



KHẢ NĂNG SẢN XUẤT ^{177}Lu TỪ BIA LUTETIUM TỰ NHIÊN TRÊN Lò PHẢN ỨNG HẠT NHÂN ĐÀ LẠT

Production ability of ^{177}Lu from natural lutetium target on the Da Lat nuclear reactor

Bùi Văn Cường, Phạm Ngọc Điện*, Dương Văn Đông*, Chu Văn Khoa*, Đặng Hồ Hồng Quang*, Nguyễn Đình Lâm*, Mai Phước Thọ*, Nguyễn Thanh Nhân***

SUMMARY

^{177}Lu is presently being considered as a potential radionuclide, for use in in-vivo targeted radiotherapy, owing to its favorable nuclear decay characteristics. This paper presents some research findings on the ability to produce ^{177}Lu on the IVV-9 research reactor with thermal neutron flux of $1.8 \times 10^{13} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ at the Nuclear Research Institute to produce this radioactive isotope. Our products have specific activity of 17.7 mCi/mg Lu, radionuclide and radiochemical purities more than 99.9% of total radioactivity. Immediate products are used for the initial basic research of labeling capabilities with DOTATATE, and especially studying on the possibility preparing ^{177}Lu -EDTMP used to treat pain palliation caused by bone metastases.

Keywords: production of Lu-177, nuclear reactor IVV-9, ^{177}Lu -EDTMP, pain palliation.

I. GIỚI THIỆU

Điều trị hạt nhân phóng xạ thụ thể peptide (Peptide receptor radionuclide therapy-PRRT) đã đạt được sự đồng thuận rộng rãi trong hơn một thập kỷ qua do các kết quả điều trị đáng khích lệ của nó [1]. Một số peptide đánh dấu phóng xạ đã được nghiên cứu, một trong những chất được sử dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng là ^{177}Lu -DOTATATE [2].

Để một PRRT thành công, điều bắt buộc là cần phải thực hiện quá trình đánh dấu phóng xạ với ^{177}Lu có hoạt độ riêng cao (A_S). Trước khi đánh dấu phóng xạ peptide với ^{177}Lu , điều quan trọng là phải xem xét A_S , trong thực tế, sự hiện diện của chất mang Lu không phóng xạ sẽ làm giảm rất đáng kể hiệu suất đánh dấu phóng xạ tổ hợp peptide-DOTA.

^{177}Lu là hiện nay được coi là một hạt nhân phóng xạ có tiềm năng, dùng để xạ trị nhắm đích trong cơ thể

(in vivo), do đặc điểm phân rã hạt nhân thuận lợi. ^{177}Lu phân rã với chu kỳ bán rã 6,73 ngày, phát ra các hạt β^- có năng lượng cực đại (E_{\max}) là 497 keV (78,6%), 384 keV (9,1%) và 176 keV (12,2%) thành đồng vị bền ^{177}Hf . Đồng thời, nó cũng phát ra các photon γ chính 113 keV (6,4%) và 208 keV (11%), là điều lý tưởng cho việc hiện hình in vivo bằng gamma camera. Thời gian bán hủy tương đối dài của ^{177}Lu là một lợi thế cho việc cung cấp các dược chất phóng xạ chứa đồng vị này đến các nơi xa lò phản ứng. Do sự hao hụt do phân rã thấp hơn cũng như khả năng của các lò phản ứng nghiên cứu thông lượng sản xuất quy mô nhỏ, ^{177}Lu có thể được dự kiến là một hạt nhân phóng xạ xử lý tương, để phát triển các dược chất phóng xạ dùng điều trị, đặc biệt ở các nước có cơ sở sản xuất đồng vị hạn chế và cơ sở hạ tầng còn thấp kém.

^{177}Lu có thể được sản xuất bằng hai cách khác nhau, cụ thể là, bằng cách chiếu xạ bia Lu_2O_3 tự nhiên (^{176}Lu , 2,6%) hoặc bia Lu_2O_3 làm giàu (^{176}Lu), và bằng cách chiếu xạ bia Yb (Yb_2O_3) sau đó tách hóa phóng xạ ^{177}Lu ra khỏi đồng vị Yb [2].

