



ACUERDO REGIONAL DE COOPERACIÓN  
AGENCIA INTERNACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA

# **Programa de Entrenamiento Asistido a Distancia para Profesionales de Medicina Nuclear**

**Editado por: Heather E. Patterson, Brian F. Hutton  
Traducción al Español: Margarita Núñez**



## **Ciclotrones y Producción de Radiofármacos PET**

**Autor: Stefan Eberl**

**Módulo 15      Unidad 28**

## **Declaración de Propiedad**

Todos los materiales que forman parte del proyecto 'Entrenamiento Asistido a Distancia para Profesionales de Medicina Nuclear', incluida cualquier traducción de estos materiales, son propiedad del OIEA, Viena. Además, los nombres de los autores originales y editores de este material deberán ser reconocidos en todo momento. Si los materiales han de ser reproducidos o impresos de cualquier manera, la declaración de propiedad, así como los nombres de los autores originales y los editores deben ser incluidos.

Los materiales del proyecto están a libre disposición de profesores y estudiantes para su uso en entrenamiento de medicina nuclear, siempre y cuando no se utilicen con fines comerciales. El OIEA, los autores y los editores no garantizan la exactitud del material presentado y no aceptan responsabilidad por cualquier acción que surja del uso de los mismos.

Los materiales normalmente estarán disponibles sólo como parte de programas de formación nacionales aprobados por el OIEA. Esto se realiza a fines de asegurar que los estudiantes que emprenden el entrenamiento tengan una supervisión y dirección adecuada. También el reconocimiento formal de la capacitación de los estudiantes estará supeditado a la evaluación formal de los alumnos a través de programas nacionales de entrenamiento.

Su respeto por el uso de estos materiales será muy apreciado.

Por favor, dirija cualquier pregunta relacionada con estas materias o su uso a:

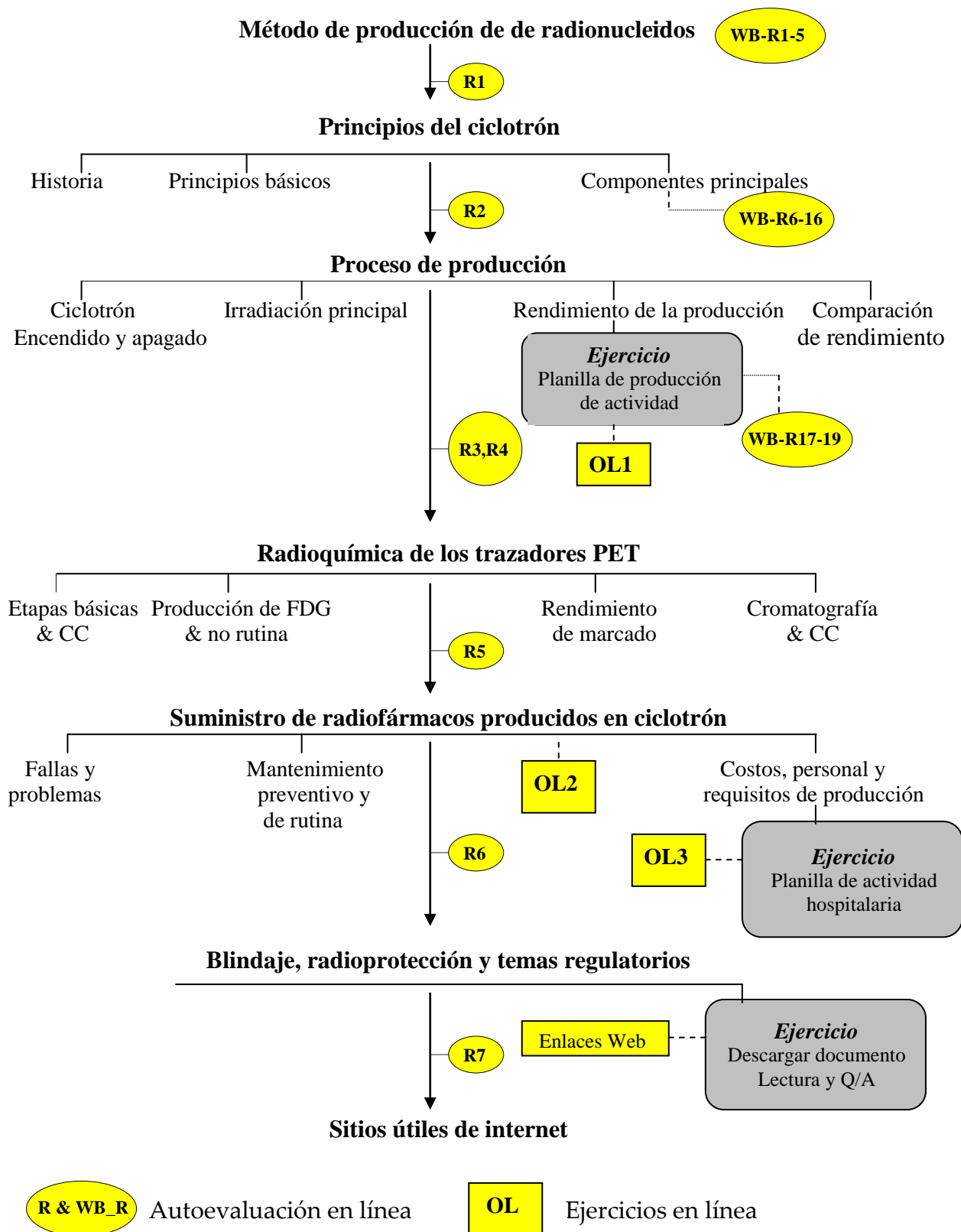
Sección Medicina Nuclear  
Organismo Internacional de Energía Atómica  
P.O. Box 100  
A-1400 Viena  
Austria

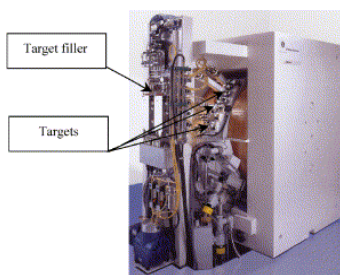
# Ciclotrones y Producción de Radiofármacos PET

## Contenido

	Página
Diagrama de flujo.....	e
Generalidades .....	1
<b>1. Introducción a la producción de radionucleidos.....</b>	<b>2</b>
<b>2. El Ciclotrón .....</b>	<b>8</b>
2.1 Principios básicos de la operación de ciclotrones	9
<b>3. Procedimiento de producción .....</b>	<b>26</b>
3.1 Encendido del ciclotrón	27
3.2 Pre-irradiación opcional	27
3.3 Irradiación principal	27
3.4 Apagado del ciclotrón	28
3.5 Rendimiento de la producción	32
3.6 Comparación con el rendimiento de generadores	35
<b>4. Radioquímica de los trazadores PET .....</b>	<b>38</b>
4.1 Pasos básicos en la producción y síntesis de radiofármacos PET	38
4.2 Producción de $^{18}\text{F}$ -FDG	40
4.3 Producción de trazadores no rutinarios	44
4.4 Rendimiento del marcado	45
4.5 Cromatografía	46
4.6 Control de calidad	48
<b>5. Suministro de radiofármacos producidos en ciclotrón .....</b>	<b>52</b>
5.1 Fallos en la síntesis	53
5.2 Fallos en el control de calidad	53
5.3 Problemas de transporte	53
5.4 La comunicación es vital en caso de problemas	54
5.5 Mantenimiento rutinario y preventivo	54
5.6 Operación del ciclotrón, costos y requisitos de personal y de nivel de producción	54
<b>6. Blindaje, seguridad radiológica y asuntos regulatorios .....</b>	<b>59</b>
<b>7. Enlaces de internet útiles sobre ciclotrones .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Glosario de términos y expresiones .....</b>	<b>62</b>

# Ciclotrones y Radiofármacos





# Ciclotrones y Producción de Radiofármacos PET

*Redactor Técnico: Stefan Eberl*

*Editor de Producción: Heather Patterson*

*Traducción al Español: Margarita Núñez*

**Generalidades:** El uso del PET está aumentando rápidamente y está siendo aceptado como estándar en el cuidado de pacientes con cáncer. Los radionúclidos más comúnmente usados en PET como  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{13}\text{N}$  son producidos en ciclotrón. Su vida media relativamente corta obliga a que el ciclotrón se halle instalado cerca del equipo PET (obligatorio para el  $^{11}\text{C}$  con vida media de 20 min y  $^{13}\text{N}$  con vida media de 10 min) o al menos a una distancia razonable de transporte para el  $^{18}\text{F}$  con su vida media de 110 min. Por tanto, con la expansión del PET existe un aumento concomitante del número de ciclotrones, tanto en hospitales como en centros regionales de distribución de radiofármacos.

Para los radiofármacos basados en  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , la marcación generalmente se realiza adicionando  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a un vial o “kit frío” y la marcación se cumple casi instantáneamente a temperatura ambiente o, para el caso de algunos compuestos, después de calentar el vial a una temperatura específica. Para la producción de radiofármacos PET como el  $^{18}\text{F}$ -FDG no existen “kits fríos”; en cambio, la radioquímica o la radiosíntesis deben llevarse a cabo ya sea en forma manual para los trazadores no rutinarios, o mediante módulos de síntesis automatizados para producir el radiofármaco requerido.

Aunque usted sea solamente un usuario de radiofármacos PET y no se encuentre involucrado en su producción, es útil tener una idea de los detalles de este proceso. Esto también le dará una mejor comprensión de los temas o problemas relativos a la producción y suministro, así como de las limitaciones derivadas de la corta vida media de estos trazadores.

El propósito de este módulo es brindar una revisión completa del proceso de producción y del equipamiento involucrado en la misma. La sección introductoria proporciona una actualización sobre radionucleidos y cubre en general el tema de la producción de radionucleidos por irradiación de partículas. La sección 2 explica el principio de los ciclotrones y sus aplicaciones en la producción de radionucleidos para PET. En la sección 3 se trata la producción rutinaria de radionucleidos PET incluyendo el material blanco, la reacción nuclear y las tasas de producción. Antes de ser inyectado a un paciente, el radionucleido producido debe unirse a una molécula apropiada para dar lugar al radiofármaco, como por ejemplo el  $^{18}\text{F}$ -FDG. La producción de radiofármacos PET y su radioquímica son descritas en la sección 4. La sección 5 cubre temas relativos al suministro de Trazadores PET, incluyendo potenciales problemas que pueden afectar su disponibilidad, requisitos de actividad, costos y personal. La radioprotección es un aspecto muy importante en la producción de trazadores PET y se incluye en la

sección 6. Si no está debidamente blindado, el ciclotrón emite niveles letales de radiación durante el proceso de producción, y el manejo de cantidades importantes de trazadores PET, con sus penetrantes fotones de 511 keV, debe realizarse con seguridad. La radioactividad liberada al ambiente también debe mantenerse dentro de límites seguros y de acuerdo con las regulaciones. Los radiofármacos usados en pacientes deben ser de calidad adecuada, pureza y esterilidad por lo cual deben ser producidos en un entorno apropiado siguiendo “Buenas Prácticas de Producción” (BPP). En esta sección también se brinda una breve introducción a las BPP y a los requisitos regulatorios. En la sección 7 se presenta una lista de sitios útiles de internet y la sección 8 contiene el glosario.

### **Tiempo requerido:** ⌚

Dedique **17 horas** a estudiar esta Unidad y completar los ejercicios.

## **1. Introducción a la producción de radionucleidos**

### **Objetivos:**

Al completar esta sección, usted:

- Habrá incorporado una comprensión básica acerca de los radionucleidos, su historia y su producción a través de la irradiación de partículas.

### **Tiempo requerido:** ⌚

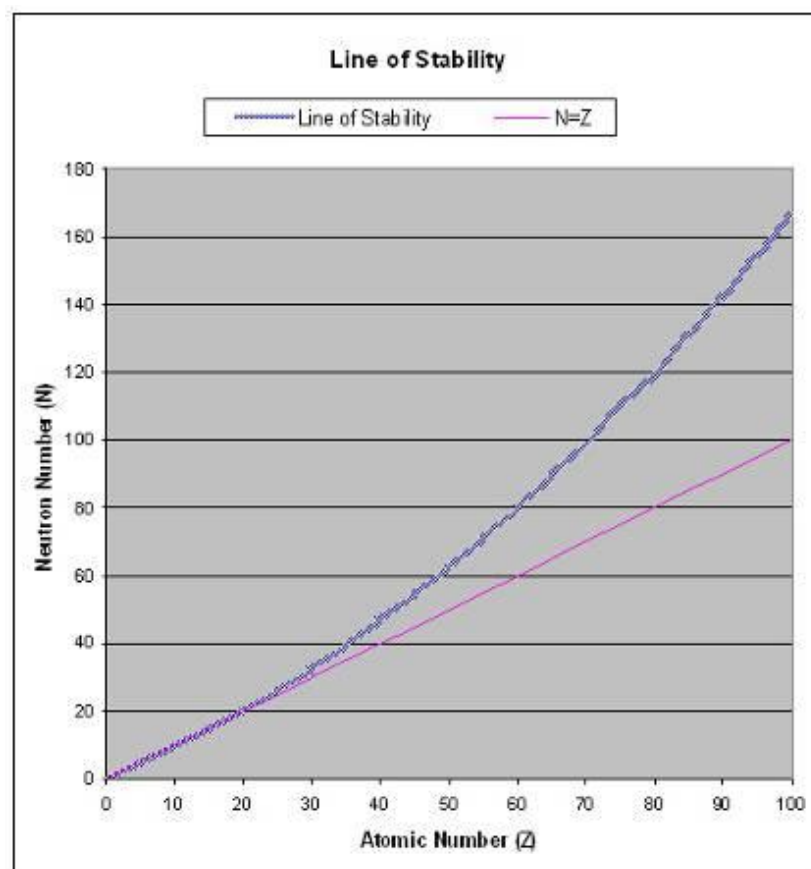
Dedique **2 horas** a estudiar esta sección y completar los ejercicios.

En 1896, Antoine Henri Becquerel descubrió la radioactividad al observar que las emisiones de cristales de uranio afectaban las placas radiográficas. Al contrario de lo que sucede con los rayos X, estas emisiones podían ser desviadas por campos magnéticos y por tanto se pensó que se trataba de partículas cargadas. Marie y Pierre Curie dedicaron el trabajo de su vida a lo que llamaron “radioactividad”, extrayendo y caracterizando los elementos radioactivos polonio y radio de la pechblenda.

A medida que se descubrían nuevos elementos radioactivos, se volvía imposible ubicarlos en la tabla periódica. No fue sino hasta 1913 que Frederick Soddy propuso la teoría de los isótopos, reconociendo que estas nuevas sustancias eran formas radioactivas de elementos existentes y por tanto podían ocupar el mismo sitio en la tabla periódica. Los isótopos de un elemento en particular tienen el mismo número de protones y de electrones, lo cual determina sus propiedades químicas, pero diferente número de neutrones lo cual establece sus propiedades nucleares. Como ejemplo de isótopos, el yodo posee 53 protones y su forma estable ( $^{127}\text{I}$ ) tiene 74 neutrones por lo cual su número de masa (número total de neutrones y de protones) es de 127. Los isótopos  $^{131}\text{I}$  y  $^{123}\text{I}$  son usados clínicamente en medicina nuclear. Estos tienen también 53 protones cada uno, pero el  $^{131}\text{I}$  es rico en neutrones (o pobre en protones) y por tener 78 neutrones es radioactivo, decayendo por emisión beta (lo cual resulta en la conversión de un neutrón a un protón). En contraste, el  $^{123}\text{I}$  es rico en protones (o pobre en neutrones) y por tener

solamente 70 neutrones posee decaimiento radioactivo por captura electrónica, lo cual convierte un protón en un neutrón.

La “Línea de Estabilidad” (Figura 1.1) separa los isótopos deficientes en neutrones de los isótopos deficientes en protones. Los isótopos por encima de la línea de estabilidad son deficientes en protones o poseen un exceso de neutrones, mientras que aquellos por debajo de la línea son deficientes en neutrones o tienen un número excesivo de protones. Estos isótopos son inestables, y decaen a formas más estables por emisión radioactiva. Para los radioisótopos o radionucleidos por encima de la línea de estabilidad, el decaimiento resulta en una reducción de neutrones (p. ej. decaimiento beta), mientras que para aquellos por debajo de la línea de estabilidad el decaimiento implica una reducción en el número de protones (p. ej. decaimiento por captura electrónica).

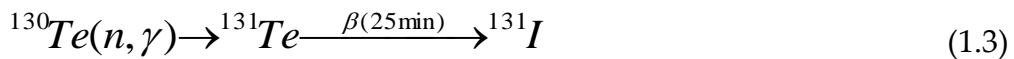


**Figura 1.1:** Gráfica que muestra la “línea de estabilidad” como función del número atómico (número de protones) versus el número de neutrones. Los isótopos estables caen sobre la línea de estabilidad o se acercan a ella. Los isótopos con un número excesivo de neutrones (deficientes en protones) o excesivo número de protones (deficientes en neutrones) caen por encima y por debajo de la línea de estabilidad respectivamente y son radioactivos. Con el aumento del número atómico, aumenta el número de neutrones requerido para un isótopo estable, como se observa por el incremento en el desvío de la línea  $N=Z$ , que indica un igual número de neutrones y de protones.

El trabajo de pioneros como Becquerel y los Curies en el tema de la radioactividad se llevó a cabo extrayendo elementos radioactivos naturales con gran dificultad. Por ejemplo, le tomó 4 años a extraer 100 mg de radio a partir de 100 kg de pechblenda. Debido a la dificultad en la extracción y a las características poco

adecuadas, los radionucleidos naturales no son utilizados en medicina nuclear; en cambio, todos los de uso clínico son en realidad producidos artificialmente.

Para producir radionucleidos, se irradia con partículas una cierta cantidad de un material blanco apropiado, a fin de incrementar el número de neutrones o de protones en el núcleo. Los reactores nucleares generan un elevado flujo de neutrones y por tanto son usados para producir radionucleidos ricos en neutrones y pobres en protones. Abajo se muestran algunos ejemplos de reacciones neutrónicas obtenidas en reactores nucleares para producir radionucleidos:



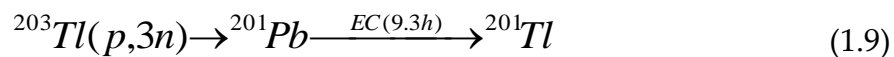
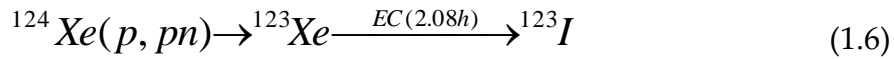
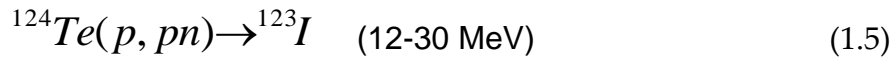
En (1.1), el  $^{98}\text{Mo}$  es irradiado con neutrones, resultando en la emisión de un rayo gamma ( $\gamma$ ) y en la producción de  $^{99}\text{Mo}$ , que decae a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  usado en medicina nuclear. En este caso, el número de protones permanece incambiado, o sea que el elemento es el mismo (Mo), pero el número de neutrones y por tanto la masa atómica se incrementa en 1 ( $98 \rightarrow 99$ ). Cuando el  $^{32}\text{S}$  es irradiado con neutrones, se adiciona un neutrón al núcleo y es expulsado un protón. Debido a que cambia el número de protones (disminuye 1), resulta un elemento distinto (fósforo). La masa permanece incambiada ya que la adición de un neutrón se balancea con la pérdida de un protón. La producción de  $^{131}\text{I}$  se lleva a cabo vía un paso intermedio, como se muestra en (1.3). La reacción neutrón, gamma en el  $^{130}\text{Te}$  resulta en la producción de  $^{131}\text{Te}$ , el cual decae al isótopo requerido  $^{131}\text{I}$  con una vida media de 25 min por emisión beta. Dado que la vida media del  $^{131}\text{I}$  es mucho mayor que la del  $^{131}\text{Te}$  (8 días versus 25 min), es posible extraer el  $^{131}\text{I}$  una vez que la mayor parte del  $^{131}\text{Te}$  ha decaído. La irradiación neutrónica también puede resultar en fisión (1.4). En este caso, el  $^{235}\text{U}$  sufre fisión (ruptura del núcleo), siendo el  $^{99}\text{Mo}$  uno de los productos potenciales de la fisión.

Los aceleradores de partículas como los ciclotrones se utilizan para bombardear núcleos y causar transformaciones en ellos. Lo característico es que se produzca la aceleración de protones (núcleos de  $^1\text{H}$ ), deuterones (núcleos de  $^2\text{H}$ ) o partículas alfa (núcleos de  $^4\text{He}$ ) para bombardear los núcleos. Mientras que los neutrones no llevan carga y por tanto pueden interactuar fácilmente con el núcleo blanco, las partículas aceleradas por un ciclotrón están cargadas positivamente y por tanto deben portar suficiente energía para sobreponer la fuerte repulsión coulombica que se establece entre el núcleo cargado positivamente y la partícula cargada también positivamente. En otras palabras, dos partículas con la misma carga se repelerán con una fuerza que aumenta en forma exponencial a medida que las partículas se van acercando. Por tanto, las partículas deben ser aceleradas hasta alcanzar una gran energía, típicamente varios millones de electrón voltios (MeV) para que los protones sean capaces de interactuar con los núcleos y causar la transformación nuclear deseada.

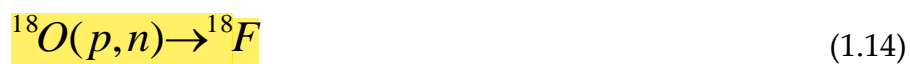
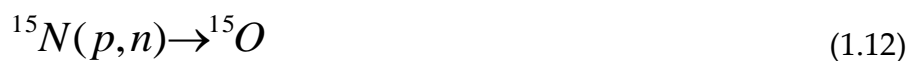


Algunos ejemplos de reacciones nucleares usando partículas cargadas para producir radionucleidos de interés en medicina nuclear (SPECT y PET) incluyen:

#### Radionucleidos para SPECT:



#### Radionucleidos para PET:



La notación utilizada es la misma que la de producción de radionucleidos por bombardeo neutrónico. En este caso:

$p$  representa un protón,

$n$  representa un neutrón,

$d$  es un deuterón, consistente en un neutrón y un protón, y

$\alpha$  representa una particular alfa consistente en 2 neutrones y 2 protones.



Pueden utilizarse varias reacciones para producir un isótopo en particular. Por ejemplo, se puede producir  $^{123}\text{I}$  a partir de  $^{124}\text{Te}$  (1.5) o de  $^{124}\text{Xe}$  (1.6). La producción desde el  $^{124}\text{Te}$  también co-produce  $^{124}\text{I}$  (1.16), un emisor de positrones, dependiendo la cantidad relativa de  $^{123}\text{I}$  y  $^{124}\text{I}$  de la energía del protón irradiante. La producción de  $^{123}\text{I}$  a partir de  $^{124}\text{Xe}$  (1.6) resulta con muy poca contaminación de  $^{124}\text{I}$  y por tanto es el método preferido del punto de vista de su uso clínico considerando la dosimetría del paciente. Sin embargo, el material blanco ( $^{124}\text{Xe}$ ) es muy costoso lo que aumenta el precio de producción de  $^{123}\text{I}$  por este método. El  $^{18}\text{F}$  utilizado para fabricar FDG casi siempre es producido por la reacción (1.14), o sea irradiando  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  con protones, lo cual produce la forma de ion fluoruro ( $^{18}\text{F}^-$ ) requerida para

la síntesis de FDG. En contraste, la producción de  $^{18}\text{F}$  a partir de  $^{20}\text{Ne}$  resulta en  $^{18}\text{F}_2$  gaseoso apropiado para fabricar fluoro-DOPA.

Los principales tipos de aceleradores de partículas son los aceleradores lineales y los ciclotrones. Mientras que los primeros también se han propuesto para la producción de radionucleidos, el ciclotrón es el acelerador de elección para producir radionucleidos de uso médico. La principal ventaja del ciclotrón, como se explica en la siguiente sección, es que permite el recorrido circular de una partícula varias veces alrededor del mismo punto central, siendo acelerada cada vez por los mismos electrodos. Por lo tanto, las partículas pueden ser aceleradas a una gran energía por un ciclotrón relativamente compacto.

Los ciclotrones pueden ser clasificados según la máxima energía alcanzable por un haz de protones. Los ciclotrones pequeños típicamente logran aceleración hasta una energía de 3-13 MeV, los ciclotrones medianos lo hacen hasta energías de 13-20 MeV y los grandes ciclotrones alcanzan energías  $>20$  MeV. Los ciclotrones pequeños y medianos son los usados con mayor frecuencia para la producción de trazadores PET, mientras que los grandes ciclotrones con energías de hasta 30 MeV son los usados para producir trazadores SPECT. Los ciclotrones que generan haces de protones de varios cientos de MeVs se usan para radioterapia (terapia protónica).

