

PRODUCCION RUTINARIA DE ALGUNOS RADIOISOTOPOS DE USO MEDICO

Departamento de Radioisótopos - Gerencia de Energía
Comisión Nacional de Energía Atómica - Argentina

Presentado por: Licenciado Máximo Diego RUDELLI

RESUMEN

Se describe brevemente la experiencia argentina en la producción en escala comercial de I-131 y Tc-99m.

El método químico utilizado para producir I-131 fue desarrollado en el Departamento y adaptado e instalado en un recinto estanco blindado, que permite la producción rutinaria de hasta 6 Ci por semana de este radioisótopo.

Se obtiene por irradiación de óxido de telurio en el reactor RA-3 con flujos de 1.10^{13} n/cm² seg. Comprende un paso de reducción con dextrosa y una coprecipitación sobre óxido de plata. El producto de la posterior destilación se recibe en solución de tiosulfato o solución reguladora de carbonato-bicarbonato.

En el diseño y construcción de los recintos se recurrió a la tecnología local, en la medida de lo posible.

Dadas la demanda y las características del mercado nacional, se creará asimismo la producción centralizada de Tc-99m. El método utilizado es el de extracción de pertecneiato con metil-etil-cetona a partir de soluciones alcalinas de Mo-99m, según los lineamientos del Brookhaven National Laboratory.

Se entrega a los centros usuarios tres veces por semana. También se preparan juegos de reactivos para la marcación de compuestos con Tc-99m para uso diagnóstico, como centellografía hepática, pulmonar, de placenta y estudios circulatorios diversos.

Tanto los radioisótopos como los juegos de reactivos son controlados farmacológicamente.

ROUTINE PRODUCTION OF SOME RADIOISOTOPES FOR MEDICAL USE

Department of Radioisotopes, National Atomic Energy Commission,
Argentina

Presented by M.D. Rudelli

ABSTRACT

The paper briefly describes Argentine experience in the commercial production of iodine-131 and technetium-99m.

The chemical method used for producing iodine-131 was developed in the Department and the relative facility was set up in an insulated and shielded area, where up to 6 Ci of the radioisotope can be produced on a routine basis per week.

The isotope is obtained by irradiating tellurium oxide in the RA-3 reactor at a flux of 1×10^{13} n/cm².sec. The procedure includes a stage of reduction with dextrose and one of co-precipitation on silver oxide. The product of the subsequent distillation is collected in a thiosulphate solution or in a carbonate-bicarbonate buffer solution.

Local technology was used, in so far as possible, in the design and construction of the facility.

In view of the demand and characteristics of the national market, provision was also made for the centralized production of technetium-99m. The method used involves extraction of pertechneciate with methyl-ethyl ketone from alkaline solutions of molybdenum-99m in accordance with the practices of the Brookhaven National Laboratory.

The isotope is delivered to users three times a week. The Department also produces sets of reagents for ^{99m}Tc-labelling of compounds for diagnostic use such as in hepatic, pulmonary and placental scintillography and various circulatory studies.

The radioisotopes and the sets of reagents are subjected to pharmacological control.

Quisiera, en mérito de la mejor información de los asistentes a esta reunión, hacer unos breves comentarios antes de leer la memoria.

El Departamento de Radioisótopos (1), de la C.N.E.A. tiene a su cargo la responsabilidad de la producción de radioisótopos primarios y de algunos radiofármacos así como del control físico, biológico y farmacéutico de los materiales radiactivos que distribuye la Institución.

La participación activa de la C.N.E.A. en la provisión de material radiactivo al mercado de radioisótopos del país empieza hacia 1961 (luego de una etapa de mero fraccionamiento local). Ella se caracteriza por la producción rutinaria local, en el reactor RA-1 de algunos radioisótopos, especialmente los de período corto y por la elaboración por parte de la C.N.E.A. de radiofármacos y compuestos radiactivos a partir de radioisótopos primarios producidos localmente o importados del exterior. Con la inauguración del reactor RA-3 en el Centro Atómico Ezeiza las facilidades de irradiación y los flujos disponibles aumentan en por lo menos un orden de magnitud. Sin embargo solo este año al disponer del mismo operando en forma continua en ciclos de 12 a 18 días durante las 24 horas del día se agrega a la producción rutinaria el I-131 y Tc-99m.

Iodo-131

El hecho de que durante el año 1971 (marzo a diciembre) la producción de I-131 exceda los 100 Ci significa no sólo haber conseguido el autoabastecimiento de este radionucleído sino también haber superado la etapa de desarrollo del método químico a nivel de laboratorio y planta piloto, como asimismo la del diseño y construcción del recinto estanco blindado, utilizando en gran parte tecnología local.

Método químico: Partiendo de un esquema propuesto por Ortega (2), R. Marqués desarrolló un método de separación de I-131 sin portador partiendo de óxido de telurio irradiado. La utilización del óxido de telurio como materia prima, presenta ventajas sobre el telurio metálico, por ser fácilmente solubilizable y frente al ácido telúrico, por tener un contenido porcentual de telurio superior y ser más estable.

