

## Tecnología de los Materiales Radioactivos

*MSc. Jorge Condori Ccari  
Instituto Peruano de Energía Nuclear*

### 1.- RESUMEN.

Los materiales radiactivos son ampliamente utilizados en la industria, medicina, agricultura, medio ambiente, minería, metalurgia, etc.

Los materiales radiactivos, son producidos en reactores nucleares y en ciclotrones principalmente.

La característica de los productos radiactivos dependen de las aplicaciones que le ha de dar el usuario final; de tal forma que pueden presentarse como fuentes radiactivas selladas o fuentes radiactivas abiertas.

El empleo de los materiales radiactivos implica el estricto cumplimiento de las normas de seguridad radiológica.

### 2.- INTRODUCCION.

La obtención de los materiales radiactivos, se lleva a cabo por distintos métodos. Los radioisótopos de período más corto son obtenidos de generador o bien de ciclotrón, por lo general.

Frecuentemente, ofrecen una mayor pureza los obtenidos en ciclotrón que los de reactor; los segundos, casi siempre contienen cantidades más o menos importantes de radioisótopos diferentes del deseado en cada caso.

Un gran número de isótopos radioactivos son utilizados para diferentes tipos de aplicación dependiendo del campo de utilización en diferentes formas físicas (líquido, gases, sólidos; en formas selladas o abiertas) y en formas químicas (compuestos marcados).

Muchos de los radioisótopos producidos han encontrado aplicación en la medicina (casi el 80%), agricultura e industria y como trazadores en otras disciplinas.

Si bien algunos radionúclidos utilizados en medicina nuclear son susceptibles de ser administrados formando parte de moléculas muy sencillas (citrato, cloruro), la mayoría de ellos van a requerir de una unión o moléculas complejas que proporcionen algunas cinéticas y biodistribuciones igualmente complicadas y necesarias para la realización de determinados estudios. En consecuencia las sustancias o compuestos radiactivos susceptibles de ser administrados al organismo vivo, con fines de diagnóstico o terapéutico, se denominan radiofármacos.

### 3.- PRODUCCION DE RADIOISOTOPOS EN REACTORES NUCLEARES DE FISION.

Durante la reacción de fisión, el núcleo de un elemento químico de masa atómica elevada, como el  $^{235}\text{U}$ , se rompe y da lugar a la aparición de otros núcleos menos pesados, al tiempo que libera neutrones y, secundariamente, calor.

Este calor es la energía que se utiliza en las centrales nucleoelectricas, para la generación de electricidad. Parte de los neutrones generados durante la reacción de fisión pueden ser captados dentro del núcleo de otro elemento utilizado como "blanco", originando nuevos radionúclidos y emitiendo radiación gamma (captura neutrónica o activación neutrónica). Igualmente pueden aparecer elementos nuevos que sean producto directamente de la desintegración del elemento combustible.

La producción de radioisótopos en un reactor nuclear depende principalmente del flujo de neutrones y de la frecuencia y duración de operación del reactor.

Los productos radiactivos se pueden clasificar en:

- a) Productos radioactivos no procesados químicamente, producidos y abastecidos en un blindaje apropiado contra la radiación, pero en la misma forma en que se irradiaron.
- b) Productos separados radioquímicamente, donde después de la activación, el material del blanco se procesa en la forma química especificada por el usuario. Todo los productos en este grupo se usan principalmente en medicina, en investigación biológica y en diagnóstico.
- c) Fuentes de radiación. En la preparación de estos productos se les da mucha importancia a la radiación emitida. Ejemplo de estos productos son las fuentes selladas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  para uso terapéutico y otras aplicaciones industriales.

#### 3.1 MATERIAL DEL BLANCO

La elección del blanco apropiado, sigue las siguientes etapas:

- a) Selección del material blanco
- b) Preparación del material del blanco para la irradiación.

Después de determinar las características de la irradiación y el procedimiento de producción, se determina el material más apropiado para el blanco. Para la planeación adecuada de la producción de radioisótopos es muy importante contar con todos los datos acerca de los materiales del blanco, de las condiciones de irradiación, de la aplicación del producto, y de las secciones eficaces de las reacciones nucleares involucradas.

Una de las consideraciones más importantes al escoger un material blanco para irradiación en un reactor nuclear es la seguridad, con el fin de evitar los posibles daños al reactor, debido al sobrecalentamiento del blanco, a la ruptura y a la producción de gases en el mismo. El material del blanco se debe seleccionar con gran cuidado para garantizar su estabilidad. Es esencial el uso de materiales ultrapuros porque las impurezas radioactivas de vida media larga se coproducirán en las muestras durante las irradiaciones largas.

Para la selección de material apropiado para el blanco en la producción de radioisótopos se deben considerar los siguientes factores:

- a) Para la producción de rutina se debe disponer rápida y fácilmente del material comercial para el blanco. Generalmente, los mejores materiales para blanco son los estados metálicos y elementales; también son favorables los óxidos, los carbonatos y otros compuestos químicos apropiados que son estables desde el punto de vista térmico y mecánico.
- b) Antes de la irradiación se deben considerar: la conductividad térmica, la estabilidad química y la descomposición por radiación de los materiales. Si la información en la literatura es limitada, entonces es deseable determinar la estabilidad física y química de material apropiado para el blanco mediante experimentos previos. También, se debe estimar la temperatura que puede alcanzar el blanco en la irradiación
- c) Se deben vigilar todas las reacciones posibles en el material del blanco. Esto no solamente significa la radioactividad aportada por las impurezas químicas del elemento en el blanco.