Este modulo solamente tratará la producción de trazadores PET y por lo tanto se concentrará en los ciclotrones pequeños y medianos. Una fascinante mirada a la historia de los aceleradores y ciclotrones se brinda en:

<http://www.aip.org/history/lawrence/epa.htm>.



Le recomendamos visitar este sitio web.


## Resumen:

Los radionucleidos son formas inestables de los elementos que se convierten a formas más estables a través del decaimiento radioactivo. Los radionucleidos pueden ser deficientes en neutrones o en protones; los radionucleidos deficientes en neutrones se separan de los deficientes en protones por la “línea de estabilidad”. Los radionucleidos de interés médico son producidos por reactores nucleares (para radionucleidos deficientes en protones, ricos en neutrones) o por ciclotrones (para radionucleidos con déficit de neutrones).

## Puntos clave: 👍

- Los radionucleidos pueden tener déficit de protones o de neutrones.
- Los radionucleidos deficientes en protones son producidos en reactor, mientras que los deficientes en neutrones se producen en ciclotrón.
- Diferentes métodos de producción pueden usarse para obtener un radionucleido en particular. El método de producción determinará el costo, el nivel de impurezas de otros radionucleidos, el rendimiento y la tasa de producción.
- Los radionucleidos PET son deficientes en neutrones y por tanto producidos en un ciclotrón.

- Para la producción de radionucleidos PET se utilizan ciclotrones de tipo pequeño o mediano.

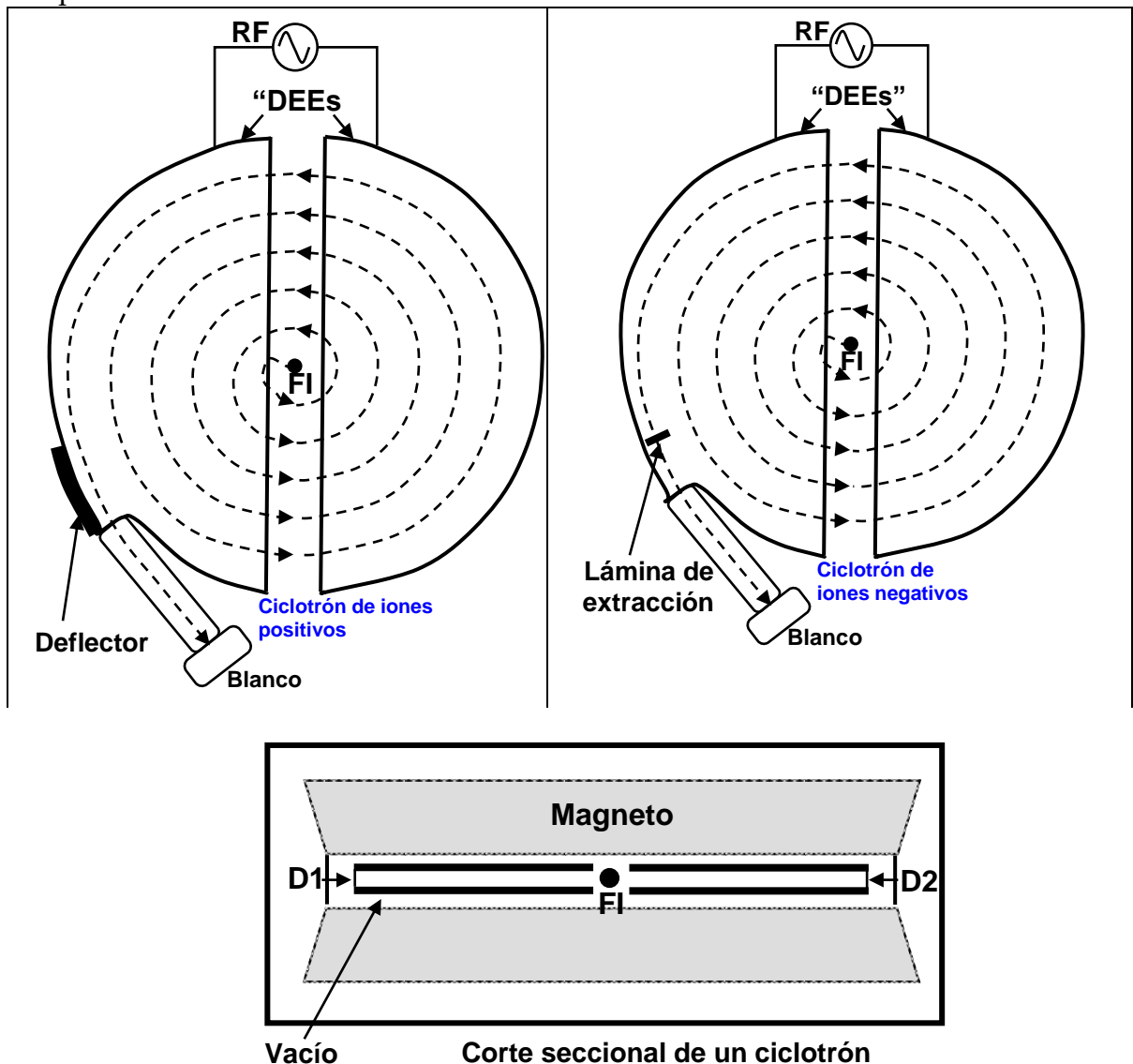
👉 Ir a  sitio web del DAT para una autoevaluación **CYC-R1** **Introducción**.

👉 Ir a su cuaderno de trabajo, **Sección Ciclotrón** y complete las **preguntas 1-5** para evaluar su comprensión - usted puede encontrar también útiles las preguntas de revisión **WB\_R1-5**.

## 2. El Ciclotrón

### Introducción:

Los principales componentes de un ciclotrón se muestran en la Figura 2.1. Estos incluyen la Fuente Iónica (FI) en el centro del ciclotrón. Los electrodos aceleradores se denominan “DEEs” debido a su forma que recuerda la letra “D” en los primeros ciclotrones. Una señal de radiofrecuencia (RF) de alto poder se aplica a las DEEs a partir de una fuente de RF. Un magneto proporciona un fuerte campo magnético perpendicular al plano del ciclotrón. Para extraer el haz y dirigirlo al blanco, se utiliza un deflector o una lámina de extracción. Los DEEs y otros componentes del haz del ciclotrón se encuentran contenidos en una cámara en la que se mantiene un fuerte vacío.



**Figura 2.1:** Diagrama esquemático mostrando un ciclotrón de iones positivos que utiliza un deflector para la extracción del haz, y un ciclotrón de iones negativos que utiliza una lámina de extracción para dicho propósito. Abajo se muestra un corte seccional a través del ciclotrón.

Esta sección describirá los principios de operación de un ciclotrón para luego entrar al detalle de sus componentes.

## Objetivos:

Al completar esta sección, usted deberá:

- Poseer una comprensión básica de los principios de funcionamiento de un ciclotrón.
- Estar familiarizado con los componentes principales de un ciclotrón y con las funciones y propósito de dichos componentes.

## Tiempo requerido: ⌚

Dedique **5 horas** a estudiar esta sección y completar los ejercicios en su cuaderno de trabajo.

### 2.1 Principios básicos de la operación de ciclotrones

Solamente las partículas cargadas (iones) pueden ser aceleradas en un ciclotrón, ya que se aplica un campo eléctrico para tal propósito. La fuente iónica en el centro del ciclotrón genera el ion requerido, por ejemplo un protón cargado positivamente ( $^1\text{H}^+$ ) arrancando el electrón del átomo de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno cargado negativamente ( $^1\text{H}$ ) agregando un electrón al átomo (el átomo de hidrógeno consiste de un protón nuclear y un electrón orbital). El voltaje en los dos DEEs alterna rápidamente entre positivo y negativo, lo cual se logra mediante la aplicación de radiofrecuencia (RF) a los DEEs. En cualquier momento dado, ambos DEEs tendrán polaridades opuestas, o sea que cuando D1 es positivo, D2 es negativo y viceversa.



Consideremos la aceleración de una partícula única:

Cuando el voltaje de D1 es negativo y el de D2 es positivo, el ión positivo es extraído de la fuente iónica y acelerado hacia D1 (recuerde: los opuestos se atraen) – ver Figura 2.2a. Debido al fuerte campo magnético, habrá una fuerza ejercida sobre la partícula que será perpendicular a la dirección de su trayecto (Figura 2.2c). Con la dirección correcta del campo magnético (perpendicular al plano del ciclotrón), la acción de la fuerza impulsará la partícula hacia el centro del ciclotrón.

Debido al carácter alternante del voltaje aplicado de RF, D1 se volverá positivo y D2 negativo, causando que la partícula sea expulsada de D1 y atraída a D2 (Figura 2.2b). Esto se repite muchas veces, y cada vez la partícula gana cierta energía adicional rotando con un radio levemente mayor hasta que alcanza el borde del ciclotrón y es extraída por el deflector. Obviamente, este proceso ocurre igual para muchas partículas, lo que resulta en un haz de partículas que se extraen y se dirigen al blanco.

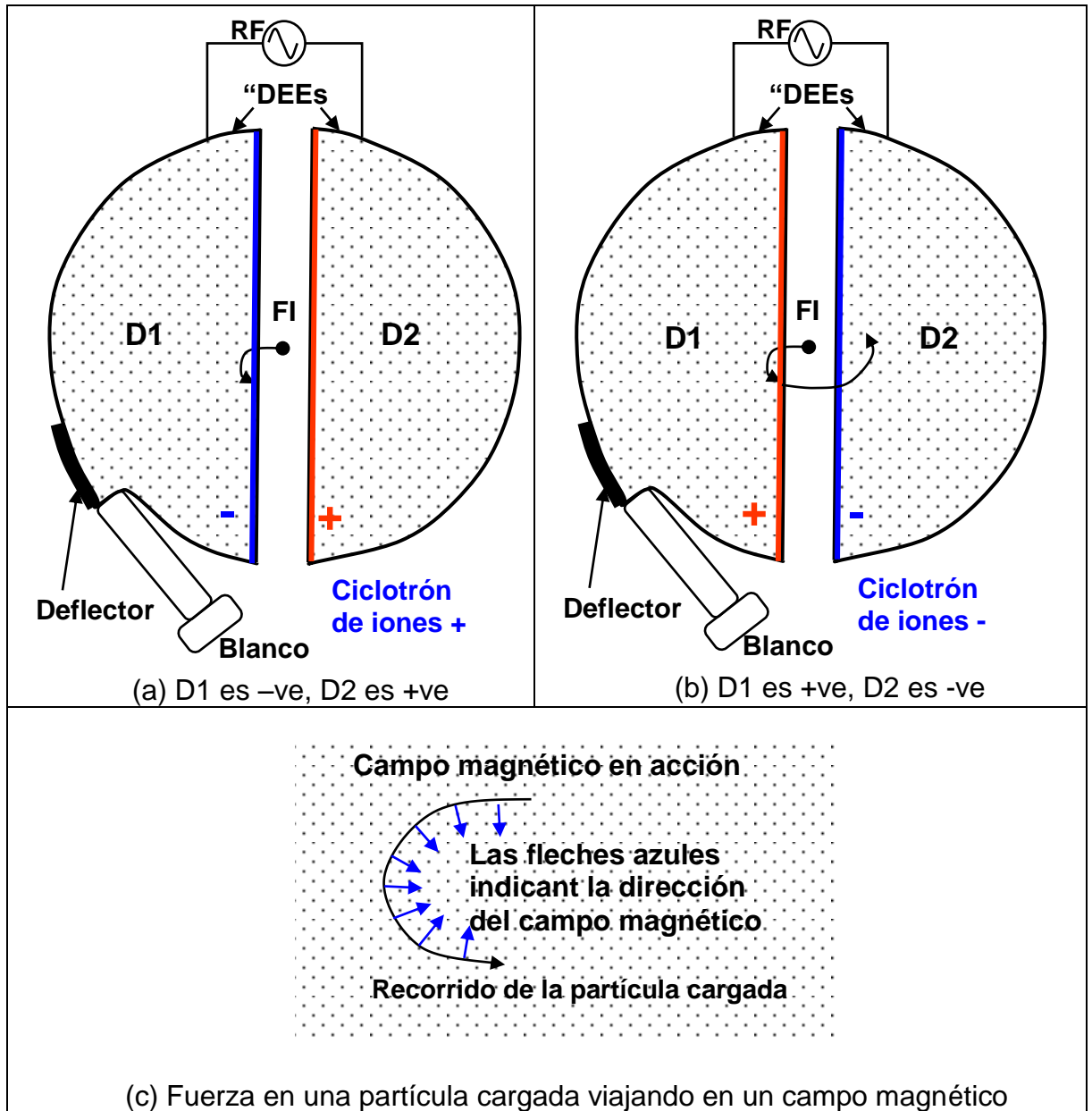


Una versión animada de este proceso puede ser vista en:

<http://www.aip.org/history/lawrence/epa.htm>.

En el ciclotrón, deben ser balanceadas dos fuerzas ejercidas sobre la partícula: una es la fuerza centrípeta del campo magnético que hace que la trayectoria de la partícula se curve hacia el centro (ver Figura 2.2c). La otra es la fuerza centrífuga

mecánica que actúa impulsando la partícula fuera del centro, del mismo modo que si se hace rotar un objeto, tenderá a escapar del centro a menos que se lo sujete.



**Figure 2.2:** Figura demostrando la aceleración de una partícula cargada positivamente en el ciclotrón. Cuando D1 es -ve y D2 es positivo (a), la partícula es extraída desde la fuente iónica y acelerada hacia D1. El campo magnético ejerce una fuerza que curva la partícula hacia el centro (c). Cuando el voltaje de los 2 DEEs son revertidos (p.ej. D1 positivo y D2 -ve), la partícula es atraída hacia D2. Este ciclo es repetido varias veces hasta que la partícula adquiere la energía necesaria.

Estas dos fuerzas, centrípeta y centrífuga, necesitan balancearse o equilibrarse. Usando esta propiedad de fuerzas opuestas balanceadas, se llega a la ecuación básica del ciclotrón dada en (2.1).

$$f = \frac{eB}{2\pi mc} \quad (2.1)$$

Donde  $f$  es la frecuencia de rotación y por tanto la frecuencia de la RF aplicada,  $e$  es la carga de la partícula,  $B$  es el campo magnético,  $m$  es la masa de la partícula y  $c$  es la velocidad de la luz.

### **Punto clave:**

El punto importante de esta ecuación es que la frecuencia que debe aplicarse para acelerar la partícula es independiente del radio al cual se encuentra la partícula mientras se desplaza dentro del ciclotrón. Por tanto, puede aplicarse una frecuencia constante para valores dados de campo magnético, masa y carga de la partícula.

#### **2.1.1 ¿Qué determina la energía del haz?**

La energía cinética  $E$  de la partícula está relacionada con su velocidad  $v$  y la masa  $m$ , y está dada por:

$$E = 0.5mv^2 \quad (2.2)$$

Expresando la masa en términos de número de masa atómica  $A$  y carga  $e$  en términos de número atómico  $Z$ , y utilizando valores numéricos para las constantes así como realizando las correspondientes conversiones de unidades, llegamos a la siguiente ecuación para hallar la energía en MeV de una partícula acelerada en el ciclotrón:

$$E(\text{MeV}) \approx 4.8 \times 10^{-3} \frac{(BrZ)^2}{A} \quad (2.3)$$

Donde  $B$  es la fuerza del campo magnético en Teslas y  $r$  es el radio de la órbita de la partícula en cm.

Usando la ecuación (2.3) anterior y las constantes mencionadas, para un protón  $A=1$ ,  $Z=1$ , para un deuterón  $A=2$ ,  $Z=1$  y para una partícula alfa  $A=4$ ,  $Z=2$ .

Como ejemplo, para un ciclotrón con una fuerza de campo magnético de 1.5 T, un radio donde el haz es extraído a 38 cm, un protón puede ser acelerado hasta una energía de 15.6 MeV, un deuterón hasta 7.8 MeV y una partícula alfa hasta 15.6 MeV.

#### **2.1.2 La necesidad de vacío**

Existen dos razones fundamentales por las cuales se requiere un buen vacío (típicamente  $<1 \times 10^{-4}$  mbar) dentro del ciclotrón. Sin el vacío, el haz interactuaría con las partículas del aire, lo cual causaría su dispersión a la vez que activaría el aire dentro del ciclotrón, por lo cual el haz nunca alcanzaría el blanco. En segundo lugar, el voltaje de RF aplicado a los DEEs es muy elevado (¡miles de voltios!) y el vacío actúa como aislamiento para estos voltajes. Sin el vacío, no podría mantenerse el voltaje en los DEEs.

#### **2.1.3 El sistema de extracción**

Para un ciclotrón de iones positivos, por ejemplo uno que acelera partículas cargadas positivamente, el blanco puede ser ubicado internamente en el trayecto del haz o bien puede usarse un deflector electrostático cargado negativamente

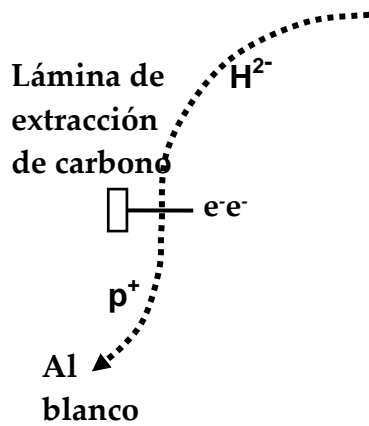
para desviar el haz hacia el blanco. Sin embargo, la extracción del haz por medio de deflectores electrostáticos es un método relativamente ineficiente, ya que hasta un 30% del haz puede perderse en el proceso. Esto no solamente causa una reducción del haz que impacta en el blanco, sino que además incrementa la activación radioactiva de las partes del ciclotrón que son impactadas por la proporción de haz no extraído, resultando en una mayor dosis de exposición al personal durante las tareas de mantenimiento.

Los ciclotrones actuales para producción de radionucleidos en medicina son casi exclusivamente de iones negativos. En este caso, la fuente iónica incorpora electrones adicionales al material fuente de las partículas p.ej. el gas hidrógeno es ionizado a  $H^-$ , o sea un protón y dos electrones. Para extraer la partícula, los dos electrones son arrancados mediante una lámina de extracción. Por tanto, en vez de ser una partícula negativa, es ahora una partícula positiva y el campo magnético aplicará una fuerza en la dirección opuesta – hacia afuera en vez de hacia el centro como se ilustra en la figura 2.3a. En la figura 2.3b se muestra una lámina montada en un carrusel; la lámina de extracción es en general una pieza muy delgada de carbono (1-25  $\mu m$  de espesor), lo cual es suficiente para arrancar los electrones sin absorber el haz.

La utilización de láminas de extracción tiene ciertas ventajas sobre la extracción mediante deflexión electrostática:

1. La eficiencia de extracción es cercana al 100%, en vez del 70% de la extracción por deflexión electrostática, permitiendo que casi todo el haz impacte el blanco al tiempo que existe menor activación de otros componentes del ciclotrón.
2. Puede usarse más de una lámina de extracción e insertarse en el haz, permitiendo la irradiación de múltiples blancos en forma simultánea. Por ejemplo, pueden acondicionarse dos láminas de extracción de manera tal que la primera lámina extrae parte del haz hacia el primer blanco y el resto del haz continúa su curso hasta impactar en la segunda lámina que extraerá el resto del haz hacia un segundo blanco.
3. Las láminas de extracción facilitan la operación de los ciclotrones de energía variable. Como se indica en la ecuación (2.3), la energía del haz depende del radio  $r$ . Si la lámina de extracción se mueve hacia el centro del ciclotrón, el radio al cual se extrae el haz será menor, resultando en una energía más baja. El desplazamiento de las láminas de extracción hacia el borde del ciclotrón, por el contrario, incrementa la energía del haz extraído.





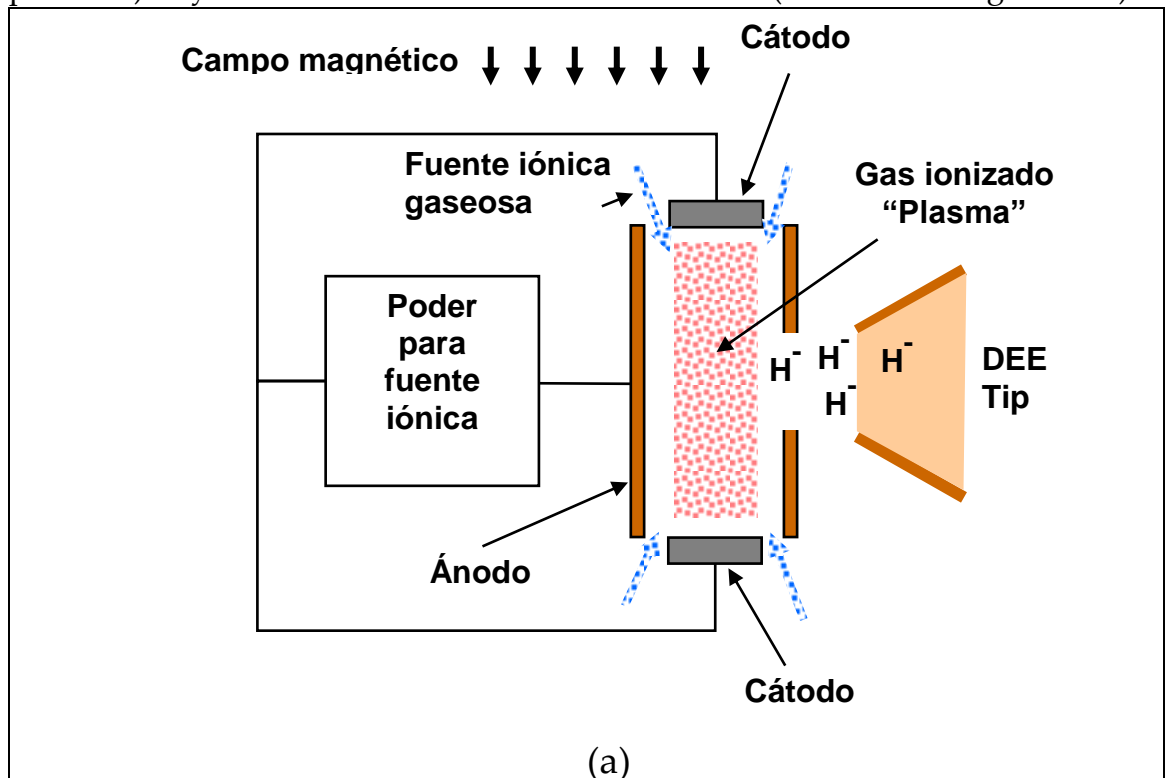
(a)

(b)

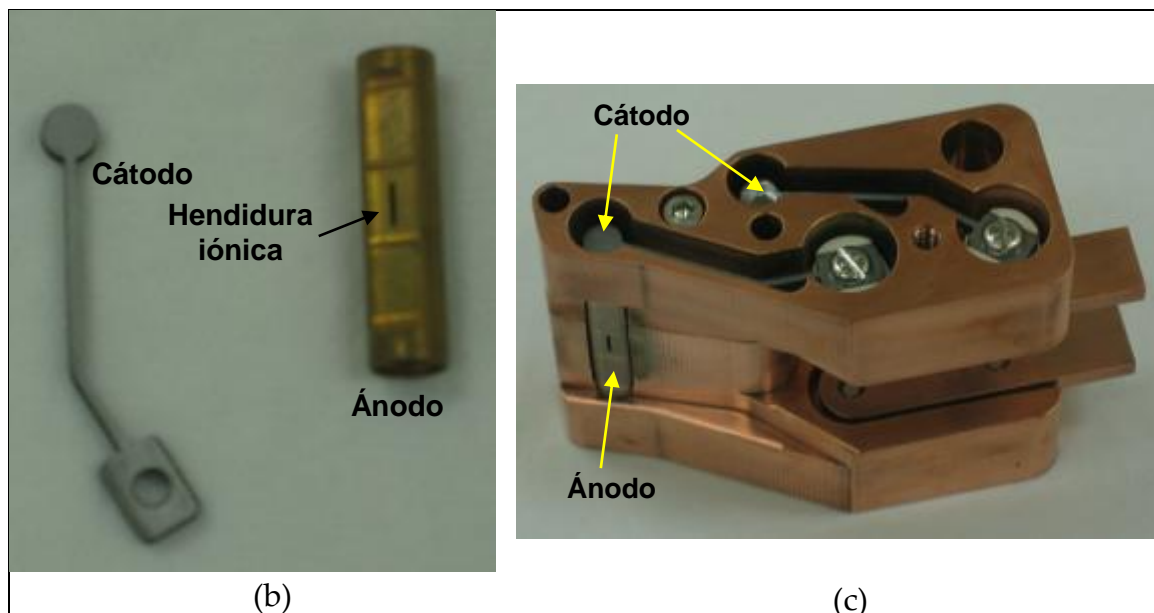
**Figura 2.3:** (a) La lámina de extracción arranca los dos electrones de la partícula negativa  $H^{2-}$ , convirtiéndola en un protón cargado positivamente. Debido a que la carga es ahora positiva y no negativa, el campo magnético ejerce una acción en la dirección opuesta, enviando el haz en forma espiral hacia afuera en vez de hacia adentro, como era el caso antes de que los electrones fueran arrancados. (b) Láminas de extracción montadas en un carrusel, mostrando una de las láminas. Este carrusel contiene 6 láminas, y puede ser rotado para utilizar una nueva lámina cuando se requiera, sin necesidad de abrir el ciclotrón.

