteriormente dicho y colocadas en un can de aluminio para ser irradiadas en el reactor.

La primera muestra enviada (2,23 mg) fue designada como R125, y se irradió 1 hora en posición D64X. Al momento de extraer la muestra del can se evidenció que se introdujo agua del reactor dentro del can, pero igualmente se utilizó para primeros ensayos. Se extrajeron 0,8 mg de muestra, y se midieron dentro de un vial plástico, a una distancia de 40 cm del detector, para poder obtener un tiempo muerto menor al 10%. Se empleó para su cuantificación la curva de calibración que se muestra en la figura 12, realizada con patrón de Eu-15 con geometría B1C1B2 (40 cm).

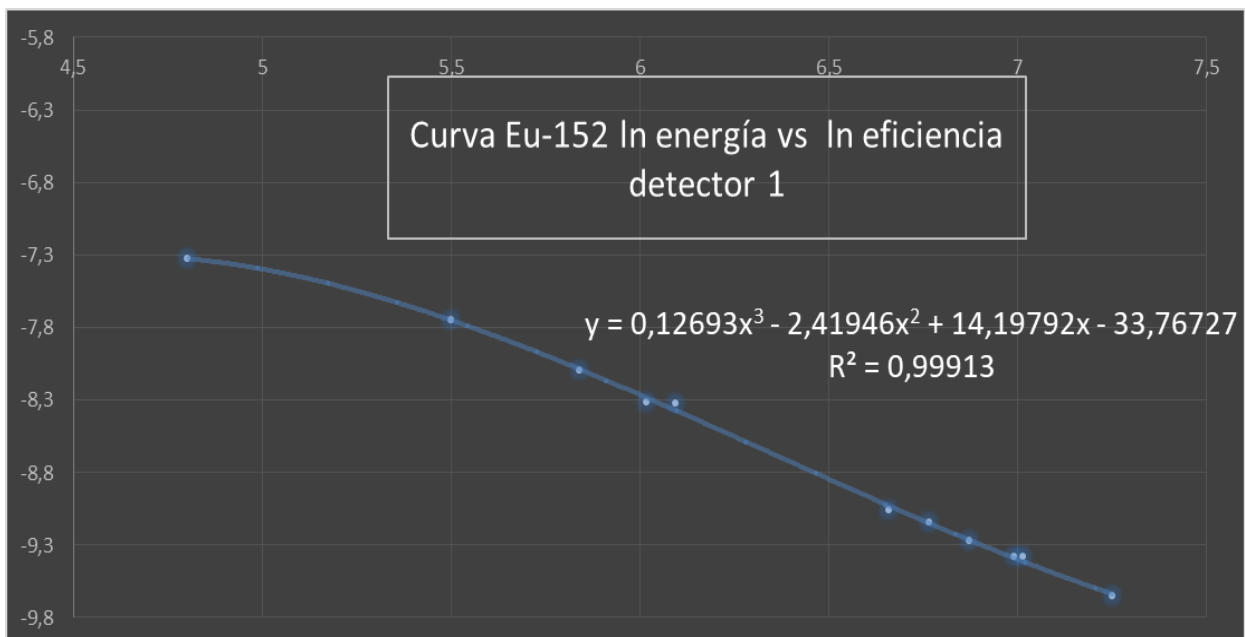


Figura 15 – Curva de calibración

En la figura 16 se muestra un espectro con los picos de mayor intensidad del Yb-169 (195.07 keV), Lu-177 (208.5 keV) e Yb-175 (396.38 keV). Se evidencia la presencia de pico de 208 keV de Lu-177, y la ausencia de picos de Lu-177m

En la tabla 13 se muestran las actividades de isótopos de Yb observadas, y la actividad Lu-177 calculada luego de 24hs finalizado la irradiación ya que se debió esperar alrededor de 10 períodos de Yb-177 para que se produzca por decaimiento el Lu-177.

Tabla 13 – Actividades obtenidas en la irradiación de blanco de Yb (R125)

Nucleído	Actividad (μCi)
Yb-169	19,3 +/- 1,9
Yb-175	439,0 +/- 49,2
Lu-177	6,6 +/- 0,7

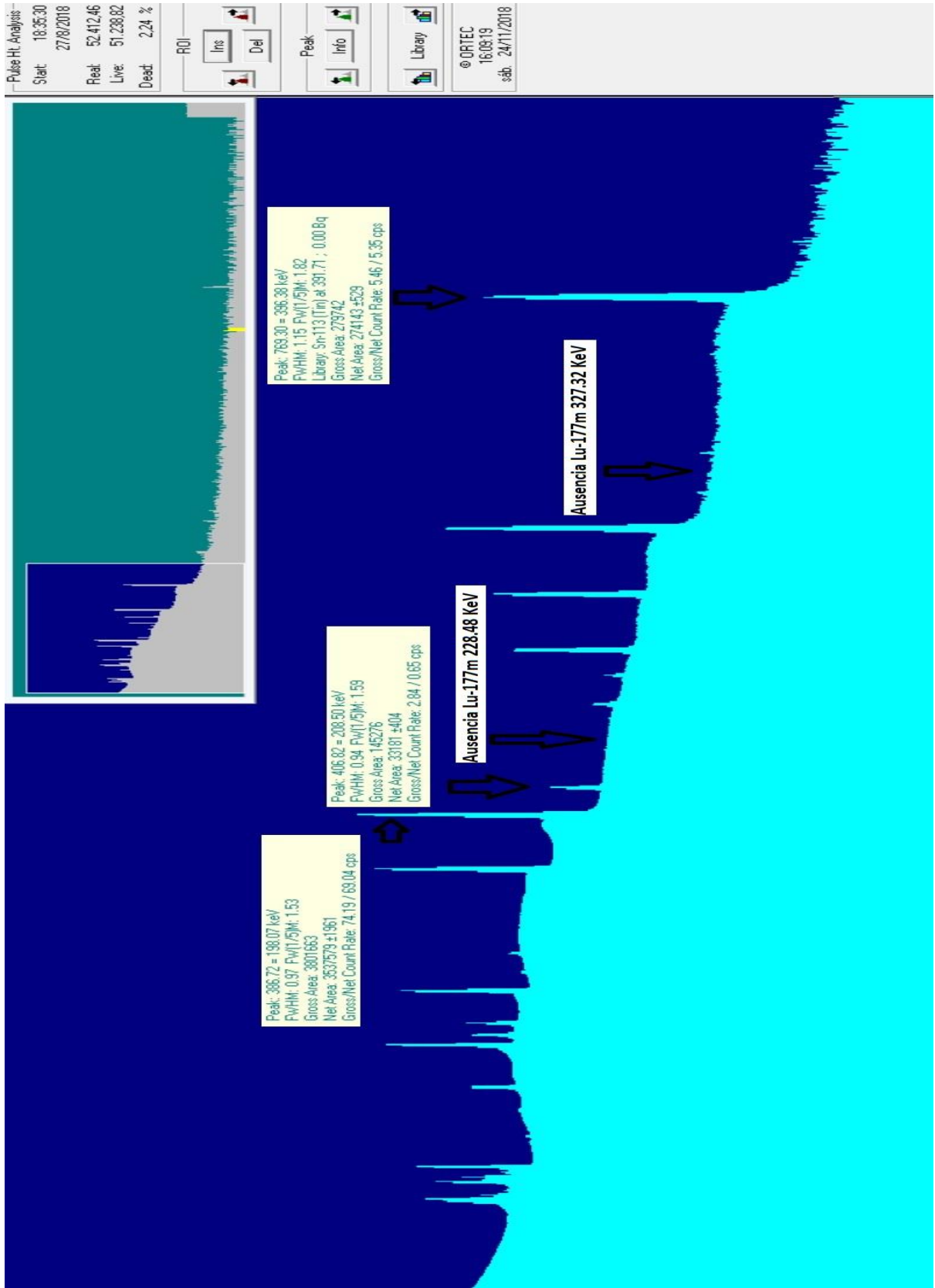


Figura 16 – Espectro gamma de muestra de óxido de Iterbio natural (ver Anexo 5)

Luego de la irradiación se ensayó una separación a través de resina aniónica AG1-X8 en medio HCl 0.1 M, en columna de polietileno de 1 cm de diámetro y 10 cm de largo.

