



# **Obtención de $^{68}\text{Ga}$ a partir de la irradiación de blancos sólidos con haz de protones:**

**análisis de posibilidad de producción en el ciclotrón del CIMNyR de Bariloche (CNEA-INTECNUS).**

**CARRERA:**

**ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA Y APLICACIONES NUCLEARES**

Alumno: Juan Manuel Gil

Director: José Luis Lago Fernández

Julio de 2023



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE  
SAN MARTÍN**



**Comisión Nacional  
de Energía Atómica**

---

# ÍNDICE

|       |                                                                  |    |
|-------|------------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | Introducción .....                                               | 1  |
| 2.    | Objetivos .....                                                  | 3  |
| 3.    | Elemento Galio.....                                              | 4  |
| 3.1   | Propiedades Químicas .....                                       | 4  |
| 3.2   | Propiedades Bioquímicas .....                                    | 5  |
| 3.3   | Propiedades Isotópicas .....                                     | 7  |
| 4.    | Galio-68 en Medicina Nuclear .....                               | 9  |
| 4.1   | Antecedentes .....                                               | 9  |
| 4.2   | Aplicaciones.....                                                | 10 |
| 4.3   | Disponibilidad actual .....                                      | 12 |
| 4.4   | Producción en ciclotrones .....                                  | 14 |
| 5.    | Nivel operacional de una radiofarmacia de $^{68}\text{Ga}$ ..... | 15 |
| 5.1   | Instalación .....                                                | 15 |
| 5.2   | Personal y formación.....                                        | 15 |
| 5.3   | Operación .....                                                  | 16 |
| 6.    | Generadores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .....                | 17 |
| 6.1   | Requisitos operacionales.....                                    | 17 |
| 6.2   | Actividad producida .....                                        | 18 |
| 6.3   | Pureza radionucleídica .....                                     | 19 |
| 6.4   | Disponibilidad y precio .....                                    | 20 |
| 6.5   | Rendimiento económico.....                                       | 21 |
| 7.    | Blancos Líquidos.....                                            | 22 |
| 7.1   | Requisitos operacionales .....                                   | 22 |
| 7.1.1 | Ciclotrón.....                                                   | 22 |
| 7.1.2 | Radiofarmacia .....                                              | 22 |
| 7.2   | Insumos necesarios.....                                          | 23 |
| 7.3   | Procedimiento de elaboración .....                               | 24 |
| 7.3.1 | Preparación del blanco .....                                     | 24 |
| 7.3.2 | Irradiación .....                                                | 24 |
| 7.3.3 | Entrega a al módulo .....                                        | 25 |
| 7.3.4 | Separación química de $^{68}\text{Ga}[\text{GaCl}_3]$ .....      | 25 |

|       |                                                                  |    |
|-------|------------------------------------------------------------------|----|
| 7.3.5 | Control de calidad .....                                         | 26 |
| 7.4   | Actividad y pureza radionucleídica.....                          | 27 |
| 8.    | Blancos sólidos .....                                            | 28 |
| 8.1   | Requisitos operacionales.....                                    | 28 |
| 8.1.1 | Ciclotrón.....                                                   | 28 |
| 8.1.2 | Estación de blancos sólidos.....                                 | 28 |
| 8.1.3 | Preparación de blancos.....                                      | 29 |
| 8.1.4 | Sistema de transporte .....                                      | 29 |
| 8.1.5 | Disolución .....                                                 | 30 |
| 8.1.6 | Radiofarmacia .....                                              | 30 |
| 8.2   | Insumos necesarios .....                                         | 30 |
| 8.3   | Procedimiento operativo .....                                    | 30 |
| 8.4   | Actividad y pureza radionucleídica.....                          | 31 |
| 9.    | Instalación Ciclotrón y Radiofarmacia de Bariloche .....         | 36 |
| 9.1   | Centro Integral de Medicina Nuclear y Radioterapia (CIMNyR)..... | 36 |
| 9.2   | Instalación Ciclotrón y Radiofarmacia (CRF) .....                | 39 |
| 9.3   | Ciclotrón.....                                                   | 39 |
| 9.4   | Estación de Irradiación de Blancos Sólidos (STS) .....           | 42 |
| 9.4.1 | Línea de transferencia de haz (BTL).....                         | 42 |
| 9.4.2 | IBA Nirta Compact Solid.....                                     | 43 |
| 9.4.3 | COMECER ISS.....                                                 | 44 |
| 9.5   | Laboratorio de Disolución de Blancos Sólidos.....                | 45 |
| 9.5.1 | COMECER MIP 1390 .....                                           | 45 |
| 9.5.2 | IBA PINCTADA Metal Processing System.....                        | 46 |
| 9.6   | Radiofarmacia .....                                              | 47 |
| 9.7   | Control de Calidad .....                                         | 48 |
| 10.   | Discusión.....                                                   | 49 |
| 11.   | Conclusiones .....                                               | 51 |
|       | Referencias.....                                                 | 52 |