#### 2.1.4 Fuente iónica

Existen varios diseños de fuentes iónicas. Uno de los tipos más usados debido a su relativa simplicidad es la fuente 'Penning Ionization Gauge' (PIG) que se muestra en la figura 2.4. La figura 2.4a muestra un corte seccional esquemático a través de una fuente iónica PIG. La fuente iónica gaseosa (p. ej. hidrógeno para un haz de protones) fluye a través de un ánodo hueco cilíndrico (ver también Figura 2.4b).



(a)



**Figura 2.4** (a) Diagrama esquemático mostrando los componentes principales de una fuente iónica PIG. (b) Fotografía del ánodo y del cátodo perteneciente a una fuente iónica. (c) Fotografía de una fuente iónica doble (protones y deuterones) de un ciclotrón. Se muestra el ánodo para el haz de protones, mientras que el ánodo para el haz de deuterones se encuentra en el lado opuesto, bajo el 2º cátodo. Existe otro juego de cátodos en la parte inferior de la fuente iónica como se ilustra en (a). La fuente iónica gaseosa fluye alrededor de los cátodos hacia el ánodo. También puede verse en el ánodo la hendidura para la extracción del haz.

Se aplica un alto voltaje entre los cátodos en cualquier extremo, así como al ánodo, lo que causa ionización del gas. El fuerte campo magnético constriñe el gas ionizado, el cual usualmente se denomina “plasma”, manteniéndolo en la región central de la fuente iónica. Cuando el DEE alcanza un voltaje positivo suficientemente alto, la punta del mismo extrae iones negativos a través de la hendidura ubicada en el ánodo de la fuente iónica, para luego acelerarlos y formar el haz. En la Figura 2.4(c) se muestra una fuente iónica armada. Se trata de una fuente doble, con dos ánodos y dos juegos de cátodos; una parte se usa para producir iones  $H^-$  para un haz de protones, mientras que la otra produce iones  $D^-$  para un haz de deuterones.

La fuente iónica es utilizada para controlar la corriente del haz, ya que ambas corrientes están directamente interrelacionadas. Al incrementar la corriente de la fuente iónica, aumentará la del haz y viceversa. Por tanto, el suministro de poder para la fuente iónica es una corriente de alto voltaje regulada por el sistema de control del ciclotrón, que también regula la corriente del haz.

### 2.1.5 Blancos

Los blancos contienen el material que, al ser irradiado por el haz de partículas, producirá el radionucleido deseado. Los blancos “líquidos” y “gaseosos” son característicos de los ciclotrones para PET y usan líquidos o gases como materiales, respectivamente. Aunque se está investigando el uso de blancos sólidos para ciclotrones PET, los blancos líquidos y gaseosos aún son ampliamente predominantes y por tanto la presente sección se concentrará en éstos.

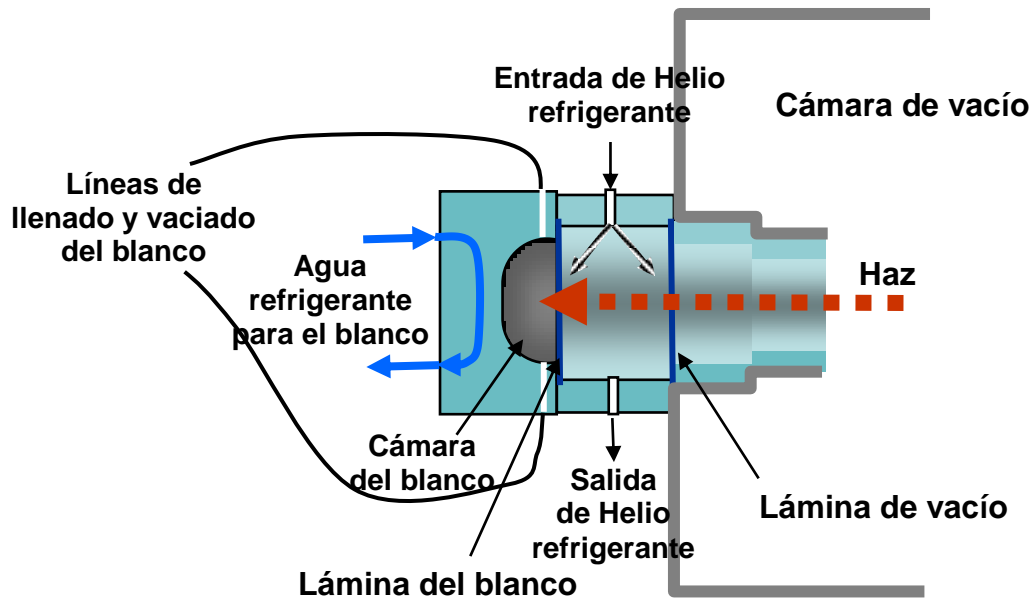
En la Figura 2.5a se muestra una sección esquemática a través de un típico blanco líquido. La Figura 2.5b es una fotografía de un blanco líquido de  $^{18}\text{F}$ . La cámara del blanco contiene el material a ser irradiado a fin de producir el radionucleido deseado. Los haces protónicos y deuterónicos de energías como las usadas para la producción de radionucleidos PET son relativamente fáciles de detener, requiriendo solamente desde unos pocos milímetros hasta un centímetro de un líquido como el agua. Por tanto, el volumen de la cámara del blanco es muy pequeño, típicamente entre 0.5 mL y algunos mL. Para blancos líquidos, la cámara está fabricada generalmente de plata o niobio, mientras que el aluminio se usa en las cámaras para blancos gaseosos. Estos materiales poseen buena conductividad de temperatura, permitiendo disipar el calor producido cuando el haz impacta el blanco y además son relativamente inertes del punto de vista químico, por lo cual no interactúan fácilmente con el material del blanco.

Para llenar y vaciar el blanco de modo remoto, se proveen puertos de conexión con jeringas y bombas motorizadas. El vaciado generalmente se realiza utilizando gas helio como fuerza de empuje. Mientras es irradiado, el blanco es presurizado a fin de elevar el punto de ebullición del material líquido o de aumentar la densidad si se trata de material gaseoso, con lo cual se asegura que el haz sea detenido. El haz deposita considerable energía en el blanco, p. ej. para un haz de 16 MeV y 40  $\mu\text{A}$ , la potencia del mismo es de 640 W, la cual se convierte mayormente en calor. El enfriamiento por agua del cuerpo del blanco y el enfriamiento por helio de las láminas previene la destrucción del blanco por sobrecalentamiento.

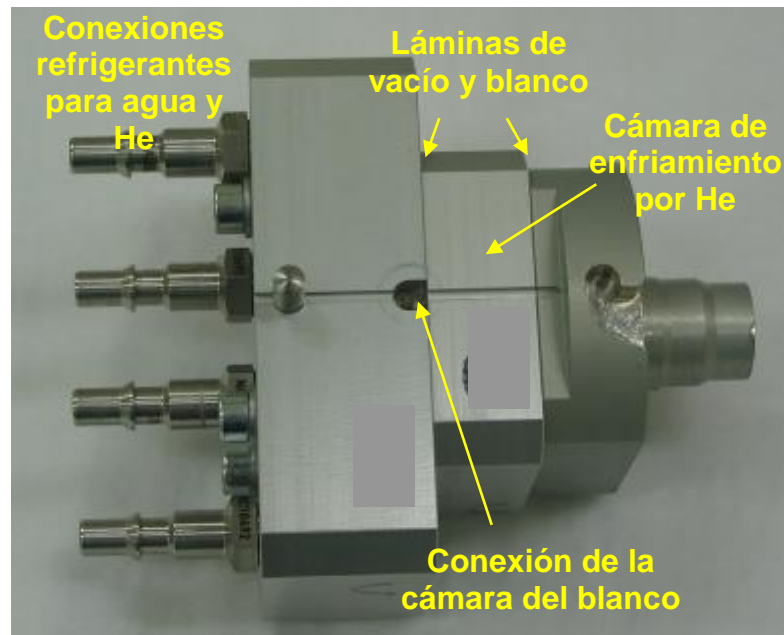
Característicamente existen dos láminas fabricadas de Havar, una aleación metálica que consiste en Cobalto (42%), Cromo (19.5%), Hierro (19.3%), Níquel (12.7%), Tungsteno (2.7%), Molibdeno (2.2%) y Manganeso (1.6%). Estas láminas son muy delgadas, de modo que el haz puede atravesarlas con facilidad (décimas de micrones) y muy resistentes (para el blanco mostrado en la Figura 2.5b, la lámina de vacío es de 25  $\mu\text{m}$ , mientras que la lámina del blanco es de 50  $\mu\text{m}$  de espesor). La lámina de vacío separa la cámara de vacío del ciclotrón de la cámara de enfriamiento por helio, mientras que la lámina del blanco retiene el material blanco en su cámara.

El gas helio usado para enfriar las láminas es químicamente inerte y no se activa por el haz de partículas, al cual no atenúa en forma significativa. Por ejemplo, si se usara nitrógeno, el cual también es químicamente inerte, sería convertido a  $^{13}\text{N}$  por un haz de protones o a  $^{15}\text{O}$  por un haz de deuterones.

Los blancos gaseosos son similares al blanco líquido mostrado en la Figura 2.5, del punto de vista de su construcción. Sin embargo, dado que se requiere una distancia mucho mayor para detener una partícula en un medio gaseoso comparado con uno líquido (décimas de centímetro en vez de milímetros), los blancos gaseosos son mucho más largos, en especial para su uso con irradiación protónica. Los haces deuterónicos pueden ser detenidos algo más fácilmente, por lo cual los blancos gaseosos para irradiación por deuterones son más cortos. Esto se ilustra en la Figura 2.6, que muestra blancos característicos montados en un ciclotrón, donde se aprecian sus dimensiones relativas.

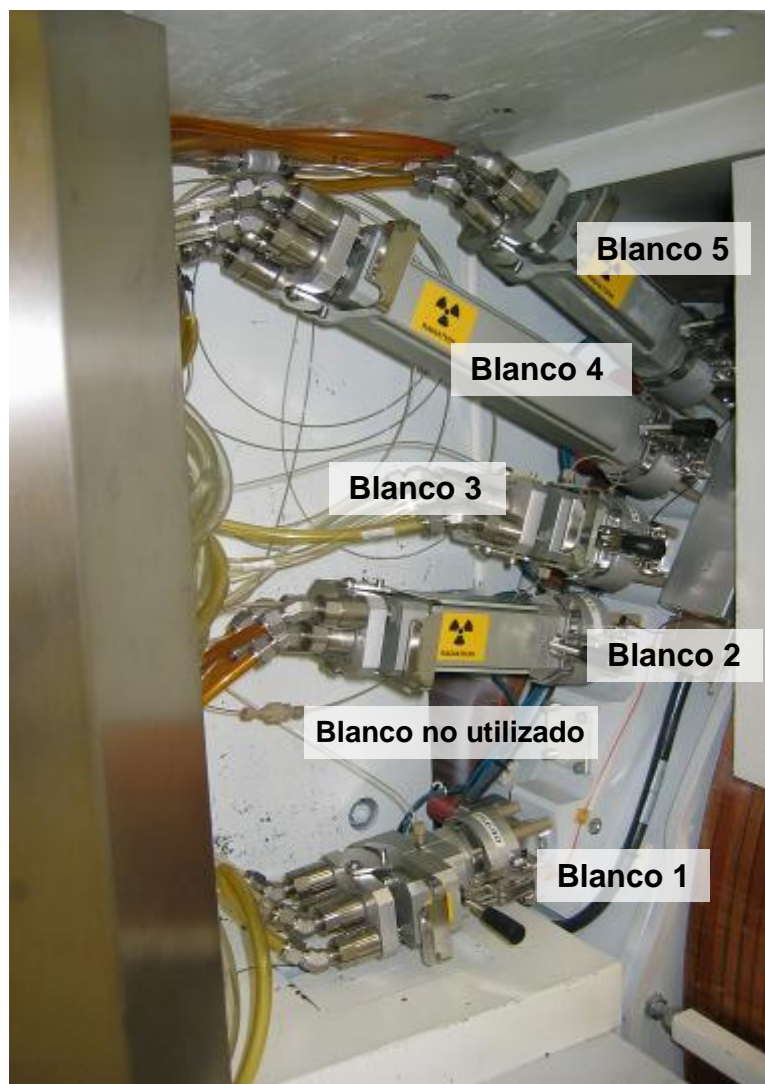


(a)



(b)

**Figura 2.5:** (a) Corte seccional a través de un típico blanco PET mostrando los principales componentes. En este caso se ilustra un blanco líquido. Para un blanco gaseoso, la cámara del blanco es mucho más larga (cm en vez de mm) a fin de detener el haz de partículas. (b) Fotografía de un blanco líquido utilizado en el ciclotrón PETtrace de GE, mostrando sus principales componentes.

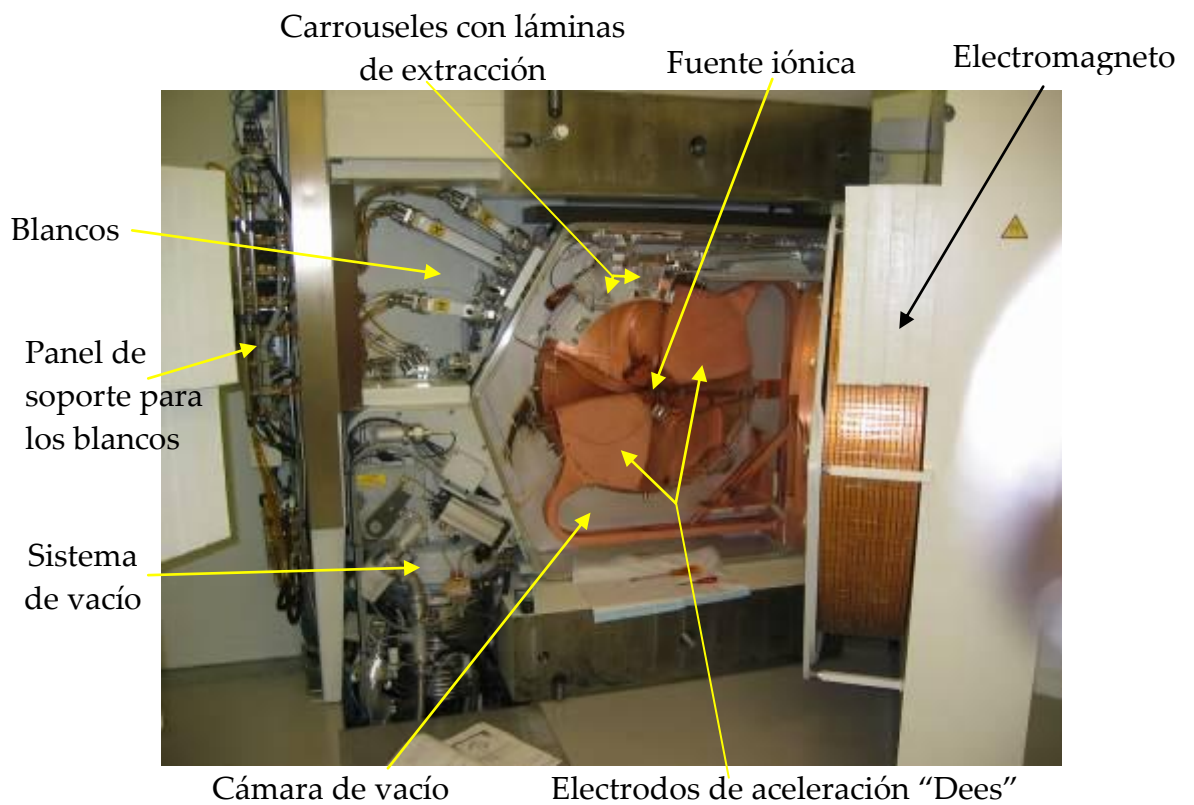


Blanco N°	Tipo	Haz	Material	Reacción nuclear
1	Líquido	Protón	$H_2^{18}O$	$^{18}O(p,n) \rightarrow ^{18}F$
2	Gas	Deuterón	$^{14}N$ gas	$^{14}N(d,n) \rightarrow ^{15}O$
3	Líquido	Protón	$H_2^{18}O$	$^{18}O(p,n) \rightarrow ^{18}F$
4	Gas	Protón	$^{14}N$ gas	$^{14}N(p,\alpha) \rightarrow ^{11}C$
5	Gas	Deuterón	$^{20}Ne$ gas	$^{20}Ne(d,\alpha) \rightarrow ^{18}F$

**Figura 2.6** Se muestra una variedad de blancos montados en un ciclotrón. La tabla de abajo describe el tipo de blanco (líquido o gaseoso), el haz utilizado para irradiar el blanco (protón o deuterón), el material del blanco a ser irradiado y la reacción nuclear que produce el radionucleido PET requerido. Los blancos líquidos son muy cortos, mientras que los gaseosos son más largos. El blanco protónico gaseoso (blanco 4) es sustancialmente más largo que los blancos deuterónicos gaseosos (blancos 2 y 5) ya que es más fácil atenuar un haz de deuterones. En la fotografía también se muestra una posición de blanco no ocupada (entre los blancos 1 y 2).



En la figura 2.7a se presenta la fotografía de un ciclotrón mostrando Fotografía de un ciclotrón identificando los componentes principales.



(a)



(b)

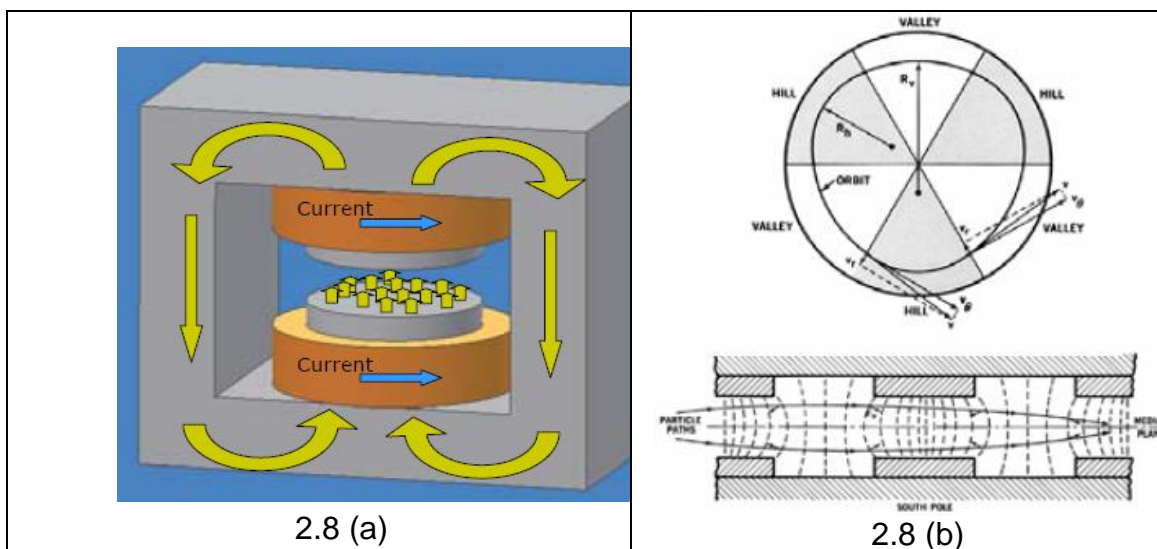
**Figura 2.7:** (a) Se muestran los componentes principales del ciclotrón. Este ciclotrón en particular posee un plano de haz vertical, mientras que otros modelos tienen planos de haz horizontales. (b) En la figura se da una idea de la escala y tamaño relativo de los componentes.

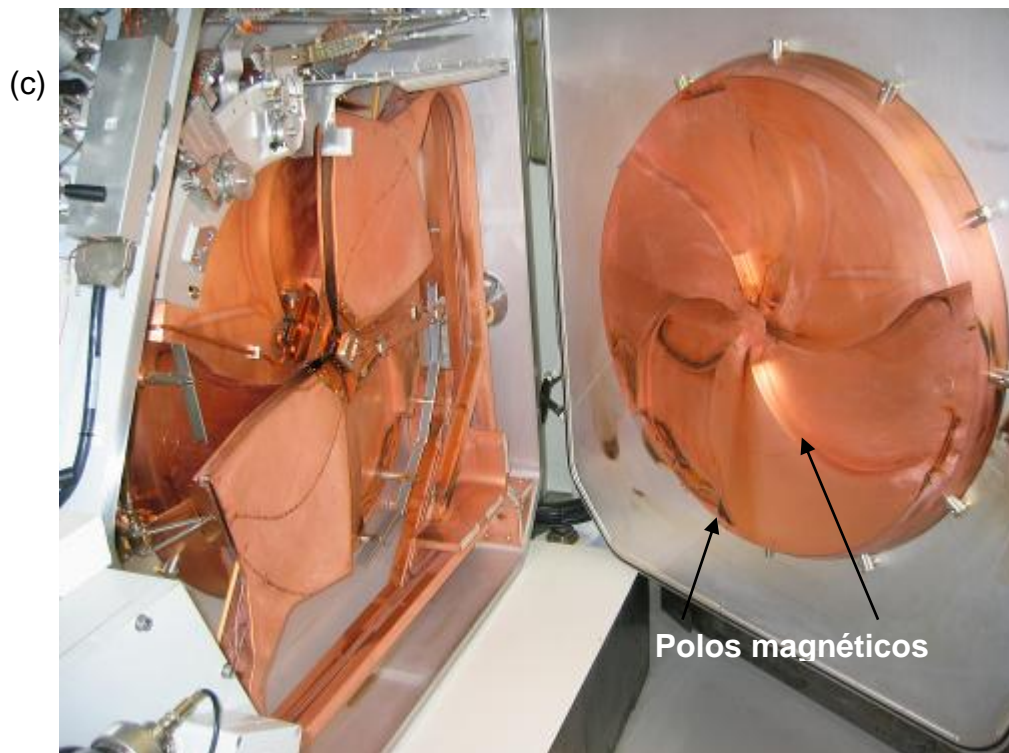
### 2.1.6 Panel de soporte del blanco

El panel de soporte del blanco (Figura 2.7a) contiene las diferentes válvulas, sensores de presión, bombas inyectoras, etc. que se requieren para llenar y vaciar los blancos y supervisor el estado de los mismos (p. ej. la presión).

### 2.1.7 Magneto

En el ciclotrón generalmente se utiliza un electromagneto (ver Figura 2.7a y 2.8a), aunque también se han fabricado ciclotrones con magnetos superconductores. Como se mencionó anteriormente, el campo magnético producido causa que el haz describa una espiral alrededor del centro del ciclotrón. También es esencial para la operación adecuada de las fuentes iónicas tipo PIG, como ya se ha descrito. Mientras que el campo magnético producido por el magneto del ciclotrón es similar al de los equipos de resonancia (1-2 Tesla), los campos marginales no representan gran problema pues se utiliza una pesada horquilla de hierro para conducir el recorrido de de retorno (Figura 2.8a). El campo magnético no es uniforme a lo largo del ciclotrón, pero su forma está cuidadosamente definida mediante polos magnéticos como se ilustra en la Figura 2.8b y 2.8c. Variando el campo magnético alrededor de la órbita de las partículas y creando “picos y valles” en el campo contribuye a concentrar el haz, como se muestra en la Figura 2.8b. Debido a que las partículas con la misma carga se repelen, sin esta concentración el haz se ensancharía demasiado para impactar el blanco.





**Figura 2.8:** (a) Diagrama esquemático de un electromagneto destinado a generar el campo magnético en el ciclotrón. La corriente en las bobinas produce un campo magnético a nivel del centro del ciclotrón. La vía de retorno del campo magnético (indicada por las flechas amarillas) se produce a través de una gran estructura de hierro. (b) Los polos del magneto tienen una forma tal que la partícula en rotación experimenta altos y bajos campos magnéticos (picos y valles) en forma alternada durante su órbita, lo cual facilita la concentración del haz. (c) Forma intrincada de los polos magnéticos de un ciclotrón para concentrar el haz y compensar el progresivo aumento de peso de la partícula a medida que gana energía.

Como se muestra en la ecuación (2.1), la frecuencia con que rotan las partículas (o sea, el tiempo que insume una órbita) es independiente del radio, pero dependiente de la fuerza del campo magnético y de la masa de la partícula. A las energías encontradas en ciclotrones PET, las partículas alcanzan una fracción significativa de la velocidad de la luz. Por ejemplo, un protón con energía de 16 MeV viaja aproximadamente a un 18% de la velocidad de la luz. A esta velocidad se producen efectos relativísticos, como por ejemplo el hecho de que la partícula se vuelve más pesada.