* Trung tâm Nghiên cứu và Điều chế Đồng vị phóng xạ Viện Nghiên cứu hạt nhân

** Trường Đại học Đà Lạt

Phương pháp điều chế ^{177}Lu thông thường là chiếu xạ bia Lu trong lò phản ứng hạt nhân. Tuy nhiên, một lượng nhỏ ^{177}Lu không chất mang có thể được sản xuất từ bia Yb chiếu xạ neutron, mặc dù ^{169}Yb và ^{175}Yb cũng được sinh ra trong bia Yb chiếu xạ, nó có thể được thu hồi bằng cách loại bỏ bia Yb sau khi khử nó về Yb^{2+} (do Lu^{3+} không bị khử) hoặc bằng sắc ký trao đổi ion [4].

Hệ số tách cho cặp Lu/Yb là rất nhỏ và rất khó để tách chúng ra với hiệu suất tốt và độ tinh khiết cao khi một lượng vết của một thứ hiện diện như chất mang của nhau. Một chất rửa tuyệt vời được sử dụng, cho mục đích này, trong sắc ký trao đổi ion là axit α -hydroxyisobutyric (α -HIBA), cho thấy tách tốt ^{177}Lu không chất mang khỏi lượng chất mang Yb chiếu xạ [4].

Tiết diện bắt neutron nhiệt cao của phản ứng [^{176}Lu (n, γ) ^{177}Lu] ($\sigma = 2100$ barn) đảm bảo sản xuất ^{177}Lu với hoạt động riêng đủ cao, sử dụng ngay cả các lò phản ứng thông lượng trung bình. Ngoài ra, Cần lưu ý rằng ^{177m}Lu ($T_{1/2} = 160,5$ ngày) cũng sinh ra khi chiếu xạ neutron nhiệt bia Lu_2O_3 . ^{177m}Lu phân rã phát các tia γ có năng lượng 128 keV, 153 keV, 228 keV, 378 keV, 414 keV, 418 keV nhưng không đáng kể sau khi chiếu xạ 108 giờ do tiết diện phản ứng này tương đối thấp ($\sigma = 7$ barn) và bán hủy của nó dài.

Vì những lý do nêu trên nên chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu khả năng sản xuất ^{177}Lu trên lò phản ứng nghiên cứu IVV-9 của Viện Nghiên cứu hạt nhân. Trước hết, sản phẩm được dùng cho các nghiên cứu cơ bản ban đầu về khả năng đánh dấu với DOTATATE, và đặc biệt là nghiên cứu khả năng điều chế dược chất phóng xạ ^{177}Lu -EDTMP dùng chữa giảm đau xương do di căn.

II. HÓA CHẤT VÀ DỤNG CỤ

- Lu_2O_3 loại tinh khiết hạt nhân của Hãng Alrich.
- Acid HCl loại PA.
- Chai peniciline.
- Bình định mức 250 ml.
- Pipet 10 ml.
- Micropipet 50 μl .
- Găng tay cao su mỏng.
- Quả bóp cao su.
- khay đựng đồ thí nghiệm.
- Cốc thủy tinh 150 ml.

- Giấy thấm trải bàn thí nghiệm.
- Bao nylon đựng thải phóng xạ
- Bình chì đựng mẫu.
- Bếp đun cách thủy.

III. PHƯƠNG PHÁP THỰC NGHIỆM

^{177}Lu phóng xạ được điều chế bằng phản ứng ^{176}Lu (n, γ) ^{177}Lu trên bia Lu_2O_3 tự nhiên và sản phẩm ở dạng $^{177}\text{LuCl}_3$ trong dung dịch acid HCl. Sau khi chiếu xạ, bia được để phân rã 3 ngày để giảm hoạt độ của ^{176m}Lu (thời gian bán hủy 3.664 h) tạo ra do phản ứng phụ.

Tính hoạt độ lý thuyết

Hoạt độ phóng xạ tạo ra bởi các phản ứng (n, γ) trong thời gian chiếu xạ τ được tính toán từ công thức:

$$A_1(\tau) = \frac{6.023 \cdot 10^{23} \cdot \phi \cdot \sigma_{ac} \cdot G \cdot g}{100 \cdot M} \left[1 - e^{-\frac{0.693}{T_1} \tau} \right] \quad (1)$$

Trong đó:

Φ - thông lượng neutron ($\Phi = 10^{13}$ n.cm $^{-2}$.s $^{-1}$);

σ_{ac} - tiết diện kích hoạt tính bằng;

G - độ giàu đồng vị %;

g - khối lượng mẫu chiếu ($g = 1 \mu\text{g} = 10^{-6}$ gram);

M - trọng lượng nguyên tử;

T_1 - thời gian bán rã.