Se tomaron los 0.8 mg medidos y se disolvieron en 10ml de HCl 0.1M (solución inicial B). Se tomó 1ml y se le incorporó actividad de Lu-177 como trazador. Esta actividad fue extraída a través del método mencionado anteriormente, a partir de otra ampolla irradiada con blanco de Lutecio natural (rotura de ampolla, agregado de HCl, agitación, filtrado y disuelto en HCl 0,1M). Estos ensayos fueron realizados con fines de comprobar la separación de Lu e Yb a través de la resina aniónica antes mencionada.

Antes de realizar la separación, se midió por espectrometría gamma la solución inicial B, la cual se tomó como referencia (figura 17). Se realizó la separación tomando fracciones de 1 ml del eluido de columna, las cuales fueron medidas por espectrometría gamma en detector 2.

A partir de la quinta fracción de elución (5 ml) se comenzó a observar la aparición de Lu-177 limpio en el eluido, según se observa en la figura 18.

Para la colección de las distintas fracciones, se pasaron distintos volúmenes de HCl a diferente concentración, según se observa a continuación, para verificar la influencia de la concentración del ácido en la retención de los isótopos de Lu e Yb en la resina.

10 ml HCl 1M

10 ml HCl 6M

10 ml HCl 8M

5 ml HCl 12M

En el anexo 4 se presenta detalle de la separación. Se determinó buena calidad de separación Lu -Yb con elución de HCl 1M. El incremento en la concentración del ácido no produjo mayor grado de separación. El porcentaje de recuperación en los eluidos de cada nucleído se presenta en la tabla 14.

Tabla 14 – Separación Lu-Yb

% recuperación en eluciones con HCl 1M	
Lu-177	99,2%
Yb-169	4,9%

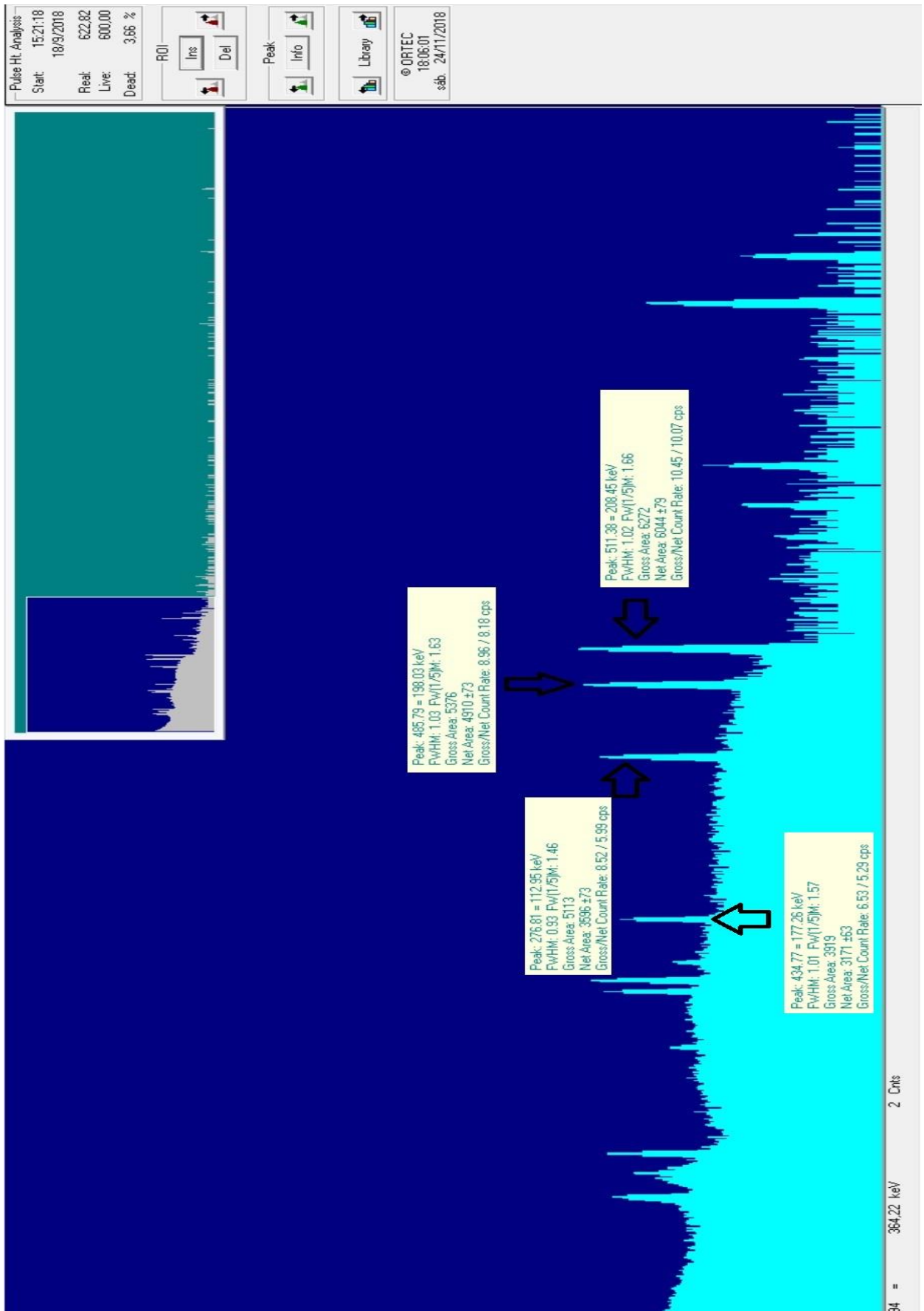


Figura 17 – Espectro muestra de referencia Lu-Yb

En la figura 19 se muestra el espectro gamma obtenido en la medición de la columna con la resina utilizada en la separación, para evidenciar la presencia de picos de 109, 118, 177 y 198 keV de Yb-169, y la ausencia de picos de 112 y 208 keV de Lu-177.

Según se puede ver en estas dos últimas figuras se logró una separación satisfactoria a través de la resina aniónica AG1-X8 de la muestra analizada.

Se realizaron otras pruebas con solución de Yb_2O_3 con agregado de actividad de Lu-177 como trazador con resina catiónica AG50W-X8 en diferentes largos de columna (columnas de 1cm diámetro de diámetro y 5, 8, 10 y 14 cm de largo) pero en ninguna de ellas se evidenció separación alguna.