Para el caso mencionado del protón de 16 MeV, el aumento de masa es alrededor de 2%. Por tanto, según la ecuación (2.1) la frecuencia debe ser un 2% menor cuando la partícula llega a orbitar con esa energía. Para poder usar una frecuencia constante sin importar la órbita ni la energía de la partícula, la fuerza del campo magnético se incrementa a medida que aumenta el radio mediante una adecuada forma de los polos, a fin de compensar exactamente el aumento de masa de la partícula.

### 2.1.8 Colimación del haz



Para un desempeño óptimo, el haz debe estar centrado en el blanco, de modo tal que la mayor parte del mismo interactúe con el material blanco. Para ello se utilizan los colimadores de haz; como se muestra en la figura 2.9, los colimadores están constituidos por placas ya sea en metal (generalmente tantalio) o grafito, con un orificio en el centro. Las dos placas que forman un colimador están aisladas eléctricamente una de otra. Si parte del haz impacta el colimador, es frenado y su carga genera una corriente en el colimador. La posición de la lámina de extracción se ajusta hasta que la corriente en los dos colimadores es aproximadamente igual, lo que indica que el haz está centrado en el colimador con apropiado alineamiento mecánico entre el colimador y el blanco.



2.9 (a)



2.9 (b)

**Figura 2.9:** (a) Se muestran 3 juegos de colimadores para 3 blancos. Los orificios centrales deben estar alineados con el centro de los blancos. Se establecen conexiones a cada placa de colimación para comprobar que la corriente del haz impacte en cada una de las placas. La posición de la lámina de extracción se ajusta hasta que la corriente en ambas placas se iguale, lo cual indica que el haz está adecuadamente centrado. (b) Vista ampliada de un colimador. La irregularidad que se aprecia en la parte inferior y superior del orificio del colimador fue causada por el impacto repetido del haz por una falla, causando que se funda el metal de la placa.

### ***2.1.9 Gabinetes de control y fuentes de poder***

Los gabinetes principales de control y fuente de poder de un ciclotrón se presentan en la Figura 2.10. La fuente de poder del magneto proporciona la elevada corriente (cientos de amperes) necesaria para alcanzar el campo magnético deseado con el electromagneto. La operación del ciclotrón es controlada y monitoreada por el sistema de control. El controlador de vacío verifica y regula las bombas de vacío y las válvulas y supervisa el nivel de vacío en el tanque del ciclotrón. La fuente iónica se potencia mediante un suministro de poder ajustable. La corriente de la fuente iónica está sometida al sistema de control, que regula la intensidad o el haz de corriente. El gabinete de RF contiene el generador de frecuencia, el sistema de control, el suministro de poder y los amplificadores. El amplificador final de salida en general consiste en un tubo amplificador que puede alcanzar aproximadamente los 10 kW de RF para producir los voltajes requeridos en los DEEs.



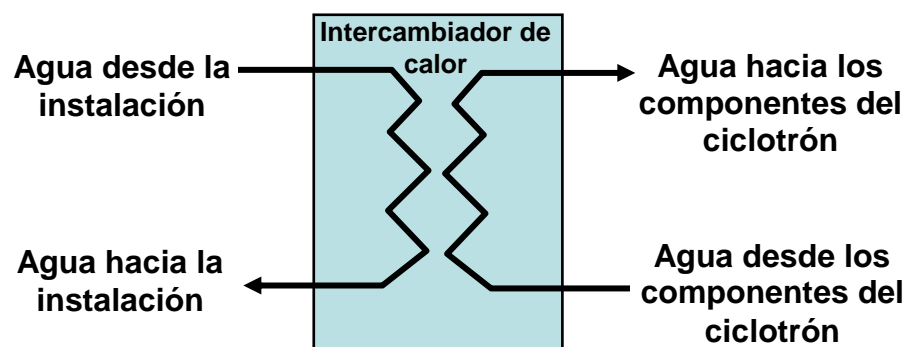
**Figura 2.10:** Gabinetes de control y de poder de un ciclotrón. El suministro de poder para el magneto proporciona la alta corriente (varios cientos de amps) requerida para alcanzar la fuerza deseada de campo magnético. El sistema de control supervisa la operación del ciclotrón y monitorea su desempeño. Un controlador de vacío se encarga de las bombas de vacío y las válvulas. El suministro de poder de la fuente iónica proporciona a ésta la corriente variable necesaria. El voltaje de RF y poder aplicado a los DEEs es proporcionado por el generador de RF, las fuentes de poder y el amplificador.

### 2.1.10 Sistema de enfriamiento

Los diferentes componentes del ciclotrón generan una considerable cantidad de calor (10s of kW). Las principales fuentes de calor son la fuente de poder del magneto y las bobinas de éste, los amplificadores de RF, los DEEs, la fuente iónica, las bombas de vacío y los blancos. Estos elementos son sometidos a un sistema de enfriamiento por agua (Figura 2.11).



(a)



(b)

**Figura 2.11:** (a) Fotografía del sistema de enfriamiento por agua del ciclotrón. (b) Esquema del intercambiador de calor. El agua de enfriamiento que fluye a través del ciclotrón no se mezcla con el agua de enfriamiento de la instalación. En lugar de eso, el calor del agua de proveniente del ciclotrón es transferido mediante el intercambiador de calor al agua de la instalación.

Los diferentes componentes del ciclotrón utilizan un circuito cerrado de enfriamiento por agua y de ese modo el intercambiador transfiere el calor al agua de la instalación (Figura 2.11b). Esto asegura que el agua de enfriamiento de la instalación no se vuelva radioactiva ya que el agua que fluye a través del blanco y los componentes del tanque del ciclotrón puede activarse debido a la intensa

radiación. A medida que el agua de enfriamiento fluye a través de los diferentes componentes eléctricos (bobinas del magneto, amplificador de RF, DEEs, etc), su conductividad debe ser baja para disminuir la probabilidad de conducción eléctrica. Se utiliza una resina desionizadora (cilindro azul en la figura 2.11a) para remover los iones del agua de enfriamiento y por tanto disminuir su conductividad.

## Resumen:

Los ciclotrones se utilizan para acelerar partículas tales como protones y deuterones a elevadas energías (del orden de MeV o décimas de MeV). Se aplica un campo eléctrico alternante (RF) a los electrodos DEE en presencia de un fuerte campo magnético, lo cual hace que los iones producidos en la fuente iónica giren en espiral acercándose a los bordes del ciclotrón a medida que las partículas son aceleradas y van ganando energía de los DEEs. Un sistema de extracción (electrostático para los ciclotrones de iones positivos, láminas de extracción para las unidades de iones negativos) extrae el haz dirigiéndolo hacia el blanco. Seguidamente, la irradiación del material seleccionado produce el radionucleido PET requerido.

## Puntos clave:

- La fuente iónica produce un ión negativo o positivo que puede ser acelerado por el campo eléctrico alternante generado por los DEEs.
- Para la producción de trazadores PET, generalmente las partículas aceleradas son protones, y menos comúnmente deuterones.
- El campo magnético ejerce una fuerza hacia el centro del ciclotrón, lo que causa un movimiento en espiral de las partículas a medida que ganan energía.
- Los polos magnéticos y por tanto el campo magnético adoptan una forma tal que el haz puede ser enfocado (campos magnéticos en picos y valles) tomando en cuenta el leve incremento de masa de la partícula según esta gana energía.
- Con el incremento de masa siendo compensado por el campo magnético, el tiempo que insume una rotación es independiente del radio y por tanto puede ser aplicada una radiofrecuencia (RF) constante de aceleración de voltaje a los DEEs.
- Debido a su mayor eficiencia, los ciclotrones de iones negativos son actualmente los más empleados universalmente para la producción de trazadores PET. Estos equipos utilizan láminas de extracción para arrancar los electrones, convirtiendo el ion negativo en un ion positivo o un protón. El campo magnético actúa entonces en la dirección opuesta, desviando el haz hacia el blanco.
- La posición de las láminas de arrancamiento se ajusta en base a la corriente de los colimadores a fin de centrar el haz en el blanco.
- Se requiere un vacío de alta calidad en el tanque para evitar que el haz sea dispersado por la interacción con las moléculas del gas y se provea un adecuado aislamiento para los altos voltajes aplicados a los DEEs.
- Los blancos líquidos y gaseosos son los tipos más comunes en los ciclotrones de producción de radionucleidos PET, aunque existen trabajos utilizando blancos sólidos en estos instrumentos.

- El sistema de enfriamiento por helio está diseñado para remover la gran cantidad de calor (decenas o centenas de kW) producido por los componentes del ciclotrón.



Sitio web del DAT con vínculo a la autoevaluación **CYC-R2 Ciclotrón**.



**Ir a** su cuaderno de trabajo Sección Ciclotrón y complete las preguntas 6 – 16 – puede también encontrar útiles las preguntas de revisión **WB\_R6 - 16**.



Existe un considerable número de recursos e información disponibles en la internet acerca de los ciclotrones. Algunos vínculos de interés se mencionan en la sección “Vínculos Útiles de Internet sobre Ciclotrones” al final de esta unidad. Como parte del ejercicio en su cuaderno de trabajo, fíjese en todos los recursos listados y utilice tanto los sitios de internet como la información de esta sección a fin de responder las preguntas. La lista proporcionada de ningún modo es exhaustiva, de modo que se recomienda buscar además otros recursos adicionales.

### 3. Procedimiento de producción

#### Introducción:

La siguiente es una secuencia típica para realizar la producción de un radionucleido PET en el ciclotrón:-

1. Encendido del ciclotrón.
2. Pre-irradiación opcional de los blancos para  $^{18}\text{F}$ .
  - a. Cargado del blanco con agua natural ( $\text{H}_2^{16}\text{O}$ ).
  - b. Selección del tiempo de irradiación y de la corriente del blanco (p.ej. 10 min, 25  $\mu\text{A}$ ).
  - c. Comienzo de la irradiación.
  - d. Una vez finalizada la irradiación, vaciado del contenido del blanco en una celda caliente o un contenedor de desechos blindado.
  - e. Secado del blanco con He.
3. Irradiación para obtener el radionucleido seleccionado.
  - a. Cargado del blanco con el material requerido.
  - b. Selección del tiempo de irradiación y de la corriente del blanco.
  - c. Comienzo de la irradiación.
  - d. Una vez finalizada la irradiación, transferencia del contenido del blanco al modulo de síntesis radioquímica en una celda caliente y comienzo de la síntesis.
  - e. Enjuague de los blancos gaseosos, enjuague y secado opcional de los blancos líquidos.
4. Apagado del ciclotrón.

#### Objetivos:

Al completar esta sección usted:

- Habrá comprendido la secuencia de procedimientos involucrados en la producción en un ciclotrón.
- Tendrá conocimiento de los parámetros que determinan la cantidad de actividad producida.
- Podrá estimar el tiempo requerido para producir una determinada cantidad de actividad o calcular la cantidad de actividad producida por una cierta corriente de haz y un determinado tiempo de irradiación.
- Habrá asistido a una revisión de los generadores de radionucleidos y se habrá familiarizado con los generadores de radionucleidos PET más utilizados.

## **Tiempo requerido:** ⌚

Dedique **3 horas** para estudiar esta unidad y completar los ejercicios en su cuaderno de trabajo.

### **3.1 Encendido del ciclotrón**

En esta fase, el magneto es llevado al poder requerido de corriente/ campo magnético, son verificados los diversos componentes y el sistema de RF es colocado en modo en espera.

### **3.2 Pre-irradiación opcional**

La pre-irradiación es recomendable para blancos de producción de  $^{18}\text{F}^-$ . Para la pre-irradiación, el blanco es cargado con agua natural ( $\text{H}_2^{16}\text{O}$ ) en vez de agua con oxígeno-18 ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) para producir  $^{18}\text{F}^-$ . Se lleva a cabo una breve irradiación (típicamente de 10 min), que produce  $^{13}\text{N}$  y luego se vacía el blanco. Este proceso “limpia” el blanco antes de la producción lo cual tiende a mejorar el rendimiento del blanco y por tanto de la síntesis, especialmente para el caso de blancos de plata. El  $^{18}\text{F}^-$  producido durante la producción principal reacciona con la plata y “empaña” la misma, mientras que esta pre-irradiación remueve algo del empañado. En ciclotrones que no poseen la opción de pre-irradiación, se requiere una limpieza manual frecuente de los blancos. Este aspecto es menos crítico usando blancos fabricados con niobio, ya que este material es más inerte químicamente.

### **3.3 Irradiación principal**

Esta es la irradiación utilizada para producir el radionucleido deseado. El blanco es cargado con el material requerido (ver Tabla 3.1). Se selecciona la corriente del haz y el tiempo de irradiación necesarios para producir la cantidad de actividad deseada. La corriente del haz generalmente se encuentra limitada por la máxima corriente recomendada sobre el blanco, especialmente cuando solamente un blanco es irradiado, de modo que la variable que determina la cantidad de actividad es en realidad el tiempo de irradiación (ver más abajo la sección para calcular el tiempo de irradiación necesario). Puede irradiarse un blanco simple o doble; la irradiación doble (dos blancos al mismo tiempo) producirá aproximadamente el doble de actividad para un mismo tiempo de irradiación que usando un blanco único.

Una vez que comienza la irradiación, el sistema de control del ciclotrón se encarga automáticamente de los diferentes componentes (voltajes DEEs, RF, corriente del magneto, posición de las láminas de extracción para centrar el haz en el blanco, corriente de la fuente iónica, etc.) para producir la corriente de haz necesaria sobre el o los blancos. Si se detecta cualquier falla o desvío de las condiciones esperadas de operación que pudiera resultar en un daño al ciclotrón o en una fuga de actividad, la irradiación es inmediatamente detenida en forma automática. En tal caso se requiere intervención manual por parte del operador para despejar el problema (si es posible) y reiniciar el ciclotrón. En la Figura 3.1 se presenta la pantalla de control mostrando el estado de los parámetros para una producción de  $^{18}\text{F}^-$  utilizando un blanco doble; esto permite al operador verificar si las condiciones de funcionamiento del ciclotrón son apropiadas.

Cuando termina la irradiación, el contenido del blanco es transferido al módulo de síntesis radioquímica localizado en una celda caliente blindada (típicamente mediante unos 75 mm de plomo). La transferencia hacia la celda caliente se produce a través de tubuladuras o líneas provenientes de los blancos, las cuales en general se ubican tendidas en canaletas blindadas en el suelo. Se utiliza un gas a presión para “empujar” el contenido del blanco hacia las celdas calientes a través de las líneas; para blancos gaseosos, el gas de empuje suele ser el propio gas del blanco (si el mismo no es muy costoso) o algún otro gas inerte (como nitrógeno o helio). Para blancos líquidos, generalmente se usa helio como gas de empuje.

Los blancos gaseosos son enjuagados mediante el gas de empuje para extraer la mayor cantidad posible de actividad del blanco. En algunos ciclotrones, se recomienda llenar los blancos de  $^{18}\text{F}^-$  con  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  y vaciar los blancos para eliminar cualquier vestigio de  $^{18}\text{F}^-$  en el blanco y las tubuladuras (la presencia de  $^{18}\text{F}^-$  en las tubuladuras puede causar daño a las mismas por irradiación, provocando la necesidad de reemplazo de éstas con mayor frecuencia). Finalmente, los blancos líquidos y sus líneas de transferencia se someten a un proceso de secado mediante el pasaje de gas durante unos 15 minutos.

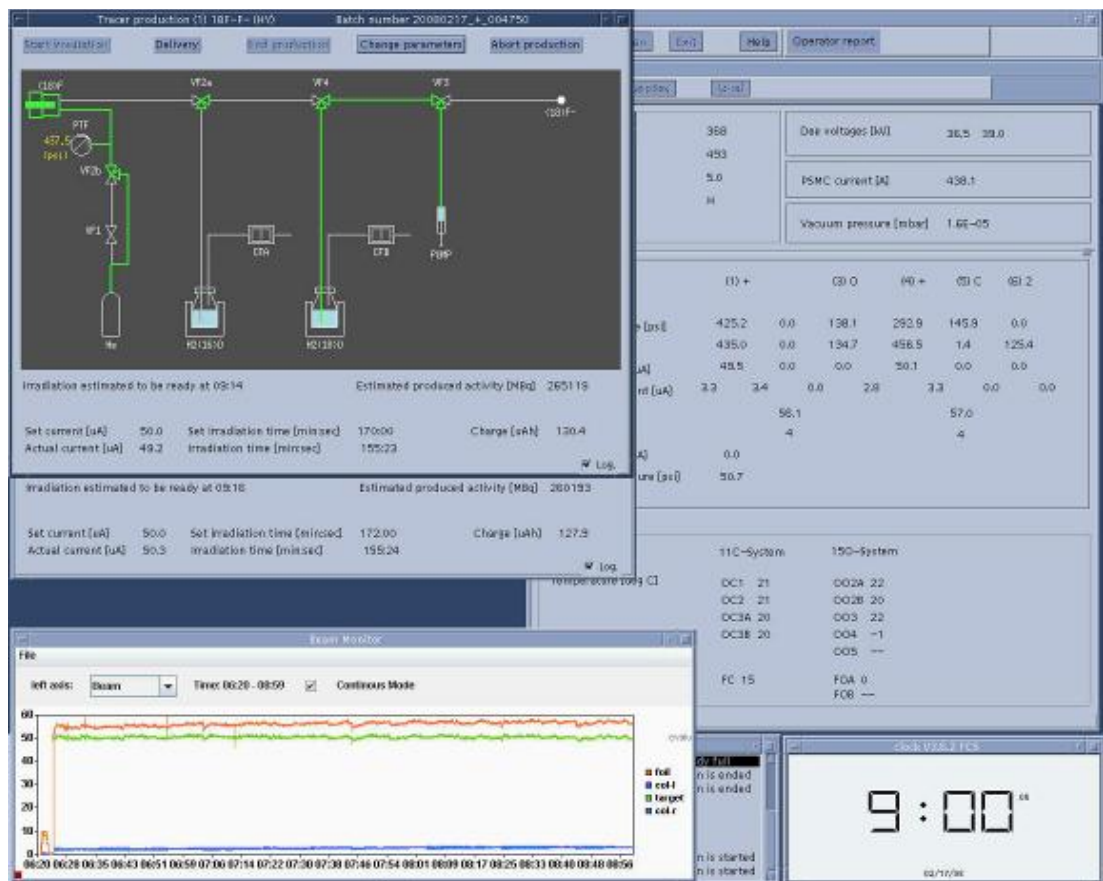
### **3.4 Apagado del ciclotrón**

Si no se llevará a cabo producción adicional, el ciclotrón es apagado. Este proceso implica ir disminuyendo la corriente del magneto de una manera ordenada, apagar el sistema de RF, etc. y colocar el ciclotrón en condición estacionaria.

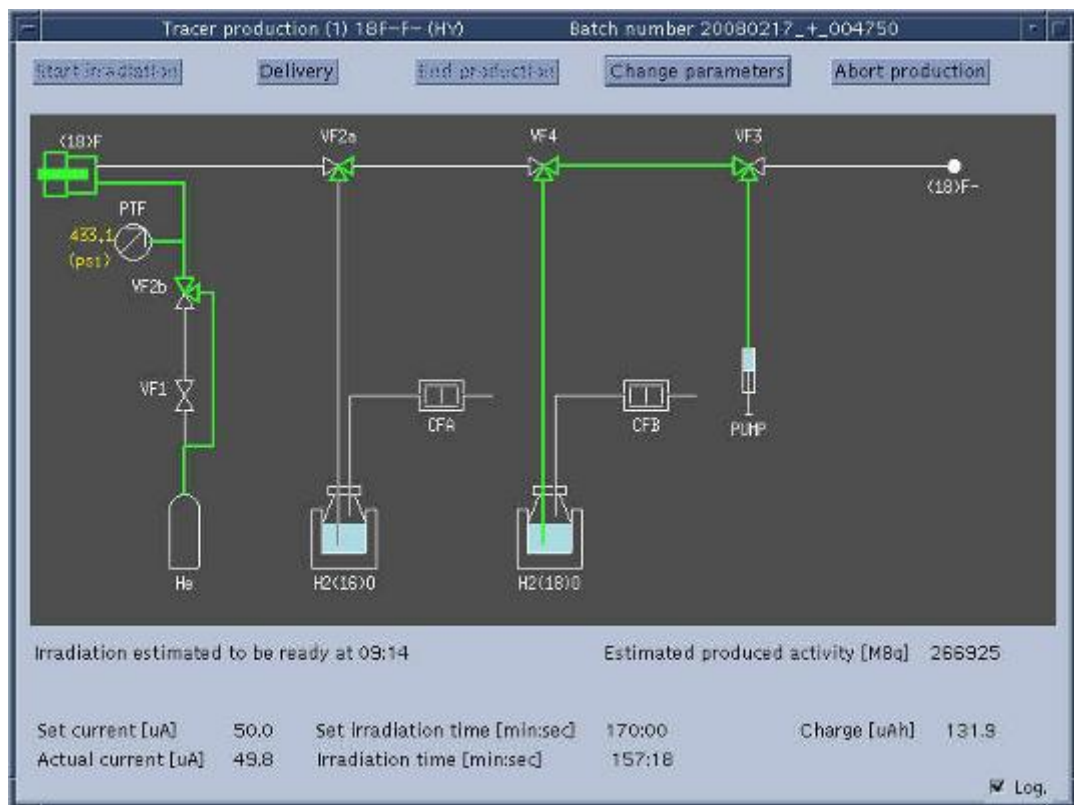


**Tabla 3.1:** Materiales blanco y reacciones para trazadores PET habituales.

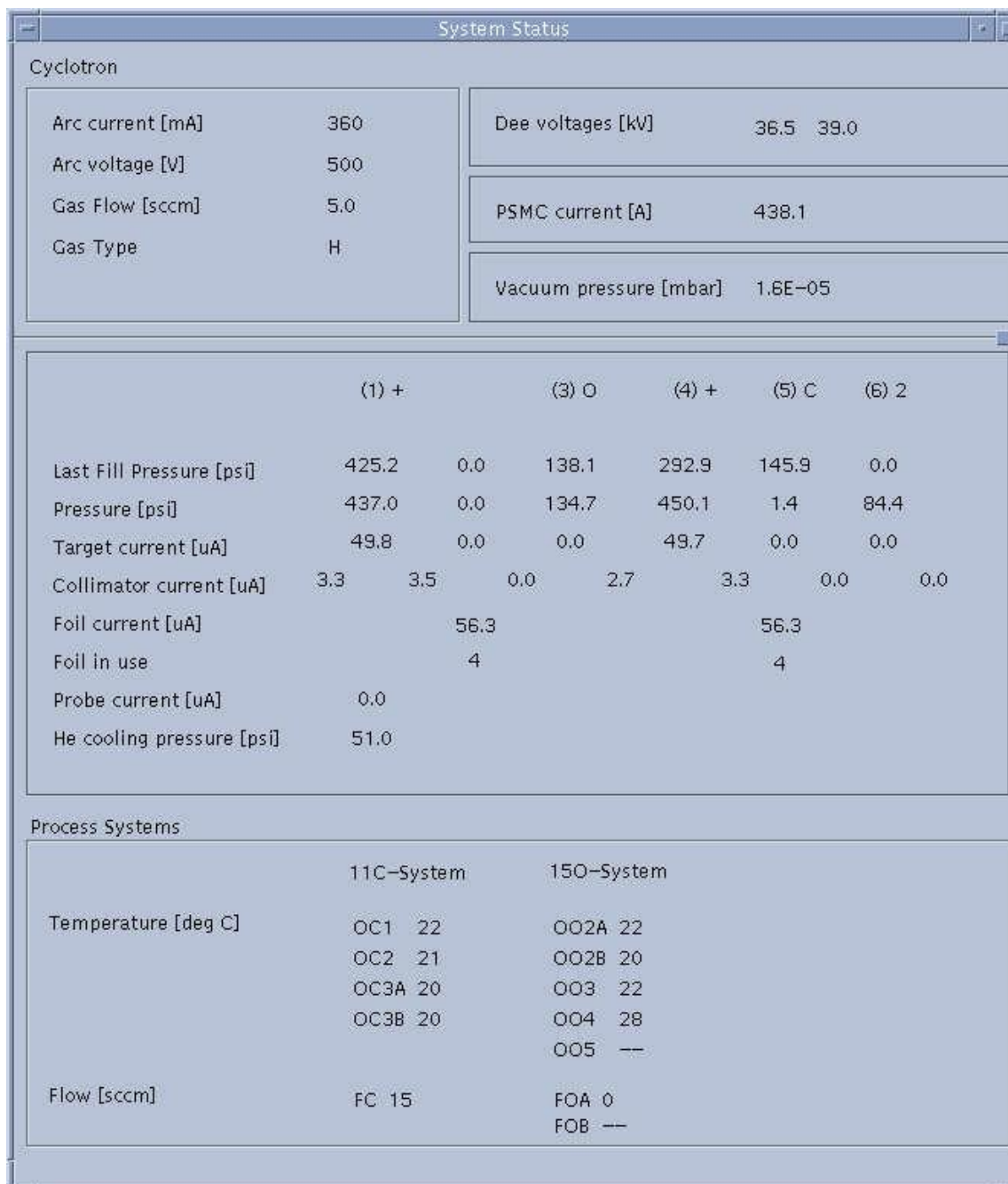
Radionucleido requerido	Material blanco	Reacción	Comentario
$^{18}\text{F}$ - (fluoruro)	Agua Oxígeno-18 ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ )	$^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$	Usado para producción de $^{18}\text{F}$ -FDG
$^{18}\text{F}_2$ (gas fluoruro)	Neón-20 gas ( $^{20}\text{Ne}$ ) Oxígeno-18 gas ( $^{18}\text{O}_2$ )	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)\rightarrow^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$ se prefiere pues genera mayor actividad específica
$^{13}\text{N}$	Agua natural ( $\text{H}_2^{16}\text{O}$ )	$^{16}\text{O}(p,\alpha)\rightarrow^{13}\text{N}$	
$^{11}\text{C}$	Nitrógeno-14 ( $^{14}\text{N}$ ) (normal) gas	$^{14}\text{N}(p,\alpha)\rightarrow^{11}\text{C}$	
$^{15}\text{O}$	Nitrógeno-14 ( $^{14}\text{N}$ ) (normal) gas Nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ) gas	$^{14}\text{N}(d,n)\rightarrow^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(p,n)\rightarrow^{15}\text{O}$	Ciclotrones protónicos necesitan usar gas $^{15}\text{N}$ , de baja abundancia natural y más costoso



3.1 (a)



3.1 (b)



3.1 (c)

**Figura 3.1:** (a) Pantalla completa de la estación principal del ciclotrón durante una irradiación de blanco doble. (b) Una de las ventanas indicadoras del estado del blanco. (c) Ventana de estado del ciclotrón mostrando los principales parámetros (presiones del blanco, corriente del magneto, corriente y voltaje de la fuente iónica, voltajes de los DEEs, vacío del tanque, corrientes del blanco, colimador y láminas de extracción).