Para la producción de radioisótopos de vida media corta se deben hacer algunas consideraciones especiales:

- a) El material del blanco se debe procesar químicamente muy rápido, por lo que a veces es preferible emplear compuestos solubles en lugar de blancos con materiales metálicos.
- b) Las posibles impurezas tienen que ser removidas antes de la irradiación para minimizar la purificación después de la irradiación. Las técnicas de trazadores y de análisis por activación son los métodos más convenientes para controlar la pureza y el procedimiento de separación.
- c) Seleccionar un material blanco de composición química conocida y reproducible, además de una configuración que minimice el control de cada irradiación.

La producción de radioisótopos se inicia con la preparación del blanco. Si comercialmente no es posible disponer de material suficientemente puro, entonces es necesario efectuar un trabajo de purificación antes de la irradiación. Se pueden usar los siguientes métodos: recristalización, sublimación, destilación, electrólisis y métodos cromatográficos. Para condiciones de irradiación simple e irradiación de muestras químicas estables como metales, el blanco se puede envolver en papel aluminio de alta pureza antes de colocarse en el portamuestras para irradiación.

Algunos productos de reactor son:  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ , etc.

### 3.2. CALCULOS DE ACTIVIDAD.

Los radioisótopos se producen por el mecanismo llamado de activación de los materiales irradiados con los neutrones del reactor nuclear.

La rapidez de producción del isótopo radiactivo es proporcional al flujo de neutrones y a la sección eficaz de activación.

Para una muestra sujeta a un flujo uniforme, la rapidez de producción del número de átomos radiactivos, **P**, en el isótopo estable del elemento deseado se puede expresar como:

$$P = N_0 \phi \sigma$$

Donde :

$\phi$  : flujo de neutrones ( $n \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ).

$N_0$  : número de átomos del elemento blanco.

$\sigma$  : sección eficaz de activación en  $\text{cm}^2$  ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ).

Si el isótopo producido fuera estable, entonces la cantidad de este isótopo en cualquier tiempo se calcularía simplemente del producto de la rapidez de producción, por el tiempo de irradiación. No obstante, en el caso general de la producción de isótopos radiactivos, la formación y el decaimiento del isótopo radiactivo se efectúan casi simultáneamente.

Por lo que se puede escribir, la rapidez neta de crecimiento del isótopo radiactivo,  $dN/dt$ , como la rapidez de producción menos la rapidez de decaimiento (P-A).

$$dN/dt = N_0 \phi \sigma - \lambda N$$

donde:

$\lambda N = A$  = rapidez de decaimiento o actividad en desintegraciones por segundo (dps).

$N$  = Número de átomos del isótopo que sobreviven en un algún instante de tiempo,  $t$ .

$\lambda$  = Constante de decaimiento radiactivo del radioisótopo producido.

La integración de esta ecuación diferencial conduce a la rapidez de crecimiento del número de átomos radiactivos,  $N$ , en el isótopo estable del elemento que se determina durante el tiempo de irradiación,  $t$ , resultando la ecuación:

$$N = N_0 \phi \sigma \lambda^{-1} (1 - e^{-\lambda t})$$

El número de núcleos en el blanco que pueden formar un núcleo radiactivo por una reacción ( $n, \gamma$ ) se calcula en la forma siguiente:

$$N_0 = m N_A f M^{-1}$$

Donde:

$m$  = masa del elemento blanco en la muestra (gramos)

$N_A$  = Número de Avogadro (  $6.023 \times 10^{23}$  )

$f$  = abundancia isotópica fraccional del isótopo blanco en el elemento irradiado.

$M$  =Peso atómico del elemento blanco.

De donde, la rapidez de decaimiento,  $\lambda N$ , o cantidad de actividad,  $A(t)$ , expresada en desintegraciones atómicas por segundo, (dps), que es característica del radioisótopo producido en el tiempo (t) después del inicio de la irradiación de la muestra está dada por la siguiente ecuación:

$$A(t) = \phi m N_A \sigma f M^{-1} (1 - e^{-\lambda t})$$

Donde:

$\phi$  = flujo de neutrones (  $n \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  ).

$m$  = masa del elemento blanco en la muestra (gramos)

$N_A$  = número de Avogadro

$f$  = abundancia isotópica fraccional del isótopo blanco

$\sigma$  = sección eficaz de activación en  $\text{cm}^2$  (  $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$  ).

$\lambda$  = Constante de decaimiento radiactivo del radioisótopo producido (  $\text{s}^{-1}$  ).

$M$  =Peso atómico del elemento blanco.

#### 4. PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS EN CICLOTRÓN

En reactores nucleares, sólo los neutrones pueden emplearse como proyectiles nucleares, y como resultado, el espectro de producción de radioisótopos es limitado y como alternativa es inevitable el empleo de ciclotrones.

El ciclotrón es una de las herramientas que tiene mucha importancia en la producción de radioisótopos en gran escala y su aplicación en la medicina nuclear. En estos equipos se producen radioisótopos emisores de positrones que se emplean en la tomografía por emisión de positrones (PET).

Las ventajas del PET sobre las técnicas convencionales de diagnóstico por imágenes son, entre otras la mayor sensibilidad y resolución de las imágenes y la posibilidad de realizar estudios dinámicos, permitiendo un mejor diagnóstico con el empleo de radioisótopos de compatibilidad biológica.

Los compuestos que se utilizan como radiotrazadores son:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . Estos elementos (emisores de positrones) emiten radiaciones que pueden ser detectadas por el tomógrafo. Estos radioisótopos tienen períodos de semidesintegración muy cortos, por lo que se deben producir en las proximidades del tomógrafo. Por lo tanto, la utilización eficiente de un tomógrafo por emisión de positrones, necesita de la instalación de un ciclotrón generador de radioisótopos y de un laboratorio de radioquímica.