Se procuraron repetir los ensayos de la separación analizada con otra muestra irradiada de Yb_2O_3 . La muestra (R127) fue irradiada en las mismas condiciones que la anterior (R125), y se intentó reproducir la separación anteriormente descrita. En esta ocasión, no se pudieron reproducir los resultados obtenidos, no se evidenció separación de los isótopos de los dos elementos. Se intentaron hacer modificaciones en el procedimiento, pero ninguno fue productivo, no se lograron reproducir los resultados exitosos señalados. Se plantearon distintas posibilidades para este comportamiento, a saber:

- La muestra R125, cuya separación tuvo excelentes resultados, se retiró del reactor con agua dentro del can de irradiación, lo cual no es esperable. La presencia de agua dentro del can puede haber modificado el comportamiento del Yb por un proceso de radiólisis (supuesta reducción de Yb^{3+} a Yb^{2+}), modificando sus propiedades químicas y favoreciendo su retención en la resina.
- La irradiación del Yb_2O_3 en el sobre de aluminio, en contacto con agua del reactor, puede haber dado lugar a la formación de algún complejo que modifique el comportamiento del Yb, favoreciendo su retención en la resina.

Estos posibles motivos se han planteado a modo de hipótesis, deberán ser estudiados en futuros ensayos, modificando los parámetros descritos para lograr reproducibilidad, pues la separación lograda puede ser de sumo interés para la obtención de Lu-177 a través de la vía indirecta.

Una irradiación posterior de 6,02 mg de Yb_2O_3 , codificada como R133, se realizó durante 1 hora en posición D64X, para corroborar actividad de Lu-177 producida. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 15. Se midió actividad 24hs después finalizada la

irradiación. Se verifican las mismas proporciones de actividad de los nucleídos que en la irradiación anterior.

Tabla 15 – Actividades obtenidas en irradiación de blanco de Yb (R133)

Nucleído	Actividad (μCi)
Yb-169	142,6 +/- 17,0
Yb-175	3337,4 +/- 337,1
Lu-177	51,6 +/- 5,6

8.4 ENSAYO TXRF - ACLARACIÓN

Se determinó por análisis con espectrómetro de fluorescencia de rayos X por reflexión total (TXRF) la composición de la solución A de óxido de lutecio natural (ver imágenes en Anexo 3). Para la realización de este ensayo, se tomó una alícuota de 1 ml de solución A, con 1 μl de solución de 100 ppb de Ga, como estándar interno, y se agitó en vortex para homogeneización. Se sembraron 5 μl en reflector de cuarzo, se llevaron a sequedad con lámpara IR y se midieron en el espectrómetro durante 300 segundos. El valor obtenido fue 450.66 mg Lu/l (ver anexo , que corresponden a 513mg $\text{Lu}_2\text{O}_3/\text{l}$ diferente al que se suponía por preparado por pesada y disolución del compuesto (641mg $\text{Lu}_2\text{O}_3/\text{l}$). Dada esta discrepancia en los valores, se debió corregir los cálculos donde se utilizó esta muestra para la obtención de actividad específica, los cuales fueron más altos.

Este punto es importante, y se debería tener en cuenta la realización de análisis para determinación precisa de la masa de Lu dispensada en las ampollas de irradiación, para precisar el cálculo de actividad específica. Se plantea la posibilidad de realizar ensayos con TXRF en soluciones frías, y ver la posibilidad de analizar el contenido de Lutecio elemental en soluciones irradiadas, con técnicas como ICP-MS.

Este último análisis sería significativo, pues también se podría determinar la presencia de Fe, que es un contaminante importante pues interfiere en las tareas de marcación de radiofármacos con Lu-177 y debe ser eliminado.

