



## PREPARACIÓN DE Ho-166 y Lu-177 PARA RADIOTERAPIA

Fabiola Monroy-Guzmán y Edgar Jaime Salinas.  
Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Carretera México-Toluca S/N,  
52750, Edo. de México.  
fmg@nuclear.inin.mx

### Resumen:

Uno de los principales factores en el diseño de un radiofármaco, es la disponibilidad del radioisótopo que se pretende utilizar. El presente trabajo presenta la metodología de producción de los radioisótopos: Holmio-166 y Lutecio-166, radioisótopos emisores beta ( $\beta^-$ ) utilizados en terapia en medicina nuclear y oncología, debido al alto poder de penetración de sus partículas  $\beta^-$  que pueden matar a las células cancerosas e inhibir su crecimiento. El Ho-166 y el Lu-166 fueron preparados por vía indirecta al irradiar nitratos de disprosio e iterbio con neutrones térmicos, produciéndose Dy-166 e Yb-177, que al decaer producen el Ho-166 y el Lu-166. Posteriormente estos nitratos fueron disueltos en medio nitrato y purificados el Ho-166 y el Lu-177 mediante cromatografía extractiva en medio nitrato. Se presenta un estudio previo de determinación de constantes de distribución, que permitieron determinar las condiciones finales de separación de los pares Dy/Ho e Yb/Lu.

### 1. INTRODUCCIÓN

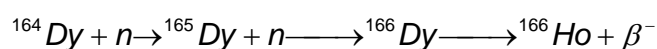
Los radioisótopos unidos a biomoléculas son comúnmente utilizados en medicina nuclear como agentes de diagnóstico o terapéuticos para numerosas enfermedades [And-99]. En particular, la aplicación de radionúclidos emisores beta con fines de terapia en medicina nuclear, ha dado lugar a una nueva área de la medicina nuclear llamada radioterapia metabólica que se puede definir como el tratamiento con radiofármacos dirigidos específicamente hacia el tumor para proporcionar una dosis de radiación selectiva que destruya las células malignas sin dañar los tejidos sanos. Ensayos clínicos de radiofármacos con base a anticuerpo monoclonales y sus fragmentos, péptidos y otros ligandos, marcados con radionúclidos emisores beta, indican que la radioterapia metabólica es el campo más promisorio de la medicina nuclear contemporánea. [Mel-04] La factibilidad de uso de estos agentes depende fundamentalmente de las características de los radioisótopos unidos a estas biomoléculas, es decir, de su vida media, del tipo de decaimiento radiactivo que posee el radioisótopo, del costo y de la disponibilidad del radioisótopo. [And-99, Vol-99]

Los lantánidos radiactivos Holmio-166 y Lutecio-177 poseen características nucleares: vida media de 26.7 y 6.7 horas, emisión de rayos gamma de 80 y 200 KeV y de partículas beta de 1.85 MeV y 0.598 MeV respectivamente, favorables para su uso en radioterapia metabólica. [And-99, Vol-99] Sin embargo, la disponibilidad de estos radioisótopos con altas actividades específicas (Bq/g) es fundamental, ya que, es requerida una baja administración de masa para minimizar los posibles efectos



farmacéuticos de la administración del radiofármaco y/o minimizar la saturación del receptor. Este es un aspecto importante, a menudo obligatorio para el uso clínico potencial del agente radiofarmacéutico marcado con estos radioisótopos. [Rus-06]

La producción de Ho-166 y Lu-177 con altas actividades específicas debe realizarse mediante métodos indirectos, es decir, implica la irradiación de Disproseo-164 e Iterbio-176 mediante neutrones térmicos, que al decaer producirán el Ho-166 y el Lu-177. [God-02, Ket-03]



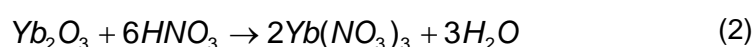
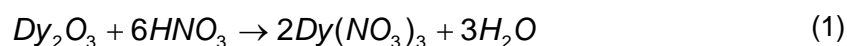
Por otra parte, para producir estos radioisótopos con altas actividades específicas, es necesario también contar con métodos químicos para separar los elementos de niveles macroscópicos del orden de mg (material blanco: Dy e Yb) a microscópicos (átomos radiactivos: Ho-166 y Lu-177) del orden de ng. [Hor-72, Hor-77, Ket-03, Rus-06] Así pues, el presente trabajo presenta la metodología de producción de Ho-166 y Lu-177 mediante la irradiación de nitratos de disprosio e iterbio, utilizando como técnica de separación de los pares Dy/Ho e Yb/Lu la cromatografía extractiva con la resina Eichrome Ln resin.

