

CNEA 440
Informe

Producción de Radionúclidos y Radiofármacos en la CNEA de la República Argentina 1974/1976

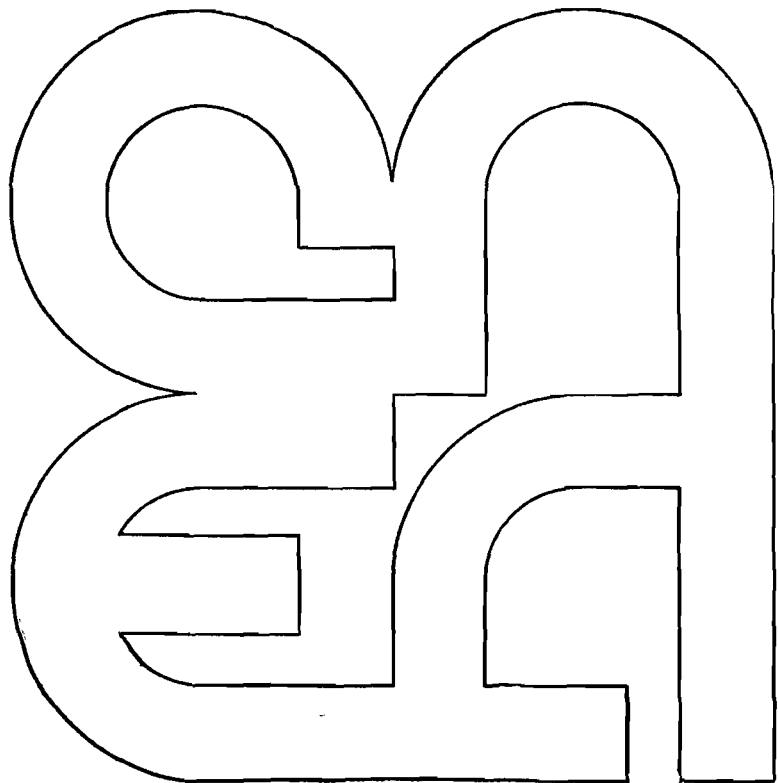
A. E. A. Mitta
Oscar Bonetto
Horacio Kurcbart
Alberto Mancini
R. O. Márquez

M. C. Palcos
L. E. Quihillalt
G. N. B. de Salas
A. A. Suñer
M. L. P. de Troparevsky

Comisión
Nacional
de Energía
Atómica

República Argentina

Buenos Aires, 1978



INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

B13

RADIOISOTOPES
ISOTOPE PRODUCTION
RADIOPHARMACEUTICALS
ARGENTINA
LABELLED COMPOUNDS
RADIOISOTOPE GENERATORS
INDIUM 113
TECHNETIUM 99
CHEMICAL PREPARATION

PRODUCCION DE RADIONUCLIDOS Y RADIOFARMACOS
EN LA CNEA DE LA REPUBLICA ARGENTINA

1974/1976

A. E. A. Mitta*, Oscar Bonetto**, Horacio Kurcbart**, Alberto Mancini**, R. O. Marquez**
M. C. Palcos**, L. E. Quihillalt**, G. N. B. de Salas*, A. A. Suñer*
y M. L. P. de Troparevsky*

Aceptado en marzo de 1977

RESUMEN

Se describe la producción de radionúclidos y radiofármacos en la CNEA y la preparación de juegos de reactivos utilizados para obtener radiofármacos marcados con In 113m y Tc 99m.

Se dan cifras de producción correspondientes a 1974-1976.

SUMMARY

*Production of radionuclides and radiopharmaceuticals
at the Argentine Atomic Energy National Commission*

The production of radionuclides and radiopharmaceuticals at the CNEA is described, as well as the preparation of reagents' sets, and information is given on the preparation of Tc-99m and In 113m generators.

Some figures of the production of 1974-1976 are given.

