

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1987

07.87.01

Proyecto Ciclotrón de Producción

Ana María Larcher - María Cristina Palcos

Introducción

El 5 de diciembre de 1986, la Dirección de Radioisótopos y Radiaciones de la C.N.E.A firmó el contrato para la adquisición de un Ciclotrón de Producción.

Se trata de la concreción de un proyecto de vieja data que, al ponerse en marcha, permitirá abastecer al país de una importante gama de radioisótopos de uso habitual en medicina nuclear.

Hasta la fecha y desde los años sesenta, la CNEA ha provisto radioisótopos producidos en el reactor RA-3: pero en los últimos años han cobrado especial interés los isótopos de ciclotrón que por sus propiedades químicas y el tipo de radiaciones que emiten, resultan más adecuados para efectuar estudios de diagnóstico por imágenes.

El mencionado proyecto comprende la compra, instalación y puesta en marcha de un ciclotrón y una planta de producción adjunta que permitirán completar el proceso de producción de una serie de radioisótopos que hasta el momento se importaban o de los cuales, sencillamente se prescindía porque sus cortos períodos hacían imposible la importación.

CRECIMIENTO EN EL NUMERO DE CICLOTRONES DE

USO MEDICO EN LOS ULTIMOS 35 AÑOS

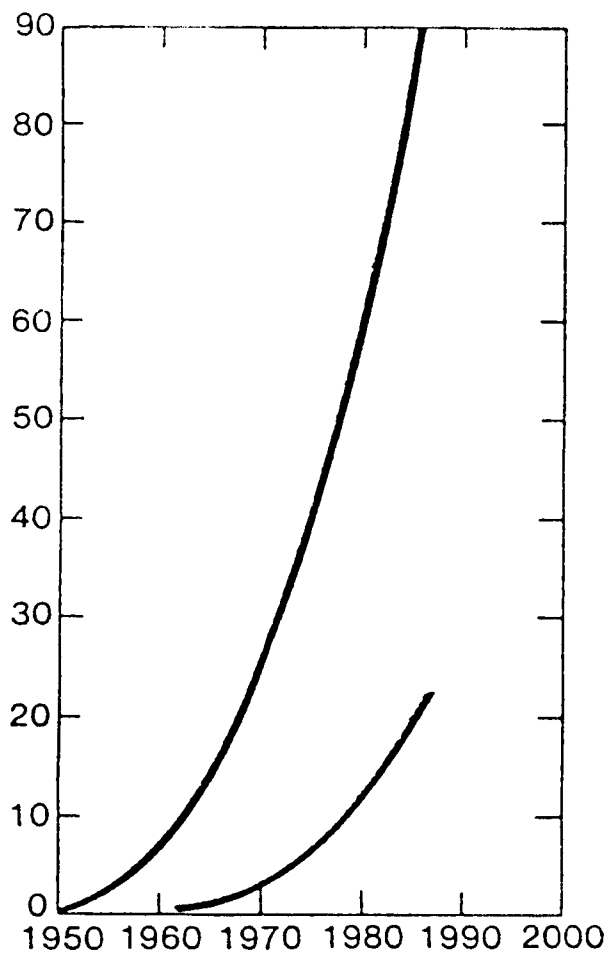


Figura 1

EL ACCELERADOR

Un ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas (p, d, α , e⁻³) que permite obtener haces de alta energía.

Las partículas, originadas en una fuente de iones, son aceleradas en órbitas circulares dentro de una cámara de vacío por la acción simultánea de campos eléctricos y magnéticos. El radio de las órbitas es creciente con la energía.

Los ciclotrones de producción se caracterizan por su posibilidad de conseguir intensidades de corriente internas elevadas (150 μ A - 200 μ A) que permiten incrementar las actividades producidas con tiempos de irradiación menores. Este haz interno de partículas cargadas puede extraerse mediante sistemas deflectores electrostáticos y canales magnéticos o bien por medio de mecanismos de interacción con hojuelas delgadas de grafito, en el caso de máquinas de ión negativo.

El haz externo así obtenido es transportado por medio de tuberías en vacío, con electroimanes de desvío y enfoque, hacia puestos de irradiación donde se lo hará impactar sobre blancos adecuados para producir las reacciones nucleares que den lugar a los radioisótopos que se desea producir.

Las modernas técnicas de obtención de radioisótopos tienden a impulsar la producción con haz externo, ya que la irradiación en haz interno implica soluciones tecnológicas más complejas, para ingresar los blancos en la cámara del acelerador, sin provocar pérdidas de vacío.