Số liệu kích hoạt ^{177}Lu : $A_1(\tau)$, dps/ μg khi kết thúc chiếu xạ:

$\tau = 108$ h = 4.5 ngày, $A_1(4.5 \text{ ngày}) = 2 \times 6.8 \cdot 10^5$ dps/ μg

Lượng bia chiếu: $1.26 \text{ g Lu}_2\text{O}_3 = 1.108 \text{ g Lu} = 1.108 \cdot 10^6 \mu\text{g Lu}$

$\rightarrow A_1(\tau) = 2 \times 6.8 \cdot 10^5 \times 1.108 \times 10^6 = 15.0688 \times 10^{11}$

Hay $\rightarrow A_1(\tau) = 15.0688 \times 10^{11}$ dps/1.108 g Lu

Tính theo đơn vị Ci: $\rightarrow (15.0688 \times 10^{11}) / 3.7 \times 10^{10} = 4.072 \times 10 = 40.72$ Ci

1. Chiếu xạ bia

- Vật liệu bia: Lu_2O_3 của Hãng Alrich, độ sạch của bia Lu_2O_3 là 99.99%.

- Trọng lượng: 1.26 g Lu_2O_3

- Chiếu xạ neutron nhiệt trong lò phản ứng hạt nhân IVV-9.

- Vị trí chiếu xạ: bẫy neutron.

- Thông lượng neutron nhiệt: $\sim 2 \cdot 10^{13}$.cm $^{-2}$.s $^{-1}$.

- Thời gian chiếu xạ: 108 giờ.
- Thời gian làm nguội: 72 giờ.

2. Xử lý hóa phóng xạ

Sau khi chiếu xạ, ampoule thủy tinh được cắt một cách hết sức cẩn thận. Bia được trút vào bình hòa tan chứa 30 ml HCl 10M, tiếp theo thêm vào đó 4 ml H₂O₂. Bình hòa tan được đặt trên bếp nung khấy từ và nổi vào bể. Bia sau khi đã tan hết, dung dịch được đun nóng và bay hơi đến gần khô. Bã LuCl₃ khô được hòa tan trong 5ml H₂O làm sản phẩm cho các nghiên cứu tiếp theo.

3. Kiểm tra chất lượng sản phẩm

Dùng phổ kế gamma kiểm tra độ sạch hạt nhân phóng xạ mẫu sản xuất sau khi xử lý hóa phóng xạ cho thấy trong hình 1. Dùng sắc ký giấy Whatman và dung môi động nước:ethanol:ammoniac = 20:10:1 (v/v) để kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ. Sắc đồ được ghi trong hình 2. Kiểm tra hoạt độ, bảng 1.

IV. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Tổng hoạt độ phóng xạ: 19.6 Ci sau khi xử lý hóa phóng xạ được đo trên máy đo của Trung tâm lò, chúng tôi thu được tính tại thời điểm 4.5 ngày sau khi

ngừng chiếu xạ lò.

2. Nồng độ phóng xạ: 3.92 Ci/ml.

3. Hoạt độ riêng: 17.7 mCi/mg Lu

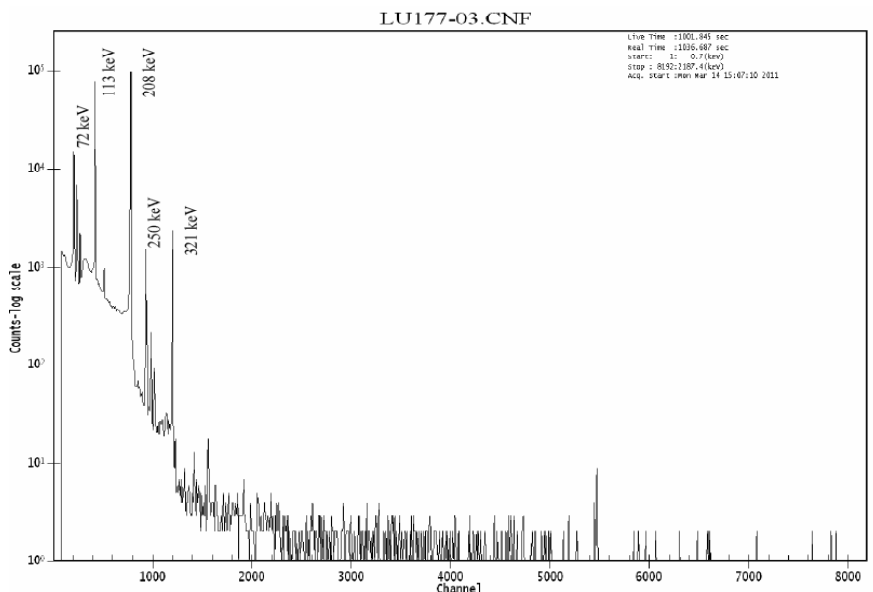
4. Phổ gamma và phổ beta kiểm tra độ sạch hạt nhân phóng xạ.