# **Capítulo I**

## **Introducción**

### **1. Introducción**

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) experimentó un desarrollo acelerado en los últimos años, convirtiéndose en una técnica establecida para la investigación médica y el diagnóstico clínico de rutina para una gran cantidad de patologías, entre las que destacan el cáncer en todo su espectro y las enfermedades neurodegenerativas. La importancia de esta técnica radica en la capacidad de individualizar el método de diagnóstico de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

El futuro de esta medicina nuclear personalizada depende de la disponibilidad de nuevos radionucleidos médicos. En particular, los isótopos de metales radiactivos son los que mayor interés están atrayendo, debido a que pueden utilizarse para marcar una gran variedad de biomoléculas y demás vehiculizantes útiles para su uso en diagnóstico y en terapia.



En este aspecto, el isótopo radiactivo Galio-68 ha adquirido un especial interés en el ámbito de la salud. Basta con observar cómo, en la última década, el número de publicaciones científicas sobre este radioisótopo ha tenido un crecimiento exponencial a nivel mundial. Esto es debido, por un lado, a sus convenientes propiedades radioquímicas para su aplicación en PET. Y, por otro lado, se presenta como compañero diagnóstico de los radioisótopos terapéuticos Lutecio-177 e Itrio-90, los cuales están siendo utilizados para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades.

Actualmente, la mayor parte de Galio-68 que se suministra a pacientes de todo el mundo proviene de generadores Germanio-68/Galio-68. Particularmente, en nuestro país, el suministro de este radioisótopo proviene exclusivamente de esta vía de obtención. Sin embargo, la baja disponibilidad de generadores en el mercado, sumado a su alto precio y a la producción limitada de radiactividad por elución, presentan a este radioisótopo como una alternativa casi inalcanzable para muchos centros de medicina nuclear, especialmente los ubicados en países en vías de desarrollo.

Es por esto que el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA, por sus siglas en inglés) está promoviendo la cooperación internacional para el desarrollo de técnicas de producción de este radioisótopo en ciclotrones de uso médico, a través de la irradiación de blancos líquidos o sólidos, con el propósito de aumentar la asequibilidad de este radioisótopo a nivel mundial (IAEA; 2020).

El desarrollo de la producción de Galio-68 a partir de la irradiación de blancos sólidos permitiría a los centros de medicina nuclear que cuenten con un ciclotrón, o a los que se encuentren en las cercanías de uno, prescindir de un generador para el suministro necesario. Por otro lado, el desarrollo de un blanco sólido de alta corriente permitiría una producción de este radioisótopo a mayor escala, pudiendo abarcar una región más extensa.

## 2. Objetivos

Este trabajo tiene como finalidad el análisis de la factibilidad de producción rentable del radioisótopo  $^{68}\text{Ga}$  a partir de la irradiación de blancos sólidos utilizando el ciclotrón perteneciente al Centro Integral de Medicina Nuclear y Radioterapia (CIMNyR) de Bariloche (CNEA – INTECNUS).

Actualmente se presenta a  $^{177}\text{Lu}$  como uno de los radioisótopos más promisorios en la medicina nuclear terapéutica, siendo el  $^{68}\text{Ga}$  su par teragnóstico. Frente a la inminente puesta en marcha del reactor RA-10, el cual producirá  $^{177}\text{Lu}$  para abastecer a los centros de medicina nuclear (Deza, 2023), surge la necesidad de buscar vías de producción eficientes y rentables de  $^{68}\text{Ga}$ .