## Resumen:

La producción en la mayoría de los ciclotrones sigue una secuencia bien definida. El ciclotrón se enciende, el blanco es cargado con el material requerido y comienza la irradiación. La corriente del haz, el número de blancos y el tiempo de irradiación determinan el monto de actividad que se producirá. Durante la irradiación, los diferentes componentes del ciclotrón son verificados mediante el sistema de control a fin de mantener la corriente necesaria de haz centrado en el blanco. Al finalizar la irradiación, la actividad es transferida mediante un gas de

empuje a una celda caliente para su procesamiento y síntesis del radiofármaco requerido. En algunos sistemas, se recomienda la pre-irradiación y enjuague de los blancos líquidos con agua natural, a fin de mantener limpios los blancos y limitar el daño por irradiación de las líneas de transferencia.

### Puntos clave:

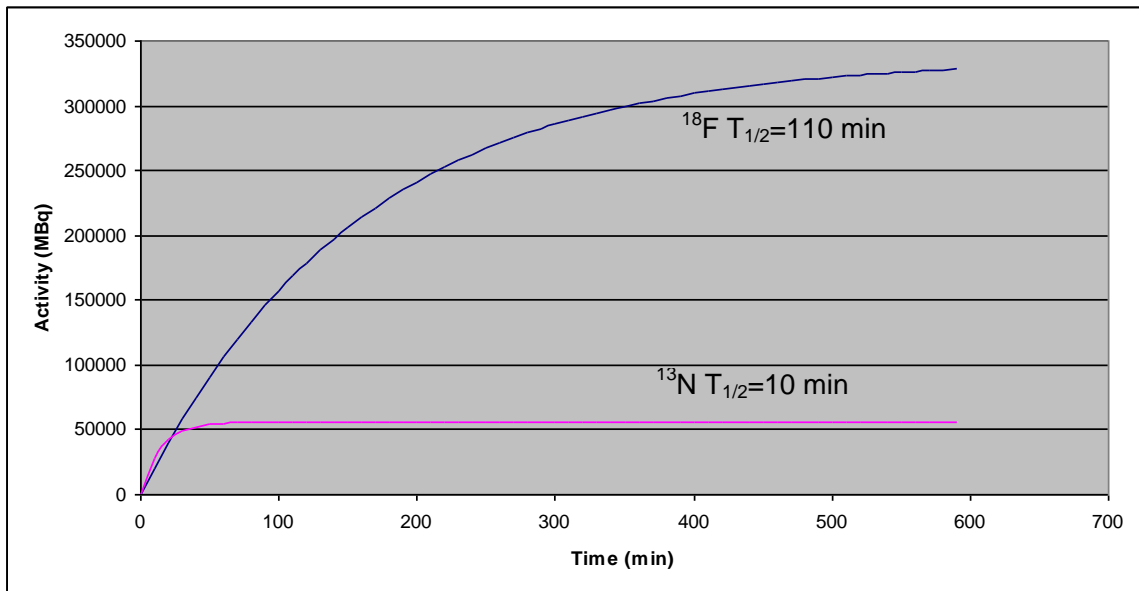
- La irradiación del blanco es precedida por la secuencia de encendido del ciclotrón.
- El tipo de blanco, el material del blanco y el tipo de partícula del haz determinan el tipo de radionucleido producido.
- La corriente del haz y el tiempo de irradiación determinan la cantidad total de actividad producida.
- La irradiación de blancos dobles puede usarse para duplicar la cantidad de actividad producida para un tiempo dado de irradiación.
- Al finalizar la irradiación, el radionucleido producido es transferido a la celda caliente mediante un gas de empuje.

 Ir a su cuaderno de trabajo, **Sección Ciclotrón** y complete las **preguntas 17 – 20** para evaluar su comprensión – también puede encontrar útiles las preguntas de revisión **WB\_R17 – 19**.

## 3.5 Rendimiento de la producción

El número de átomos radioactivos producidos por unidad de tiempo de irradiación es proporcional a la corriente del haz y al corte seccional de la reacción nuclear. Esta depende del material del blanco y de la energía del ciclotrón. El material del blanco varía según el radionucleido que se desea producir (p. ej. agua  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  para  $^{18}\text{F}$ ). La energía del ciclotrón no está bajo control del operador para el caso típico de ciclotrones de energía fija utilizados en la producción de radionucleidos PET. Por tanto, solamente la corriente del haz y el tiempo de irradiación son las variables que el operador puede controlar para variar la cantidad de actividad producida.

A medida que se lleva a cabo la producción, la actividad decae según su vida media física. El número de átomos radioactivos producidos por unidad de tiempo o tasa de producción de átomos radioactivos es constante durante el tiempo de irradiación para una corriente de haz constante. Sin embargo, el número de átomos radioactivos perdidos por unidad de tiempo debido a decaimiento es proporcional al número de átomos ya producidos. Por tanto, a medida que se produce más actividad al prolongarse la irradiación, la pérdida por decaimiento se incrementa. Luego de un tiempo de irradiación suficientemente largo (unas 5-6 vidas medias), la tasa de pérdida de átomos radioactivos debida al decaimiento se aproximará a la tasa de producción y se generará pequeña actividad adicional neta, según se ilustra en la Figura 3.2. La actividad producida en la meseta cuando la tasa de producción equivale a la pérdida por decaimiento se denomina actividad de saturación o rendimiento de saturación.



**Figura 3.2:** Gráfica de actividad producida en función del tiempo de irradiación para la producción de  $^{18}\text{F}$  con una vida media de 110 min y de  $^{13}\text{N}$  con una vida media de 10 min. Para tiempos de irradiación mucho más prolongados que la vida media del isótopo, los niveles de actividad van subiendo hasta alcanzar una meseta con valores constantes. La actividad de la meseta se denomina actividad de saturación.

El rendimiento de saturación habitualmente se expresa en términos de actividad por unidad de corriente, p. ej. mCi/ $\mu\text{A}$  o MBq/ $\mu\text{A}$ . Esto permite la comparación entre el desempeño de diferentes ciclotrones, p. ej. un ciclotrón de 10 MeV tendrá un rendimiento de saturación para producir  $^{18}\text{F}^-$  que será aproximadamente la mitad del de un ciclotrón de 17 MeV. Por tanto, para una corriente dada del haz y para un cierto tiempo de irradiación, un ciclotrón de 10 MeV solamente producirá la mitad de actividad que un ciclotrón de 17 MeV. Existen algunas ecuaciones útiles relativas al rendimiento de saturación que permite calcularlo para un tipo de blanco determinado, estimar la cantidad de actividad producida dada una cierta corriente de haz y un cierto tiempo de irradiación, así como calcular el tiempo de irradiación requerido para producir una cierta cantidad de actividad. Estas ecuaciones (en realidad formulaciones distintas de una misma ecuación de base) son las siguientes:

$$A_{sat} = \frac{A_{prd}}{I_B \cdot (1 - e^{-\lambda t})} \quad (3.1)$$

$$A_{prd} = A_{sat} \cdot I_B \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad (3.2)$$

$$t = -\ln\left(1 - \frac{A_{prd}}{A_{sat} I_B}\right) / \lambda \quad (3.3)$$

En estas ecuaciones,

$A_{sat}$  es el rendimiento de saturación,

$A_{prd}$  es la actividad producida durante una irradiación con una corriente de haz  $I_B$  y para un tiempo de irradiación  $t$ .

$\lambda$  es la constante de decaimiento para el radionucleido producido y está dada por

$$\lambda = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}}, \text{ donde } T_{1/2} \text{ es la vida media del radionucleido.}$$

Para ilustrar la utilidad de estas ecuaciones, son de valor algunos ejemplos.

Para una corriente de haz,  $I_B$ , de 40  $\mu A$ , y un tiempo de irradiación,  $t$ , de 60 min, se produce una actividad de  $^{18}F$ ,  $A_{prd}$ , de 103.600 MBq para un tipo de ciclotrón en particular y un cierto tipo de blanco. La vida media,  $T_{1/2}$  del  $^{18}F$  es de 109,74 min. Calcule el rendimiento de saturación,  $A_{sat}$  en MBq/ $\mu A$  y en mCi/ $\mu A$ .

Sustituyendo los valores en la ecuación (3.1) obtenemos lo siguiente:-

$$A_{sat} = \frac{103600}{40 \cdot \left( 1 - e^{-\frac{\ln(2)}{109.74} \cdot 60} \right)} = 8211 \text{ MBq} / \mu A$$

Para convertir a mCi/ $\mu A$ , simplemente dividir por 37, p.ej.  $8211/37 = 221.9$  mCi/ $\mu A$  como rendimiento de saturación. La mayoría de fabricantes de ciclotrones expresan el rendimiento de saturación en mCi/ $\mu A$ . Para convertir a MBq/ $\mu A$  de modo que la actividad pueda ser estimada en MBq, simplemente multiplicar el rendimiento de saturación en mCi/ $\mu A$  por 37.

Vale la pena notar que, para estimar el rendimiento de saturación, no se requiere irradiar por el tiempo necesario para alcanzar la meseta. En vez de ello, como se muestra en el ejemplo, puede usarse una irradiación mucho más corta en conjunto con la ecuación de rendimiento para estimar el rendimiento de saturación.

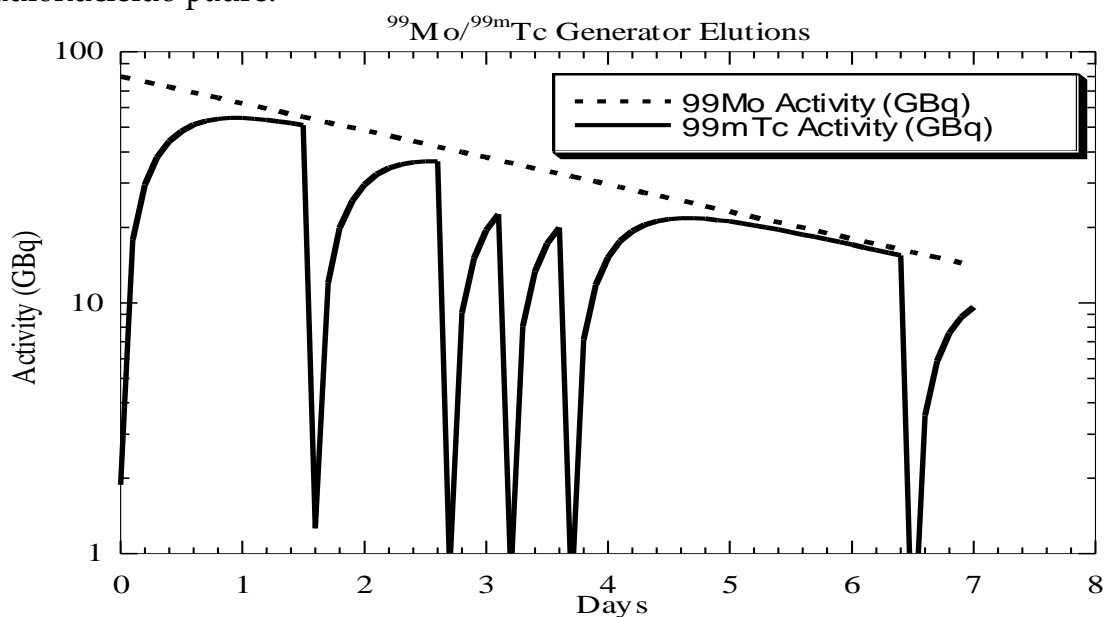
Si usted estuviera interesado en estimar cuánto demoraría en producir 200.000 MBq de  $^{18}F$  con este blanco y una corriente de haz de 40  $\mu A$ , puede utilizar la ecuación (3.3) de la siguiente manera:

$$t = -\ln \left( 1 - \frac{200000}{8211 \cdot 40} \right) \cdot \frac{109.74}{\ln(2)} = 149 \text{ min}$$

Por tanto, uno podría irradiar el blanco cerca de dos horas y media. Mientras que insume 60 min producir 103.600 MBq (1er ejemplo de arriba), toma dos veces y media más tiempo producir poco menos que el doble de esa actividad (200.000 MBq). Como se detalla más arriba, esto se debe al aumento de pérdida debido al decaimiento a medida que aumenta la actividad y el tiempo de irradiación. Por tanto en la práctica, se usan tiempos de irradiación menores de 2-3 vidas medias, ya que la ganancia adicional de actividad con tiempos mayores es muy marginal.

### 3.6 Comparación con el rendimiento de generadores

Existen algunos paralelismos entre el rendimiento de producción de los ciclotrones y el de los generadores de radionucleidos como el de  $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$  tan comúnmente usado en medicina nuclear. Un generador consiste en un radionucleido “padre” (en este caso el  $^{99}\text{Mo}$ ), que decae al radionucleido hijo deseado (en este caso el  $^{99m}\text{Tc}$ ). El crecimiento del radionucleido hijo en un generador de este tipo se ilustra en la Figura 3.3. A medida que el radionucleido padre decae en el radionucleido hijo, la actividad de éste se incrementa gradualmente hasta alcanzar el equilibrio. En el punto de equilibrio, la tasa de producción del radionucleido hijo se iguala a su pérdida debida al decaimiento. Cuando el generador es eluido, o sea la actividad del radionucleido hijo es removida para su uso, su actividad en el generador cae a valores cercanos a 0 y entonces empieza a crecer nuevamente (Figura 3.3). A diferencia de la tasa de producción constante del ciclotrón, la tasa de producción del generador disminuye con el tiempo, debido al decaimiento del radionucleido padre (línea punteada en la Figura 3.3). Por lo tanto, para un generador de  $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ , teniendo el  $^{99}\text{Mo}$  una vida media de 66 hrs, un generador que entrega 80 GBq de  $^{99m}\text{Tc}$  al inicio de la semana solamente producirá unos 30 GBq al final de la semana debido al decaimiento y por tanto disminución progresiva de la actividad del  $^{99}\text{Mo}$ . O sea, que la vida útil del generador equivale aproximadamente a 1-1,5 vidas medias del radionucleido padre.



**Figura 3.3:** La actividad del radionucleido hijo (línea sólida) se va incrementando hasta que llega a un equilibrio con el radionucleido padre (línea punteada). La caída brusca del radionucleido hijo se debe a la elución del generador. Luego de la elución, el radionucleido hijo retoma su incremento gradual hasta un Nuevo equilibrio con el radionucleido padre.

También existen generadores para la producción de algunos radionucleidos PET. Los más importantes se listan en la Tabla 3.2.

**Tabla 3.2:** Principales generadores de radionucleidos PET. También se incluyen detalles del generador de  $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$  para su comparación.

Hijo	$T_{1/2}$ del hijo	Padre	$T_{1/2}$ del padre
$^{62}\text{Cu}$	9,7 min	$^{62}\text{Zn}$	9,3 hr
$^{68}\text{Ga}$	68 min	$^{68}\text{Ge}$	275 d
$^{82}\text{Rb}$	1,3 min	$^{82}\text{Sr}$	25 d
$^{99m}\text{Tc}$	6 hr	$^{99}\text{Mo}$	66 hr

El generador  $^{62}\text{Cu}/^{62}\text{Zn}$  posee la desventaja de una corta vida media del padre (9,3 hr) y por tanto debe ser reemplazado cada pocos días, lo cual no lo hace muy práctico.

Por lejos, el generador PET más utilizado es el de  $^{82}\text{Rb}/^{68}\text{Ge}$ . El  $^{82}\text{Rb}$  se utiliza como trazador de flujo sanguíneo miocárdico ya que es un análogo del potasio, similar al  $^{201}\text{Tl}$ , que es usado en SPECT para estudios de perfusión miocárdica. La vida media del padre, de 25 días, permite que el generador sea utilizado durante casi un mes. La vida media corta del  $^{82}\text{Rb}$  significa que puede estudiarse el flujo sanguíneo en reposo y luego de un estímulo farmacológico en una sucesión rápida. Por ejemplo, con una vida media de tan solo 1,3 min, muy poca actividad de la inyección en reposo estará presente después de los 10 min. Esta vida media tan corta lo hace inviable para SPECT, pero la capacidad de alto conteo y la sensibilidad de los equipos PET actuales permiten la obtención de imágenes de buena calidad con un tiempo de adquisición muy corto usando este trazador. El empleo de este generador para estudios de perfusión miocárdica con PET está en aumento, ya que evita la necesidad de disponer de un ciclotrón localmente como sería el caso con otros trazadores de flujo ( $^{13}\text{N}$ -amonio,  $T_{1/2}=10$  min). Si se utiliza en un equipo PET/CT, en una misma sesión de estudio puede investigarse el flujo sanguíneo miocárdico en reposo y bajo estímulo farmacológico ( $^{82}\text{Rb}$  PET) junto con la anatomía coronaria mediante angio-CT (CCTA).

Mientras que el generador de  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$  no ha sido extensamente utilizado en la práctica clínica, indirectamente se usa en la calibración de equipos PET y para control de calidad. Algunos fabricantes usan una fuente de  $^{68}\text{Ge}$  para la calibración del equipo; el  $^{68}\text{Ge}$  decae por captura electrónica a  $^{68}\text{Ga}$ , de modo que no son las emisiones por decaimiento del  $^{68}\text{Ge}$  que se utilizan para la calibración, sino las emisiones de positrones del  $^{68}\text{Ga}$ . Por lo tanto, de hecho este es un generador “sellado”, sin elución, en el cual el hijo ( $^{68}\text{Ga}$ ) se encuentra siempre en equilibrio con el padre ( $^{68}\text{Ge}$ ).



## Resumen:

La cantidad de actividad producida para un blanco y un ciclotrón dados está determinada por la corriente del haz y por el tiempo de irradiación. A medida que se produce la actividad, también tiene lugar el fenómeno de decaimiento, lo cual lleva a una progresiva disminución en la ganancia neta de actividad al aumentar el tiempo de irradiación, hasta que la tasa de producción se iguala con la tasa de decaimiento. A partir de este punto, prolongar la irradiación no se traducirá en una mayor generación de actividad, alcanzándose la actividad de saturación, también llamada rendimiento de saturación. Esto es semejante a lo que ocurre con los generadores convencionales, donde el decaimiento del radionucleido hijo también alcanza el equilibrio con el decaimiento del padre, o sea que la tasa de producción del hijo se equipara con su tasa de decaimiento.

## Puntos clave:

- La actividad producida depende de la corriente del haz y del tiempo de irradiación.
- Después de un prolongado tiempo de irradiación (>5-6 veces la vida media del radionucleido), se alcanza la saturación y no es posible obtener actividad neta adicional ya que la tasa de producción se equipara con la tasa de decaimiento radioactivo.
- El rendimiento de saturación puede calcularse mediante fórmulas que toman en cuenta la actividad producida para una cierta corriente del haz y tiempo de irradiación, así como es posible estimar el tiempo requerido para producir una cierta cantidad de actividad.



Vínculo en sitio web DAT para auto-evaluación **CYC-R3-R4 Producción.**



**Ir a** su cuaderno de trabajo **Sección Ciclotrón** y complete la **pregunta 21** donde tendrá acceso “en-línea” con la hoja de cálculo sobre Rendimiento de Producción de Actividad **CYC\_OL1**

## 4. Radioquímica de los trazadores PET

### Introducción:

Como fue mencionado anteriormente, a diferencia de la preparación de radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ , no existen kits “fríos” para la producción de radiofármacos PET. En cambio, deben realizarse procedimientos radioquímicos para la marcación y formulación de radiofármacos PET listos para ser inyectados a pacientes. Cada partida de producción debe someterse a controles de calidad a fin de asegurar que cumple los requisitos de pureza y esterilidad. Esta sección brinda una introducción general de la radioquímica PET.

### Objetivos:

Al completar esta sección, usted:

- Tendrá un conocimiento básico de los pasos requeridos para producir un radiofármaco PET.
- Habrá comprendido el proceso requerido para la producción de  $^{18}\text{F}$ -FDG.
- Se habrá familiarizado con los requisitos de control de calidad para radiofármacos PET.
- Habrá entendido los fundamentos básicos de las técnicas cromatográficas usadas en la producción y control de calidad de los radiofármacos PET.

### Tiempo requerido: ⌚

Dedique **3 horas** a estudiar esta unidad y completar los ejercicios en su cuaderno de trabajo.

#### 4.1 Pasos básicos en la producción y síntesis de radiofármacos PET

La producción y síntesis de radiofármacos PET generalmente involucran una secuencia de pasos, a saber:

1. Producción del radionucleido en el blanco del ciclotrón.
2. Atrapamiento y conversión del material blanco adecuado para su marcación.
3. Agregado del precursor para marcar la molécula requerida con el radionucleido.
4. Conversión del intermediario marcado en el producto final, purificación y remoción de solventes.
5. Reconstitución del producto marcado en una solución adecuada para su inyección en humanos.
6. Filtración estéril del producto radiofarmacéutico final.
7. Control de calidad del radiofármaco producido antes de ser inyectado a los pacientes.

##### 4.1.1 Producción del radionucleido en el blanco del ciclotrón

La producción del radionucleido deseado ha sido ya descrita en detalle en las secciones previas. Básicamente, involucra cargar el blanco con el material requerido e irradiarlo con el haz de partículas adecuado.

#### ***4.1.2 Atrapamiento y conversión del material blanco adecuado para marcado***

Generalmente el material del blanco no se encuentra en condiciones de ser utilizado directamente para marcación y debe ser atrapado y acondicionado para tal fin. Como ejemplos, los iones fluoruro- $^{18}\text{F}$  son recibidos desde el blanco en una solución acuosa. Para marcar el precursor de la FDG, toda el agua debe ser removida y el  $^{18}\text{F}$  debe disolverse en un solvente adecuado como el acetonitrilo. Esto se logra atrapando el  $^{18}\text{F}^-$  en un cartucho de intercambio iónico que elimina la mayor parte del agua, luego eluyendo el  $^{18}\text{F}^-$  cartucho de intercambio hacia el vaso de reacción. El agua residual es evaporada antes de disolver el complejo para marcación, utilizando un solvente orgánico como el acetonitrilo.

De modo semejante, el  $^{11}\text{C}$  típicamente viene desde el blanco bajo la forma de  $^{11}\text{CO}_2$ , que no puede ser directamente usado para las reacciones de metilación comúnmente empleadas para marcar compuestos con  $^{11}\text{C}$ . Para las reacciones de metilación, el  $^{11}\text{CO}_2$  generalmente es convertido a  $^{11}\text{C}$ -metil-yoduro ( $^{11}\text{C}$ -MeI) y atrapado en un solvente como el acetonitrilo para marcado del precursor.

#### ***4.1.3 Agregado del precursor y marcado***

El precursor es una molécula que al reaccionar con el material convertido del blanco formará ya sea el compuesto marcado requerido o un intermediario que podrá ser fácilmente convertido en el radiotrazador deseado. La marcación se lleva a cabo sustituyendo un átomo o un grupo funcional del precursor por el átomo radioactivo.