* Dirección de Investigación y Desarrollo, Gerencia de Investigaciones.

** Dirección de Operaciones, Gerencia de Radioisótopos y Radiaciones.

INTRODUCCION

El Departamento de Radioisótopos, dependiente de la Dirección de Operaciones, Gerencia de Radioisótopos y Radiaciones de la C.N.E.A. comprende la División Producción, la División Radiofármacos y Productos Especiales y la Sección Moléculas Marcadas*.

El empleo en nuestro país de radionúclidos en medicina nuclear empezó en 1951 y su uso regular como agentes para radiodiagnóstico a fines de 1960, con la llegada del Dr. N. Veall, enviado como experto del O.I.E.A. (Organismo Internacional de Energía Atómica) quien dio las bases y conocimientos que permitieron a profesionales argentinos iniciarse en dicho tema. Anteriormente se había preparado en el país ^{198}Au .

En 1961 apareció el primer trabajo latinoamericano sobre Radiofarmacia (1), y al año siguiente visitó el país el Dr. M. Tubis, de U.S.A., quien dio una serie de directivas que permitieron un mejor control de los productos terminados (2, 3).

Durante varios años se entregaron regularmente radiofármacos, especialmente compuestos de radioyodo (4).

El nivel de actividad procesada hizo que a mediados de 1974 se instalaran celdas en la Planta de Producción de Ezeiza, mecanizándose el proceso (5, 6). En este mismo período, la planta comenzó a entregar regularmente radioyodo nacional sin portador ni reductor para la preparación de estos radiofármacos. Actualmente, se abastece el mercado nacional, con una entrega de aproximadamente 3200 mCi anuales de radiofármacos con I-131, y hay un uso creciente de otros radionúclidos de vida corta.

RADIOFARMACOS DE YODO-131	
AÑO	CURIES
1961	0,11
1971	2,86
1972	2,81
1973	2,20
1974	3,2
1975	3,28
1976 (6 meses)	1,2

* Actualmente en la Dirección de Investigación y Desarrollo, Gerencia de Investigación.

YODO 131

La producción regular de Yodo 131 comenzó en 1972 (7), habiendo alcanzado en 1975 a 120 Curies.

La producción de Yodo 131 sin portador ni reductor se inició en 1974 con la entrega de 3,7 Curies.

PRODUCCION DE YODO 131		
AÑO	CURIES	CURIES a/r
1973	106	--
1974	115	3,7
1975	120,5	4,09
1976 (6 meses)	59	1,2

La demanda de Yodo 131 ha hecho necesario instalar una segunda celda en la Planta de Producción de Ezeiza.

JUEGOS DE REACTIVOS PARA $In-113m$ y $Tc-99m$

El advenimiento de radionúclidos de vida corta hizo que se desarrollaran técnicas de marcación con Tecnecio 99m e Indio 113m (8, 9), iniciándose al mismo tiempo la preparación de juegos de reactivos. Recién en 1970 se comenzaron a producir en escala comercial, y el mayor impulso, para juegos de reactivos de $In-113m$, se alcanzó en 1975 y continúa creciendo. Con respecto a los juegos de reactivos de tipo "unikit" liofilizados para ^{99m}Tc , se desarrollaron prácticamente en 1974 (10, 11).

La utilización de estos juegos es mayor de lo que indican las cifras, ya que existen en el país diversos centros hospitalarios que preparan y controlan los reactivos utilizados en sus propias marcaciones (12).

JUEGOS DE REACTIVOS TECNECIO 99m	
AÑO	DOSIS TOTALES
1973	180
1974	1,020
1975	3,170
1976 (6 meses)	1,800

JUEGOS DE REACTIVOS	
INDIO 113m	
AÑO	DOSES TOTALES
1973	4035
1974	7800
1975	8740
1976 (6 meses)	5310

TECNECIO 99m

Existen distintas maneras de obtener un radionúclido de vida corta. En el caso del Tecnecio 99m, en nuestro país, por razones técnicas (flujo del reactor), desde comienzo de 1972 (13) se utiliza rutinariamente el método de extracción con metiletilcetona. La producción en este año fue de 18,5 Curies y en 1975 de 72 Curies. Al mismo tiempo, a mediados de 1974 se inició la producción regular de generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de 50-80 mCi (estériles). Actualmente se efectúa el estudio de obtención de Tc 99m por sublimación (14).