La metodología propuesta hará posible el suministro de estos radioisótopos en nuestro país, para su uso en medicina nuclear, y es de esperarse aumenten sus aplicaciones terapéuticas, pues su disponibilidad será más accesible para los usuarios finales. [Mor-01]

## 2. MÉTODO

### 2.1. Preparación de Nitratos de Disprosio e Iterbio

Para sintetizar los nitratos de disprosio e iterbio, se disolvieron aproximadamente 2 g de  $\text{Dy}_2\text{O}_3$  e  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  en 3 mL de  $\text{HNO}_3$  concentrado con agitación constante a temperaturas entre 75 y 85 ° C, hasta obtener una solución homogénea. Posteriormente estas soluciones fueron evaporadas hasta la cristalización de los nitratos respectivos en un dispositivo especial. [Gar-06, Jai-07] (Ver reacciones 1 y 2)





## 2.2. Irradiación de Nitratos de Disproseo e Iterbio

Los nitratos de disproseo e iterbio (~10 mg) fueron introducidos en contenedor de polietileno de alta densidad, para ser irradiado con neutrones térmicos en el reactor TRIGA MARK III, a un flujo de neutrones de  $1.68 \times 10^{12}$  n/cm<sup>2</sup>-seg. El Dy(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> fue irradiado por 3 horas en tanto que Yb(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> por 20 minutos. Después de la irradiación ambos nitratos se dejaron decaer por 16 horas y una semana respectivamente. Finalmente se disolvieron en 300 μL de HNO<sub>3</sub> 0.15 M. A estas soluciones se les nombran soluciones madres.

## 2.3. Determinación de Coeficientes de Distribución de Dy, Ho, Tb y Lu

Los coeficientes de distribución del disproseo, holmio, terbio y lutecio fueron determinados por el método dinámico en una columna cromatográfica con 2 g de resina Ln SPS [HEDHP = di(2-ethylhexyl)orthophosphoric acid]. (μm 50-100) Eichrom de Darien que contiene como agente extractante una solución de ácido 2-etilexil al 40% en peso, cargado sobre un polímero inerte al 60% en peso. La resina Ln SPS fue equilibrada previamente con ácido nítrico 0.15 M. Se introdujeron a la columna 100 μL de la solución madre del par Dy/Ho o Yb/Lu y se lavó con 6 mL de HNO<sub>3</sub> 0.15 M para fijar los elementos en la fase estacionaria. Los coeficientes de distribución del Dy, Ho, Yb y Lu fueron determinados en soluciones de ácido nítrico de 0.8 a 4 mol/L para el caso del Dy y el Holmio, y de 3 a 9 mol/L para Iterbio y Lutecio.

Las columnas fueron eluidas con las soluciones de HNO<sub>3</sub>, tomándose alícuotas de aproximadamente 2.5 mL para construir las curvas de elución de cada elemento: Actividad del Radioisótopo contra Volumen de HNO<sub>3</sub>. Las actividades de las alícuotas fueron monitoreadas en un detector de GeHp Marca Canberra, a una distancia de 1 cm entre el detector y la muestra, durante 200 o 500 segundos. La Tabla 1 muestra las energía de los fotopicos característicos de los radioisótopos utilizados en el monitoreo del Dy, Ho, Yb y Lu.

**Tabla. 1** Radioisótopos utilizados en la determinación de Kd's. [Erd-79]

ELEMENTO	ENERGÍA EN KeV	ELEMENTO	ENERGÍA EN KeV
<sup>157</sup> Dy	326.4	<sup>166</sup> Ho	80.6
<sup>169</sup> Yb	197.7	<sup>177</sup> Lu	208.4



Los valores de Kd a las distintas condiciones se obtuvieron utilizando la ecuación 3 [5]

$$Kd = \left[ \frac{V_{\max} - V_m}{V_m} \right] * \left( \frac{V_m}{V_s} \right) \quad (3)$$

Donde:

Kd = g/L

Vmax = Volumen eluido a la máxima actividad.