#### ***4.1.4 Conversión al producto final y purificación***

Dependiendo del compuesto que está siendo producido, puede ser necesaria una conversión de una forma intermediaria al producto final. Un ejemplo lo constituye la hidrólisis del intermediario marcado  $^{18}\text{F}$ -tetra-acetil FDG a  $^{18}\text{F}$ -FDG. Generalmente se producen varios compuestos marcados y no marcados durante el proceso de marcado. El producto debe ser purificado mediante Sep Paks que atrapan selectivamente diferentes compuestos, o bien mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) a fin de obtener el compuesto final marcado con adecuada pureza.

#### ***4.1.5 Reconstitución del producto marcado en una solución apropiada para su inyección a humanos***

Los solventes utilizados durante el marcado, tales como el acetonitrilo, son tóxicos y no pueden ser inyectados a pacientes; los solventes son removidos mediante evaporación y/o durante el proceso de purificación. El compuesto marcado es entonces reconstituido utilizando una solución adecuada para inyección como solución salina fisiológica, agua para inyección o mezcla de agua/etanol. Puede agregarse un "buffer" como el citrato para obtener el pH y osmolaridad requeridos para su administración a humanos.

#### ***4.1.6 Filtración estéril del radiofármaco producido***

Como paso final de la producción, el radiofármaco es dispensado en un vial estéril a través de un filtro microbiano. Es importante notar que el filtro estéril no pretende sustituir la técnica aséptica que debe ser empleada durante el proceso de producción diseñado para obtener un producto estéril; la filtración estéril solamente intenta proporcionar un nivel de protección adicional. La producción de radiofármacos PET, por tanto, debe siempre realizarse en una habitación limpia y utilizando componentes estériles incluyendo todos los reactivos y soluciones.

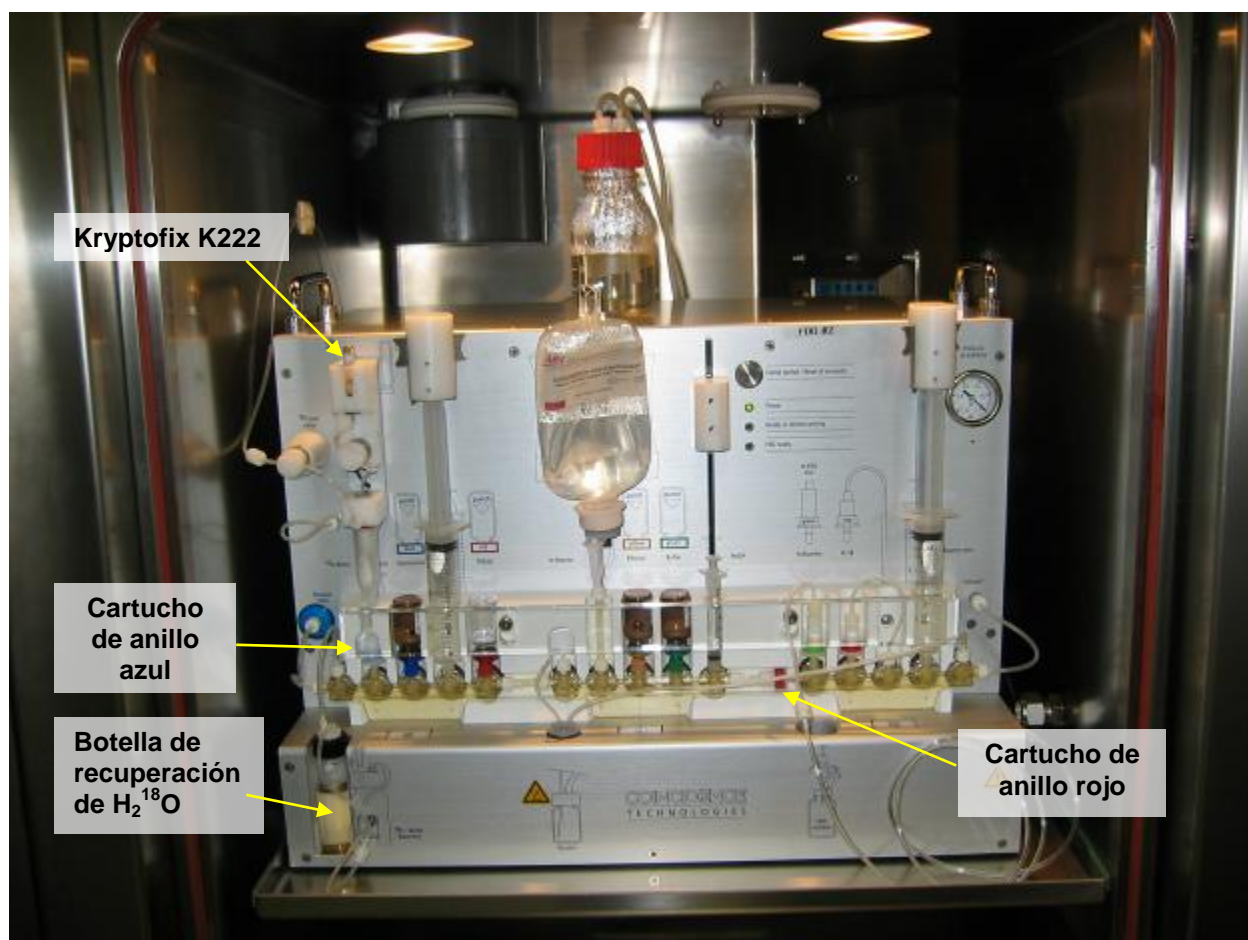
#### **4.1.7 Control de calidad**

Existen dos tipos de control de calidad que deben realizarse: 1) controles de calidad de aceptación – estas pruebas deben realizarse y los resultados aceptarse antes de que el radiofármaco pueda ser inyectado a pacientes. 2) controles post-aceptación que toman demasiado tiempo dada la corta vida media del trazador, p. ej. las pruebas de esterilidad insumen dos semanas para completarse. Sin embargo estas pruebas deben realizarse siempre para cada partida, y están diseñadas para evaluar los procesos e identificar algún deterioro en los mismos. Más adelante, en una sección separada se brindan detalles adicionales sobre las pruebas de control de calidad.

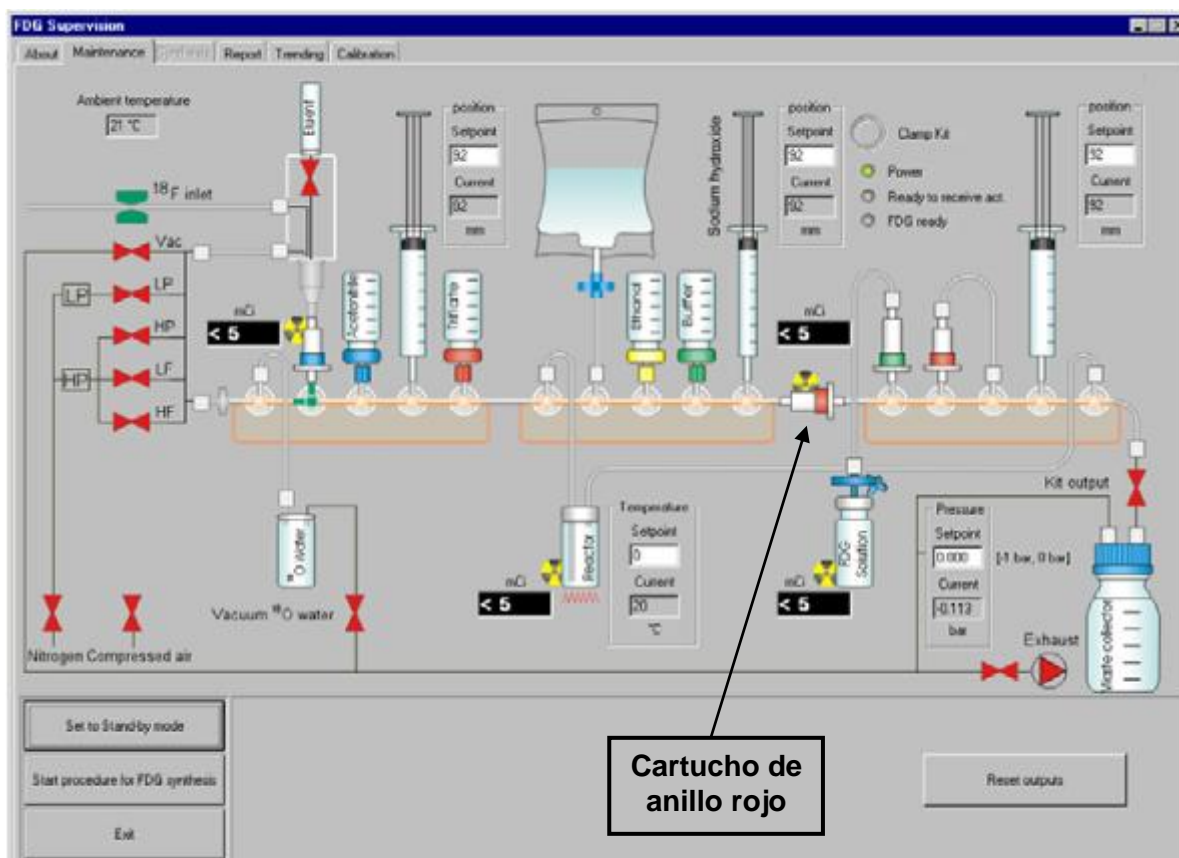
## **4.2 Producción de $^{18}\text{F}$ -FDG**

Los diferentes pasos en la producción de radiofármacos PET se ilustran mejor con un ejemplo. La 2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-desoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) es por lejos el radiofármaco PET más utilizado y por tanto describiremos su síntesis como ejemplo. La Figura 4.1 muestra un típico módulo comercial automatizado de radioquímica diseñado para la producción de  $^{18}\text{F}$ -FDG, mientras que la Figura 4.2 representa la pantalla de control para el módulo en la computadora.

El proceso de producción de  $^{18}\text{F}$ -FDG comienza con la producción de iones de  $^{18}\text{F}^-$  en el blanco del ciclotrón. El agua del blanco conteniendo los iones  $^{18}\text{F}^-$  es transferida al módulo en el recipiente cónico a la izquierda del módulo (Figuras 4.1 y 4.2). Los iones  $^{18}\text{F}^-$  son atrapados en el cartucho de intercambio iónico (cartucho de anillo azul a la izquierda del módulo) siendo el agua con  $^{18}\text{O}$  colectada en la respectiva botella para su futuro reprocesamiento. Los iones  $^{18}\text{F}^-$  son eluidos del cartucho de intercambio iónico hacia el tubo o vaso de reacción usando el eluyente que contiene carbonato de potasio (para elución) y Kryptofix K222 que se requerirá más tarde para permitir que el  $^{18}\text{F}$  se disuelva en el solvente orgánico acetonitrilo. Todo resto acuoso debe ser eliminado del vaso de reacción para que ésta se lleve a cabo con éxito y para alcanzar un buen rendimiento. Esto se logra calentando el vaso de reacción hasta  $95^{\circ}\text{C}$  para evaporar el agua y colocando el vaso de reacción en condiciones de vacío haciendo pasar luego a su través nitrógeno de alta pureza.



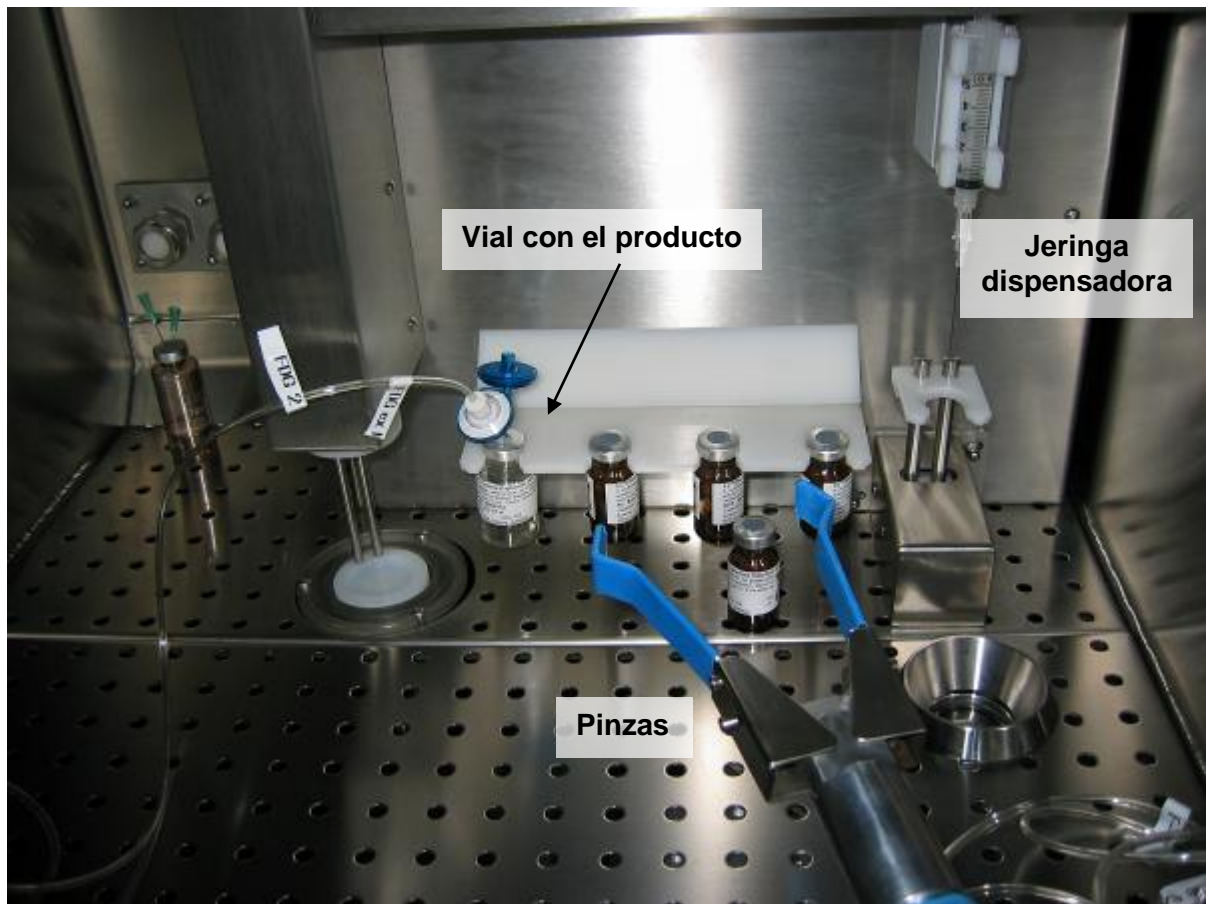
**Figura 4.1:** Un típico módulo de FDG en una celda caliente, mostrando los componentes requeridos para la síntesis acoplados al módulo.



**Figura 4.2** Instantánea de la pantalla de la computadora de control del módulo, mostrando en forma gráfica sus diferentes componentes, válvulas, etc. así como la presión de vacío y la actividad en el módulo en varios puntos clave y momentos durante la síntesis.

Una vez que el agua ha sido evaporada, el precursor triflato de manosa previamente disuelto en el acetonitrilo se agrega al vaso de reacción y se inicia la marcación a temperatura elevada (85°C en este módulo). Esta reacción produce la FDG acetilada como intermediario (tetra-acetil  $^{18}\text{F}$ -FDG), que debe ser hidrolizada para dar lugar al producto final  $^{18}\text{F}$ -FDG. Para la hidrólisis, la FDG acetilada es atrapada en el cartucho horizontal anillado en rojo (Figuras 4.1 y 4.2) y se agrega hidróxido de sodio (NaOH) desde la pequeña jeringa a la izquierda del cartucho.

La  $^{18}\text{F}$ -FDG, ahora producto final, no es ya atrapada en el cartucho y puede ser arrastrada y transferida a la jeringa en la extrema derecha enjuagando el cartucho con un flujo de agua estéril. La jeringa ha sido previamente llenada con un "buffer" desde el vial respectivo (vial de anillo verde) para asegurar que la solución final tenga un pH dentro del rango necesario. Este producto es luego purificado en los dos cartuchos verticales; el cartucho de anillo rojo retira cualquier producto parcialmente hidrolizado y productos secundarios no-polares, mientras que el cartucho de Alúmina de anillo verde retira el remanente de fluoruro libre ( $^{18}\text{F}$ ). El producto final es luego transferido a un vial a través de un filtro estéril de 0,22 micrones localizado en este caso en una celda caliente dispensadora (Figura 4.3). El producto final  $^{18}\text{F}$ -FDG es dispensado al vial de control de calidad y a otros viales adicionales para su despacho a los centros PET. La síntesis completa de  $^{18}\text{F}$ -FDG insume típicamente unos 20-30 min.



**Figura 4.3:** Fotografía del interior de la celda caliente dispensadora mostrando el vial del producto con un filtro estéril (de color blanco) y un filtro de ventilación (color azul). La línea con la etiqueta “FDG 2” es usada para transferir la  $^{18}\text{F}$ -FDG ya lista desde el módulo hasta el vial. Los otros viales en la celda se utilizan como muestras para diferentes controles de calidad y para suministrar al laboratorio caliente para uso clínico. La jeringa a la derecha puede ser operada en forma remota para dispensar el producto a los viales, los cuales a su vez son manipulados por medio de pinzas. La celda caliente contiene escalas para estimar el volumen en los viales y un calibrador de dosis para medir la actividad.

Para proteger al operador de la radiación del  $^{18}\text{F}$ , los módulos y el dispensador están alojados en celdas calientes (Figura 4.4) blindadas con 75 mm de plomo. La esterilidad del producto queda asegurada mediante el pasaje de corriente de aire filtrado (filtros HEPA), existiendo un flujo laminar adicional de aire filtrado en la celda dispensadora.





**Figura 4.4:** Banco de celdas calientes para producción de FDG. La celda central con pinzas de manipulación azules se utiliza para dispensación. Los módulos de FDG están contenidos en las dos celdas ubicadas a cada lado. Para asegurar la esterilidad del producto, todas las celdas son ventiladas mediante aire limpio tratado con filtros HEPA. En la celda de dispensación, existe flujo laminar continuo de aire filtrado.

### 4.3 Producción de trazadores no rutinarios

La  $^{18}\text{F}$ -FDG y varios otros trazadores PET pueden ser producidos usando módulos automáticos de síntesis según se describe más arriba. Sin embargo, para radiofármacos de investigación y otros trazadores PET menos comunes debe realizarse un procedimiento de radioquímica en forma manual. En la Figura 4.5 se muestra una celda caliente equipada para radioquímica PET manual. El equipamiento característico consiste en un evaporador para solventes, controladores remotos de jeringas para la transferencia de reactivos y productos intermediarios, un sistema HPLC para purificación y recolección del producto y un detector de radioactividad. También se incluyen en la celda un soporte para los viales que contienen los productos intermediarios, el precursor disuelto y el producto final. Mientras que los módulos automáticos de síntesis son relativamente fáciles de montar y operar, la síntesis manual requiere de radioquímicos experimentados.





**Figura 4.5:** Celda caliente para radioquímica PET manual. Los diferentes equipos contenidos en la celda caliente pueden ser controlados en forma remota a través del panel de interruptores colocado a la izquierda.

#### 4.4 Rendimiento del marcado

Uno de los criterios más importantes para caracterizar el desempeño de los módulos automáticos de síntesis así como de la radioquímica manual es el rendimiento del marcado. El rendimiento puede describirse como “corregido” o “no corregido”. El rendimiento no corregido no toma en cuenta el decaimiento de la actividad durante la síntesis; así, el rendimiento se define simplemente como la actividad final del producto medida al terminar la síntesis dividida por la actividad medida al inicio de la síntesis. Para el rendimiento corregido, la actividad final del producto es corregida por el decaimiento desde el momento del comienzo de la síntesis antes de dividir por la actividad inicial. El rendimiento corregido provee un indicador de la eficiencia de la marcación química; el rendimiento no corregido es más útil en la producción de rutina ya que expresa la actividad final del producto en función de la actividad inicial. Por tanto, un módulo que demora mucho tiempo en la síntesis tendrá menor rendimiento no corregido que un módulo con menor tiempo de síntesis, aunque la eficiencia de marcado (rendimiento corregido) pueda ser igual.

## 4.5 Cromatografía

La cromatografía es una técnica que permite la separación de diferentes compuestos. Todos deben estar seguramente familiarizados con la cromatografía de capa fina (TLC), ampliamente utilizada en el control de calidad de radiofármacos para medicina nuclear. En la TLC, se coloca una pequeña gota del radiofármaco en un extremo de una tira de papel cromatográfico y se sumerge en un solvente apropiado. A medida que el solvente asciende por el papel debido al efecto capilar, arrastrará algunos compuestos mientras que otros permanecerán en el lugar de origen donde se colocó la gota. La pureza radioquímica puede determinarse a partir de la cantidad relativa de actividad en el origen y la que ha viajado con el solvente.

En la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se usa una columna con material densamente empacado, usualmente perlas de silicona, a las que se une un compuesto orgánico conteniendo grupos de carbono (como  $C_{18}$ ) en cadenas largas. El radiofármaco a ser analizado baña esta columna arrastrado por un solvente adecuado (fase móvil) a alta presión. Los distintos compuestos demorarán tiempos diferentes para moverse a través de la columna y por tanto pueden separarse de acuerdo al momento en que aparecen en la salida del sistema, donde son identificados por un detector de radioactividad o químico. En la Figura 4.6 se muestra un trazado generado por un detector de radioactividad; en este caso, como ejemplo se presenta un análisis del desecho de producción de FDG. Existe un pico marcado de  $^{18}F^-$  a los 7 min aproximadamente, mientras que el pico de FDG se da cercano a los 11 min (para una muestra de FDG,  $^{18}F^-$  es muy pequeño). Las cantidades relativas de los compuestos pueden estimarse a partir del área bajo las curvas, como sigue:

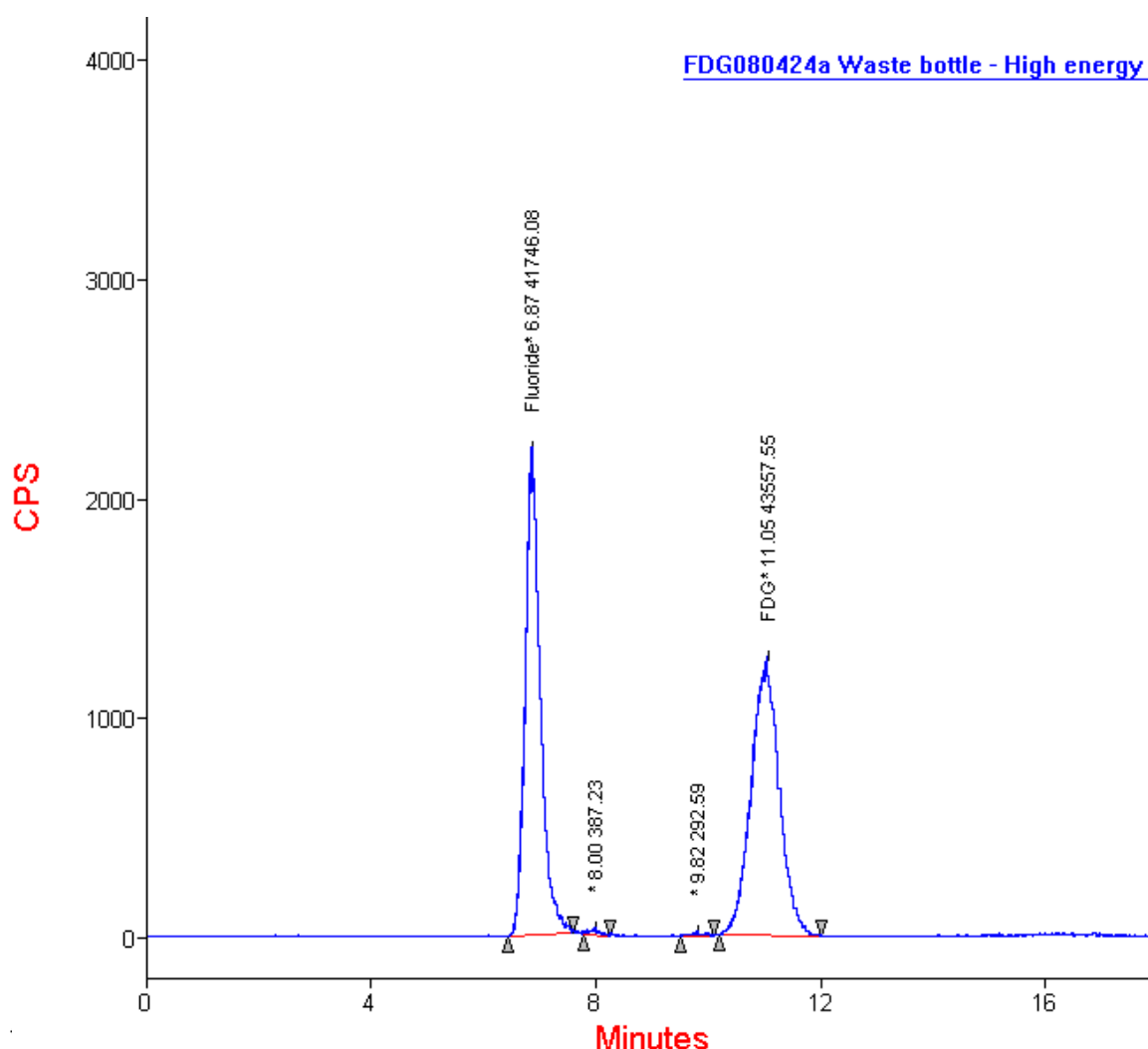
**Tabla 4.6:** Análisis del trazado HPLC mostrado en la Figura 4.6.