Hoy, en nuestro país, el abastecimiento de  $^{68}\text{Ga}$  para diagnóstico de distintas patologías, principalmente cáncer de próstata, procede de la elución de generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , los cuales son importados a precios muy elevados (entre 60.000 y 100.000 euros) o en algunos casos donados por el IAEA. Una alternativa a la obtención de este radioisótopo utilizando generadores es la irradiación en ciclotrón de blancos líquidos compuestos por soluciones ácidas de  $^{68}\text{Zn}$ . Este último caso sólo es de utilidad para los centros que cuenten con un ciclotrón, debido a que las bajas actividades obtenidas por esta vía representan un impedimento en la logística de distribución hacia otros centros.

Al contar el CIMNyR con un ciclotrón con una energía fija de 18 MeV de haz de protones y una línea de extracción de haz para irradiar blancos sólidos en un búnker independiente, se presenta la posibilidad de desarrollar la producción de  $^{68}\text{Ga}$  a partir de la irradiación de blancos sólidos de  $^{68}\text{Zn}$ , mediante lo cual se podrían obtener mayores actividades, lo que permitiría una mayor rentabilidad en su producción.

El propósito de este trabajo es comparar la rentabilidad de las tres formas de obtención de este radioisótopo antes mencionadas, indagando además sobre la posibilidad técnica de desarrollo de un blanco de alta corriente, para obtener mayores actividades y poder así llegar a centros de medicina nuclear más alejados.

Para esto, se analizarán los costos de las materias primas, las actividades típicas obtenidas por cada vía, la presencia de impurezas, la complejidad logística y cualquier otra variable que pudiera influir en su producción.

## Capítulo II

### Marco Teórico

#### 3. Elemento Galio

##### 3.1 Propiedades Químicas

Como historia y antecedentes, en 1871, Mendeléyev predijo en su tabla periódica un elemento desconocido que llamó “eka-aluminio”, el cual debería estar directamente debajo del aluminio, con una masa atómica de 68 (Ball; 2002). Cuatro años más tarde, en 1875, Boisbaudran descubrió el elemento Galio a partir de la observación de dos líneas violetas en el espectro de una blenda (mineral de zinc) (Lecoq de Boisbaudran; 1875). Fue el primer elemento de la historia descubierto haciendo uso de la ley periódica. Su nombre proviene de Gallia, el nombre latino para Francia, el país natal de Boisbaudran.

El Galio pertenece al grupo 13 de la tabla periódica de los elementos. Es un anfótero similar al Aluminio, electropositivo, su estado de oxidación más común y estable es el +3, tiene un radio iónico de 47–62 pm y, en solución acuosa, posee una esfera de coordinación con una tasa de intercambio de agua lenta. Debido a la alta densidad de carga, el  $\text{Ga}^{3+}$  es



muy ácido con un pKa de 2,6; por lo que se hidroliza fácilmente a la especie  $[\text{Ga}(\text{OH})_n]^{3-n}$  (donde  $n = 1 - 4$ ) incluso en condiciones ácidas. Todas las especies hidrolizadas, excepto  $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ , son insolubles en el medio acuoso. Debido a la fuerte afinidad del  $\text{Ga}^{3+}$  por el grupo oxhidrilo, tiende a desmetalizarse de sus complejos para formar  $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$  soluble.