Vm = Volumen de la fase móvil.

Vs = Volumen de la fase estacionaria.

A partir de los valores de Kd se determinan los factores de separación  $\alpha$  entre Disprosio/Holmio e Iterbio/Lutecio mediante la ecuación 4:

$$\alpha = \frac{Kd_1}{Kd_2} \quad (4)$$

Donde:

Kd<sub>1</sub>: Dy ó Yb

Kd<sub>2</sub>: Ho ó Lu

El valor de alfa nos permite determinar las condiciones óptimas de separación de los pares Dy/Ho e Yb/Lu para purificar al Ho y al Lu con una eficiencia mayor al 90 %.

#### 2.4. Purificación de Ho-166 y Lu-177.

La purificación de Ho-166 y Lu-177 se realizó en una columna cromatográfica igual a la descrita en la sección 2.3. Las concentraciones del HNO<sub>3</sub> utilizadas en la separación de Dy y Ho y del Yb y Lu se obtuvieron con base en los coeficientes de distribución determinados previamente así como con la ayuda de los factores de separación. (Ver sección de resultados)



### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Radioisótopos formados por irradiación de los nitratos de Dy e Yb

Para formar el Ho-166 es necesario irradiar con neutrones térmicos el Dy-164, que mediante una reacción de doble captura neutrónica, es decir la adsorción de dos neutrones, forma el Dy-166, el cual decae por emisión de partículas beta negativas ( $\beta^-$ ) a Ho-166. (Ver Tabla 2). Sin embargo, el disprosio utilizado en este trabajo es natural y posee siete diferentes isótopos (Ver Tabla 2), incluyendo el Dy-164 necesario para formar el Ho-166. Así pues, la irradiación del nitrato de disprosio natural origina los radioisótopos: Dy-157, Dy-159, Dy-165 y Dy-166, y por decaimiento de partículas beta positivas ( $\beta^+$ ) el Dy-157 forma el Tb-157, en tanto que el Dy-166 produce el Ho-166. Dado que las determinaciones de coeficientes de distribución de Dy y Ho así como de Yb y Lu, demandan por lo menos un día de experimentación, los radioisótopos elegidos para realizar nuestros estudios debían poseer vidas media superiores a 5 h e inferiores a 5 días, por lo que, fueron elegidos el Dy-157 con una vida media de 8.2 h y el Ho-166 con 26.76 h. Es importante mencionar que las propiedades químicas de un elemento no dependen de su número de masa, es decir, todos los isótopos del Dy, tanto los radiactivos como los estables poseen las mismas propiedades químicas, por lo tanto, los resultados de Kd presentados en este trabajo están referidos al elemento: Dy, Ho, Yb o Lu, y no a un radioisótopo en particular.

En el caso del Lu-177, éste se produce a partir de la irradiación de Yb-176 que al capturar un neutrón genera al Yb-177 y éste por decaimiento al Lu-177. El iterbio natural posee siete isótopos que al irradiarse con neutrones térmicos producen Yb-169, Yb-175 e Yb-177 con vidas medias de 4.185 d, 32.2 d y 1.9 h respectivamente. Por lo que fueron elegidos el Yb-169 y el Lu-177 para las determinaciones de los coeficientes de distribución, así como para dar seguimiento a la purificación del lutecio e iterbio.