#BMP(379)	Nombre del pico	Rt.	Area	% Area
1	Fluoruro	6,87	41746,08	48,55
2		8,00	387,23	0,45
3		9,82	292,59	0,34
4	FDG	11,05	43557,55	50,66
SUMA			85983,45	100,00

Rt es el tiempo de retención en minutos y refleja el tiempo de aparición del pico desde el momento en que se inyecta la muestra; por ejemplo, el pico correspondiente al fluoruro libre aparece a los 6,87 min después de la inyección de la muestra. El área bajo el pico se expresa en cuentas integradas, mientras que el porcentaje de área es el área relativa a la suma total bajo los picos.

Por tanto en esta muestra, la  $^{18}F$ -FDG representa casi el 51% de la actividad total, mientras que el  $^{18}F^-$  casi el 49%. En una muestra típica de FDG como producto, el  $^{18}F^-$  sería 1-2% de la actividad total. El tiempo al cual un compuesto en particular se

identifica como tal se basa en retenciones ya conocidas de estándares, p. ej. soluciones de  $^{18}\text{F}^-$  del blanco y  $^{18}\text{F}$ -FDG estándar disponibles comercialmente. Estos estándares se usan regularmente para asegurar una operación adecuada del sistema de análisis por HPLC.



**Figura 4.6:** Trazado de HPLC del detector de radioactividad mostrando un pico de  $^{18}\text{F}$ - alrededor de los 7 min y un mayor tiempo de retención para la FDG a los 11 min.

Existe una tercera forma de cromatografía utilizada en la producción de radiofármacos PET. Esta es la cromatografía gaseosa (GC) y se usa para analizar muestras en forma gaseosa; en este caso, la muestra vaporizada es pasada por un fino tubo lo que permite separar los diferentes componentes midiendo el tiempo que demoran en atravesarlo. Se emplea mayormente para cuantificar los solventes residuales en la muestra de trazadores PET gaseosos tales como  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  y  $\text{C}^{15}\text{O}$ .

## 4.6 Control de calidad

Las especificaciones de los radiofármacos PET más comúnmente utilizados se describen en monogramas de farmacopeas nacionales tales como la británica o la estadounidense (BP y USP respectivamente). Estos monogramas también incluyen los procedimientos de control de calidad que deben realizarse a fin de demostrar que el radiofármaco en cuestión cumple las especificaciones. Las pruebas de control de calidad pueden ser divididas en 5 grandes categorías:

1. Pureza radioquímica.
2. Pureza radionucleídica.
3. Pureza química.
4. Pureza biológica.
5. Otras pruebas.

Algunas de estas pruebas son de aceptación, o sea que deben ser realizadas y aprobadas antes de que el producto sea inyectado a un paciente; mientras que otras pruebas son de tipo post-aceptación, tratándose de procesos retrospectivos de supervisión y monitoreo.

### 4.6.1 Pureza radioquímica

Idealmente, toda la radioactividad medida en el producto final debería formar parte del radiofármaco deseado. Los controles de pureza radioquímica sirven para determinar la proporción de otras impurezas marcadas no deseadas que integran el producto final. Para la  $^{18}\text{F}$ -FDG estas impurezas pueden ser, por ejemplo,  $^{18}\text{F}$ -libre,  $^{18}\text{F}$ -FDM, etc. Las impurezas no deben superar cierto nivel (generalmente <5%) y son evaluadas mediante HPLC y/o cromatografía en capa fina. La prueba de pureza radioquímica constituye una de las pruebas de aceptación.

### 4.6.2 Pureza radionucleídica

Al producir el radionucleido deseado en el blanco, pueden formarse otros radionucleidos considerados impurezas. Las pruebas de pureza radionucleídica establecen el nivel presente de otros radionucleidos en el producto final; por ejemplo para el caso de la producción de  $^{18}\text{F}$  pueden existir otros radionucleidos diferentes del  $^{18}\text{F}$ . El análisis de pureza radionucleídica se realiza generalmente mediante un sistema de espectroscopía gamma y midiendo el período de semidesintegración (vida media) del producto. La prueba de pureza radionucleídica es un test de aceptación.

### 4.6.3 Pureza química

Las pruebas de pureza química evalúan el nivel de compuestos no radioactivos (no marcados) como diferentes azúcares (trifato de manosa no reactiva para la FDG), en el producto final. Este proceso también incluye el análisis de residuos tóxicos de solventes y kryptofix en la muestra. Algunas de estas pruebas como por ejemplo la determinación de kryptofix residual y de compuestos no marcados son pruebas de aceptación, mientras que otras (p. ej. determinación de residuos de solventes como acetonitrilo y etanol) son pruebas post-aceptación.

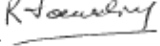


#### **4.6.4 Pureza biológica**

La solución preparada debe ser estéril y libre de pirógenos. La esterilidad de cada partida es evaluada incubando una muestra del producto en un medio de cultivo apropiado. Los niveles de pirógenos generalmente se establecen usando la prueba del Limulus (LAL). Estas son pruebas post-aceptación, aunque algunas instituciones realizan el test de pirógenos LAL como prueba de aceptación.

#### **4.6.5 Otras pruebas**

Otras pruebas incluyen medidas de pH del producto y evaluación visual de color, transparencia, etc, las cuales constituyen pruebas de aceptación. La integridad del filtro estéril final también es verificada utilizando la prueba de la burbuja, siendo por lo general un test post-aceptación.

Un resumen de las pruebas que deben realizarse y los criterios de aceptación puede obtenerse de la página de control de calidad de un registro de partida como el que se presenta en la Figura 4.7. Note que las pruebas requeridas y los criterios de aceptación pueden variar según el país y por tanto los valores mostrados en la figura pueden no aplicarse en su propio país; los valores mostrados se basan en la Farmacopea Británica.

HOSPITAL  Department of PET and NUCLEAR MEDICINE	<b>BATCH RECORD</b>  For the manufacture of unregistered radiopharmaceutical product	Document No: RP/BR08 <sub>stab</sub>  Page: 4 of 4				
Subject: 2-[ <sup>18</sup> F]FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE STABILISED INJECTION BP		Revision No: 10				
Reference: British Pharmacopoeia 2007, FDG stabilised SOP 08 <sub>stab</sub> , QC 08 <sub>stab</sub> .		Review Due: 5/11/09				
<b>QUALITY CONTROL ANALYSIS</b> <b>RELEASE TESTS</b>						
TEST	Method	SPECIFICATION	RESULT	PASS/FAIL	ANALYST	
Radioactivity	Ion chamber	Report (MBq/mL @ EOS)		Pass/Fail		
Radionuclide Spectrum	Gamma Spectrometer	0.511 MeV gamma photon, possibly a sum peak at 1.022 MeV		Pass/Fail		
Radiochemical Purity	HPLC	≥ 95% of total <sup>18</sup> F as <sup>18</sup> FDG + <sup>18</sup> FDM		Pass/Fail		
Isomeric Purity	HPLC	≤ 10% of total <sup>18</sup> F as <sup>18</sup> FDM		Pass/Fail		
Acetylated sugars	TLC	≥ 95% of total <sup>18</sup> F as free <sup>18</sup> FDG		Pass/Fail		
pH	Test strips	4.5 to 8.5		Pass/Fail		
Chemical Purity	TLC	< 2.2 mg/dose* Kryptofix® 222		Pass/Fail		
Carrier Concentration	HPLC	< 10 mg/dose* 2-fluoro-2-deoxy glucose		Pass/Fail		
Label Inspection		Correct		Pass/Fail		
Production record complete and signed with no unexplained deviations.						
<b>RELEASE QUALITY STATUS</b>						
PASS/FAIL and Released for Use at: _____ hours      Date: _____						
Signed: _____ Radiochemist						
Product accepted for clinical use: _____ Physician PET & NM						
<b>RETROSPECTIVE TESTS</b>						
TEST	Method	SPECIFICATION	RESULT	PASS/FAIL	ANALYST	DATE
Radionuclidic Purity (Rt)	Ion chamber	Half life 105 to 115 min		Pass/Fail		
Acetonitrile	GC	< 410 µg/mL*		Pass/Fail		
Ethanol	GC	< 5000 µg/mL*		Pass/Fail		
Bubble Point	Pressure Test	≥ 3.5 atm		Pass/Fail		
Sterility Test	cGMP/Contract	Passes Test		Pass/Fail		
Pyrogen Test /LAL	cGMP/Contract	≤ 17.5 IU toxin/mL*		Pass/Fail		
Reductant	Titration	< 3 mg/mL as Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Pass/Fail		
* Maximum patient dose = 10 mL.						
<b>FINAL QUALITY STATUS</b>						
PASS/FAIL Signed: _____ Radiochemist      Date: _____						
<b>Revision History:</b> 3/3/04    Add to manufacturing summary comment to flush helium cooling loop. 4/5/04    Add to manufacturing summary, comment to check eluent line patency. 17/2/05    Add extra lines to dispensing record. 7/7/05    Add signature & date on p 3, remove YES/NO from Entry box, change <sup>18</sup> O-water fill volume, BP 2004. 30/8/05    Bi annual revision. 18/12/06    Add check boxes for stabiliser and test for reductant. 5/11/07    Bi annual revision, add BP 2007 references.						
Prepared By: Radiochemist 1 Signed:  Date: 5 / 11 / 07		Checked By: Radiochemist 2 Signed:  Date: 5 / 11 / 07		Authorised By: Radiochemist 3 Signed:  Date: 5 / 11 / 07		

**Figura 4.7:** Página de control de calidad de un registro de partida de producción de FDG, mostrando las pruebas a realizar (pruebas de aceptación y retrospectivas) y los criterios de aceptación.

## Resumen:

A diferencia de la preparación de radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ , en general no existen “kits fríos” para la producción de radiofármacos PET. Por tanto, debe apelarse a la radioquímica automática o manual a fin de marcar el compuesto requerido. Los pasos básicos en el proceso de marcado incluyen:- producción del radionucleido en el blanco; atrapamiento y conversión del radionucleido en una forma adecuada para el marcado; marcado del precursor; conversión del intermediario; purificación y reconstitución en una solución apropiada para inyección y filtración estéril final del producto.

Los controles de calidad deben ser efectuados en cada partida para asegurarse de que éstas cumplen con las especificaciones correspondientes a la farmacopea que se aplica. Las pruebas de control de calidad incluyen pruebas de aceptación que deben ser satisfactorios antes de que el producto pueda ser inyectado a pacientes. Luego deben realizarse pruebas post-aceptación que están diseñadas para verificar el proceso de producción (p.ej. esterilidad y solventes residuales).

Las técnicas cromatográficas como la cromatografía en capa fina (TLC) y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) son ampliamente utilizadas en la producción de radiofármacos PET. La TLC y la HPLC son usadas para control de calidad, mientras que la HPLC también puede ser utilizada para purificación, ya que permite separar el radiofármaco requerido de otros compuestos producidos durante el proceso de marcado.

## Puntos clave:

- No se dispone de “kits fríos” para la producción de radiofármacos PET. Por tanto debe realizarse una radioquímica automática o manual.
- Los pasos básicos en radioquímica PET incluyen:- producción del radionucleido en el blanco; atrapamiento y conversión del radionucleido en una forma adecuada para marcado; marcado del precursor; conversión del intermediario; purificación y reconstitución en una solución apta para inyección y filtración estéril final del producto.
- Debe realizarse controles de calidad en todas las partidas producidas. Las pruebas de aceptación deben ser satisfactorias antes de que el radiofármaco sea inyectado al paciente, mientras que las pruebas retrospectivas sirven para verificar los procesos de producción.
- Para asegurar la esterilidad del radiofármaco, la producción debe ser realizada en un ambiente de aire limpio utilizando componentes e ingredientes estériles.
- Las técnicas cromatográficas forman parte importante de la radioquímica PET, ya sea para análisis de control de calidad como para purificación.



Vínculo en sitio web DAT para auto-evaluación **CYC-R5 Radioquímica**



Ir a su cuaderno de trabajo **Sección Ciclotrón** y complete las **preguntas 22 - 26**

## 5. Suministro de radiofármacos producidos en ciclotrón

– Problemas, costos y requerimientos de actividad

### Introducción:

Los estudios PET son dependientes críticamente del suministro adecuado de radiofármacos emisores de positrones. Debido a su corta vida media, estos radiofármacos deben ser producidos el mismo día de su utilización clínica y ello se asocia a varios puntos de posibles fallas, que pueden derivar a falta de suministro o que el mismo sea tardío. Estas fallas potenciales incluyen:-

1. Problemas con el ciclotrón.
2. Fallas de síntesis.
3. Fallas en los controles de calidad.
4. Problemas de transporte.

### Objetivos:

Al completar esta sección, usted:

- Conocerá las potenciales fallas del ciclotrón y en la producción, su impacto en los estudios programados y en la coordinación de pacientes.
- Habrá recibido información sobre los requerimientos de actividad y el cronograma de producción.
- Habrá aprendido a estimar la actividad requerida para estudiar los pacientes coordinados.

### Tiempo requerido: ⌚

Dedique **3 horas** a estudiar esta unidad y completar los ejercicios en su cuaderno de trabajo.

#### *Problemas del ciclotrón*

Como se detalla en la sección 2, existe una gran cantidad de componentes críticos y subsistemas en el ciclotrón. La falla de cualquiera de estos subsistemas potencialmente puede resultar en falta de producción del radiofármaco requerido. El total de tiempo fuera de servicio depende de una variedad de factores, como disponibilidad o tiempo requerido para conseguir repuestos, los niveles de radiación en el entorno del ciclotrón y la redundancia del sistema. El punto puede ser ilustrado con algunos ejemplos:-

Falla de un blanco, por ejemplo la rotura de una lámina. La mayoría de ciclotrones, especialmente para la producción de  $^{18}\text{F}^-$ , usualmente disponen de dos blancos de  $^{18}\text{F}^-$  instalados como respaldo. Si uno de los blancos falla debido a problemas vinculados a sus componentes o rotura de las laminas, generalmente es posible utilizar el otro blanco para la producción. En este caso, el principal impacto sería un posible retraso en el suministro de FDG o una menor cantidad de radiofármaco. La demora podría ser de varias horas, dependiendo del momento de aparición de la falla o si se estaba usando una irradiación simple o doble. Si



habitualmente se usa una irradiación doble para cumplir con la demanda, se dispondrá de menor cantidad de FDG lo que requeriría cancelar algunos estudios de la coordinación.

Si la falla ocurre alrededor del área del ciclotrón (blancos, etc) y el blanco ya ha sido irradiado por cierto tiempo antes de la ocurrencia de la falla, entonces ya ha pasado bastante tiempo para que los niveles de radiación hayan decaído, permitiendo así establecer el diagnóstico y la solución del problema. Generalmente, esto significa que se debe esperar hasta avanzada la tarde, lo que implica ausencia de producción ese día, cancelándose la atención de pacientes coordinados. Sin embargo, dependiendo de la falla, la actividad ya producida puede eventualmente ser transferida a las celdas calientes para síntesis y por tanto algo de FDG podría obtenerse, aunque probablemente no en cantidad suficiente para todos los pacientes ya coordinados.

La falla de un componente puede requerir un repuesto que se debe enviar ya sea desde un centro regional o directamente de la fábrica. Esto puede demorar varios días, causando la falta de servicio prolongada del ciclotrón. El inconveniente puede ser minimizado si existe un banco local de repuestos con las partes más comunes y teniendo previstos los mecanismos para obtener rápidamente las piezas no disponibles localmente.

### **5.1 Fallos en la síntesis**

La síntesis puede fallar por una variedad de razones, siendo las más comunes la obstrucción de las líneas o las conexiones con pérdidas. Las fallas electrónicas o mecánicas del módulo también pueden ocurrir. Otras causas son los errores del operador, como por ejemplo colocar los viales en ubicaciones incorrectas. La mayoría de las instalaciones de producción poseen múltiples módulos como redundancia de respaldo, por lo cual si ocurre un fallo en la síntesis, usualmente es posible comenzar otra irradiación y utilizar un módulo de síntesis diferente. Sin embargo dado el tiempo necesario para la irradiación (1-2 hrs), el tiempo de preparación y el tiempo de síntesis, todo resultará en una demora de varias horas para obtener el radiofármaco.

### **5.2 Fallos en el control de calidad**

Las fallas en los controles de calidad son relativamente raras y usualmente se vinculan con problemas durante la síntesis o por los reactivos utilizados. De nuevo, esto requiere llevar a cabo otra producción en otro modulo de síntesis generando un retraso de varias horas.

### **5.3 Problemas de transporte**

Los problemas de transporte son habitualmente las causas más frecuentes de retraso en la entrega de FDG. Pueden estar originados en retraso del mensajero, atasco de tráfico, demora en los vuelos, etc. Constituye buena práctica despachar una cantidad adicional de FDG para compensar posibles demoras del transporte; esto ayuda a evitar eventual cancelación de pacientes.

## **5.4 La comunicación es vital en caso de problemas**

A fin de mitigar el impacto potencial de los problemas en el suministro de FDG, es importante mantener buenos canales de comunicación y protocolos establecidos entre el centro PET y el proveedor de FDG. En caso de presentarse problemas, debe existir un protocolo que incluya el contacto del proveedor con el usuario, indicando la magnitud del problema (retraso, imposibilidad de entrega, menor cantidad de FDG, etc) y la demora prevista, el tiempo de interrupción del suministro, o la cantidad de actividad que se pueda entregar. Esta información puede de este modo ser usada para contactar a los pacientes e informarles de la demora o eventual cancelación de su estudio. Si la demora es en principio desconocida, es importante que los centros PET sean mantenidos informados de cómo evoluciona el problema.

## **5.5 Mantenimiento rutinario y preventivo**

El ciclotrón puede representar un entorno muy desfavorable para sus propios componentes. Los intensos niveles de radiación durante el tiempo de funcionamiento del haz pueden causar deterioro de los componentes y la alta potencia en la cámara de vacío (RF, fuente iónica) causa desgaste de los mismos. El haz también causará desgaste y daño a las láminas de extracción, blancos, etc. Por lo tanto, es vital la realización de mantenimiento de rutina preventivo para que el ciclotrón continúe operando de manera confiable. Es característica la puesta fuera de servicio el ciclotrón durante varios días al menos dos veces al año a fin de revisar detalladamente todos sus componentes, reemplazar las partes desgastadas, etc. Aunque estas interrupciones puedan parecer inconvenientes, son de vital importancia para mantener un funcionamiento eficiente. Existe también un cierto número de verificaciones (p.ej. la tasa He de flujo refrigerante, las pruebas de filtraciones, la reposición de insumos) y reemplazos de rutina (p. ej. limpieza y reconstrucción de los blancos) que deben realizarse más frecuentemente, no requiriendo que el ciclotrón interrumpa la producción a pesar de su importancia. Como se ve, existe una gran dosis de trabajo y esfuerzo “detrás del escenario” que se necesita para alcanzar una operación confiable.

## **5.6 Operación del ciclotrón, costos y requisitos de personal y de nivel de producción**

Debe existir suficiente personal empleado para la operación de un ciclotrón y la producción de radiofármacos PET. Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) generalmente requieren que los controles de calidad sean realizados por personal diferente al que realiza la producción. Por tanto en un día cualquiera, al menos se necesitan dos miembros del personal para la producción – una persona para la producción en sí, que debe comenzar tan temprano como las 2-3 am, y la persona encargada del control de calidad, que debe comenzar hacia el final de la producción, o sea sobre las 7 am. Sin embargo, para cubrir vacaciones, otras contingencias, así como para las tareas asociadas necesarias (registros, mantenimiento de rutina, control de stock, radioprotección, etc.) se necesitan al menos 4-5 miembros del personal. Dependiendo del número de de trazadores no

rutinarios y el número de clientes a abastecer, la proporción de radioquímicos respecto a otros componentes del personal y el número total de miembros podrá variar. También es importante que al menos uno y de preferencia dos miembros del personal tengan un conocimiento profundo del ciclotrón, por ejemplo por haber asistido a cursos de entrenamiento impartidos por la empresa fabricante.

Existen ciertos costos fijos anuales (p.ej. costo del personal, consumo de energía del ciclotrón y servicio de los equipos complementarios) que son en su mayor parte independientes del número de dosis producidas. Los costos de insumos fungibles (productos para síntesis y control de calidad) tienden a representar un costo fijo por partida producida y son independientes de la cantidad de FDG producida por partida. Por lo tanto, dados los costos fijos anuales y los costos fijos por partida, el costo de una dosis individual de FDG dependerá del número de pacientes a estudiar y de los clientes que el ciclotrón abastece. En consecuencia, las instalaciones de producción regional pueden, potencialmente, suministrar FDG a precios reducidos si la base de clientes es amplia, distribuyéndose el costo entre un número mayor de pacientes que en el caso de un ciclotrón que no distribuye externamente su producción. Sin embargo, es fundamental contar con un ciclotrón en el propio sitio de uso si se va a trabajar con trazadores de vida media muy corta como  $^{11}\text{C}$  y  $^{13}\text{N}$  (20 min y 10 min, respectivamente) que no podrían ser suministrados efectivamente de modo remoto por una instalación regional.

#### ***5.6.1 Requerimientos de actividad y cronograma de producción***

Las instalaciones de ciclotrón, en particular aquellas que suministran a más de un hospital, tienen que estimar el tiempo de producción basado en los requerimientos de actividad o el número de pacientes que deben analizarse. Una captura de pantalla de la hoja de cálculo utilizada para la estimación de FDG requerida y por lo tanto del tiempo de haz, se muestra en la Figura 5.1. La hoja de cálculo correspondiente es "Calculadora de Tiempo del Haz para la Producción de FDG.xls". Para el ejemplo mostrado en la Figura 5.1, se debe producir FDG para 29 pacientes propios, es decir, pacientes estudiados en la instalación de PET que opera el ciclotrón y suministrar a otros tres hospitales, más un usuario externo adicional. Para el usuario externo, se introducen los requisitos especificados por el cliente (actividad al T-cal MBq y tiempo de calibración - T-cal). Para la mayoría de los clientes externos, el tiempo de calibración es 9 am, siendo para un cliente 10 am. El T-ref (Tiempo EOS) es el momento que la actividad tiene que ser producida y dispensada para permitir tiempo para el control de calidad y el transporte a los clientes externos, en este caso es 6:20 am. La cantidad total de FDG requerida a T-ref (6:20 am) es 223.637 MBq. Asumiendo una eficiencia de síntesis de FDG de 0,5 (es decir, un rendimiento del 50% sin corregir) y teniendo en cuenta un margen de seguridad del 30%, es decir, produciendo un 30% más de lo absolutamente necesario (Factor Margen 1.3) se requiere una producción total de 581.465 MBq de F- (F- total necesario). Con una doble irradiación de 65 mA/blanco y un rendimiento de saturación de 227 mCi/mA, se requiere un tiempo de haz de 120 min. Teniendo en cuenta el tiempo de síntesis, tiempo del haz, el tiempo para poner en marcha el ciclotrón, el tiempo de pre-irradiación y tiempo de inicio del

haz principal, se requeriría que el personal de producción comenzara a trabajar a las 3 am.