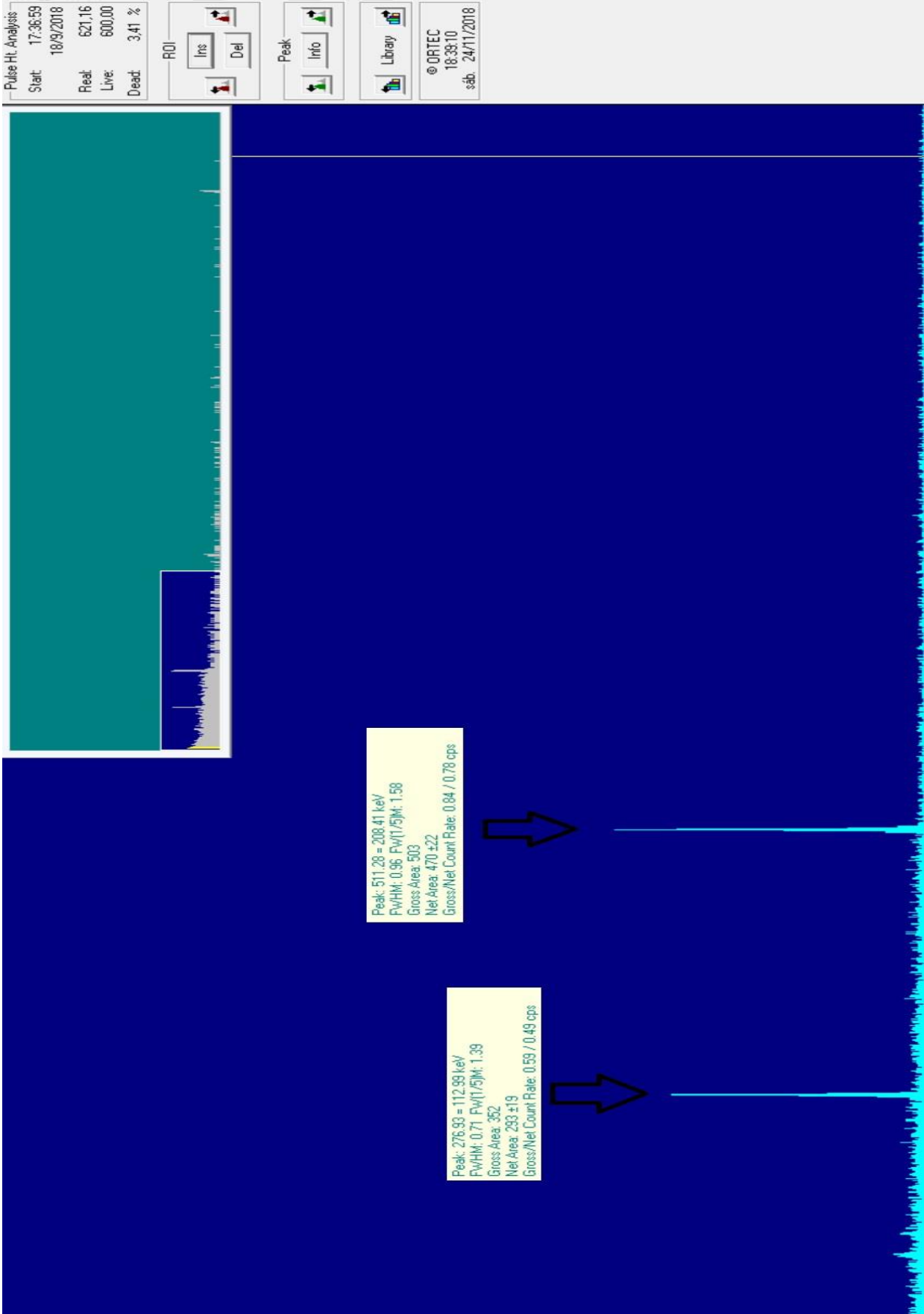


Figura 18 – Eluciones de Lu-177

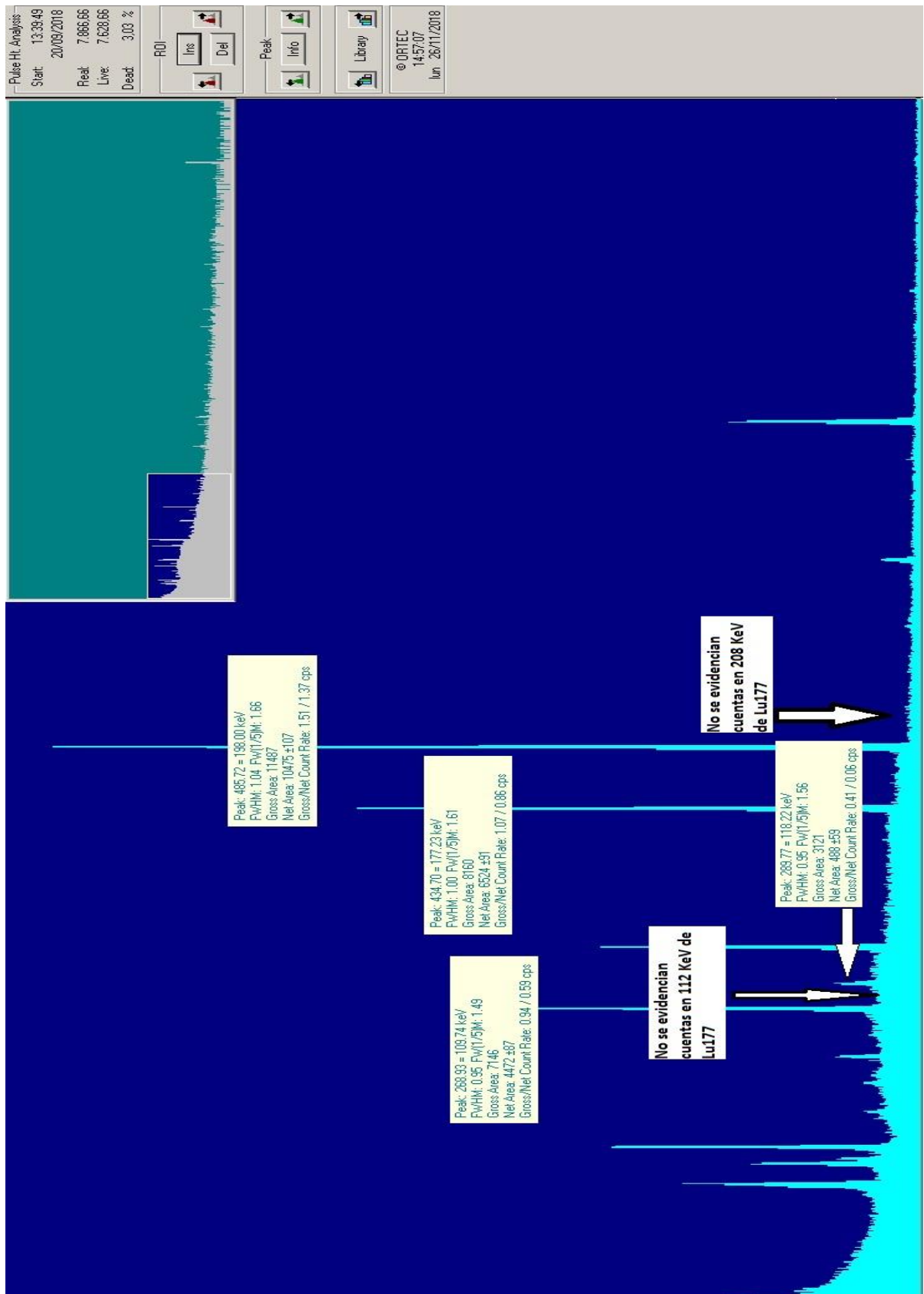


Figura 19 – Columna con Yb retenido

9. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

A modo de consideraciones finales sobre las tareas realizadas, se remarcan los siguientes puntos:

- Se probaron ampollas de cuarzo de diferentes espesores para corroborar cuál de ellas presenta una mayor facilidad de maniobra para recuperación de Lu-177 en tareas de celda en planta de producción.
- Se analizó el procedimiento de recuperación de Lu-177 obtenido por irradiación de solución evaporada en ampolla, con incorporación de agitación, obteniéndose una recuperación de un 94% de actividad.
- Se determinaron experimentalmente las actividades obtenidas de Lu-177 y Lu-177m por irradiación de blancos de composición natural
- Se obtuvo una separación de Lu-Yb en resina aniónica en medio clorhídrico, con un muy alto porcentaje de recuperación de Lu-177, pero en condiciones no reproducibles hasta el momento
- Se cuantificaron las actividades obtenidas de isótopos de Yb y Lu-177 en irradiación de muestras de Yb_2O_3 de composición natural.

Para lograr mejoras en los resultados obtenidos, se proponen las siguientes acciones futuras:

- Analizar la influencia de la temperatura en la recuperación de Lu-177 a partir del método directo, por irradiación de solución evaporada en ampollas
- Analizar la influencia de diferentes concentraciones de HCl en la recuperación
- Analizar la cantidad máxima de material que puede incorporarse en las ampollas para irradiación en minicanes, con el fin de aumentar la productividad
- Analizar la posibilidad de incorporar modificaciones en los canes de irradiación, y en la ubicación de los mismos dentro de la grilla de irradiación para producción de molibdeno en posición central, para poder incorporar ampollas y canes con mayor cantidad de masa
- Analizar las muestras de Lu-177 obtenidas por ICP-MS para determinar con precisión su actividad específica, y analizar la presencia de Fe
- Determinar incertidumbres en las mediciones realizadas con mayor detalle
- Irradiar blancos de Yb en posición central

-
- Irradiar Yb enriquecido en el isótopo 176 y determinar la actividad específica de Lu-177 obtenido
 - Trabajar en la recuperación de blanco de Yb enriquecido
 - Continuar con los ensayos de separación Lu-Yb, modificando las condiciones de la irradiación y de la separación (analizar influencia del estado de oxidación, medio y concentración de eluyente, volumen de resina, entre otros), para lograr resultados reproducibles.
 - Determinar la cantidad de ciclos a irradiar para conseguir la mayor actividad específica de Lu-177 por vía indirecta.
 - Estudiar con detalle los cálculos de activación para blancos por ambas vías, teniendo en cuenta los parámetros de operación del reactor y convenciones de expresión de flujo neutrónico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). DOI:10.1351/goldbook.A00493
- [2] J.Magill, G.Pfennig, R.Dreher, Z.Soti. Karlsruhe Nuclide Chart, 8th Edition, 2012.
- [3] IAEA Live Chart of the Nuclides. www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html
- [4] Z. Dvorakova. Production and chemical processing of Lu-177 for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II. Tesis doctoral. Universidad Técnica de Munich. 2007
- [5] Chakraborty, S. et al. On the practical aspects of large-scale production of Lu-177 for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of Lu-176 in a medium flux research reactor: the Indian experience. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 302(1) (2014) 233- 243. DOI: 10.1007/s10967-014-3169-z
- [6] M.Pillai et al. Production logistics of Lu-177 for radionuclide therapy. Applied Radiation and Isotopes 59 (2003) 109-118.
- [7] S. Banerjee et al. Production of high specific activity Lu-177 and formulation of Lu-177 DOTATATE for the treatment of neuroendocrine cancers. Bhabha Atomic Research Center Newsletter, Special Issue (2011) 231.
- [8] Z. Dvorakova et al. Production of Lu-177 at the new research reactor FRM-II. Irradiation yield of Lu-176(n, γ)Lu-177. Applied Radiation and Isotopes 66 (2008)147-151
- [9] Y. Nir-El. Production of Lu-177 by neutron activation of Lu-176. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 262(3) (2004) 563-567
- [10] K. Vimalnath et al. Aspects of yield and specific activity of (n, γ) produced Lu-177 used in targeted radionuclide therapy. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 302 (2014) 809-812
- [11] Le Van So et al. Production of Lu-177 radioisotope using Lu-176(n, γ)Lu-177 reaction (2005) DOI: 10.13140/RG.2.2.21019.46887