Las dificultades encontradas al tratar de poner en práctica el método original (*) principalmente en el paso de preconcentración (retención del I-131 sobre óxido de plata formado "in situ") muy dependiente de las condiciones de irradiación (dosis neutrónica y gamma), como asimismo las que presentaban sus pasos posteriores para el montaje en un recinto operado a distancia, determinó la necesidad de modificar substancialmente el procedimiento. Se llegó así a uno simple e independiente de las condiciones de irradiación de la muestra. El método asegura un rendimiento superior al 90%, una concentración de actividad de I-131 comprendida entre 40 - 100 mCi. ml⁻¹, una actividad específica superior a 10 Ci mg⁻¹ siendo el producto no tóxico y apiretógeno.

(*) La discusión de dicho método fue llevada a cabo con el Dr. M. Barrachina (Experto del OIEA).

Brevemente, comprende los siguientes pasos:

- a) Disolución del dióxido de telurio irradiado en una solución al 10% de hidróxido de sodio.
- b) Reducción de las oxisales de iodo utilizando dextrosa.
- c) Luego de transvasado coprecipitación del I-131 sobre óxido de plata, formado "in situ" por el agregado de nitrato de plata.
- d) Sedimentado el precipitado, la decantación del sobrenadante reduce el volumen inicial en un 90%.
- e) Oxidación del telurito de sodio remanente con persulfato de amonio y peróxido de hidrógeno.
- f) Disolución del precipitado con ácido sulfúrico 10 M.
- g) Destilación del I-131, recogiendo el producto sobre solución reductora de tiosulfato de sodio o sobre solución reguladora de carbonato-bicarbonato de sodio.

Producción rutinaria de I-131

La planta de producción de radioisótopos (3 y 4) ocupa un área de 2.500 m², lindera al Reactor RA-3, en el Centro Atómico Ezeiza. En la construcción de la misma se adoptó, siguiendo la experiencia francesa, el esquema básico de un corredor activo donde se ubican los recintos estancos blindados y alrededor de dicho corredor los laboratorios para la operación frontal de los mismos.

Dichos recintos fueron construídos siguiendo el modelo francés. Básicamente consisten de una estructura de perfiles omega y pi, sobre los cuales se fijan mediante morcitas especialmente diseñadas, juntas de caucho natural, contramarcos y paneles de cerramiento de acrílico. En el interior de la vitrina existe un plano de trabajo protegido por una bandeja construída en PVC. Para la ventilación de los mismos se ha adoptado el sistema convencional: una depresión interna de 20 a 40 mm de columna de agua, una renovación de 20 volúmenes por hora aproximadamente y una velocidad mínima en las aberturas de 20 metros por minuto.

Los recintos están ubicados dentro de una estructura metálica que permite blindar los mismos con hasta 100 mm de plomo. Estas estructuras fueron concebidas de forma tal que puedan ser armadas y desarmadas "in situ" y que permitan utilizar ladrillos de plomo normalizados.

Dado que todos los paneles de los recintos son transparentes los elementos de visión se colocaron en el blindaje utilizando vidrios de plomo de densidad 5,2.

Con los elementos descriptos anteriormente y siguiendo el diagrama de flujo para la producción de I-131 se instaló el recinto para el mismo.

Dentro de dicho recinto no sólo está instalado el aparato de vidrio diseñado y construido para el procesamiento químico sino también los elementos auxiliares para la operación del sistema.

Ellos son:

- Aparejo neumático para el manipuleo del blindaje del cartucho irradiado. Dicho blindaje ha sido diseñado de manera tal que retirando un pequeño tapón central permite recibir el cartucho (tipo NRX) directamente desde la celda de operación del reactor. Dicho tapón, trabado por un dispositivo bayoneta, sirve de enganche para la apertura del blindaje por la mitad de su cuerpo dejando el cartucho accesible al manipuleo con pinzas. Estas operaciones se realizan en el interior del recinto.

- Dispositivo de apertura del cartucho de aluminio. Tanto en el diseño de los cartuchos de irradiación, como en los dispositivos de cerrado y apertura de los mismos se siguió el sistema canadiense.

- Dispositivo de cerrado de frascos tipo penicilina usado para el envase del producto final. Dicho aparato de origen francés será reemplazado en el futuro por uno de características más sencillas y mucho menor costo, diseñado utilizando elementos disponibles en plaza.

- Para el manipuleo desde el exterior se han instalado dos pinzas o manipuladores con rótula, que se encuentran ubicadas en sendos tapones de plomo protegidos con bujes metálicos. Estos se colocaron en un marco igual al utilizado para los visores. En el panel acrílico del recinto, bien alineada respecto al agujero del marco, se coloca una bagueta a la que se sujeta la manga ancha de los fuelles, cuyo otro extremo se fija al extremo del manipulador, antes de la mandíbula.