PRODUCCION DE TECNECIO 99m	
METODO DE EXTRACCION CON MEC	
AÑO	CURIES
1972	18,5
1973	25,7
1974	38,38
1975	72
1976 (6 meses)	36,4

PRODUCCION DE TECNECIO 99m					
GENERADORES $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$					
NACIONALES			IMPORTADOS		
AÑO	Nº GEN.	Ci	AÑO	Nº GEN.	Ci
1973	--	--	1973	23	3
1974	15	0,9	1974	93*	15,6
1975	206	10	1975	62**	12,6
1976***	90	7,7	1976***	13	1,6

* 72 privadas - 21 CNEA
 ** 26 CNEA - 36 privados
 *** 6 meses

INDIO 113m

En 1975 se pusieron en plaza generadores de $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$ de 25 y 50 mCi estériles (15) con estaño importado de General Electric, USA. A pesar de ello, el precio de venta de C.N.E.A. es inferior al importado. Podrían fabricarse, tres veces al año en fechas fijadas y en lapsos de 20-30 días. A fines de 1975 se ha instalado una celda de producción en Ezeiza (16), que permite producir generadores de 100 mCi.

PRODUCCION DE INDIO 113m					
GENERADORES $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$					
NACIONALES			IMPORTADOS		
AÑO	Nº GEN.	CI	AÑO	Nº GEN.	CI
1973	--	--	1973	33	1,58
1974	--	--	1974	40	2
1975	25	0,95	1975	31	1,6
1976*	46	2,52	1976	3	0,15

* 6 meses.

YODO 125

Este radionúclido, bajo forma de yoduro de sodio, se importa de USA y Canadá y se fracciona o utiliza en la producción de hormonas.

^{125}I IODURO DE SODIO IMPORTADO	
AÑO	mCi
1974	61
1975	86
1976 (6 meses)	225

HORMONAS PROTEICAS MARCADAS CON I-125 e I-131

La marcación de hormonas proteicas marcadas con radioyodo se inició en 1966 (17). Actualmente se marca insulina, angiotensina I, hormona de crecimiento humano, hormona lactogénica placentaria, etc. (18-19).

En nuestro país, el grupo del Dr. J.C. Cresto del Hospital P. Elizalde ha conseguido marcar con éxito insulina, hormona del crecimiento humano, glucagón, etc., utilizando ^{131}I Na sin portador ni reductor de producción nacional.

PRODUCCION DE HORMONAS	
AÑO	mCi
1974	6
1975	2,05
1976 (6 meses)	0,5

ORO 198

La preparación de Au-198 comprende semillas para implantación, coloide germen y coloide crecido (20). La elevada producción de 1973 fue porque se uso en aplicaciones industriales.

^{198}Au COLOIDE-SEMILLA	
AÑO	CURIES
1973	70
1974	25
1975	22,4
1976 (6 meses)	7,5

ESTRONCIO 85

Este radionúclido se importa bajo forma de cloruro de estroncio para utilizar en centellografía ósea. Se cree que el uso creciente de radiofármacos de Tc-99m permitirá sustituirlo con el tiempo.

^{85}Sr (Importado) CLORURO DE ESTRONCIO	
AÑO	CURIES
1974	0,57
1975	0,53
1976 (6 meses)	0,23

OTROS RADIONUCLIDOS

En la Planta de Producción se preparan ^{51}Cr , $^{137\text{m}}\text{Cs}$, ^{86}Rb , ^{42}K , ^4Sc y otros radionúclidos cuya obtención se efectúa contra pedido. Su producción durante el año 1975 llegó a cifras más altas que en 1974 debido a la producción de ^{46}Sc , utilizado en el estudio de sedimentos marítimos.