-
- [12] J.L.Crudo, N.Nevares, A.C.Lopez Bularte, A.M.Zapata, J.H.Perez, D.Isolani, J.Quintana. Producción experimental de Lu-177 de alta actividad específica para la marcación de anticuerpos monoclonales de uso potencial en radioinmunoterapia. Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, Vol.4, N°3 (2013) 5-15.
- [13] N.Puerta Yepes, A.M.Rojo, S.Gossio. Avances en la dosimetría interna de nuevos radiofármacos marcados con Lu-177 de producción local para la protección radiológica de los pacientes en medicina nuclear. X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica. Buenos Aires (2015).
- [14] J.L.Crudo, N.Nevares, A.C.Lopez Bularte, M.Trotta, A.M.Zapata, J.H.Perez, P.Alfaro Agüero, N.Puerta Yepes, S.Gossio, A.M.Rojo, S.Michelin. Avances en la evaluación preclínica y dosimétrica de ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab® de uso potencial en radioinmunoterapia de Linforma no Hodgkin. Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, Vol.5, N°3 (2014) 90-98.
- [15] N.Puerta Yepes, J.H.Perez, N.N.Nevares, A.M.Zapata, A.C.Lopez Bularte, A.M.Rojo, S.Gossio, J.L.Crudo. Estudio biocinético y dosimétrico de un kit de producción local de ^{177}Lu -EDTMP para su uso como agente paliativo del dolor. Alasbimn Journal, Año 13, N°53 (2011)
- [16] Crudo, J. L., Nevares, N., & Bularte, A. L. (2010). Experimental production of MSA Lu-177 from highly enriched Lu-176. Nuclear Medicine and Biology, 37(6) (2010) 717. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2010.04.083
- [17] Nevares, N., Bularte, A. L., Trotta, M., Perez, J., Zapata, A., Michelin, S., & Crudo, J. (2014). ^{177}Lu -DOTA-DIISAVVGIL: Labelling, quality controls and in-vitro assays. Nuclear Medicine and Biology, 41(7) (2014) 639. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2014.05.040
- [18] Crudo, J. L., Crudo, J. L., Nevares, N., & Bularte, A. L. (2010). Experimental production of MSA Lu-177 from highly enriched Lu-176. Nuclear Medicine and Biology, 37(6) (2010) 717. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2010.04.083
- [19] Nevares, N., Bularte, A. L., Trotta, M., Perez, J., Zapata, A., Michelin, S., & Crudo, J. (2014). ^{177}Lu -DOTA-DIISAVVGIL: Labelling, quality controls and in-vitro assays. Nuclear Medicine and Biology, 41(7) (2014) 639. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2014.05.040

[20] López Bularte, A., Nevares, N., Trotta, M., Perez, J., Zapata, A., Michelin, S., & Crudo, J. (2014). Comparison of the internalization results of two minigastrin analogs labelled with Lu-177. *Nuclear Medicine and Biology*, 41(7) (2014) 643–644. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2014.05.120

[21] Nevares, N., Jimenez, Y. V., Deluca, G., Zapata, M., Pérez, J., Rojo, A., & Crudo, J. L. (2010). Obtainment of ¹⁷⁷Lu-DOTA-LANREOTIDE for in vivo studies. *Nuclear Medicine and Biology*, 37(6) (2010) 697. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2010.04.074

[22] A.C.Lopez Bularte, N.Nevares, A.M.Zapata, J.H.Perez, J.L.Crudo. Estado de avance en ensayos con nuevos radiofármacos de Lu-177 en terapia radionucleídica de receptores peptídicos (PRRT). XXXVIII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Tecnología Nuclear. Buenos Aires (2011).

[23] C. Notari, A. Gomez, S. Bustamante Miller. Analysis of RA-3 experiments for the validation of a neutronic model. *Annals of Nuclear Energy* 33 (2006) 1452-1466

[24] A.Dash, M.Raghavan, A.Pillai, F.Knapp. Production of Lu-177 for targeted radionuclide therapy: Available options. *Nuclear Medicine Molecular Imaging*. 49(2) (2015) 85-107. DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z

11. ANEXO 1

EMISIONES GAMMA DE Lu-177 y Lu-177m

Lu-177		Lu-177m	
Energía	Intensidad	Energía	Intensidad
7.9	3.06 % 12	7.9	45.6 % 19
		14.16	0.151 % 8
54.611	1.60 % 5	54.611	33.7 % 10
		55.15 2	1.79 % 12
55.79	2.77 % 9	55.79	58.1 % 17
62.985	0.310 % 10	62.985	6.51 % 18
63.243	0.599 % 19	63.243	12.6 % 4
64.942	0.205 % 6	64.942	4.29 % 12
		69.2	0.010 % 4
71.6418 5	0.172 % 4	71.6418 5	0.94 % 5
		88.4	0.037 % 9
		105.3589 4	12.4 % 5
112.9498 4	6.17 % 7	112.9498 4	21.9 % 9
		117.1442 12	0.19 % 3
		128.5027 4	15.6 % 7
136.7245 5	0.0469 % 7	136.7245 5	1.40 % 8
		145.7693 7	0.91 % 5
		153.2842 4	17.0 % 7
		159.7341 7	0.53 % 3
		174.3988 4	12.7 % 5
		177.0007 4	3.45 % 18
		181.9093 13	0.125 % 13
		203.0	0.121 % 13
		204.1050 4	13.9 % 6
208.3662 4	10.36 %	208.3662 4	57.4 % 24
		214.4341 5	6.6 % 3
		223.3	0.0115 % 13
		228.4838 6	37.1 % 16
		233.8615 5	5.6 % 3
		242.07 10	0.037 % 12
249.6742 6	0.2008 % 2	249.6742 6	6.16 % 23
		281.7868 5	14.2 % 6
		283.609 3	0.40 % 7
		291.5429 12	1.02 % 8
		292.5266 14	0.83 % 6
		296.4584 5	5.10 % 24
		299.0534 7	1.81 % 9
		305.5033 5	1.83 % 9
		313.7250 5	1.26 % 7
321.3159 5	0.210 % 4	321.3159 5	1.28 % 8
		327.6829 5	18.1 % 8
		341.6432 10	1.69 % 9
		378.5036 5	29.9 % 17
		385.0304 9	3.14 % 17
		418.5388 5	21.3 % 12
		426.4726 24	0.43 % 3
		465.8416 10	2.36 % 15

12. ANEXO 2

PRESUPUESTOS DE Lu_2O_3 – Yb_2O_3 ENRIQUECIDOS EN LOS ISÓTOPOS DE INTERÉS

Trace Sciences International Corp.
40 Vogell Road, Unit 42
Richmond Hill, ON L4B 3N6 Canada
Tel: (905) 770-1100 Fax: (905) 770-1160
Email: sales@tracesciences.com



Trace Sciences International Inc.
PO Box 1496
Pilot Point, Texas 76258
USA
Tel: (940) 324-3505 Fax: (940) 324-3504
Website: www.tracesciences.com

SALES QUOTATION

Viqueira, Maximiliano Federico
National Atomic Energy Commission,
Argentina

Quote Number: AAAQ22862
Date: Jul 24, 2018
Quote Expires On: Aug 23, 2018
Reference:

Phone:
Fax:

For inquiries, please contact:
Leilani Martyn
Email: sales@tracesciences.com

Isotope	Enrichment (%)	Form	Quantity	Unit	Price/Unit	Delivery	Total Price
Yb-176	96%+	Oxide	100	mge	\$12.00	1-2 weeks	\$1,200.00
Yb-176	97%+	Oxide	100	mge	\$17.50	4-5 weeks	\$1,750.00

Subtotal: \$2,950.00

*Discount:

Packaging/Shipping: TBD

Laboratory Fee: \$0.00

Total Amount Due: \$2,950.00

** Quantities quoted are based on elemental weights.
Prices are quoted in US Dollars (USD). FCA/FOB
Customer is responsible for customs duties, and taxes.
Orders containing dangerous goods are subject to a US\$75 handling fee.
The minimum order has to equal or be greater than \$300 USD.
Materials are limited and subject to prior sale.
Please refer to our website at www.tracesciences.com for all sales terms and conditions.