|    |    |                                                                               |                                                                               |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                       |  |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    |    | 13                                                                            |                                                                               | 14                                                                                |                                                                                    | 15                                                                                    |  |
|    |    | 10.811<br>800.6 2.04 5<br><b>B</b><br>Boro<br>$1s^2 2s^2 2p^1$                | 12.0107<br>1086.5 2.55 6<br><b>C</b><br>Carbono<br>$1s^2 2s^2 2p^2$           | 14.0067<br>1402.3 3.04 7<br><b>N</b><br>Nitrógeno<br>$1s^2 2s^2 2p^3$             |                                                                                    |                                                                                       |  |
|    |    | 26.98153<br>577.5 1.61 13<br><b>Al</b><br>Aluminio<br>$[\text{Ne}] 3s^2 3p^1$ | 28.0855<br>786.5 1.90 14<br><b>Si</b><br>Silicio<br>$[\text{Ne}] 3s^2 3p^2$   | 30.97696<br>1011.8 2.19 15<br><b>P</b><br>Fósforo<br>$[\text{Ne}] 3s^2 3p^3$      |                                                                                    |                                                                                       |  |
| 11 | 12 | 63.546<br>745.5 1.90 29<br><b>Cu</b><br>Cobre<br>$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$   | 65.38<br>906.4 1.65 30<br><b>Zn</b><br>Zinc<br>$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2$     | 69.723<br>578.8 1.81 31<br><b>Ga</b><br>Galio<br>$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^1$  | 72.64<br>762.0 2.01 32<br><b>Ge</b><br>Germanio<br>$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^2$ | 74.92160<br>947.0 2.18 33<br><b>As</b><br>Arsénico<br>$[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^3$ |  |
|    |    | 107.8682<br>731.0 1.93 47<br><b>Ag</b><br>Plata<br>$[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^1$ | 112.441<br>867.8 1.69 48<br><b>Cd</b><br>Cadmio<br>$[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2$ | 114.818<br>558.3 1.78 49<br><b>In</b><br>Indio<br>$[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^1$ | 118.710<br>708.6 1.96 50<br><b>Sn</b><br>Estañó<br>$[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$ | 121.760<br>834.0 2.05 51<br><b>Sb</b><br>Antimonio<br>$[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^3$ |  |

Figura 1: Galio en la Tabla Periódica de los Elementos

### 3.2 Propiedades Bioquímicas

El galio presenta propiedades generales y características de coordinación muy similares a las de sus congéneres Al(III) e In(III). Pero, adicionalmente, tiene también fuertes similitudes con el Fe(III). Así, el radio iónico del Ga(III) en coordinación octaédrica es de 0.76 Å y resulta comparable al del Fe(III) de alto espín en igual coordinación (0.785 Å). Por otra parte, ambos cationes se comportan como ácidos duros, mostrando fuerte afinidad por ligandos duros o intermedios y, en particular a donores de oxígeno o nitrógeno. Por estas razones es esperable que el Ga(III) siga caminos metabólicos similares a los ya bien conocidos para el hierro. Sin embargo, existe una diferencia fundamental entre ambos y que es relevante para su actividad biológica: el Ga(III) posee una estructura electrónica externa estable ( $3d^{10}$ ) resultante de la pérdida de dos electrones



4s y un electrón 4p, de manera que el Ga(III) debe ser considerado como un catión inactivo desde el punto de vista redox en condiciones fisiológicas, lo que inhibe su participación en proteínas involucradas en el metabolismo del oxígeno y en procesos de óxido-reducción, a diferencia del Fe(III) que puede ser fácilmente reducido a Fe(II).

Sin embargo, el Ga(III) es capaz de unirse a otras proteínas que requieren Fe(III), perturbando de esta manera algunos procesos celulares normales. Y en este contexto, es interesante tener en cuenta que la disponibilidad de iones Ga(III) a pH fisiológico es mucho mayor que la del Fe(III), ya que su solubilidad en esas condiciones es del orden de 1  $\mu\text{M}$  mientras que la del ion férrico es de aproximadamente  $10^{-18}$  M, tendiendo a formar rápidamente oxo-hidróxidos poliméricos insolubles, aun en medios de pH relativamente ácidos.

Es por esto que la farmacocinética de los compuestos del Ga(III), en particular su transporte en sangre y su entrada a los sistemas celulares a partir de la sangre, está claramente gobernada por su competición con el hierro. Se caracteriza por poseer una fuerte afinidad de unión con la transferrina (Wadas et al.; 2010), la cual es la proteína que se encarga de transportar al hierro hacia la médula ósea para la producción de glóbulos rojos, y hacia el bazo, hígado y músculos para su almacenamiento como ferritina. Tiene gran afinidad también por la lactoferrina (leucocitos) y sideróforos (bacterias), compuestos presentes en procesos inflamatorios.