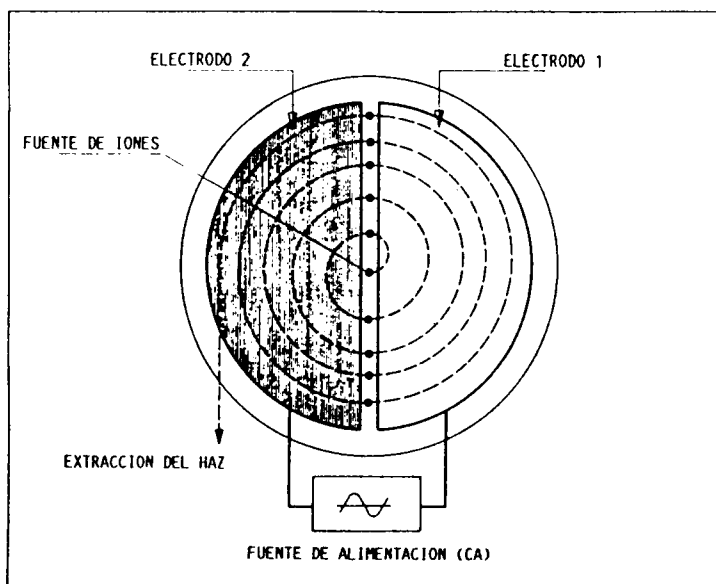


Figura 2

La máquina seleccionada por el Proyecto Ciclotrón para llevar adelante el programa de producción propuesto, es una versión modificada del modelo CP-42 (H^-) cuyas características técnicas fundamentales son las siguientes:

- es un **ciclotrón isocrono** (los iones giran a frecuencia constante en cada órbita) con **energía variable** entre 15 MeV y 40 MeV.
- es además un **acelerador de ión negativo** que acelera iones H^- . Los iones H^- se producen en la fuente de iones del ciclotrón, cuando el gas de hidrógeno que llena el interior de la fuente interactúa con electrones energéticos que se han desprendido de la superficie del cátodo, según la siguiente reacción:



Es decir, que el electrón tiene suficiente energía como para romper asimétricamente la molécula de hidrógeno dividiéndola en un proton (H^+) y un ión H^- .

Los protones así obtenidos son absorbidos por el cátodo y al impactar sobre él, liberan nuevos electrones que mantienen la reacción,

Los iones H^- se extraen a través de una ranura existente en el ánodo, mediante un sistema de RF.

Su sistema de extracción de haz, conocido como de "stripping foil", se basa en la interacción de los iones H^- con hojuelas delgadas de grafito que retienen los electrones del hidrógeno "desnudando" los protones. El cambio de signo de las cargas produce una inversión en el sentido de giro que es aprovechada para extraer los iones de su órbita.

Un acelerador de ión negativo posee una serie de ventajas significativas frente a los de ión positivo. Se trata de máquinas diseñadas para trabajar en haz externo, con una gran eficiencia de extracción (mayor que el 90%) que permite obtener intensidades de corriente elevadas.

La CP-42 (H^-), en particular, garantiza 100 μA externos. Los ciclotrones de ion positivo, para obtener en haz externo, corrientes interesantes desde el punto de vista de la producción ($\sim 80 \mu\text{A}$), deben generar corrientes internas muy altas dado que la eficiencia de extracción no supere en ningún caso el 50%. Por este motivo, la pieza principal del sistema de extracción, un deflector electrostático, generalmente de cobre, llamado septum, se activa considerablemente.

RN	T :/2	REACCION NUCLEAR	TIPO DE BLANCO	ENERGIA DE PROTONES (MeV)	DEMANDA (*) ANUAL
F-18	110 min	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	líquido	11	66,6 GBq (1,8 Ci)
Co-57	270 d	$^{58}\text{Ni}(p,2n)^{57}\text{Co}$ $^{57}\text{Ni} \rightarrow ^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,pn)^{57}\text{Ni} \rightarrow ^{57}\text{Co}$	sólido	30	11,1 " (0,3 Ci)
Ga-67	78,3 h	$^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	sólido	30	370 " (10 Ci)
Rb-81/ Kr-81 →	4,6h/13,3 seg	$^{82}\text{Kr}(p,2n)^{81}\text{Rb}$	gaseoso	40	148 " (4 Ci)
In-111	67,2 h	$^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$	sólido	25	111 " (3 Ci)
I-123	13 h	$^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow$ $^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$	gaseoso	35	962 " (26 Ci)
Tl-201	73,5	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$	sólido	31	962 " (26 Ci)

(*) La demanda anual se ha calculado sobre la base de los usuarios actuales y las posibilidades de exportación.