Phổ gamma của mẫu ¹⁷⁷Lu được đo trên hệ phổ kế gamma... của Trung tâm lò phản ứng, Viện Nghiên cứu hạt nhân. Trong phổ thu được (hình 1) chỉ xuất hiện các đỉnh gamma của ¹⁷⁷Lu. Các đỉnh gamma chính quan sát thấy ở 72, 113, 208, 250 và 321 keV, tất cả chúng đều ứng với các đỉnh gamma của ¹⁷⁷Lu. Điều đó được chứng minh thêm từ sự suy giảm các giá trị tốc độ đếm ứng với thời gian bán hủy của ¹⁷⁷Lu.

Từ phổ tia γ không cho co thấy đỉnh đáng kể nào (tại 128 keV, 153 keV, 228 keV, 378 keV, 414 keV, 418 keV) của ^{177m}Lu sinh ra từ phản ứng hạt nhân ¹⁷⁶Lu(n,γ)^{177m}Lu. Như vậy, ^{177m}Lu sinh ra không đáng kể sau 108 giờ chiếu xạ lò do tiết diện phản ứng hạt nhân này tương đối thấp (σ=7 barns) và thời gian bán rã của nó dài (t_{1/2}=161 ngày).

5. Kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ

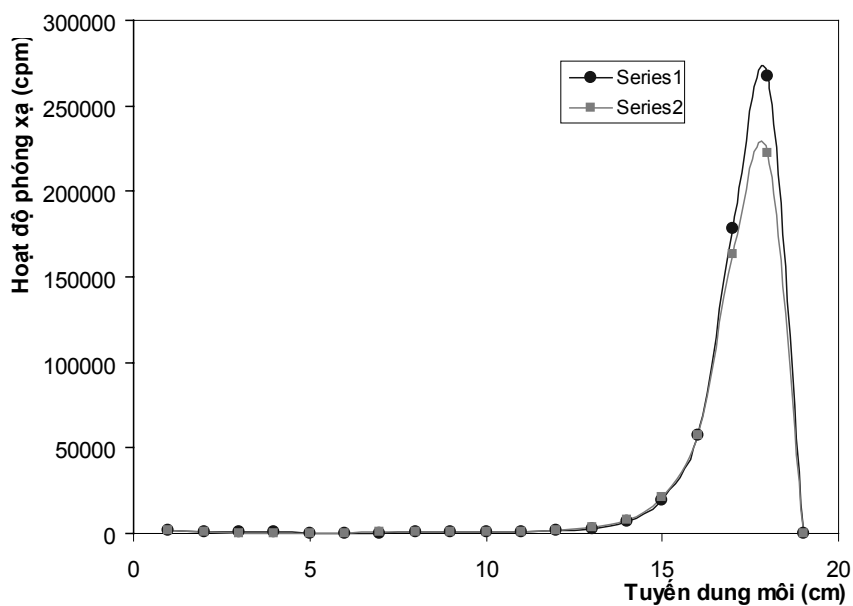
Kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ bằng sắc ký giấy Whatman №.1, dung môi động saline thường (hình 3). Độ sạch hóa phóng xạ là trên 99,99%.



Hình 1. Phổ Gamma của ¹⁷⁷Lu



Hình 2. Phổ Beta của ¹⁷⁷Lu



Hình 3. Sắc ký đồ kiểm tra độ sạch hóa phóng xạ: >99,9%

Nhận xét: Kết quả trung bình sau 5 lần đo trong 4 ngày, hoạt độ đo được là: 19.6 Ci.