#### 3.2 Coeficientes de distribución de Dy, Ho, Yb y Lu

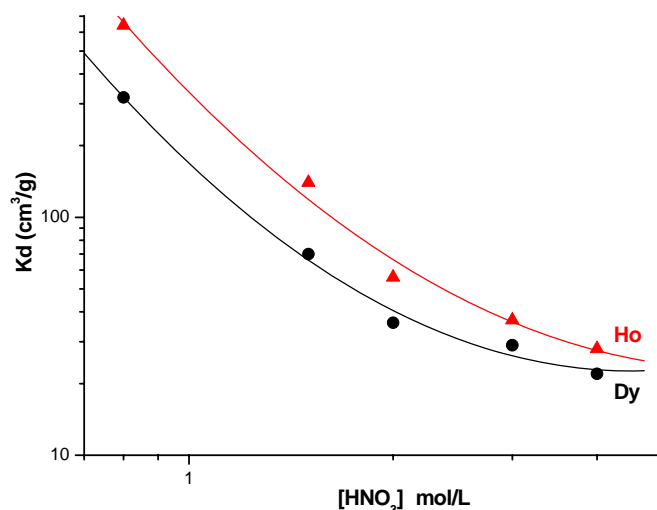
La Figura 1 y 2 presentan los coeficientes de distribución de Dy, Ho, Yb y Lu en la resina Ln SPS Eichrom en función la concentración de ácido nítrico. El disprosio y el holmio muestran el mismo comportamiento, una disminución de los valores de Kd a medida que la concentración de  $\text{HNO}_3$  aumento. La expresión matemática que rige el comportamiento de los Kd para Dy y Ho es de tipo parabólico cuyo foco es vertical abierto hacia arriba (Ver Tabla 3 y Fig. 1).

Los valores de Kd del iterbio y el lutecio también disminuyen con un aumento de la concentración de  $\text{HNO}_3$  hasta un valor mínimo, alrededor de 7 mol/L de  $\text{HNO}_3$ , y posteriormente los coeficientes de distribución tienden a aumentar ligeramente. La expresión matemática que representa este comportamiento tiene la forma de una función polinomial de tercer grado (Ver Tabla 2 y Fig. 2)



**Tabla 2.** Radioisótopos formados por irradiación con neutrones térmicos de Disprosio e Iterbio natural, [Led-78, Sek-91]

ISOTOPO NATURAL	REACCIÓN	VIDA MEDIA ISÓTOPO FORMADO
<sup>156</sup> Dy 0.052 %	<sup>156</sup> Dy (n, γ) <sup>157</sup> Dy → <sup>157</sup> Tb → <sup>157</sup> Gd	8.2 h, 71 a, estable
<sup>158</sup> Dy 0.09 %	<sup>158</sup> Dy (n, γ) <sup>159</sup> Dy → <sup>159</sup> Tb	134 d, estable
<sup>160</sup> Dy 2.298 %	<sup>160</sup> Dy (n, γ) <sup>161</sup> Dy	estable
<sup>161</sup> Dy 18.8 %	<sup>161</sup> Dy (n, γ) <sup>162</sup> Dy	estable
<sup>162</sup> Dy 25.53 %	<sup>162</sup> Dy (n, γ) <sup>163</sup> Dy	estable
<sup>163</sup> Dy 24.97 %	<sup>163</sup> Dy (n, γ) <sup>164</sup> Dy	estable
<sup>164</sup> Dy 28.18 %	<sup>164</sup> Dy (n, γ) <sup>165</sup> Dy → <sup>165</sup> Ho	1.25 min, estable
<sup>165</sup> Dy	<sup>165</sup> Dy (n, γ) <sup>166</sup> Dy <sup>165</sup> Dy → <sup>166</sup> Ho* → <sup>166</sup> Er	1.25 min, 81.6 h, 26.76 h, es
<sup>168</sup> Yb 0.14 %	<sup>168</sup> Yb (n, γ) <sup>169</sup> Yb → <sup>169</sup> Tm	32.02 d, estable
<sup>170</sup> Yb 3.03 %	<sup>170</sup> Yb (n, γ) <sup>171</sup> Yb	estable
<sup>171</sup> Yb 14.3 %	<sup>171</sup> Yb (n, γ) <sup>172</sup> Yb	estable
<sup>172</sup> Yb 21.8 %	<sup>172</sup> Yb (n, γ) <sup>173</sup> Yb	estable
<sup>173</sup> Yb 16.13 %	<sup>173</sup> Yb (n, γ) <sup>174</sup> Yb	estable
<sup>174</sup> Yb 31.84 %	<sup>174</sup> Yb (n, γ) <sup>175</sup> Yb → <sup>175</sup> Lu	4.185 d, estable
<sup>176</sup> Yb 12.73 %	<sup>176</sup> Yb (n, γ) <sup>177</sup> Yb → <sup>177</sup> Lu* → <sup>177</sup> Hf	1.9 h, 6.734 d, estable



**Figura 1.** Coeficientes de distribución de Dy y Ho en la resina Ln SPS en función de la concentración de ácido nítrico.