OTROS RADIONUCLIDOS	
^{51}Cr - $^{137\text{m}}\text{Cs}$ - ^{42}K - ^{22}Na - ^{86}Rb - ^{46}Sc - etc.	
AÑO	CURIES
1974	1,13
1975	8,3
1976 (6 meses)	0,83

FOSFORO 32

Este radionúclido, bajo forma de ácido fosfórico, es actualmente importado. Si bien su consumo no ha crecido, se ha dispuesto fabricarlo en el país ya que significará ahorro de divisas. En estos momentos se está armando una celda con tal destino en Ezeiza.

^{32}P (imp.)	ACIDO FOSFORICO FOSFATO DE CROMO COLOIDAL
AÑO	CURIES
1974	9,59
1975	4,48
1976 (6 meses)	2,32

En cuanto al fosfato de cromo, se produce en el país desde 1964 (21).

MERCURIO 203 Y 197

El consumo de bicloruro de mercurio 203 durante 1974 nos indujo a fraccionarlo en nuestro país en 1975 (22). También se ha finalizado el estudio de la preparación de Neohydrin Hg-197 y las primeras partidas se han puesto a disposición de los usuarios en la primera quincena de septiembre de 1975.

Hg-203 (Imp.) BICLORURO DE MERCURIO NEOHYDRIN	
AÑO	CURIES
1973	1,43
1974	9,28
1975	1,6

Hg-197 (Nac.) NEOHYDRIN	
AÑO	CURIES
1975	1,2
1976 (6 meses)	0,10

Respecto a la Sección Moléculas Marcadas, este laboratorio existe desde 1957 (23). Ha producido un gran número de compuestos marcados, especialmente con Carbono 14, pero su utilización como productor regular de β radiofármacos sólo podrá conseguirse cuando se instalen los laboratorio en Ezeiza.

Ello no obstante, este laboratorio colabora y ha resuelto problemas de interés en apoyo de grupos universitarios en el país y extranjero. Ha intervenido en la realización de tesis universitarias y publicado alrededor de 40 trabajos; algunos de sus métodos han sido utilizados por firmas comerciales (24) como el caso del ácido δ -aminolevúlico ^{14}C .

Actualmente está estudiando la posibilidad de síntesis orgánicas con carbono 11. Las perspectivas del uso de este producto de ciclotrón abren un nuevo campo para este laboratorio (25-26).

Se cuenta además con un Asesor del Departamento Radioisótopos desde 1973, quien se ocupa de la preparación de algunos compuestos especiales y de asesorar en el campo de la química inorgánica-analítica (27-30).

El Departamento se encuentra recopilando bibliografía sobre el tema de radionúclidos de ciclotrones e isótopos estables, si bien el futuro de los últimos está aún lejano en nuestro medio.