Remarks:

Please contact me if I can be of further assistance.

1 of 1



ENTERPRISE OF ROSATOM STATE CORPORATION

Isotope, JSC
 22, Pogodinskaya str.,
 Moscow, Russia, 119435
 Tel/ fax +7 (495) 981-96-16/+7 (499) 245-24-92
 www.isotop.ru e-mail: isotop@isotop.ru

№ 25-18/1303 December 5th, 2016 of

With reference to _____ of _____

Commercial offer for Lu-176

Ezeiza Atomic Center,
 National Atomic Energy Commission,
 Buenos Aires, Argentina.

Dear Ms. Siri,

We welcome your inquiry and thank you for your interest to our products. With the reference to your inquiry, please, find below our commercial offer for the following stable isotopes:

Stable isotope	Enrichment	Quantity	Package	Price	
Lutetium enriched in stable isotope Lu-176 as oxide	82,40%	250.00 mg of element	glass vial	215.00 \$ / 1 mg of element	
		500.00 mg of element		200.00 \$ / 1 mg of element	
	82,50%	500.00 mg of element	glass vial	220.00 \$ / 1 mg of element	
		1 000.00 mg of element		205.00 \$ / 1 mg of element	
	86,50%	500.00 mg of element	glass vial	240.00 \$ / 1 mg of element	
		1 000.00 mg of element		225.00 \$ / 1 mg of element	
	88,40%	50,00 mg of element	glass vial	245.00 \$ / 1 mg of element	
	89,40%	500.00 mg of element	glass vial	260.00 \$ / 1 mg of element	
		1 000.00 mg of element		250.00 \$ / 1 mg of element	
	Transportation cost				280,00 \$ / 1 shipment

Delivery terms: CPT International Airport in Argentina (Incoterms-2010). Shipment will be done within 15 days after receiving advance payment (but not earlier than March, 2017).

JSC Isotope certified to meet the requirements by ISO 9001



Trace Sciences International Corp.
40 Vogell Road, Unit 42
Richmond Hill, ON L4B 3N6 Canada
Tel: (905) 770-1100 Fax: (905) 770-1160
Email: sales@tracesciences.com



Trace Sciences International Inc.
PO Box 1496
Pilot Point, Texas 76258
USA
Tel: (940) 324-3505 Fax: (940) 324-3504
Website: www.tracesciences.com

SALES QUOTATION

Sandra Siri
CNEA
Centro Atomico Ezeiza
Argentina

Quote Number: AAAQ23170
Date: Oct 18, 2018
Quote Expires On: Nov 17, 2018
Reference:

Phone: 41258833
Fax:

For inquiries, please contact:
Leilani Martyn
Email: sales@tracesciences.com

Isotope	Enrichment (%)	Form	Quantity	Unit	Price/Unit	Delivery	Total Price
Lu-176	52%+	Oxide	1000	mge	\$45.10	1-2 weeks	\$45,100.00
Lu-176	74%+	Oxide	1000	mge	\$167.80	4-5 weeks	\$167,800.00

Subtotal:	\$212,900.00
*Discount:	
Packaging/Shipping:	TBD
Laboratory Fee:	\$0.00
Total Amount Due:	\$212,900.00

** Quantities quoted are based on elemental weights.
Prices are quoted in US Dollars (USD). FCA
Customer is responsible for customs duties, and taxes.
Orders containing dangerous goods are subject to a US\$75 handling fee.
The minimum order has to equal or be greater than \$300 USD.
Materials are limited and subject to prior sale.
Please refer to our website at www.tracesciences.com for all sales terms and conditions.

Remarks:

Please contact me if I can be of further assistance.



THE ADVANCED MATERIALS MANUFACTURER®

MERELEX CORPORATION • 10884 WEYBURN AVE. LOS ANGELES, CA 90024
TEL. 310-208-0551 • FAX 310-208-0351 • E-MAIL: orders@americanelements.com

Customer Service Representative
Levine Ching
Telephone: 310-208-3227
Fax: 310-496-0492
Email: levine.ching@americanelements.com

QUOTATION: 180724LC006

TO: Maximiliano Federico
Ezeiza Atomic Center
Argentina

EMAIL: maximilianofv@gmail.com

RE: Ytterbium Oxide Isotope

SHIPPING TERMS: FOB Los Angeles, CA

PAYMENT TERMS CIA

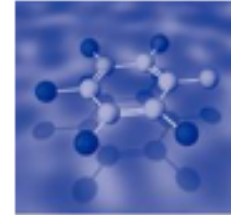
DATE: July 24, 2018

QUOTE VALIDITY August 7, 2018

<u>MATERIAL</u>	<u>DESCRIPTION</u>	<u>QTY</u>	<u>UNIT PRICE</u>
Ytterbium Oxide Isotope	Yb-176	1000 mg	\$18.51/mg
PN: YB-OX-01-ISO.176I	Enrichment: 96%+	5000 mg	\$13.52/mg
Shipping (Estimated)			TBD

**Unless stated otherwise, products are shipped from the US. Shipping does not include any applicable import duties and/or taxes into Argentina*

**Quote is based on US\$ equivalent at time of quote. Payments may be made in any WTO member currency and other national currencies with our first approval, however the corresponding exchange rate set on the DAY OF ACTUAL PAYMENT must be used. Please consult your customer service representative to confirm correct exchange rate and payment amount on this day.*



**CAMPRO
SCIENTIFIC**

Campo Scientific GmbH, Damer Strasse 2 A, 14167 Berlin

Comision Nacional de Energia Atomica
Centro Atómico Ezeiza (CAE)
Ms. Sandra Siri
Edificio Aplicaciones of. 17

B1802AYA Buenos Aires
Argentina

Page: 1
Offer No.: 1161362
Customer No.: 14001
Processed by: BH
Order No.: E-Mail: 18.11.2016
Tax-No.: 29 501 01256
VAT-Id: DE201037746
Date: 22.11.2016

Headquarters
Postal Address
Campo Scientific GmbH
P.O. Box 37 03 31
14133 Berlin
Germany
*
Visiting Address
Campo Scientific GmbH
Damer Str. 2 A
14167 Berlin
Germany
*
Phone +49.(0)30.629.01.89.0
Fax +49.(0)30.629.01.89.89
info@campro.eu
www.campro.eu
*
VAT-Id No. DE 201 037 746

Dutch Sales Office

Postal Address
Campo Scientific GmbH
P.O. Box 316
3900 AH Veenendaal
The Netherlands
*
Visiting Address
Campo Scientific GmbH
Sobinestraat 7-6
3903 HZ Veenendaal
The Netherlands
*
Phone +31.(0)318.529.437
Fax +31.(0)318.542.181
info.nl@campro.eu
www.campro.eu
*
VAT-Id No. NL 6151 32 268 801