TABLA 1

Los niveles de activación en el mecanismo de "stripping foil" son sensiblemente menores, ya que se trata de hojuelas de carbono y los valores de corriente interna no son tan elevados. Desde el punto de vista de la seguridad radiológica, la máquina de ión negativo resulta, entonces, más conveniente ya que la menor actividad remanente facilita las tareas de mantenimiento y reparación.

PRODUCCION DE RADIOISOTOPOS PRIMARIOS

La Tabla 1 detalla los radioisótopos que han de producirse con el ciclotrón del Centro Atómico Ezeiza. De ellos, sólo el ^{201}Tl , el ^{111}I y el ^{67}Ga se importan en la actualidad, en tanto que no se dispone en el país de los de vida media corta (^{123}I y ^{18}F).

Las cantidades producidas permitirán abastecer al mercado interno y obtener saldos exportables a países vecinos.

APLICACIONES DE LOS RADIOISOTOPOS EN MEDICINA NUCLEAR

Con los radioisótopos primarios aislados y purificados se preparan radiofármacos, es decir, compuestos que contienen en sus moléculas uno o más átomos radiactivos y que reúnen condiciones de calidad farmacéutica que les permiten ser administrados al paciente para diagnóstico o tratamiento.

A continuación citamos los principales usos de cada uno de los isótopos de la TABLA 1, como compuestos inorgánicos, en moléculas marcadas o bien como radiofármacos.

Talio-201 (^{201}Tl)

Cloruro: estudios de perfusión en arterias coronarias y de miocardio (se lo considera en la actualidad como la mejor técnica no invasiva en el diagnóstico de afecciones isquémicas).
Estudios diagnósticos de tiroides en combinación con el ^{123}I .

Iodo-123 (^{123}I)

Ioduro: Análisis de función tiroidea y diagnóstico de enfermedades de la tiroides.

^{123}I -Hipurán: Investigación de la función renal mediante renografía dinámica con cámara gamma.

^{123}I -Anfetamina: Mediciones de flujo sanguíneo cerebral e identificación de tejidos viables.

Cloruro: estudios de perfusión en arterias coronarias y de miocardio (se lo considera en la actualidad como la mejor técnica no invasiva en el diagnóstico de afecciones isquémicas).
Estudios diagnósticos de tiroides en combinación con el ^{123}I .

Iodo-123 (^{123}I)

Ioduro: Análisis de función tiroidea y diagnóstico de enfermedades de la tiroides.

^{123}I -Hipurán: Investigación de la función renal mediante renografía dinámica con cámara gamma.

^{123}I -Anfetamina: Mediciones de flujo sanguíneo cerebral e identificación de tejidos viables.

Moléculas marcadas con ^{123}I

Ácidos grasos: Estudios de funciones del miocardio

Anticuerpos monoclonales: Detección de cáncer y monitoreo de crecimiento tumoral.

Fibrinógeno: Detección de trombos

Galio-67 (^{67}Ga)

Citrato: Localización de tumores, procesos inflammatorios e infecciones

Indio-111 (^{111}In)

Marcación de plaquetas con:

^{111}In -oxina: Diagnóstico de trombosis profundas en venas y distribución de trombogénesis de prótesis arteriales.
Estudio de rechazo en transplantes de páncreas.

^{111}In -tropolona: Estudios cinéticos de plaquetas e imágenes de trombosis arteriales y venosas.

Glóbulos blancos marcados con ^{111}In : Localización de inflamaciones y abscesos intestinales.

Anticuerpos monoclonales marcados con ^{111}In : Detección de cáncer y monitoreo de crecimiento de tumores gonadales.

^{111}In -DTPA: Investigación de la función renal.
Mielocisternografía para visualizar localiza-

ción, flujo y absorción de líquido cefalorraquídeo.

Generador Rubidio-81 - Cripton-81m: ($^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81m}\text{Kr}$)

Gas inerte: Imágenes de ventilación y perfusión pulmonar.

Diagóstico de embolia pulmonar -bronquitis, enfisema- neoplasma bronquial y tumores de mediastino.

Cobalto-57 (^{57}Co)

- Se lo emplea marcando vitamina B-12 para estudiar el pool de la misma en el organismo, así como su asimilación.

Fluor-18 (^{18}F)

^{18}F -Deoxiglucosa (FDG): Estudios de metabolismo de glucosa. Localización de focos de epilepsia. Investigación de la esquizofrenia, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

L- ^{18}F -fenilalanina: Estudios de síntesis proteica en regiones del cerebro.