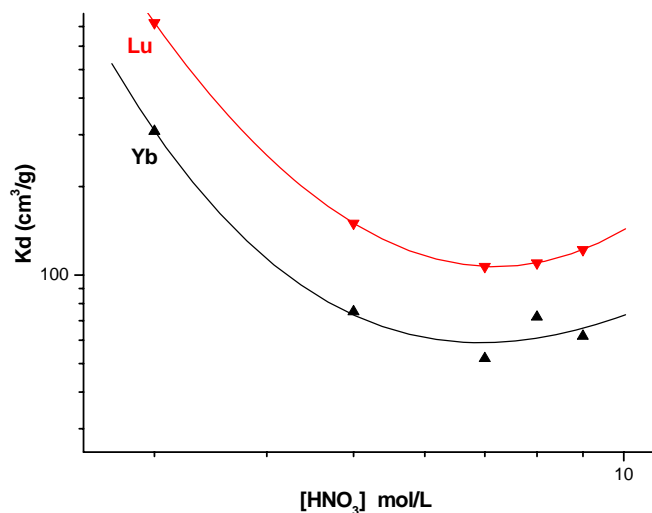
Los elementos con mayor número atómico presentan los valores de  $K_d$  más altos a una concentración de  $\text{HNO}_3$  fija. Por ejemplo, el Disproσιο ( $Z = 66$ ), a una concentración de 3 mol/L de  $\text{HNO}_3$  tiene un valor de  $K_d$  de  $26 \text{ cm}^3/\text{g}$  en tanto que el Holmio ( $Z = 67$ ), el Iterbio ( $Z=70$ ) y el Lutecio ( $Z=71$ ), a esa misma concentración, presentan valores de  $K_d$  de 37, 310 y  $707 \text{ cm}^3/\text{g}$  respectivamente. Este comportamiento indica que la separación cromatográfica de estos elementos con  $\text{HNO}_3$  en la resina Ln SPS, puede llevarse a cabo. El orden de recuperación de estos elementos durante la cromatografía depende de su número atómico, como lo evidencia los resultados de las Figuras 1 y 2. Así pues, los elementos con número atómico menor serán eluidos primeramente, es decir, el Disproσιο será el primer elemento eluido, posteriormente, el Holmio, el Iterbio y finalmente el Lutecio.

**Tabla 2.** Representación matemática del comportamiento de los valores de  $K_d$  de Dy, Ho, Yb y Lu en función de la  $[\text{HNO}_3]$

ELEMENTO	REPRESENTACIÓN MATEMÁTICA
<b>Dy</b>	$\log K_d = 2.52 - 2.86 \log [\text{HNO}_3] + 1.76 \log [\text{HNO}_3]^2$
<b>Ho</b>	$\log K_d = 2.22 - 2.67 \log [\text{HNO}_3] + 2.05 \log [\text{HNO}_3]^2$
<b>Yb</b>	$\log K_d = 6.77 - 14.31 \log [\text{HNO}_3] + 12.81 \log [\text{HNO}_3]^2 + 3.41 \log [\text{HNO}_3]^3$

**Lu**

$$\log K_d = 5.98 - 8.69 \log [\text{HNO}_3] + 4.11 \log [\text{HNO}_3]^2 + 0.745 \log [\text{HNO}_3]^3$$



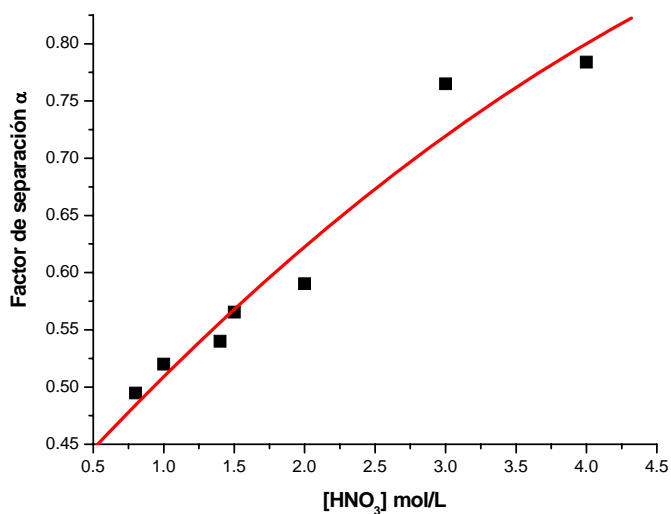
**Figura 2.** Coeficientes de distribución de Yb y Lu en la resina Ln SPS en función de la concentración de ácido nítrico.