#### 4.1 CICLOTRÓN.

El ciclotrón es un dispositivo complejo que se utiliza para conseguir la aceleración de algunas partículas subatómicas ( protones, deuterones, helio 3, etc.) a velocidades de magnitud de un 10 a un 30 % de la de la luz. Una vez que se logran la aceleración y la velocidad necesarias, la partícula es extraída del dispositivo del acelerador y se le hace incidir sobre un determinado "blanco", dando lugar en la misma a una reacción nuclear con la aparición de un elemento radiactivo nuevo.

Las partículas más comúnmente objeto de aceleración son protones obtenidos de un plasma de hidrógeno que se encuentra en el centro del ciclotrón. Exponiendo su superficie a un campo magnético potente, se produce la disgregación de las partículas de dicho plasma. El ulterior proceso de aceleración ocurre a la entrada y salida de dos electroimanes en forma de "D" de  $90^\circ$ ; las órbitas resultantes son espirales, aumentando el avance y la velocidad en el radio del espiral. Tras unos centenares de vueltas, alcanzan radio máximo y son extraídas por el "deflector electrostático". Este es una pequeña ventana de unos 0.5 cm de diámetro por detrás de la cual se encuentra un potente electrodo negativo que logra curvar la trayectoria de la partícula hacia fuera, donde se encuentra el "blanco" a bombardear. Todo el sistema se encuentra confinado en una cámara de alto vacío.

En el caso de un ciclotrón de ion negativo, acelerará iones  $\text{H}^-$ . Estos iones se producen en la fuente de iones del acelerador, cuando el gas de hidrógeno que llena el interior de la fuente, interactúa con electrones energéticos que se han desprendido de la superficie del cátodo, según la siguiente reacción:



Es decir que el electrón tiene suficiente energía como para romper asimétricamente la molécula de hidrógeno dividiéndola en un protón ( $\text{H}^+$ ) y un ión ( $\text{H}^-$ ). Los protones así obtenidos son absorbidos por el cátodo y al impactar sobre él, liberan nuevos electrones que mantienen la reacción.

Los iones  $\text{H}^-$  se extraen a través de una ranura existente en el ánodo, mediante un sistema de radiofrecuencia. El sistema de extracción del haz, conocido como de "stripping foil", se basa en la interacción de los iones  $\text{H}^-$  con hojuelas delgadas de grafito que retienen los electrones del hidrógeno "desnudando" los protones. El cambio de signo de las cargas produce una inversión en el sentido de giro que es aprovechada para extraer los iones de su órbita. El haz así obtenido es transportado por medio de tuberías con vacío, mediante electroimanes de desvío y enfoque hacia lugares de irradiación donde se le hará impactar sobre blancos adecuados para producir las reacciones nucleares que den lugar a los radioisótopos que se desean producir.

#### 4.2. RADIOISÓTOPOS PRODUCIDOS EN CICLOTRÓN.

Por este método se obtienen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ , emisores de positrones y de período de semidesintegración ultracorto.

Además de los citados, se producen una extensa variedad de radioisótopos como:  $^{201}\text{Ta}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{57}\text{Co}$ , etc.

#### 4.3 REACCIONES NUCLEARES.

Mediante la reacción  $(d, p)$ , la recuperación es relativamente alta, empleando deuterones de baja energía. Podría notarse que los radioisótopos producidos por  $(d, p)$ , es idéntica que los radioisótopos producidos por  $(n, \gamma)$ . Bombardeando con partículas cargadas ( $^1\text{H}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^3\text{He}$ ,  $^2\text{D}$ ), se convierte el núcleo blanco en otro elemento (cambio del número de protones en el núcleo es igual al cambio del número atómico).  $(p, n)$ ,  $(d, n)$ ,  $(d, 2n)$ ,  $(d, \alpha)$ ,  $(\alpha, n)$ , etc.

#### 4.4 PREPARACIÓN DE BLANCOS.

Son raro los materiales que pueden usarse directamente como blancos, porque existe una restricción que se origina principalmente por las propiedades físico-mecánicas o el alto precio del material. Una relativa capa de material blanco es suficiente para proveer un "espesor blanco", para el rango del bombardeo de las partículas cargadas en materiales de estado sólido, el espesor de material es del orden de algunos cientos de micrones.

El soporte fundamental, es de cobre y el material irradiado se lleva a cabo en forma de florete o de capa.

Los métodos para preparar blanco son:

- a) Colocando la placa del material blanco en el soporte de cobre, con tornillos, clips, etc. Esto tiene una ventaja, de tener monitores simples, pero la gran desventaja radica en la baja transferencia de calor de la placa a lámina metálica al soporte de cobre.
- b) Electrodepositando el material blanco sobre el soporte, siendo éste, uno de los mejores métodos de preparación de blancos.
- c) Soldando la lámina metálica del material blanco al soporte de cobre, empleando una soldadura muy dura (plata como soldadura base). Este método da mejores propiedades térmicas para el blanco, pero puede causar algunas complicaciones durante la separación química, de tal manera que pueden requerir nuevos elementos en el sistema que deberán separarse después.
- d) Fundiendo el material blanco en el soporte (el cual se provee con canales especiales), en una atmósfera inerte. Este método puede ser usado particularmente cuando se irradian sales. En algunos casos es necesario cubrir la superficie del material con una capa en la lámina (Ni, Ta, Cu, etc.).

- e) Materiales en forma de polvo se pueden introducir en cápsulas cubiertos con placas. En éste y en los anteriores métodos, el bombardeo de partículas, pasan a través de la placa, perdiendo algo de su energía, dando como resultado bajas recuperaciones.
- f) La evaporación del material blanco en vacío sobre la base de cobre, este método parece ser el indicado, aunque a veces no es fácil alcanzar un espesor adecuado del blanco.