L- ^{18}F -DOPA: Estudios de la actividad presináptica del sistema dopaminérgico. Detección de miocardio viable en áreas isquémicas.

Los radionucleidos anteriores son emisores de radiación gamma, lo cual permite su utilización en equipos convencionales en medicina nuclear. Con ellos se abas-

tecerán las 100 cámaras gamma existentes en el país, así como los tomógrafos por emisión de fotón único (SPECT), cuyo uso ha comenzado a difundirse.

Ultimamente han cobrado gran interés en el mundo los radioisótopos de vidas medias cortas, emisores de positrones (radiación β^+), como el fluor-18 o el carbono-11 debido al desarrollo de la tomografía por emisión positrónica (PET) que permite observar en forma no invasiva, la distribución de la concentración regional (metabolismo regional) de dichos isótopos con una resolución espacial tridimensional. La introducción del PET ampliará sensiblemente las posibilidades de investigación en clínica médica.

El ciclotrón de producción tiene la capacidad de producir los isótopos cortos para PET, sin embargo al quedar instalado en el Centro Atómico Ezeiza, lejos de los más importantes centros asistenciales, sólo podrá proveer fluor-18 por su vida media más larga frente a la de otros emisores de positrones. En el futuro se podría instalar un servicio de tomografía de positrones contiguo al edificio del ciclotrón.

RADIOISOTOPOS DE CICLOTRON Y RADIOPROTECCION

La disponibilidad de radioisótopos producidos con ciclotrón, resulta promisorio para el cumplimiento de los objetivos de la protección radiológica en el ámbito de las aplicaciones médicas de las radiaciones.

Si tenemos en cuenta que optimizar la protección del paciente, en diagnóstico, significa emplear equipos, técnicas y recursos humanos aptos, según el estado de evolución científica y tecnológica, que permitan obtener la mejor calidad de información con el mínimo de dosis para el paciente.

Precisamente las características de estos radioisótopos, frente a los que tradicionalmente se producen con reactor, contribuyen a introducir mejoras en las técnicas de diagnóstico por imágenes y, en muchos casos, a una disminución de las dosis a pacientes.

Podríamos resumir estas ventajas de la siguiente manera:

- Períodos más cortos menor dosis para igual actividad administrada.
- Ausencia de emisión de partículas cargadas menor daño a tejidos por radiación de alta transferencia lineal de energía.
- Energías γ más bajas trabajan en la zona de mayor eficiencia de las cámaras gamma, lo cual permite obtener una sensible mejora en las imágenes con menores actividades.
- Son radionucleidos libres de portador cuando se los utiliza como trazadores de oligoelementos del cuerpo humano no modifican las cantidades de sustancia involucrada (o lo hacen en muy pequeña proporción).

Como un ejemplo elocuente de optimización de la protección radiológica en diagnóstico, podemos citar el reemplazo del ^{131}I que se producirá en el ciclotrón para estudios de tiroides y otros usos. El ^{123}I con su γ de 159 keV aprovecha la zona de mayor eficiencia de los cristales de centelleo dando lugar a imágenes de gran calidad con una sensible reducción de dosis en los pacientes (100 veces menores) tal como puede observarse en el siguiente cuadro comparativo:

VALORES DE DOSIS ABSORBIDA (D) Y DOSIS EQUIVALENTE EFECTIVA (H_E) POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA EN ADULTOS (1)

NUCLEIDO	T1/2 (h)	Tipo de desintegración	Energías (keV)	D(mGy) MBq Tiroides *	D(mGy) MBq Cuerpo entero *	H_E (mSv/MBq) **
I-131	193		β -660,780 γ 364,637	510	0,25	15
I-131	13.2	C.E.	γ 159	5.5	0,0098	0.18

(1) Los valores de D y H_E corresponden a los radionucleidos ^{131}I y ^{123}I administrados en forma de yoduro y con una incorporación del 35% del I suministrado.

$$* \quad 1 \frac{\text{mGy}}{\text{MBq}} = 3.7 \text{ mrad}/\mu \text{ Ci}$$

$$^{**} 1 \frac{\text{mSv}}{\text{MBq}} = 3.7 \text{ mrem}/\mu \text{ Ci}$$

LAS INSTALACIONES DEL PROYECTO CICLOTRON

El complejo ciclotrón-planta de producción prevé la construcción de un edificio que contendrá un recinto blindado para albergar el acelerador y tres líneas de extracción de haz hacia sendos puestos de irradiación, también blindados.

Los blancos sólidos irradiados serán enviados mediante un sistema de transporte automático a una celda de transferencia y posteriormente a las celdas de proceso, en tanto que los gases irradiados se enviarán directamente por cañerías a las celdas de proceso.