Se ha finalizado en 1975 un proyecto de una Planta de Radiofármacos, Productos Especiales, Moléculas Marcadas, etc. a instalarse en el Centro Atómico Ezeiza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) A.E.A. MITTA, A.H. FRAGA y N. VEALL Int. J. Appl. Rad. Isot. 12 (1961) 146.
- 2) Especificaciones y normas de radiofármacos - Junta de Energía Nuclear - España y CNEA Argentina (1970).
- 3) Manual de Controles Radiofarmacéuticos - Junta de Energía Nuclear de España y CNEA Argentina (1972).
- 4) A.E.A. MITTA y col. Revista ALASBIMN 2 (1970) 82.
- 5) O.J. BONETTO, R. GOSO, G. GUERRERO, H.E. HUALA, N.A. LOGUSSO, R.O. MARQUES y A.E.A. MITTA Revista de ALASBIMN 7 (1965) 119.
- 6) O. BONETTO, R. GOSO, G. GUERRERO, H.E. HUALA, N.A. LOGUSSO, R.O. MARQUES y A.E.A. MITTA en prensa.
- 7) R.O. MARQUES Informe N° 348 CNEA.
- 8) O.L. GARZON, M.C. PALCOS y R. RADICELLA Int. J. Appl. Rad. Isot. 16 (1965) 613.
- 9) V.A. CISCATO, J.O. NICOLINI, M.C. PALCOS y Z.F. PICCINI Informe CNEA N° 258.
- 10) M.G. NOTO, S.G. de CASTIGLIA, M.C. PALCOS y A.E.A. MITTA Informe CNEA N° 374.
- 11) G.N.B. de SALAS, S.G. de CASTIGLIA, M.C. PALCOS y A.E.A. MITTA Presentado al III Congreso Argentino y Ira. Jornada Regional Latinoamericana de Biología y Medicina Nuclear, Tucumán 1973.
- 12) A.H.F. de SUAREZ, S.G. de CASTIGLIA, M.G. de PALMUCCI, M. MORA U.T. SAUCEDO, B. GALIMBERTI Y A.E.A. MITTA Normas para la preparación y control de Radiofármacos de Tc-99m en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas José de San Martín.
- 13) A. KARPELES y M. RIVERO. Informe CNEA N° 351.
- 14) A. SUÑER, R.O. MARQUES y A.E.A. MITTA (en estudio).
- 15) G.N.B. de SALAS, J.A. ARCIPRETE, H. KURCBART y A.E.A. MITTA Presentado al IV Congreso Argentino de Biología y Medicina Nuclear, Mar del Plata (1975).

- 16) G.N.B. de SALAS, J.A. ARCIPRETE y A.E.A. MITTA a presentar al Congreso de ALASBIMN, Ecuador, Quito 1976.
- 17) A.E.A. MITTA Presentado al II Congreso Argentino de Bioquímica, Argentina, Huerto Grande, Córdoba (1972).
- 18) L.E. QUIHILLALT, J. A. ARCIPRETE y A.E.A. MITTA, Informe CNEA Nº 378.
- 19) D.C. de SABBATINI, G.N. de NUÑEZ y A.E.A. MITTA, Informe CNEA Nº 404.
- 20) R.CARO, T. de PAOLI, A. HAGES, J.O. NICOLINI y R. RADICELLA, Informe CNEA Nº 213.
- 21) L.J. ANGHILERI y R.O. MARQUES. Int. J. Appl. Rad. Isot. 18 (1967) 97.
- 22) M.C. BAEZ, O.J. BONETTO y R.O. MARQUES. Informe CNEA Nº 315.
- 23) M.F. BUHLER y col. Informe CNEA Nº 277.
- 24) A.E.A. MITTA, A.M. FERRAMOLA, J. ZANCOVICH y M. GRINSTEIN. Journ. Lab. Comp. 3 (1967) 20.
- 25) M.C. PALCOS, R. RADICELLA y J. RODRIGUEZ. Informe CNEA Nº 68.
- 26) M.C. PALCOS. Panel on the Preparation of Compounds Labelled with Accelerator. Produced Radionuclides Production of Radioisotopes with the CNEA Synchrocyclotron OIEA Amsterdam (1971).
- 27) A.SUÑER y A.E.A. MITTA. Radioquímica Acta 12 (1969) 19.
- 28) A. SUÑER, G.N.B. de SALAS y A.E.A. MITTA Radiochimica Acta 14 (1970) 157.
- 29) A. SUÑER y A.E.A. MITTA a presentar al VI Congreso de ALASBIMN Quito-Ecuador 1976.
- 30) A.SUÑER y A.E.A. MITTA a presentar al VI Congreso de ALASBIMN Quito-Ecuador 1976.