Amtgericht
Berlin-Charlottenburg
HRB 70979
*
Managing Director
Dr. Ahmad Rajabi
*
Commerzbank Berlin
IBAN:
DE18 1004 0000 0452 0839 00
BIC:
COBADE33XXX
*
Deutsche Bank Berlin
IBAN:
DE62 1007 0034 0502 0228 00
BIC:
DEUTDE33HAN



Our general trading
conditions apply

Offer No. 1161362

Tel.: +54 11 4125-8833
Email: ssiri@cae.cnea.gov.ar

Dear Ms. Sandra Siri,

We thank you for your interest in our products, and are pleased to offer the following quotation, all prices are in EURO:

Item	Description	Qty.	Unit	Unit price	Discount	Value
1	Lutetium-176 (Lu-176) oxide Cat. # CS22-20096102 +52 atom % 176Lu in oxide (Lu2O3) form Delivery time: approx. 4-5 weeks	1.000,00	mg	49,25 €		49.250,00 €
1a	Lutetium-176 (Lu-176) oxide Cat. # CS22-20096102 89.4 atom % 176Lu in oxide (Lu2O3) form Delivery time: approx. 4-5 weeks	1.000,00	mg	230,94 €		230.940,00 €
----- Quantities quote are based on elemnts weights -----						
2	Freight & Handling Cat. # W01	1,00		100,00 €		100,00 €
Net amount						280.290,00 €
tax free (Steuerfreie Umsätze §4, 1a UStG.)						280.290,00 €
Total amount						280.290,00 €

Prepayment/Vorkasse

Delivery date: according to positions

Our quotation is valid for 4 weeks. Subject to prior sale. Prices are offered to you excl. VAT.

Transport costs:

*Within Germany and The Netherlands: Orders of > €500 (excl. VAT) are delivered free of charge, otherwise freight costs are €20.

*To countries outside Germany and The Netherlands: Freight charges are calculated based on products ordered.

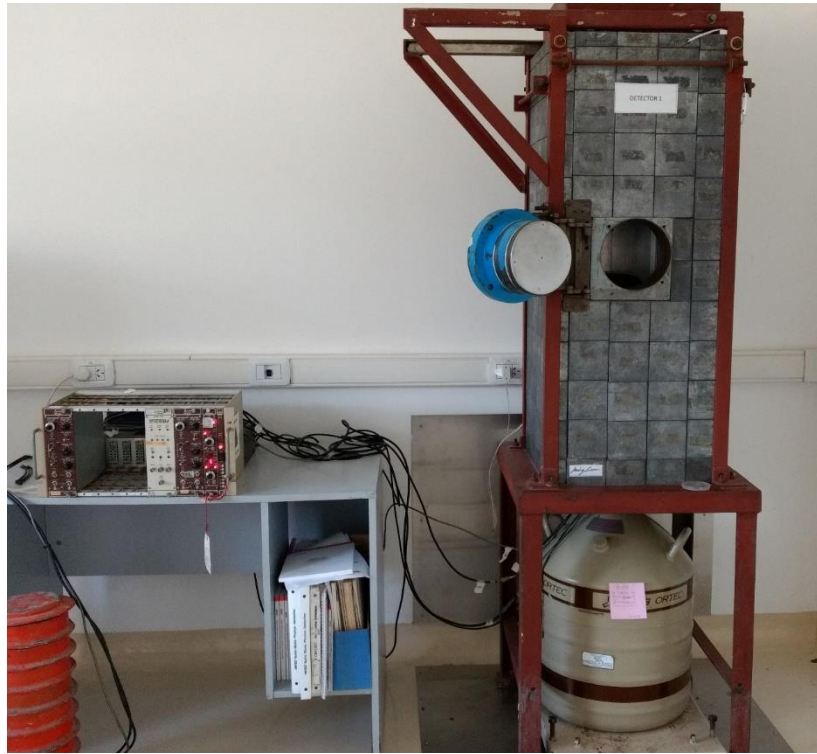
*Additional freight charges are calculated for dangerous goods and/or dry ice when applicable for deliveries to all countries.

Regards,

Belinda Helbig, M.Sc.

13. ANEXO 3

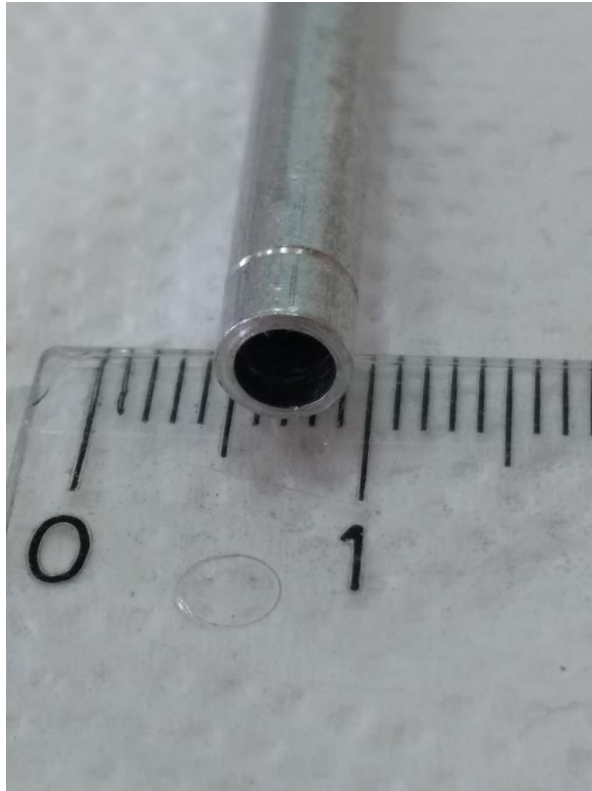
IMÁGENES



DETECTOR 1 – LRQ



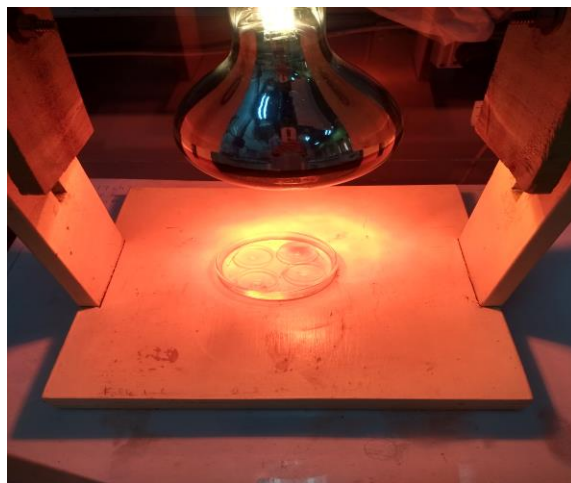
DETECTOR 2 – LRQ



MINICAN



CAN Y MINICAN



ANÁLISIS POR TXRF

14. ANEXO 4

SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA Lu - Yb

Separación Yb-Lu resina AG1X8 en HCl 0,1M

R-125 600s D2 GB fecha de elución 18-9-2018 Se tomo actividad de Yb y se incorporó actividad de Lu-177 proveniente de la muestra irradiada R-127 de óxido de lutecio medición M0
Se introdujo dentro de can agua del reactor