En dichas celdas se llevarán a cabo todos los procesos necesarios para purificar los radioisótopos primarios, preparar los radiofármacos y/o moléculas marcadas y proceder a su fraccionamiento en condiciones estériles.

En los laboratorios correspondientes se efectuarán los controles de calidad químicos, biológicos y nucleares del producto elaborado.

El edificio contará asimismo con las instalaciones necesarias para completar el proceso de producción, incluyendo calibración y despacho.

ALGUNAS CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD RADIOLOGICA EN LA INSTALACION CICLOTRON DE PRODUCCION

El ciclotrón CP-42 (H^{-}) tiene las características de

un acelerador relevante, de acuerdo con lo establecido en la norma CALIN 5.1.1 y, por lo tanto, se deberá ajustar a las disposiciones de seguridad que se derivan de dicha caracterización.

Un análisis resumido de los problemas de seguridad que surgirán requieren plantear una división de la instalación en dos áreas donde deberán contemplarse distintos aspectos.

A) AREA CICLOTRON

En esta área existirán, a su vez, dos instancias a considerar:

1) Que el ciclotrón se encuentre en funcionamiento (irradiando) en cuyo caso se crea una importante fuente de radiación, debida a los neutrones secundarios producidos por el haz principal de protones al incidir sobre el blanco y sobre estructuras del propio acelerador que puede dar lugar a valores de flujo neutrónico del orden de 10^{12} n/s a 10^{13} n/s. El campo n- γ así producido puede originar tasas de dosis que superen cómodamente 1 Sv/h.

En estas condiciones, el esquema de seguridad se basará fundamentalmente en dos elementos: blindajes adecuados y un sistema de enclavamientos que prevea la inaccesibilidad al bunker del ciclotrón y la sala de blancos donde se está irradiando.

2) Si el ciclotrón no está en funcionamiento, los niveles de radiación medibles en el recinto del acelerador y salas de irradiación provendrían de dos fuentes: la actividad inducida en las paredes del recinto y en componentes del propio acelerador, que constituye una fuente de irradiación externa a tener en cuenta y los

productos de activación neutrónica del aire del recinto, así como la posible actividad de aerosoles que constituyen una fuente de contaminación interna.

En condiciones de no funcionamiento de la máquina entonces, el esquema de seguridad tendrá en cuenta como prioritarios otros criterios, a saber: tiempos de espera (hasta que se produzca un decaimiento satisfactorio de los productos de activación) y tiempos de permanencia (para impedir exposiciones prolongadas), así como un sistema de ventilación y de renovaciones de aire adecuado.

B) AREA PRODUCCION

En el área de producción donde se encuentran celdas de procesos y laboratorios de fraccionamiento, purificación y control de radioisótopos se presentan riesgos de irradiación y contaminación, que varían en cada caso de acuerdo con las características del radionucleido que se produzca. Dichas características determinarán el dimensionamiento de las respectivas celdas en cuanto a blindajes y ventilación, así como las peculiaridades del manejo del radioisótopo considerado, en el trabajo de laboratorio, el cual estará regulado por el código de prácticas.

En ambas áreas se deberá considerar el problema de la gestión de los desechos radiactivos.

Los residuos radiactivos provendrán básicamente del material remanente del proceso; podrán ser líquidos o sólidos. Los primeros, constituidos, en general, por soluciones ácidas que arrastran impurezas radiactivas que deben ser desechadas. Los sólidos constituidos fundamentalmente por las resinas de intercambio saturadas y filtros colmatados del sistema de ventilación. Con

niveles menores de exposición, se halla el material descartable de uso personal: guantes, mangas, etc., restos de material de embalaje de devolución y material contaminado que se desecha.

Los efluentes gaseosos provendrán principalmente de los recintos blindados donde se efectuarán procesos que implicarán vaporización o sublimación del material activo.

El tratamiento de estos residuos supone la existencia de un sistema de contenedores y cañerías de evacuación debidamente blindados para el caso de sólidos y líquidos respectivamente y un sistema de filtrado constituido por filtros absolutos y de carbón activado para los efluentes gaseosos.

La determinación de áreas de acceso reglamentado deberá tener en cuenta las condiciones descriptas.

La implementación de un correcto esquema de seguridad se completará con la elaboración de un código de prácticas, plan de vigilancia radiológica y plan de emergencias que contemplen todas las situaciones posibles que importen compromiso radiológico, tanto en operación normal cuanto en condiciones accidentales de modo de garantizar la operación segura de la instalación.

★ ★ ★ ★ ★