#### 4.5 TECNICAS DE IRRADIACIÓN.

En general, se consideran dos técnicas de irradiación:

- a) Técnica del blanco interno, que consiste en irradiar el blanco dentro de la recámara del ciclotrón.
- b) Técnica del blanco externo del haz, que puede ser separado por el sistema de vacío del ciclotrón por medio de una ventana cubierta por una lámina fina de metal ( Mo, Ti, Ta ), por este camino, la energía original de las partículas bombardeantes es ligeramente reducida, pero esta ventaja es compensada por un factor, ya que el blanco está a presión atmosférica. En muchos casos, sin embargo, las muestras son irradiadas en un alto vacío (cerca de  $10^{-5}$  torr. ). Al mismo tiempo, una alta energía térmica entra a la pequeña área ( cerca de  $1 \text{ kW/cm}^2$  y más ). Por esta razón, se prefieren como blancos, los metales y sales con alto punto de ebullición. La irradiación de otros compuestos, especialmente líquidos y gases, son la excepción, si lo tomamos como regla.

Para la irradiación de materiales en ciclotrón, se desarrollan facilidades especiales. Consiste de un montaje de cobre refrigerado por agua. La simplicidad del montaje está formado de un tubo de cobre en forma de "U" de 5 mm de diámetro y 0.5 mm de espesor. Cada blanco montado, es irradiado en la recámara del acelerador, donde la corriente del haz es de menos cien  $\mu\text{A}$  que pueden alcanzarse fácilmente.

Los blancos irradiados, usualmente se desmontan con las manos, o por medio de sistemas de manipuleo. En algunos casos es necesario esperar un período de tiempo después de la parada del ciclotrón. No solo el radioisótopo esperado es producido en el blanco, porque comúnmente se producen otros radioisótopos con vida media muy corta.

Normalmente los blancos son cargados en discos de cobre o plata cubiertos con el material a irradiar.

#### 4.6 ACTIVIDAD PRODUCIDA.

La producción de radioisótopos, por bombardeo con partículas cargadas difiere en muchos aspectos de los métodos que usan neutrones. Primeramente se considera la dependencia de la sección eficaz de la energía de bombardeo. Las partículas bombardeadas penetran al blanco y son frenadas, entonces la sección eficaz adquiere diferentes valores para diferentes perfiles del blanco. Para la variación de la sección eficaz con respecto a la energía, son las llamadas "funciones de excitación ". Existen métodos teóricos aproximados, los cuales dan valores más o menos reales.

Experimentalmente, también se pueden determinar las funciones de excitación para la producción de ciertos radioisótopos.

Dada la función de excitación, la cantidad total de actividad  $A$  ( en  $\mu\text{Ci}$  ) del radioisótopo deseado, producido durante la irradiación en un "espesor del blanco" puede estimarse mediante la siguiente ecuación:

$$A = 1.68 \left( 10^6 \right) \frac{nf}{z} \left( 1 - e^{-\lambda t} \right) \int_0^{Em} \sigma(E) \delta(E) dE$$

Donde:

$n$  = número de átomos por  $\text{cm}^3$  del material deseado para la activación; está dado por la expresión  $(\rho f / m) 6.02 \times 10^{23}$ , siendo  $\rho$  = densidad del material blanco en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ,  $m$  = peso atómico de los átomos blancos,  $f$  = fracción del peso relativo de los átomos blancos con respecto a los otros elementos químicos y especies isotópicas.

$\lambda$  = constante de decaimiento expresado en  $\text{h}^{-1}$ .

$t$  = tiempo de irradiación en horas.

$z$  = número de cargas positivas de las partículas de bombardeo.

$Em$  = Es la energía de las partículas de bombardeo en la superficie del blanco.

$\delta(E)$  = sección eficaz de los núcleos blancos en barns, dependiente de la energía de las partículas bombardeantes.

$s(E)$  = distancia en cm que pasa la partícula de bombardeo en el blanco, con un gradiente de energía  $E$ ,  $E + dE$ .

$J$  = corriente iónica de las partículas de bombardeo dada en  $\mu\text{A}$ .

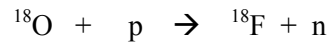
#### 4.7 PROCESAMIENTO RADIOQUÍMICO.

Los radioisótopos producidos por ciclotrones usualmente son de diferente elemento químico que el elemento blanco; en consecuencia, requieren ser procesados radioquímicamente, las separaciones resultan ser difíciles, debido a que la cantidad del elemento producido es extremadamente pequeña ( usualmente menores a un miligramo) de una cantidad relativamente grande del elemento blanco ( usualmente algunos gramos).

En el blanco irradiado, el radioisótopo es producido en una capa delgada superficial definida por el rango de bombardeo de partículas. Sólo esta capa es necesaria para el proceso radioquímico. Por esta razón, la capa es comúnmente separada por varios medios ( en pedazos, disolución diferencial, lixiviación) del volumen del blanco.

##### 4.7.1 FLUOR -18. OBTENCIÓN DE 2-[<sup>18</sup>F] FDG

La producción del Fluor-18, se obtiene de la irradiación del <sup>18</sup>O de agua enriquecida, de acuerdo a la siguiente reacción de producción:



Para minimizar la producción de  $^{13}\text{N}$ , se emplea agua enriquecida al 95% de  $^{18}\text{O}$ .

Después de la irradiación en el ciclotrón, el blanco es transferido al módulo de síntesis radioquímica, dentro de un tubo de polipropileno.

El fluido, se maneja a través del tubo a presión, empleando helio.

El propósito del módulo de síntesis del  $^{18}\text{F}$ -FDG, combina automáticamente la solución alimentada, con los reactivos químicos, para que se lleven a cabo las reacciones químicas deseadas.

La solución radiactiva se mantiene dentro de un vial y los reactivos en otro.