### 3.3 Factores de separación $\alpha$ para los pares Dy/ Ho e Yb/Lu

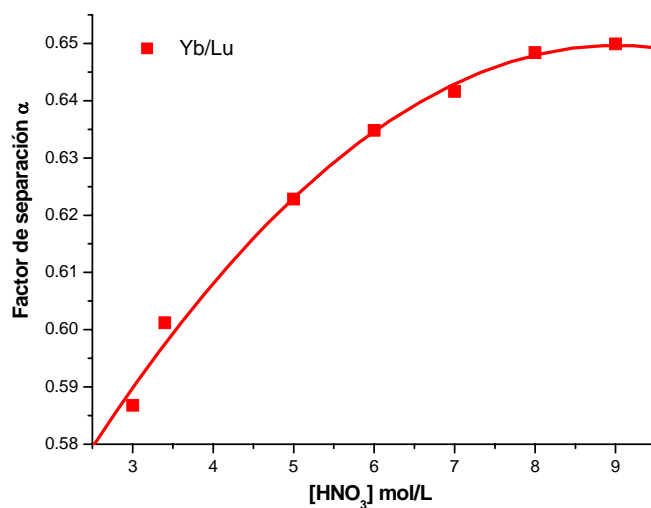
El factor de separación permite determinar las condiciones de separación de un par de elementos. Alfa es calculado a partir de la relación entre los coeficientes de distribución de cada elemento (Ver sección 2.3), por lo que, un valor de  $\alpha$  cercano a la unidad, denota un comportamiento similar entre los elementos y por tanto la imposibilidad de su separación. Se requiere por ello, de valores de alfa lo más alejados de la unidad. Por otra parte, otro factor importante a considerar son los valores de  $K_d$ , si éstos son superiores a 200  $\text{cm}^3/\text{g}$ , la separación mediante columnas cromatográficas se vuelve poco práctica, dado que, el consumo de eluyente, en este caso de  $\text{HNO}_3$ , puede ser de varios cientos de mL, además de requerirse mayor tiempo de separación.

Las Figuras 3 y 4 presentan los factores de separación de los pares Dy/Ho e Yb/Lu respectivamente, en función de la concentración de  $\text{HNO}_3$ . En ambos casos los valores de alfa aumentan con la concentración de  $\text{HNO}_3$ , acercándose progresivamente hacia valores de uno. De acuerdo con estos datos, es recomendable utilizar las concentraciones más bajas de ácido nítrico para realizar las separaciones entre Dy/Ho e Yb/Lu, sin embargo, como se muestra en la sección 3.2, hacia concentraciones bajas de  $\text{HNO}_3$ , se tienen valores de  $K_d$  superiores a 200

$\text{cm}^3/\text{g}$ . Consecuentemente, es necesario establecer un compromiso entre estos dos factores:  $\alpha$ 's y  $K_d$ 's. Se eligieron valores de alfa alrededor de 0.55 y 0.6 para Dy/Ho e Yb/Lu respectivamente. Las concentraciones de  $\text{HNO}_3$  correspondientes a estos valores de alfa oscilan entre 1.3 y 1.6 mol/L para Dy/Ho y de 3.3 a 3.6 mol/L para Yb/Lu.



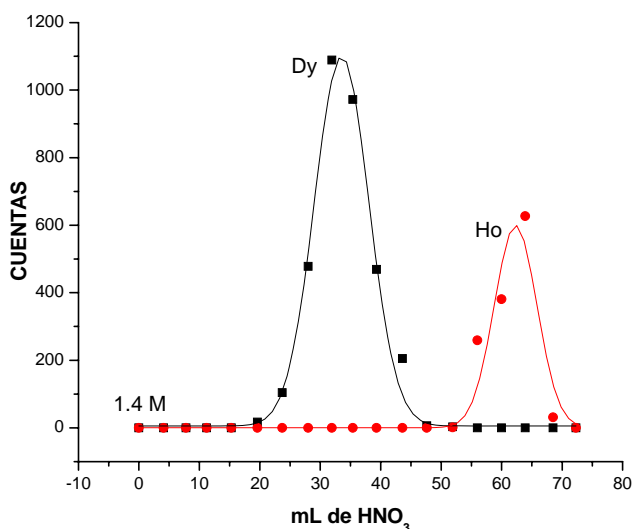
**Figura 3.** Factores de separación  $\alpha$  Dy/Ho en función de la  $[\text{HNO}_3]$ .