Nucleido	M0 energía	M1 1º	M2 2º	M3 3º	M4 4º	M5 5º	M6 6º	M7 7º	M8 8º	M9 9º	M10 10º	M11 11º	M12 12º	M13 13º	M14 14º	M15 15º	M16 16º	Elución 10ml HCl 0,1M		Elución 10ml HCl 8M		Elución 10ml HCl 12M	
																		Elución 10ml HCl 0,1M	Elución 10ml HCl 8M	Elución 10ml HCl 12M	Elución 10ml HCl 8M	Elución 10ml HCl 12M	Elución 10ml HCl 8M
Yb-175	396.329	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17º	18º	19º	20º	
Yb-169	130.56	1699	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Yb-169	177.26	3198	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	18	0	30	71	53	30	35	39	0
Yb-169	198.03	4973	0	0	0	0	0	14	0	0	26	0	17	0	19	25	18	119	87	42	82	59	0
Yb-169	307.85	1147	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lu-177	208.45	6079	0	0	0	23	357	445	480	506	427	474	520	437	496	480	465	5110	914	0	0	0	0
Lu-177	112.95	3838	0	0	0	145	47	276	307	336	272	288	278	308	281	313	284	3135	675	0	0	0	0

Recuperación Lu HCl 0,1M	pico 112	81,68%
Recuperación Lu HCl 0,1M	Pico 208	84,06%

Recuperación Lu HCl 1M	pico 112	17,59%
Recuperación Lu HCl 1M	Pico 208	15,04%

Total 112	99,27%	Total recuperación de Lu.
total 208	99,10%	En las siguientes eluciones no se encontraron cuentas.

Recuperación Yb HCl 0,1M	pico 177	2,22%
Recuperación Yb HCl 0,1M	Pico 198	2,39%

Recuperación Yb HCl 1M	pico 177	1,66%
Recuperación Yb HCl 1M	Pico 198	1,75%

Recuperación Yb HCl 8M	pico 177	0,94%
Recuperación Yb HCl 8M	Pico 198	0,84%

Recuperación Yb HCl 12M	pico 177	1,09%
Recuperación Yb HCl 12M	Pico 198	1,65%

Recuperación Yb HCl 12M	pico 177	1,22%
Recuperación Yb HCl 12M	Pico 198	1,19%

pico 177	7,13%
Pico 198	7,82%

Promedios de separaciones hasta el agregado de HCl 1M	
Lu-177	99,18% recuperación
Yb-169	4,90% recuperación

suma total de recup Yb Hasta HCl 1M	4,82%
	4,99%

Se colocó en detector 2 la columna de elución dentro de un vaso de precipitado en contacto para evidenciar la presencia de Yb dentro de ella . Se comprobó la presencia de Yb y la ausencia de Lu. No se pudo cuantificar ya que la geometría de la columna no es reproducible

15. ANEXO 5

EMISIONES GAMMA DE Yb-175 e Yb-169

¹⁶⁹ ₇₀ Yb	
Energy (keV)	Intensity (%)
65.86 ?	0.005 % 5
72.028 ?	0.0018 % 18
85.09 ?	0.0014 % 14
93.61447 7	2.580 % 17
95.70 ?	0.0011 % 11
95.85 ?	0.0011 % 11
98.01 ?	9E-4 % 9
101.405 ?	0.004 % 4
105.19 10	0.0026 % 8
109.77924 3	17.39 % 9
113.62 ?	0.005 % 5
113.98 ?	0.004 % 4
117.376 19	0.040 % 3
118.18940 14	1.874 % 10
129.94 ?	0.3 % 3
130.52293 4	11.38 % 5
156.724 11	0.0099 % 3
173.88 ?	0.0014 % 14
177.21307 4	22.28 % 11
193.15 5	0.0075 % 11
197.95675 4	35.93 %
199.77 ?	0.016 % 16
205.99 6	0.0034 % 8
213.935 17	0.00291 % 22
226.3 7	2.5E-4 % 18
228.71 5 ?	2.0E-4 % 20
240.331 3	0.114 % 6
261.07712 5	1.679 % 9
291.188 11	0.00431 % 14
294.54 11	1.0E-3 % 3
301.73 ?	0.0023 % 23
306.83 ?	0.09 % 9
307.52 ?	0.3 % 3
307.73586 4	10.05 % 5
333.963 12	0.00174 % 6
336.618 3	0.0094 % 3
356.74 5	1.41E-4 % 6
370.854 8	8.8E-4 % 9
379.284 18	4.1E-4 % 8
386.671 13	3.35E-4 % 8
452.62 8	1.8E-5 % 5
464.7	3.6E-6 % 22
465.65	1.904E-4 % 22
466.7 3	1.94E-5 % 22
474.970 9	1.94E-4 % 4
494.357 8	0.00147 % 3
500.35 10	8.8E-6 % 8
507.8 3	1.5E-6 % 8
515.101 6	0.00417 % 6
528.569 10	1.20E-4 % 3
546.16 22	1.5E-6 % 4
562.410 12	1.19E-4 % 3
570.890 27	1.11E-4 % 6
579.851 5	0.00193 % 3
600.603 8	0.001139 % 18
624.881 4	0.00492 % 14
633.32 10	6.9E-6 % 5
642.873 9	7.65E-5 % 18
663.599 7	1.93E-4 % 5
693.46 8	8.7E-6 % 4
710.354 15	3.4E-5 % 3
739.42 11	1.83E-6 % 22
760.24 24	8.3E-7 % 22
773.386 14	2.09E-4 % 3
781.64 8	3.0E-6 % 3

¹⁷⁵ ₇₀ Yb	
Energy (keV)	Intensity (%)
113.805 4	3.87 % 5
137.658 6	0.235 % 16
144.863 5	0.672 % 10
251.474 17	0.17 % 3
282.522 14	6.13 % 8
396.329 20	13.2 % 3

16. ANEXO 6

Certificado de análisis por TXRF



S2 PICOFOX - TRACE ELEMENT ANALYSIS

Listed at 8/23/2018 11:25:22 AM

User: Administrator
Project: ERAN 2018.rtx
ID-No.: 5428
Spectrum: Lutecio_1
Count rate: 10978 cps
Method: U 2018 (Profile bayes normal fit)

Serial number: 421610212
Sample: Lutecio
Disc:
Meas.date: 8/23/2018 11:02:53 AM
Dead time: 2.9 %

Element	Line	Conc./ mg/l	Sigma/ mg/l	RSD/ %	LLD/ mg/l	Net area	Backgr.	Chi
Cl	K12	1.013	0.028	2.7	0.020	1583	113	2.54
Ar	K12	2.032	0.031	1.5	0.009	4688	48	3.12
K	K12	0.119	0.008	4.9	0.003	467	20	6.93
Ca	K12	0.801	0.012	1.5	0.000	4599	1	4.48
Mn	K12	Not det.			0.000	1		7.95
Fe	K12	0.175	0.003	1.8	0.003	4109	431	3.19
Ga (IS)	K12	10.000	0.019	0.2	0.003	512638	3517	17.94
Lu	L1	45.068	0.081	0.1	0.005	1289784	2712	35.59

Fe de erratas:

En página nº42 donde dice “se pueden obtener entre 10 y 15 mCi /mg Lu irradiando”

debe decir ”se pueden obtener entre 10 y 15 Ci /mg Lu irradiando”

En página nº42 donde se muestra “tabla 10”:

Muestra	AE Lu-177 (mCi/mg) EOI	Relación actividades Lu-177/Lu-177m
L01-1	495 ± 56	3582
L01-2	491 ± 52	3954
L01-3	544 ± 59	4576

Debe decir “tabla10”:

Muestra	AE Lu-177 (mCi/mg) EOI	Relación actividades Lu-177/Lu-177m
L01-1	495 ± 56	13740
L01-2	491 ± 52	16500
L01-3	544 ± 59	17650