FDG Production Beam Time Calculator											
Constants and Reference Values											
T-ref (EOS Time)	6:20	T-half	109.74	Margin Factor	1.3	FDG Synthesis Efficiency	0.5	Target Current (uA/target)	65	Saturation Yield (mCi/uA)	227
<b>Hospital</b>	<b>T-cal</b>	<b>Activity at T-cal MBq</b>	<b>Time to T-ref</b>	<b>Activity at T-ref MBq</b>	<b>Unit</b>						
Hospital 1	10:00	10500	220	42138	MBq						
Hospital 2	9:00	32000	160	87912	MBq						
Hospital 3	9:00	1300	160	3571	MBq						
Other	9:00	2000	160	5495	MBq						
QC				25000	MBq						
In-house				59520	MBq						
<b>Total FDG Required at T-ref</b>				223637	MBq						
<b>Total F- required</b>				581456	MBq						
<b>Estimated FDG Produced</b>				290728	MBq						
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div>EOB Beam Time Main Beam Pre-Irr</div> <div>5:45 120 3:37 2:57</div> </div>											
<b>Beam time for dual target irradiation</b>					<b>120 min</b>						
In-house Patients - From PET Schedule						Activity for given beam time					
Patient	Inj Time	Scanner	Dose (MBq)	Time to T-ref (min)	Activity at T-ref	Beam time (min)	Estimated F- (MBq)	Estimated FDG (MBq)			
1	7:28	Scanner 1	350	68	537.8	150	668517	334258			
2	7:52:00	Scanner 1	350	92	625.8						
3	7:45:00	Scanner 2	450	85	769.8						
4	8:26:00	Scanner 1	350	126	775.7						
5	8:30:00	Scanner 2	450	130	1022.9						
6	8:56:00	Scanner 1	350	156	937.6						
7	9:00:00	Scanner 2	450	160	1236.3						
8	9:25:00	Scanner 1	350	185	1126.0						
9	9:40:00	Scanner 2	450	200	1591.6						
10	10:04:00	Scanner 2	450	224	1852.1						
11	9:55:00	Scanner 1	350	215	1360.9						
12	10:36:00	Scanner 2	450	256	2267.0						
13	10:22:00	Scanner 1	350	242	1614.0						
14	10:54:00	Scanner 2	450	274	2540.0						
15	10:49:00	Scanner 1	350	269	1914.1						
16	11:15:00	Scanner 2	450	295	2900.2						
17	11:19:00	Scanner 1	350	299	2313.5						
18	11:45:00	Scanner 2	450	325	3505.3						
19	11:49:00	Scanner 1	350	329	2796.1						
20	12:15:00	Scanner 2	450	355	4236.6						
21	12:19:00	Scanner 1	350	359	3379.5						
22	12:39:00	Scanner 1	350	379	3834.5						
23	13:00:00	Scanner 2	450	400	5629.4						
24	13:09:00	Scanner 1	350	409	4634.5						
25	13:53:00	Scanner 1	350	453	6119.3						
26	14:20:00	Scanner 1	350	480	7257.1						
27	14:47:00	Scanner 1	350	507	8606.6						
28	14:47:00	Scanner 2	450	507	11065.6						
29	15:17:00	Scanner 1	350	537	10402.2						
30			0	-380	0.0						
31			0	-380	0.0						
32			0	-380	0.0						
33			0	-380	0.0						
34			0	-380	0.0						
35			0	-380	0.0						
				<b>Sum</b>	<b>59520</b>						

**Figura 5.1:** Hoja de cálculo utilizada para estimar el monto de FDG requerido y por tanto el tiempo total de irradiación y el tiempo de inicio de la producción, en una instalación de

ciclotrón que produce tanto para consumo local como para suministro a cierto número de instituciones externas.

El cálculo expresado más arriba respecto al tiempo de irradiación del haz y los requerimientos de producción solamente intentan proporcionar una idea acerca del tiempo que insume obtener de un ciclotrón la actividad deseada. Como cliente, es probable que usted no necesite preocuparse de esto; sin embargo, deberá ser capaz de especificar cuánta actividad necesitará para los estudios coordinados. En la Figura 5.2 se muestra un ejemplo de una hoja de cálculo simple diseñada con este propósito, denominada “Calculadora de Actividad Requerida en Hospital.xls”. Como ejemplo, si necesitamos estudiar 15 pacientes a intervalos de 30 mins, con una actividad de 370 MBq cada uno, y el primer paciente debe inyectarse a las 9 de la mañana, entonces deberán encargarse unos 29000 MBq de FDG, calibrados a la hora 9. A fin de considerar el retraso de algún paciente, estudios más prolongados, etc. debe ordenarse un adicional de al menos 10%, o sea que se solicitarían unos 32000 MBq. El monto de actividad a ser dispensado a las 6:20 am – ver Hospital 2 en la Figura 5.1 – es de aproximadamente 88000 MBq. En consecuencia, para 15 pacientes a razón de 370 MBq por dosis = 5550 MBq, deberá producirse un total de 88000 MBq de FDG! Para los 29 pacientes del propio servicio, solamente necesitarán producirse unos 60000 MBq de FDG debido a la hora de inyección más temprana (7:30 en vez de 9:00) para el primer paciente y al uso de 2 cámaras PET. Esto permitirá estudiar 29 pacientes en menor tiempo que los 15 pacientes en un solo equipo. Por tanto, el decaimiento del radiofármaco es el principal determinante del monto de actividad requerido.

La hoja de cálculo para requerimientos de actividad también es útil cuando se plantean problemas con el monto o el tiempo en que se entrega la actividad. Puede usarse ya sea para determinar cuántos pacientes deberán ser cancelados o para decidir si todos los pacientes podrán ser estudiados ajustando la dosis a inyectar o la hora de inyección.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	<b>FDG Activity Order Calculator</b>							
2								
3	Reference Cal Time		9:00	Time between Patients			30 min	
4	Time 1st Patient Injected		9:00					
5						<b>Activity</b>		
6	Patient No.	Elapsed	Patient	Inject	Dose @	<b>To be</b>		
7		Time (min)	Injection	Activity	Ref time	<b>Requested</b>		
8			Clock Time	(MBq)	(MBq)	<b>(MBq)</b>		
9	1	0	9:00	370	370	370		
10	2	30	9:30	370	447	817		
11	3	60	10:00	370	540	1358		
12	4	90	10:30	370	653	2011		
13	5	120	11:00	370	790	2800		
14	6	150	11:30	370	954	3755		
15	7	180	12:00	370	1153	4908		
16	8	210	12:30	370	1394	6302		
17	9	240	13:00	370	1685	7987		
18	10	270	13:30	370	2036	10023		
19	11	300	14:00	370	2461	12484		
20	12	330	14:30	370	2975	15459		
21	13	360	15:00	370	3595	19054		
22	14	390	15:30	370	4345	23399		
23	15	420	16:00	370	5252	28651		
24	16	450	16:30	370	6348	34999		
25	17	480	17:00	370	7672	42671		
26	18	510	17:30	370	9272	51943		
27	19	540	18:00	370	11207	63150		
28	20	570	18:30	370	13545	76695		
29								
30	<u>Instructions</u>							
31	Enter the appropriate times in the yellow fields							
32	Bold column gives activity to be ordered at the reference calibration time (usually 9 am)							
33								

**Figura 5.2:** Reproducción de una hoja de cálculo utilizada para estimar la cantidad de actividad que debe ser encargada, calibrada para la hora 9, para estudiar cierto número de pacientes a intervalos de 30 min, asumiendo una dosis de 370 MBq para cada caso.



Enlace al sitio web DAT para auto-evaluación **CYC-R6** **Suministros Ciclotrón**



Ir a su cuaderno de trabajo **Sección Ciclotrón** y complete las **preguntas 27 – 30** para evaluar su comprensión y cómo acceder en línea a la hoja de cálculo “Calculadora de Tiempo de Haz para Producción de FDG” **CYC\_OL2** y “Calculadora de Actividad Requerida en Hospital” **CYC\_OL3**

## 6. Blindaje, seguridad radiológica y asuntos regulatorios

### Introducción:

El ciclotrón produce niveles intensos de radiación gamma y neutrónica durante la irradiación del blanco. Esta radiación debe ser o bien auto-blindada o bien blindada externamente por varios metros de concreto en un “búnker”. Debido a que los requerimientos de blindaje dependen de las regulaciones locales, del tipo de ciclotrón y de la capacidad de producción estimada, el diseño y especificación de blindaje para su instalación deben ser cuidadosamente establecidos.

### Objetivos:

Al completar esta sección, usted:

- Tendrá una comprensión básica de los riesgos radioactivos, los requisitos de blindaje y los desechos radioactivos vinculados a una instalación PET para producción de radiofármacos.
- Habrá recibido información introductoria respecto a algunos de los requerimientos regulatorios para producir radiofármacos PET.

### Tiempo requerido: ⌚

Dedique **1 hora** a estudiar esta unidad y completar los ejercicios en su cuaderno de trabajo.

Una vez que el radiofármaco es producido, la actividad debe ser blindada apropiadamente a través de todas las etapas hasta que alcance su destino final en el centro PET. Para la producción, como blindaje básico se emplean celdas calientes con paredes de plomo de 75 mm de espesor. Los recipientes de transporte del producto están fabricados con varios cm de plomo o tungsteno a fin de blindar la actividad en camino hacia el centro PET. Estos pots deben ser empacados en contenedores aprobados Tipo A que cumplan los requisitos regulatorios de transporte del OIEA o de IATA. Existen contenedores de transporte verificados y aprobados disponibles comercialmente. Respecto a éstos, siempre debe alcanzarse un compromiso entre la cantidad de blindaje y el peso, que en general se limita a 10-20 kg a fin de permitir su manipulación manual. Por lo general, los contenedores de tungsteno proveen una mejor relación que los de plomo entre blindaje y peso, y por tanto son preferidos para cantidades importantes de actividad.

En la producción también se genera una amplia gama de desechos radioactivos de larga vida media, en especial por activación de las láminas Havar usadas en los blancos, así como de otros componentes del ciclotrón. Todos estos materiales deben ser almacenados con blindaje adecuado. En una conferencia a la que puede accederse a través del sitio web de la ANZSNM se brinda una excelente revisión de los requisitos de blindaje, incluyendo los componentes activados ([PhysicsSIG2004-04-Griffiths.pdf](#)

<<http://www.anzsnm.org.au/servlet/NM?command=downloadResource&resourceID=139>> - siga



este enlace y luego cliquee en PhysicsSIG2004-04-Griffiths.pdf para descargar el archivo).

También deben cumplirse las regulaciones locales para sustancias radioactivas volátiles liberadas a la atmósfera. Esta liberación puede minimizarse mediante el uso de filtros de carbono en el aire emitido desde la instalación y las celdas calientes o los sistemas colectores que reciben todo el aire de las celdas calientes y lo almacenan en forma comprimida hasta cumplir el decaimiento antes de su liberación. Con estas medidas, las emisiones gaseosas desde el ciclotrón no deben ser un tema de importancia.

El radiofármaco producido debe ser apto para su inyección a pacientes. Por tanto, debe cumplir con las normas y regulaciones locales para la producción de fármacos y radiofármacos, requiriendo adherencia a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y su producción debe llevarse a cabo en un ambiente adecuado. Debido a que los requisitos varían según el país, es importante consultar la normativa local y trabajar en estrecho contacto con los organismos reguladores.

## Resumen:

El ciclotrón produce una radiación intensa, la cual debe ser apropiadamente blindada. La producción y marcado de radiofármacos PET deben también realizarse en módulos adecuadamente blindados. Estos módulos y la habitación que los alberga deben cumplir con las regulaciones locales respecto a pureza del aire para la producción de radiofármacos. Diferentes componentes del ciclotrón se activan durante su funcionamiento, convirtiéndose en fuentes de emisión radioactiva de vida media prolongada.

## Puntos clave:

- Durante la irradiación del material blanco se generan intensos niveles de radiación (gamma y neutrónica), lo que requiere blindaje del blanco.
- La producción y marcado de radiofármacos PET también debe desarrollarse en un ambiente adecuadamente blindado y la calidad del aire debe cumplir con las regulaciones locales.
- La activación de algunos componentes del ciclotrón resulta en productos radioactivos de larga vida media, los que deben ser apropiadamente blindados y almacenados.



Enlace al sitio web DAT para autoevaluación **CYC-R7 Blindaje del ciclotrón**



**Ir a** su cuaderno de trabajo **Sección Ciclotrón** y complete la **pregunta 31** para evaluar su comprensión.



## 7. Enlaces de internet útiles sobre ciclotrones

1. [The Cyclotron and PET history](http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/petcyclo.htm) <<http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/petcyclo.htm>>

[Cyclotron](http://www.scgh.health.wa.gov.au/pet/cyclotron.html) <<http://www.scgh.health.wa.gov.au/pet/cyclotron.html>>

[Microsoft PowerPoint - MPEP.ppt](http://www.radiologymalaysia.org/Content/2006/MedPro/Conferences_CME/PET_CT/MPEP.ppt)

<[http://www.radiologymalaysia.org/Content/2006/MedPro/Conferences\\_CME/PET\\_CT/MPEP.ppt](http://www.radiologymalaysia.org/Content/2006/MedPro/Conferences_CME/PET_CT/MPEP.ppt)>

2. [cyclotron: Definition and Much More from Answers.com](http://www.answers.com/topic/cyclotron?cat=technology)

<<http://www.answers.com/topic/cyclotron?cat=technology>>

[cyclotron – FREE cyclotron Information | Encyclopedia.com: Facts, Pictures, Information!](http://www.encyclopedia.com/doc/1E1-X-cyclotro.html)

<<http://www.encyclopedia.com/doc/1E1-X-cyclotro.html>>

[Cyclotrons for radionuclide production in Germany - Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, FZD](http://www.fzd.de/db/Cms?pOid=12849&pNid=376)

<<http://www.fzd.de/db/Cms?pOid=12849&pNid=376>>

3. [PET: Molecular Imaging and Its ... - Google Book Search](http://books.google.com.au/books?id=YmejMRneO90C&pg=PA227&lpg=PA227&dq=how+does+a+pet+cyclotron+work&source=web&ots=r2DsiHj6n8&sig=AfS_EIYW4B4nsWzc7qy9Z8tDngU&hl=en&sa=X&oi=book_result&resnum=5&ct=result#PPA217,M1)

<[http://books.google.com.au/books?id=YmejMRneO90C&pg=PA227&lpg=PA227&dq=how+does+a+pet+cyclotron+work&source=web&ots=r2DsiHj6n8&sig=AfS\\_EIYW4B4nsWzc7qy9Z8tDngU&hl=en&sa=X&oi=book\\_result&resnum=5&ct=result#PPA217,M1](http://books.google.com.au/books?id=YmejMRneO90C&pg=PA227&lpg=PA227&dq=how+does+a+pet+cyclotron+work&source=web&ots=r2DsiHj6n8&sig=AfS_EIYW4B4nsWzc7qy9Z8tDngU&hl=en&sa=X&oi=book_result&resnum=5&ct=result#PPA217,M1)>

4. [FAQ3: How does a cyclotron work?](http://www2.slac.stanford.edu/vvc/faqs/faq3.html)

<<http://www2.slac.stanford.edu/vvc/faqs/faq3.html>>

5. [http://webphysics.davidson.edu/physlet\\_resources/bu\\_semester2/c13\\_cyclotron.html](http://webphysics.davidson.edu/physlet_resources/bu_semester2/c13_cyclotron.html)

6. [Early Particle Accelerators - Ernest Lawrence and the Cyclotron: AIP History Center Web Exhibit](http://www.aip.org/history/lawrence/epa.htm)

<<http://www.aip.org/history/lawrence/epa.htm>>

<http://www.iem-inc.com/prmad2r.html>

[Microsoft PowerPoint - SB LHEP 19.09.07.ppt \[Compatibility Model\]](http://www.lhep.unibe.ch/img/lectureslides/9_2007-9-19_SB_LHEP_19.09.07.pdf)

<[http://www.lhep.unibe.ch/img/lectureslides/9\\_2007-9-19\\_SB\\_LHEP\\_19.09.07.pdf](http://www.lhep.unibe.ch/img/lectureslides/9_2007-9-19_SB_LHEP_19.09.07.pdf)>

7. [PhysicsSIG2004-04-Griffiths.pdf](http://www.anzsnm.org.au/servlet/NM?command=downloadResource&resourceID=139)

<<http://www.anzsnm.org.au/servlet/NM?command=downloadResource&resourceID=139>>

- siga este enlace y luego clique en PhysicsSIG2004-04-Griffiths.pdf para descargar el archivo.

## 8. Glosario de términos y expresiones

<b>Acetonitrilo</b>	Solvente habitualmente usado en radioquímica PET. Su fórmula química es $\text{CH}_3\text{CN}$ .
<b>Blanco</b>	El montaje que contiene el material objetivo a ser irradiado.
<b>BP</b>	Farmacopea Británica – brinda especificaciones para fármacos y radiofármacos, estándares de calidad, etc. Producida por la autoridad regulatoria británica.
<b>BPM</b>	Buenas Prácticas de Manufactura. Código de práctica para producir fármacos o radiofármacos de calidad estándar requerida que los hace aptos para su administración en humanos.
<b>Cartucho de intercambio iónico</b>	Dispositivo usado para atrapar iones como los fluoruros ( $^{18}\text{F}^-$ ) del blanco. Los iones atrapados pueden ser eluidos del cartucho mediante intercambio con otros iones como carbonato de potasio.
<b>CG</b>	Cromatografía gaseosa. Separa compuestos en muestras gaseosas o vaporizadas.
<b>Ciclotrón</b>	Equipo acelerador de partículas, las que siguen un patrón de movimiento circular en espiral.
<b>Colimador</b>	Placa de metal o grafito (carbono) que se colocan a la salida del haz del ciclotrón. La corriente relativa en las placas superior e inferior del colimador se utiliza para ajustar la posición del haz y centrarla en el blanco.
<b>Cromatografía</b>	Técnica que permite la separación de varios compuestos. La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía en capa fina (TLC) y la cromatografía gaseosa (GC) se utilizan en la producción de radiofármacos PET y en control de calidad.
<b>DEE o Dee</b>	Electrodos aceleradores en el ciclotrón. Llamados así porque en los primeros ciclotrones la forma de estos electrodos recordaba la letra "D".
<b>Deflector</b>	Una placa que aplica al haz un campo eléctrico para cambiar su dirección y dirigirlo hacia el blanco.
<b>Deuterón</b>	Partícula que consiste en un neutrón y un protón – un núcleo de deuterio.
<b>Electromagneto</b>	Bobinas envolviendo un núcleo de hierro en horquilla, capaces de generar el campo magnético requerido cuando les atraviesa corriente eléctrica.
<b>FDG</b>	Fluoro-2-desoxi-glucosa. Análogo de la glucosa utilizado para imágenes metabólicas.

<b>Filtro HEPA</b>	Filtros de partículas de alta eficiencia. Están diseñados para filtrar el aire hasta alcanzar el nivel requerido para la producción de fármacos y radiofármacos.
<b>Fuente iónica</b>	Dispositivo usado en el ciclotrón para ionizar la particular que será acelerada. La particular ionizada puede tener una carga positiva o negativa, dependiendo del ciclotrón.
<b>Fuente iónica PIG</b>	Un tipo de fuente iónica. La sigla es la abreviación de Penning Ionization Gauge.
<b>Generador</b>	Sistema que consiste en un radionucleidos padre que decae al requerido radionucleido hijo. El radionucleidos hijo es repetidamente separado (eluído) del radionucleidos padre para su utilización.
<b>Generador</b>	Un generador consiste de un radionúclido padre el cual decae al radionúclido (hijo) requerido para ser usado. El núclido hijo es separado repetidamente del radionúclido padre para su uso.
<b>Havar</b>	Material metálico compuesto dotado de gran fortaleza mecánica y resistencia térmica, utilizado en las láminas de los blancos. Los componentes principales de un Havar incluyen Cobalto, Cromo, Hierro, Níquel, Tungsteno, Molibdeno y Manganeso.
<b>Haz</b>	Corriente de partículas aceleradas en el ciclotrón.
<b>Hidrólisis</b>	Remoción de los grupos protectores necesarios durante la marcación para obtener el producto final. Para la producción de FDG, la hidrólisis convierte la FDG acetilada en la FDG final requerida.
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alto rendimiento. Sistema que permite separar varios compuestos haciendo que una muestra líquida a presión atraviese una columna.
<b>Intercambiador de calor</b>	Sistema que transfiere el calor del agua de enfriamiento que fluye a través de los componentes del ciclotrón, al agua de enfriamiento de la instalación, sin que ambos sistemas se mezclen.
<b>Irradiación</b>	Proceso del haz de partículas golpeando o irradiando el material del blanco.
<b>Isótopo</b>	Los isótopos son elementos con el mismo número de protones pero con diferente número de neutrones y por tanto con diferente masa atómica. Ej. isótopos del yodo, los cuales tienen 53 protones, incluyen $^{127}\text{I}$ que tiene 74 neutrones y $^{125}\text{I}$ que tiene 72 neutrones.
<b>Kit frío</b>	Preparación estéril a la que puede agregarse un radionucleido para formar el radiofármaco requerido.
<b>Kryptofix K222</b>	Producto químico que convierte el ion fluoruro a una forma no polar, apta para marcación del precursor en un solvente no acuoso

como el acetonitrilo.

<b>Láminas de arrancado</b>	Láminas delgadas de carbono que arrancan los electrones de los iones negativos y por tanto extraen el haz cambiando la dirección de la fuerza del campo magnético en las partículas provenientes del centro del ciclotrón.
<b>Láminas de extracción</b>	Delgadas láminas de carbono que arrancan los electrones de los iones negativos y por tanto extraen el haz al cambiar la dirección del campo magnético, lo que aleja las partículas del centro del ciclotrón.
<b>Línea de estabilidad</b>	La línea de estabilidad grafica el número de neutrones versus el número atómico (número de protones) para los elementos estables, no radioactivos. Los elementos que no caen en la línea de estabilidad generalmente son radioactivos – aquellos que caen por encima de la línea son deficientes en protones y por debajo de la línea son deficientes en neutrones.
<b>Marcado</b>	Proceso de unir el radionúclido a una molécula adecuada (precursor) para formar el radiofármaco requerido.
<b>Material blanco</b>	Material que al ser irradiado, se transforma en el radionúclido requerido.
<b>MeV</b>	Mega electrón voltio – unidad de energía que representa un millón de electrón voltios.
<b>Módulo de síntesis</b>	Módulo automático de radioquímica el cual una vez configurado con reactivos y solventes, desencadena una secuencia automática de marcación y purificación para producir el radiofármaco requerido.
<b>Partícula Alfa</b>	Partícula formada por 2 neutrones y 2 protones – básicamente, un núcleo de helio.
<b>PET</b>	Tomografía por Emisión de Positrones – técnica de imágenes tomográficas con radionúclidos emisores de positrones.
<b>Plasma</b>	Un gas ionizado que normalmente se conoce como plasma.
<b>Precursor</b>	Una molécula o sustancia que puede ser marcada con un radionúclido para formar el radiofármaco requerido. Puede ser considerado como la molécula de inicio para el radiofármaco.
<b>Pre-irradiación</b>	Una irradiación de agua natural en el blanco antes de la irradiación principal para limpiar el blanco.
<b>Pureza química</b>	Nivel de compuestos no radioactivos presente en el radiofármaco final.
<b>Pureza radionucleídica</b>	Nivel de radionúclidos diferente del radionúclido deseado en la muestra.

<b>Pureza radioquímica</b>	Fracción del radionúclido unido al radiofármaco requerido en el producto final en relación a la actividad total del producto.
<b>Radiofármaco</b>	Molécula o sustancia con las propiedades bioquímicas o fisiológicas deseadas marcado con un radionúclido ej. Fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) marcada con el radionúclido $^{18}\text{F}$ .
<b>Radionucleido</b>	Un átomo o elemento radioactivo.
<b>Radioquímica</b>	El proceso de marcación del precursor con un radionúclido para formar el radiofármaco requerido.
<b>Radiosíntesis</b>	El proceso de marcar un precursor con un radionúclido para formar el radiofármaco requerido.
<b>Reacción nuclear</b>	Reacción de una partícula con el núcleo de un material blanco la cual transforma el núcleo en otra forma.
<b>Rendimiento</b>	La cantidad de actividad producida a partir de una cantidad determinada de actividad de radionúclido, por ej. cantidad de FDG producida como porcentaje de la actividad inicial de $^{18}\text{F}$ para la síntesis.
<b>Rendimiento de saturación</b>	La máxima cantidad de actividad que puede ser obtenida de un ciclotrón determinado, sistema de blanco y corriente del haz. En saturación, el decaimiento de la actividad producida es igual a la tasa de producción y por tanto la actividad permanece constante a este nivel máximo.
<b>RF</b>	Sigla para Radio Frecuencia. La potencia de la señal eléctrica alternante aplicada a los Dees para acelerar las partículas. Las frecuencias están en la banda de las radio frecuencia es decir frecuencias de 10s a 100s of MHz.
<b>Sistema de enfriamiento</b>	Sistema de enfriamiento por agua diseñado para eliminar el calor generado por los diferentes componentes del ciclotrón y evitar su sobrecalentamiento.
<b>Sistema de extracción</b>	Sistema usado para extraer el haz del ciclotrón. Puede tratarse de un deflector (para iones +ve) o de láminas de arrancamiento (para iones -ve).
<b>Solvente</b>	Una solución química adecuada para disolver el precursor y para que ocurra la reacción de marcación requerida.
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina. Usa tiras de cromatografía y solventes adecuados para separar los componentes de la muestra.
<b>Triflato de manosa</b>	Precursor usado para la producción de FDG.
<b>USP</b>	Farmacopea US – proporciona especificaciones para fármacos y radiofármacos, estándares de calidad, etc., producido por las autoridades reguladoras de EEUU.