**Figura 4.** Factores de separación  $\alpha$  Yb/Lu en función de la  $[\text{HNO}_3]$ .

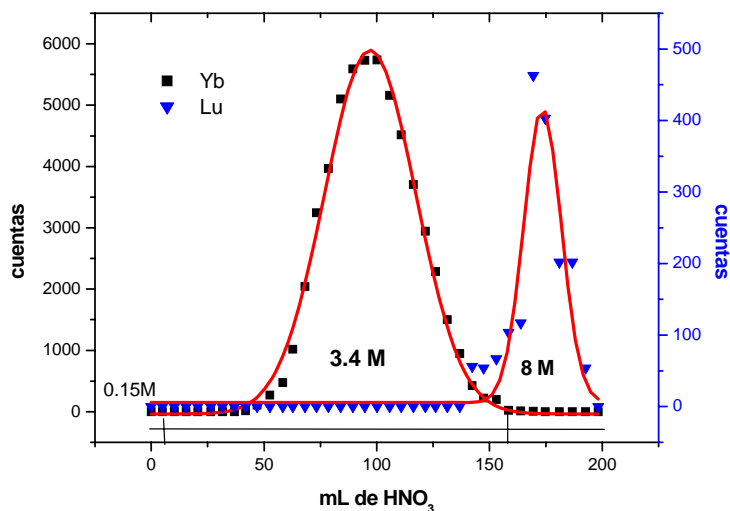
### 3.4 Separación de Dy/ Ho e Yb/Lu

La separación de disprosio y holmio se realizó mediante  $\text{HNO}_3$  1.4 M, obteniéndose un eficiencia de separación del 99.8 %, con una pureza del Ho-166 del 99.9 %. (Ver Figura 5) Se requieren 50 mL de  $\text{HNO}_3$  para obtener el Dy y alrededor de 25 mL para la obtención de Ho-166.



**Figura 5.** Perfil de elución de la separación de Dy y Ho en la resina LnSPS.

En el caso del iterbio y el lutecio, la separación se realizó utilizando dos concentraciones diferentes. En la primera etapa se usó  $\text{HNO}_3$  3.4 mol/L para aislar al iterbio; en este caso se consumieron aproximadamente 150 mL de ácido nítrico. En la segunda etapa se planeó recuperar el Lu-177 mediante  $\text{HNO}_3$  8 mol/L, dado que, si se utiliza un concentración de 3.4 mol/L de ácido nítrico para obtener el lutecio, se consumen aproximadamente otros 150 mL de ácido. Así pues, para disminuir el volumen de eluyente durante la cromatografía, se decidió aumentar la concentración de  $\text{HNO}_3$  hasta 8 mol/L, consumiéndose alrededor de 50 mL de  $\text{HNO}_3$ . En este caso la eficiencia de separación de ambos elementos es de 78 %, pues los perfiles de elución de ambos elementos son muy anchos, lo que ocasiona que haya un traslape de éstos. No obstante se puede obtener al Lu-177 con una pureza del 99.9 % eliminando los primero 6 mL del eluato de Lu-177.



**Figura 6.** Perfil de elución de la separación de Yb y Lu en la resina LnSPS.

#### 4. CONCLUSIONES

Los valores de Kd del Dy, Ho, Yb y Lu en la resina Ln SPS en ácido nítrico, son función del número atómico del elemento y de la concentración de ácido nítrico. Los coeficientes de distribución (Kd) del disprosio, holmio, iterbio y lutecio en la resina Ln SPS disminuyen con un aumento de la concentración de HNO<sub>3</sub>. A una concentración fija de HNO<sub>3</sub>, los Kd's de los lantánidos decrecen al aumentar su número atómico. El orden de elución de estos elementos durante una separación cromatográfica es: Dy, Ho, Yb y Lu.