El módulo de síntesis automatizado ( emplea un tiempo real, medidores de flujo de alta sensibilidad, traductores de presión, termocuplas y detectores de radiación) en una parte integral de la síntesis.

La termocupla, en la vasija de reacción, sigue al sistema de control de proceso, chequeando la llegada de los reactivos, sensando la caída de temperatura cuando los reactivos se agregan.

La termocupla, también enlaza el sistema de control al monitor, al pasar el producto fuera de la vasija de reacción.

La temperatura de la vasija de reacción, se controla por el punto de ebullición del líquido.

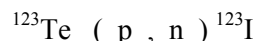
El detector de vacío, asegura que no exista fugas en el sistema durante el proceso de producción de  $^{18}\text{F}$ FDG.

#### 4.7.2 PRODUCCIÓN DE YODO-123

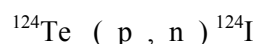
##### a) METODO 1

Empleando blanco sólido: óxido de telurio, enriquecido en  $^{123}\text{Te}$ .

La reacción nuclear para la producción del Yodo-123 en el ciclotrón es:



Sin embargo, se tiene una reacción nuclear secundaria indeseable:

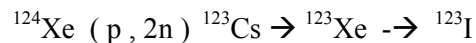


En consecuencia el producto final, estaría constituido por un 98 % de  $^{123}\text{I}$  y 2% en  $^{124}\text{I}$ ; éste último es una impureza que contamina el producto final, causando interferencias en las imágenes en estudios clínicos. La farmacopea considera aceptable en un rango de 2 al 2.5% la presencia del  $^{124}\text{I}$  en el producto final.

El procesamiento radioquímico del blanco irradiado se lleva a cabo mediante la vía seca, en donde el telurio irradiado es fundido a una temperatura superior a los  $730\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un horno de eléctrico por inducción; el  $^{123}\text{I}$  sublimado a presión negativa es recuperado como  $\text{I}^-\text{Na}$  en un colector que contiene una solución de 0.1 N de  $\text{NaOH}$ .

##### b) METODO 2.

Es este caso se emplea como material gaseoso como blanco:  $^{124}\text{Xe}$ , la cual se irradia en el ciclotrón de acuerdo a la siguiente reacción nuclear:



Según éste método, no se producen reacciones secundarias, por lo tanto el producto obtenido es 100%  $^{123}\text{I}$ .

## 5.- GENERADORES DE RADIONUCLIDOS.

Mediante estos dispositivos, se suelen obtener isótopos radiactivos de tiempo de vida media breve y que son utilizados directamente y de forma inmediata para el marcaje de fármacos. Este sistema permite la obtención del radionúclido en el propio Servicio de Medicina Nuclear, obviando el problema que supone la rápida desintegración del elemento y ofreciendo, al mismo tiempo, un coste fácilmente asumible. De forma esquemática, un generador contiene una cantidad determinada de un núclido precursor o "padre" (procedente de un reactor o un ciclotrón) que se desintegra para dar lugar a la aparición de un núclido "hijo", de período más corto (normalmente horas), y que es útil para fines diagnósticos.

El elemento hijo se obtiene por extracción líquido-líquido, destilación o difusión gaseosa, según sean sus propiedades fisicoquímicas.

Lo más habitual es hacer pasar un eluyente a través de una columna que contiene el elemento padre adsorbido en algún material inerte, extrayendo sólo el elemento hijo en el llamado "eluído".

Entre los generadores más comunes se tiene:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , etc.

## 6. ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD.

La especial característica de los radiofármacos de tiempo de vida media corta radica en que, éstos tienen que ser producidos dentro de estrictos límites de tiempo, muy cerca de los centros de aplicación y que no hay suficiente tiempo de espera entre su producción y aplicación que permitan llevar a plenitud todos los ensayos de control de calidad normalmente aceptados, entre ellos no solamente los ensayos de esterilidad y apirogenicidad sino también algunos ensayos químicos.

Son dos las características más notables de los radiofármacos de tiempo de vida media corta, que complican su control de calidad: Uno es, los altos niveles de radiactividad que alcanzan durante su producción. Por sus tiempos de vida media corta pueden requerir iniciar el proceso de producción con niveles altos de radiactividad cercanos a los 100 GBq ( 2.7 Ci ) de tal manera que al final se puedan obtener actividades que se puedan aprovechar en las investigaciones clínicas. En consecuencia es necesario controlar remotamente, todas las etapas de producción.

El otro hecho es que sólo se dispone de cantidades pequeñas para la realización de los controles de calidad. Sin embargo, los métodos analíticos empleados deben ser lo suficientemente capaces para cumplir con dichos controles.

### 6.1 CALIFICACIÓN DEL PERSONAL.

Cualquier sistema de aseguramiento y control de la calidad para radiofármacos de tiempo de vida corta, dependen fundamentalmente de recursos humanos altamente calificados, entrenados y experimentados.

## **6.2 PROCEDIMIENTOS GENERALES.**

De acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura; la producción y el aseguramiento de la calidad de los radiofármacos tienen que seguir estrictamente los "procedimientos generales documentados" y "protocolos". El procedimiento general documentado debe contener descripciones detalladas de:

- Calidad y cantidad particulares de los fármacos a desarrollarse y todos sus constituyentes.
- Métodos de preparación.
- Control de materiales.
- Control de ensayos del producto final.
- Ensayos de estabilidad.
- 

Además, el procedimiento general documentado debe contener un "procedimiento estandarizado de operación" en el cual se detallan el manual de trabajo para todas las etapas de: producción, formulación, análisis, almacenamiento y documentación. La documentación debe estar constituido por los protocolos.