Las mandíbulas pueden ser intercambiadas entre diversos tipos ya ubicados dentro del recinto, sin romper la estanqueidad.

Sobre la pared frontal del blindaje están instalados todos los controles de operación manuales y eléctricos. Ellos operan las puertas de acceso al recinto (neumáticas), la apertura y cierre de válvulas, el sistema de transvase entre los distintos frascos y recipientes de reacción (vacío), la descarga de efluentes radiactivos, etc.

El control final de la destilación se realiza con un monitor de actividad colocado junto al recipiente de recolección, registrándose los cambios de actividad. El producto final es sometido a los controles de rutina.

Tecnecio-99m

Dadas las características del mercado argentino de radioisótopos, (la mayoría de los Centros de Medicina y Biología Nuclear públicos y privados se concentran en el área Buenos Aires - Gran Buenos Aires,) se consideró oportuna la producción centralizada de Tc-99m como solución de pertechnetato de sodio. A pesar de los inconvenientes en la distribución que se pueden originar por su período de semidesintegración corto, la producción de Tc-99m en esta forma presenta las siguientes ventajas:

a) La utilización de soluciones de molibdeno-99 de baja actividad específica, lo que permite utilizar para la irradiación molibdeno natural.

b) Producir soluciones de Tc-99m de alta concentración de actividad (superiores a la de las eluciones de generadores).

c) El usuario recibe un preparado controlado y calibrado, apto para su aplicación inmediata.

d) Resulta más económico, comparado con el uso de generadores, para el usuario irregular o para los centros de diagnóstico que sólo ocasionalmente aplican isótopos de período corto.

Siguiendo los lineamientos dados por Richards (5) y Gerlit (6) la División Desarrollo y Productos Especiales ha puesto en rutina la producción de este radionucleído, entregando a los usuarios hasta 200 mCi por día, en tres despachos semanales.

El procedimiento seguido es en rasgos generales el siguiente:

a) Irradiación del óxido de molibdeno encapsulado en un cartucho estanco en el Reactor RA-3 (el rendimiento práctico de la actividad formada de Mo-99 es para un flujo térmico de 1×10^{13} n/cm² seg 0,9 mCi/g MoO₃ para 1 hora y 89 mCi/g MoO₃ para 14 días).

b) Transferencia del material irradiado a una campana blindada (50 mm de plomo).

c) Disolución en hidróxido de sodio 6M.

d) Cada vez que se desea extraer tecnecio se agrega un volumen igual de metiletilcetona y gotas de agua oxigenada.

e) Agitación enérgica y decantación de las fases (la separación se visualiza agregando naranja de metilo).

f) Luego de separada la fase orgánica, se repite la extracción sobre la fase acuosa.

g) Purificación de la solución orgánica por percolación en una columna con relleno de alúmina.

h) Evaporación del solvente a presión reducida.

i) El residuo se toma en solución fisiológica y se fracciona.

Las alícuotas se reciben en frascos de penicilina, se cierran herméticamente, se calibran y se esterilizan por calor húmedo.

Una fracción de cada proceso de extracción se utiliza para los siguientes ensayos: determinación del pH, pureza radiactiva y radioquímica, dosaje de metiletilcetona y controles farmacéuticos, (toxicidad, esterilidad y pirogenos).

Complementa la provisión de Tc-99m la distribución a los usuarios de juegos de reactivos preparados por nuestro Departamento, para la marcación de diversos compuestos de uso diagnóstico.

Para centellografía de hígado y bazo se ofrece un coloide preformado de sulfuro de antimonio (7) que puede ser marcado mediante una técnica sencilla con solución de pertecneiato, en los hospitales.

Para centellografía pulmonar se entregan juegos de reactivos que permitan marcar macroagregados de albúmina con tecnecio. Asimismo, se ha puesto a punto un método para obtener Tc-albúmina, que permitirá distribuir este compuesto próximamente, para estudios circulatorios de placenta y corazón.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Radicella Renato, Actas de la reunión del Grupo de Estudios sobre producción de Radioisótopos en Latinoamérica, IAEA - 125, San Pablo - Brasil (octubre 1969), 53.
- 2) Ortega, Abellan, J. Patente española de la J.E.N. N^o 211 - 107, (1965).
- 3) Nussis, N. y Goso, R. Actas de la reunión del Grupo de Estudios sobre producción de Radioisótopos en Latinoamérica, IAEA - 125, San Pablo-Brasil (octubre 1969), 373.
- 4) Goso, R y Nussis, N. Idem anterior, 407.
- 5) Richards, P. BNL - 13564 (1969).
- 6) Gerlit, J. B. Proc. conf. Uso pacífico de la Energía Atómica, N.U., Ginebra (1955) 7:9, 161-8 (ed. en español).
- 7) Nicolini, J.O., Palcos, M.C. y Radicella R. Actas del I congreso Latinoamericano del ALASBIMN, Lima, octubre 1966, 149.