Bảng 1. Bảng tổng hợp hoạt độ lý thuyết và hoạt độ thực

Kết quả	Hoạt độ tính công thức lý thuyết	Hoạt độ tra cứu	Hoạt độ tính bằng Exel	Hoạt độ thực
Hoạt độ	40,72 Ci	20,35Ci	25,91Ci	19.6 Ci

Qua kết quả trên bảng 1 ta thấy:

Hoạt độ thực luôn thấp hơn hoạt độ lý thuyết. Điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế, bởi lẽ kết quả tính toán lý thuyết là điều kiện lý tưởng, trong khi thực tế sản xuất còn phụ thuộc rất nhiều thông số thực nghiệm.

Các tham số tra cứu thì gần với kết quả thực nghiệm hơn vì thường người ta cũng đã hiệu chỉnh các thông số thực nghiệm cho tương thích với các điều kiện chung...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. IAEA-TECDOC-1340, *Manual for reactor produced radioisotopes*, January 2003.
2. Pillai MRA, Chakeraborty, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N (2003) *Production logistics of ¹⁷⁷Lu for radionuclide therapy*. *Applied Radiation and Isotopes*, 59:109-118.
3. K. Hashimoto, H. Matsuoka, S. Uchida, *Production of no-carrier-added ¹⁷⁷Lu via the ¹⁷⁶Yb(n, γ)¹⁷⁷Yb, ¹⁷⁷Lu process*, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Vol. 255, No. 3 (2003) 575–579.
4. IAEA. *Quality assurance manual for radiopharmaceuticals – 2002*.
5. *Quality of Radiopharmaceuticals. Specifications*

V. KẾT LUẬN

Việc sản xuất ¹⁷⁷Lu trên lò phản ứng hạt nhân, Đà Lạt được thực hiện bằng bia Lu tự nhiên. Kết quả bước đầu cho thấy sản phẩm thu được có hoạt độ riêng 17.7 mCi/mg Lu, độ sạch hạt nhân phóng xạ và độ sạch hóa phóng xạ trên 99.99%. Nếu tăng thời gian chiếu, sản phẩm dễ dàng đạt hoạt độ riêng cao (>20mCi/mg). Sản phẩm có thể sử dụng trong các nghiên cứu cơ bản ban đầu về khả năng đánh dấu với các phối tử hữu cơ và đặc biệt là nghiên cứu về khả năng điều chế ¹⁷⁷Lu-EDTMP dùng để điều trị giảm đau di căn xương.

- and test Procedures, Australian Radiation Laboratory, Department of Community Services and Health, Second Edition. 1990.*
6. IAEA, *Preparation and Control of Radiopharmaceuticals in hospitals*, K. Kristensen, IAEA Technical Report series No. 194, Vienna, (1979).
7. *Recommendations of the International Commission on Radiology Protection. ICRP Publication No. 60, 1991.*
8. Report on the 1st Research Coordination Meeting on “Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on ¹⁷⁷Lu for Radionuclide Therapy” 4 to 8 December 2006 IAEA Headquarters, Vienna, Austria.

TÓM TẮT

¹⁷⁷Lu hiện nay được coi là một hạt nhân phóng xạ tiềm năng, để sử dụng trong xạ trị nhắm đích trong cơ thể, do đặc điểm phân rã hạt nhân thuận lợi. Bài báo trình bày một số kết quả nghiên cứu khả năng sản xuất ¹⁷⁷Lu trên lò phản ứng nghiên cứu IVV-9 với thông lượng neutron nhiệt $1,8 \times 10^{13} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ của Viện Nghiên cứu hạt nhân để sản xuất đồng vị phóng xạ này. Sản phẩm của chúng tôi thu được có hoạt độ riêng 17.7 mCi/mg Lu, độ sạch hạt nhân phóng xạ và độ sạch hóa phóng xạ trên 99.99%. Sản phẩm trước mắt được sử dụng cho các nghiên cứu cơ bản ban đầu về khả năng đánh dấu với DOTATATE và đặc biệt là nghiên cứu về khả năng điều chế ¹⁷⁷Lu-EDTMP dùng để điều trị giảm đau xương di căn.

Từ khóa: sản xuất đồng vị Lu-177, lò phản ứng hạt nhân IVV-9, ¹⁷⁷Lu-EDTMP, giảm đau xương.