En el caso especial de radiofármacos de tiempo de vida media corta, donde el control de calidad del producto final está limitado por el tiempo; el aseguramiento de la calidad está enfocado en el control del proceso en sí.

## **6.3 CONTROL DE MATERIALES.**

Considerando que el control de calidad de los radiofármacos de vida media corta depende fundamentalmente del control del proceso en sí; esto hace que la calidad de los materiales a emplearse, tenga especial importancia.

Los materiales, están constituidos por los constituyentes del producto farmacéutico incluyendo el contenedor, etc., inclusive el material blanco debe ser incluido como materia prima del radiofármaco. Para cada lote de producción, la calidad y la identificación de los materiales, deben ser plenamente aseguradas y documentadas.

## **6.4 CRITERIOS DE CALIDAD.**

### **6.4.1 PUREZA RADIONUCLÍDICA .**

Puede ser definido como "la fracción del total de la radiactividad que está presente como el radionucleido especificado". Las impurezas radionuclídicas pueden ser isotópico o no isotópico, y de tiempo de vida media corta o larga que el del radionucleido especificado.

El método de producción de radioinucleidos, es una de los factores principales que determina la generación de diferentes tipos y niveles de impurezas radionuclídicas, éstas pueden ser producidos a partir de una reacción nuclear indeseable inducido en el isótopo blanco.

#### **6.4.2 PUREZA QUÍMICA.**

Puede ser definido como "la fracción del compuesto in el radiofármaco formulado que está en la forma molecular deseada". Como para cualquier preparación farmacéutica, la pureza química apropiada es fundamental en radiofármacos para evitar reacciones adversas en aplicaciones humanas y farmacológicos o efectos tóxicos.

#### **6.4.2 PUREZA RADIOQUÍMICA.**

Se define como "la fracción de un radionucleido especificado que está presente en la forma química deseada y en la posición molecular especificada".

Las impurezas radioquímicas pueden originarse desde la producción del radionucleido, durante su procesamiento radioquímico ( por ejemplo : reacción incompleta, reacciones con impurezas o solventes, etc.) , o como el resultado de cambios químicos durante su almacenamiento ( por ejm.: radiación- inducida ) .

A causa de la limitación del tiempo, el aseguramiento de la calidad rutinaria, se lleva a cabo mediante cromatografía. El más empleado es el Radio - HPLC, dado que este combina : alta velocidad, alta resolución y alta sensibilidad.

#### **6.4.3 RADIATIVIDAD ESPECIFICA.**

Se refiere a la "cantidad de radioactividad por masa de un radiofármaco" y esto es normalmente expresado como Bq por  $\mu\text{mol}$ .

#### **6.4.4 CALIDAD FARMACEÚTICA.**

En la producción de radiofármacos con radioisótopos de tiempo de vida media corta, el aseguramiento de la esterilidad, apirogenicidad, isotonicidad, aceptable pH y una estabilidad predefenida descansan fundamentalmente sobre el mantenimiento de un adecuado procedimiento de producción.

##### **a) ESTERILIDAD.**

Esterilización se refiere a la destrucción y/o remoción de bacterias y organismos.

Dado que el tiempo de vida media de los radiofármacos derivados del ciclotrón, son cortos, éstos son empleado inmediatamente; a consecuencia de ello, la esterilización generalmente se lleva a cabo mediante filtración estéril (  $0.22 \mu\text{m}$  ). Para cada radiofármaco para uso humano, la efectividad de la esterilización debe ser confirmada independientemente por un profesional calificado , empleando procedimientos aceptados.

**b) APIROGENICIDAD.**

Pirógenos, son materiales que causan fiebre. Los pirógenos no son removidos por simple ebullición de la solución, ni por filtración en membrana microporosa. Por lo que se recomienda el empleo de material de vidrio, reactivos y soluciones libre de pirógenos.

**c) pH**

El pH de una preparación radiofarmacéutica, es bien probable que varíe de un lote a otro lote. El pH debe mantenerse dentro de un rango aceptable fisiológicamente ( 5.5 - 8 ).

**d) ISOTONICIDAD.**

La isotonicidad puede ser asegurado mediante la apropiada prefijación de la purificación y etapas de la formulación al final de la preparación.

**e) ESTABILIDAD.**

La estabilidad de mucho de los radiofármacos de vida corta, está limitado por la vida media física de los radionucleido. Sin embargo, hay otras limitaciones que tienen que ser considerados, especialmente la oxidación y la radio - sensibilidad de los compuestos.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Stöcklin G and Pike V., **Radiopharmaceuticals for positron emission tomography**. Kluwer Academic Publisher. (1993) . Netherlands.
2. ARN, **Informe anual , Autoridad Regulatoria Nuclear ,** Impreso en Brapack S.A. . (2001) Argentina.
3. Stein J. **Isótopos radiactivos**, Edit. Alhambra. Primera edición . ( 1972) .España.
4. Szajek I., Channing M. And Eckelman W. **Automated synthesis of [<sup>18</sup>F] fluoro-L-DOPA using modified polystyrene supports with bound 6-mercuric DOPA Precursores**. J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 49, No. 7 (1998). Great Britain.
5. Yuasa M., Yoshida H., and Hara T., **Computer-controlled synthesis of [<sup>18</sup>F}FDG by the tetrabutylammonium method: achievement and high yield, purity, reproducibility, reliability, and safety**. J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 48, No. 2 (1997). Great Britain.
6. Gonzales C., and Dembowski B. **Production of [<sup>18</sup>F]Fluoride with high-pressure disposable [<sup>18</sup> O]water target**. J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 48, No.5 (1997). Great Britain.