Los factores de separación ( $\alpha$ ) de los pares Dy/Ho e Yb/Lu decrecen al disminuir la concentración HNO<sub>3</sub>. Para la separación de estos pares se eligieron valores de  $\alpha$  lo más alejados a la unidad y que presentaran valores de Kd's menores de 200 cm<sup>3</sup>/g.

Es posible realizar la separación del Dy/Ho e Yb/Lu utilizando una columna cromatográfica con resina Ln SPS Eichrom y como agente eluyente ácido nítrico. El Disprosio y el Holmio pueden ser separados al utilizar HNO<sub>3</sub> 1.4 mol/L y el Iterbio y el Lutecio aplicando primeramente HNO<sub>3</sub> 3.4 mol/L para obtener el Yb y 8 mol/L para aislar al Lu. Las eficiencias de separación de ambos pares, bajo estas condiciones son del 99.9 y del 78 % respectivamente. El Ho-166 y el Lu-177 puede ser aislados con purzas del 99.9%.



## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al CONACyT por el financiamiento de este proyecto (SALUD-CONACYT-001) y por la beca otorgada a Edgar Jaime, así como a todo el equipo del reactor Triga Mark III del ININ: Maximiano Hernández, Wesceslao Nava, Braulio Ortega, Edgar Herrera y Margarito Alva, por su valiosa ayuda durante las irradiaciones.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

[And-99] Anderson, C. J., Welch, M. J. Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2219-2234.

[Erd-79] Erdtmann, G., Soyka W. Topical Presentations in Nuclear Chemistry: The Gamma Rays of the Radionuclides, Vol. 7, Verlag Chemie, Weinheim, 1979.

[Gar-06] García Montes de Oca, F. G. Separación de Lantánido Mediante Hidroxiapatita. Tesis Licenciatura. UAEM, 2006.

[God-02] Godoy, N.O., Pinto, L.N., Avila, M.J. The Ho-166 and Lu-177 Production for Nuclear Medicine Applications at the RECH-1. *Alasbimn J.* 2002, 5(17), 1-2.

[Hor-72] Horwitz, E. P., Bloomquist, C.A.A. The Preparation, Performance and Factors Affecting Band Spreading of High Efficiency Extraction Chromatographic Columns for Actinide Separations. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1972, 34, 3851-3871.

[Hor-77] Horwitz, E. P., Bloomquist, C.A.A., Delphin, W.H. Radiochemical Separations by Liquid-Liquid Chromatography Using PSM Support. *J. Chrom.Sci.*, 1977, 15, 41-46.

[Jai-07] Jaime Salinas, E. Producción y Purificación de los Radioisótopos: Tb-161, Pm-149, Ho-166 y Lu-177. Tesis Licenciatura, Instituto Tecnológico de Zacatepec, Morelos, 2007.

[Ket-03] Ketring, R., Ehrhardt, G.J., Embree, M.F., Bailey K.D., Tyler, T.T., Gawenis, J.A., Jurisson, S.S., Engelbrecht, H.P., Smith, C.J. and Cuttler, C.S. Production and Supplí of High Specific Activity Radioisotopes for Radiotherapy Applications. *Alasbimn J.* 2003, 5(19), 1-6.

[Led-78] Lederer, M. Table of Isotopes, Wiley & Sons., USA, 1978.

[Mel-04] Meléndez, L. Radiactividad Una Herramienta Útil para Detectar y Tratar Cánceres en Medicina Nuclear. *Ciencia* 55(2), 17-25, 2004.

[Mor-01] Morín Zorrilla, J., Medicina Nuclear y Desarrollo. *Nucleus*, 2001, 30, 28-35.



[Rus-06] Russ, K, Jr. Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine and Oncology- The Central Role of Chemistry. Memorias Sección Química Nuclear del XLI Congreso Mexicano de Química, México, 2006, pg. 1-6

[Sek-91] Seki, Y., Kawasaki, H., Yamamuro, N., Iijima, S. Revised Graphs of activation data for fusion reactor applications. JAERI-M, 91-109, Japan, 1991.

[Vol-99] Volkert, W.A., Hoffman, T. J., Therapeutic Radiopharmaceuticals, Chem. Rev. 1999, 99, 2269-2292.