7. Lemaire C., Damhaut P., Plenevaux A., and Comar D. **Emantioselective Synthesis of 6-[Fluorine-18]-fluoro-L-DOPA from no-carrier-added Fluorine-18-Fluoride.** J. Nuclear Medicine. Vol. 35, No 12 (1994).
8. Varelis P., and Barnes R. **Epimerization of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose under basic conditions. A convenient method for the preparation of 2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-mannose.** J. Appl. Radiat. Isot. Vol.47, No. 8. (1996). Great Britain.
9. Alexoff D., Casati R., Fowler J., Wolf A., Shea C., Schlyer J. And Shiue C. **Ion chromatographic analysis of high specific activity <sup>18</sup>FDG preparations and detection of the chemical impurity 2-deoxy-2-chloro-D-glucose.** J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 43 No. 11 (1992) . Great Britain.
10. Morlein S., Brodack J., Siegel B., and Welch M. **Elimination of contaminant Kryptofix 2.2.2 in the routine production of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose.** J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 40 No. 9 (1989) . Great Britain.
11. Jewet D., Toorogian S., Mulholland G., Watkins G., and Kilbourn M., **Multiphase extraction: rapid phase-transfer of [<sup>18</sup>F]fluoride ion for nucleophilic radiolabeling reactions.** J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 39 No. 11 (1988) . Great Britain.
12. Brodack J., Dence C., Kilbourn M., Welch M. **Robotic Production of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose: A routine method of synthesis using tetrabutylammonium [<sup>18</sup>F]fluoride.** J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 39 No. 7 (1988) . Great Britain.

## ANEXOS:

CUADRO 1 .- RADIOISOTOPOS USADOS EN MEDICINA

APLICACION	RADIOISOTOPO
<b>MEDICINA</b>	
Débito cardíaco	I-131
Diagnóstico anemia perniciosa	Co-57, Co-58
Diagnóstico comunicaciones cavidades cardiacas anormales.	Kr-85
Diagnóstico enfermedad de Paget	Ca-47
Diagnóstico enfermedad de Wilson	Cu-64
Diagnóstico de osteomielitis	Ca-47
Diagnóstico de tumores intraoculares	P-32
Diagnóstico del Cáncer de la próstata.	Zn-65
Estudios circulatorios	Cr-51, Na-24, I-132, P-32
Estudios del tractogastro intestinal	Cr-51
Flujo sanguíneo en el cerebro	I-131, I-125, Kr-85, Xe-133
Funcionamiento Pulmonar	Xe-133
Funcionamiento Hepático	U-198, I-131, I-125
Funcionamiento Tiroideo	Br-82, I-131, I-125
Funcionamiento Renal.	I-131, Rb-86, I-125
Gammagrafía Dental	Tm-170, I-125
Gammagrafía Osea	Sr-085, Ca-47
Gammagrafía del Cerebro	K-42, Cu-64, Tc-99m, I-131, As-74, Bi-206, Hg-197, Hg-203
Gammagrafía del Riñón	I-131, Tc-99m, Hg-197, Hg-203
Gammagrafía Hepática	I-131, Tc-99m, I-125
Gammagrafía de Páncreas	Se-75
Gammagrafía Tiroides	I-131, Tc-99m
Irradiación linfática	I-131, I-125
Marcado de eritrocitos y otras células	Cr-51, P-32, Zn-65
Metabolismo del Cobre	Cu-64
Metabolismo de grasas	I-131, I-125
Metabolismo de proteínas	I-131, I-125, C-14
Metabolismo de azúcares	C-14
Metabolismo de Hierro	Fe-59, Fe-55
Metabolismo de Potasio	K-42
Metabolismo de Sodio	Na-24
Metabolismo de Vitamina B <sup>12</sup>	Co-57, Co-58
Pérdida sanguínea	Cr-51
<b>Radioterapia (Irradiación externa):</b>	
Tumores	Co-60, Cs-137
Aplicaciones radioactivas para cáncer de piel	P-32, Sr-90
Aplicaciones radioactivas en oftalmología	Y-90, Sr-90
<b>Radioterapia (Irradiación interna):</b>	
Tratamiento de cáncer (varios)	Au-198, Y-90
Leucemia	Na-24, Au-198, P-32, Bi-206
Desórdenes tiroideos	I-131
Policitemia Vera	P-32, Y-90
Efusiones del peritoneo y pleura	Au-198, P-32, Y-90
Sarcoma óseo o gelatinoso	S-35
Volumen de fluidos (extracelular)	Br-82, Na-24, S-35

**CUADRO 2.-RADIOISOTOPOS USADOS EN INDUSTRIA, AGRICULTURA E HIDROLOGIA.**

APLICACION	RADIOISOTOPO
<b>INDUSTRIA</b>	
<b>Usos como trazadores en:</b>	
Autorradiografías en el estudio de metales	Au-198, Cr-64, Cr-51
Desgaste de piezas de maquinaria y pruebas de lubricantes	Au-198, Fe-59, Co-60
Estudios de corrosión	Co-58, W-187, Mn-56
Estudio de corrientes de gases y ventilación	Zn-65, Fe-59
Determinación de eficiencia de mezclado	Br-82, Ar-41, Kr-85
Medidas de flujo y detección de fugas en líneas de tuberías	Na-24, K-42, Mn-56
Proceso en refinería del petróleo	Br-82, Na-24, Sb-124, Co-60
Proceso en industria de fertilizantes, cemento, vidrio, etc.	Sb-124, Co-60, H-3, C-14
<b>Como fuente de irradiación en:</b>	
Radiografías Industriales	Na-24, P-32, Ba-140, La-140, Ta-182
Medición de espesores	Ir-192, Tm-170, Co-60, Cs-137
Medición de densidades	Tl-204, Ir-192, Tm-170, C-14, Ce-144, Sr-90, Cs-137, Co-60, Kr-85
Medición de niveles	Tl-204, Cs-137, Co-60, Kr-85, Sr-98, Ce-144
Determinación de impurezas tales como Pb y S en productos del petróleo.	Co-60, Cs-137, Sr-90, Kr-85
Medida directa del factor <math>\langle C/H \rangle</math> para determinar calidad de productos del petróleo.	Ni-59, Fe-55
Eliminadores estáticos en industrias de papel, plásticos, textiles artificiales, etc.	Co-60
Alarmas contra fuego	Tl-204, Po-210, Sr-90
Esterilización e iniciación de reacciones químicas	Po-210, Pu-239, Sr-90
Pinturas luminosas	Ir-192, Co-60, Cs-137
Detección de yacimientos de petróleo	Kr-85, H-3
<b>AGRICULTURA</b>	
Tierras, nutrición de plantas y animales	Ra-Be, Am-241, Po-210, Cs-137
Asimilación y distribución de fertilizantes	Pu-239, Co-60
Medidas de densidad de suelos (Geología)	K-42, P-32, Fe-59, S-35, Ca-45, C-14
Determinación de humedad en tierras	P-32, N-15
Determinación de agua en tierras y animales	Na-24, Co-60, Cs-137
Patología animal y nutrición	Ra-Be, Po-Be, Am-Be
Entomología e insecticidas	Na-24, Na-22
Control de hierbas	I-131
	Na-24, K-42, P-32, S-35, Ca-45, Zn-65, Sc-46, Fe-59, H-3, C-14, Na-22, Cl-36, Cl-38, Mn-52, Mn-56, Fe-55
	As-76, As-74, C-14
<b>HIDROLOGIA</b>	
Humedad de tierras	Ra-Be, Po-Be, Am-Be
Movimiento de arenas en lechos de ríos y mar	Cr-51, P-32, Sc-46, Zn-65, Ag-140, Ba-140, La-140
Medición de corriente de aguas de descarga	Br-82, Au-198, Na-24, I-131

CUADRO 3.-RADIOISOTOPOS USADOS EN HIDROLOGIA E INVESTIGACION.

APLICACION	RADIOISOTOPO
<b>HIDROLOGIA</b>	
Efluentes de desechos	Br-82, I-131
Transporte de sedimentos	Au-198, Rb-86, Sc-46, Ba-140, La-140
Trazador en corrientes subterráneas	Cr-51, H-3, Co-60
Velocidad de corrientes subterráneas	Br-82, I-131, H-3
Dirección de corrientes subterráneas	I-131, As-110m
<b>INVESTIGACION</b>	
La aplicación es tan diversa que es difícil apreciar todas las posibilidades. Algunas son:	
<b>En Química:</b>	
Estudios de mecanismos de reacción y cinética	Br-82, Cr-51, I-131, Fe-59, S-35, Cl-36, Fe-55, H-3, etc.
Estudios de estructura química	Br-82, S-35, etc.
Determinación de coeficientes de difusión	Cu-64, K-42, Na-24, I-131, etc.
<b>En Bioquímica y Biología:</b>	
Estudios hematológicos	Br-82, Cu-64, Fe-59, Mg-28, Fe-55
Estudio de proteínas en suero sanguíneo	Cu-64
Estudios enzimáticos	Cu-64
Estudios de microorganismos, virus y bacterias	P-32
Estudios de fisiología muscular	P-32
Estudios de los ácidos desoxi-y ribonucleicos	Br-82, P-32
Estudios genéticos	S-35
Fisiología de plantas	S-35
Estudio de drogas arsenicales	As-76, As-77



CUADRO 4.- RADIODIOTOPOS PRODUCIDOS POR CICLOTRON

Radioisótopo	Período de Semidesintegración	Radiación	Energía	Equipamiento	Usos
Talio 201	73.5 horas	Gamma	135 y 167 KeV	Cámaras gamma y SPECT	Estudios de perfusión en arterias coronarias y del miocardio. Diagnóstico de insuficiencias coronarias crónicas.
Yodo 123	13.3 Horas	Gamma	159 KeV	Cámara gamma y SPECT	Análisis de la función tiroidea. Renografía dinámica (fijación funcional y función parenquimal) Localización de tumores suprarrenales medulares y extra medulares y metástasis de feocromocitoma. Diagnóstico de deficiencia en perfusión regional cerebral.
Galio 67	78.3 Horas	Gamma	93, 185 y 300 KeV	Cámaras gamma y SPECT	Localización de tumores, procesos inflamatorios e infecciones, en especial aquellos ocultos como el trinoma.
Indio 111	67.2 Horas	Gamma	171 y 245 KeV	Cámaras gamma y SPECT	Marcación de elementos de la sangre (diagnóstico de trombosis de venas). Visualización de la circulación, flujo y absorción del líquido cefalorraquídeo. Estudios de rechazos en transplante de páncreas.
Cobalto 57	271 días	Gamma	122 y 136 KeV	Cámaras gamma y SPECT	Estudios sobre el pool de la vitamina b-12 en el organismo.
Generador Rubidio 81/ Krypton 81m	4.85 horas (Rubidio 81) 13.3 seg. (Krypton 81 m)	Gamma	446 y 511 KeV (Rubidio 81) 191 KeV (Krypton 81 m)	Cámaras gamma y SPECT	Ventilación pulmonar. Diagnóstico de embolia pulmonar, bronquitis, enfisema, tumores de mediastino y neoplasma bronquial. Estudios en función cardíaca.
Fluor 18	109.7 minutos	Positrones ( $\beta^+$ )	511 KeV	Tomógrafo por emisión de positrones (P.E.T.)	Imágenes funcionales metabólicas (cerebro, miocardio, neoplasias primarias y secundarias). Localización de epilepsia er investigación de la esquizofrenia. Estudios del síndrome de Parkinson.