Si bien la apotransferrina humana parece tener una menor afinidad por el Ga(III) que por el Fe(III), el primero se une también ávidamente a la misma y una vez ligado su intercambio por hierro ocurre sólo muy lentamente. Aparte de este transporte, mediado por transferrina, el galio parece no seguir estrictamente las rutas del transporte celular del hierro. Dado que el transporte de hierro de los endosomas al citosol y su deposición en la ferritina involucra procesos de óxido-reducción, es evidente que los procesos de transporte intracelular de galio deben ser diferentes. De hecho, el galio sólo es incorporado a la ferritina en proporción mucho menor que el hierro y en forma de un depósito relativamente lábil. Se ha aceptado la idea general de que el blanco celular crítico del Ga(III) sería la enzima ribonucleótido reductasa, requerida para la síntesis del ADN y ampliamente reconocida como uno de los blancos preferidos en diversas quimioterapias anticancerígenas. La actividad de esta enzima es inhibida por unión de Ga(III) a un sitio habitualmente ocupado y estabilizado por hierro (Baran; 2008).

3.3 Propiedades Isotópicas

Ga tiene dos isótopos naturales estables, <sup>69</sup>Ga y <sup>71</sup>Ga, con una abundancia natural del 60,11 % y el 39,89 %, respectivamente.

|                                                                                |                                                                                   |                                                                |                                                                               |                                |                                                                         |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ge 66<br>2,3 h<br>ε<br>β <sup>+</sup> 0,7; 1,1...<br>γ 382; 44;<br>109; 273... | Ge 67<br>18,7 m<br>β <sup>+</sup> 3,0; 3,2...<br>γ 167; 1473...                   | Ge 68<br>270,82 d<br>ε<br>noβ <sup>+</sup><br>noγ              | Ge 69<br>39,0 h<br>ε<br>β <sup>+</sup> 1,2...<br>γ 1107; 574;<br>872; 1336... | Ge 70<br>21,23<br>σ 3,0        | Ge 71<br>11,43 d<br>ε<br>noγ                                            | Ge 72<br>27,66<br>σ 0,9          |
| Ga 65<br>15 m<br>β <sup>+</sup> 2,1; 2,2...<br>γ 115; 61; 153;<br>752...       | Ga 66<br>9,4 h<br>β <sup>+</sup> 4,2...<br>γ 1039; 2752;<br>834; 2190;<br>4296... | Ga 67<br>78,3 h<br>ε;<br>noβ <sup>+</sup><br>γ 93; 185; 300... | Ga 68<br>67,63 m<br>β <sup>+</sup> 1,9...<br>γ 1077; (1833...)                | Ga 69<br>60,108<br>σ 1,68      | Ga 70<br>21,15 m<br>β <sup>+</sup> 1,7...<br>ε<br>γ (1040; 176)         | Ga 71<br>39,892<br>σ 4,7         |
| Zn 64<br>48,6<br>σ 0,77                                                        | Zn 65<br>244,3 d<br>ε; β <sup>+</sup> 0,3<br>γ 1115...<br>σ 66                    | Zn 66<br>27,9<br>σ 1,0                                         | Zn 67<br>4,1<br>σ 6,9                                                         | Zn 68<br>18,8<br>σ 0,072 + 0,8 | Zn 69<br>13,8 h<br>β <sup>+</sup> 439<br>β <sup>+</sup> 56 m<br>γ (574) | Zn 70<br>0,6<br>σ 0,0081 + 0,083 |

Figura 2: Isótopos de Galio en la Tabla de Radionucleidos (Magill, Pfennig, Galy; 2006).

Existen tres radionúclidos de Ga disponibles y útiles para el marcaje radiactivo de biomoléculas como posibles productos farmacéuticos para la obtención de imágenes. Dos de ellos, <sup>66</sup>Ga y <sup>68</sup>Ga, son emisores de positrones, por lo tanto, útiles para diagnóstico por PET. Mientras que el <sup>67</sup>Ga es un emisor de radiación gamma de interés para diagnóstico por SPECT.

Tabla 1: Características radioisotópicas del Galio

| Radioisótopo     | t <sub>1/2</sub> | Decaimiento radiactivo |                       |                                    |           | Utilidad                                         |
|------------------|------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------|
| <sup>66</sup> Ga | 9,4 h            | β <sup>+</sup>         | 56,5 %                | E <sub>β<sup>+</sup>, máx.</sub> = | 4,153 MeV | Diagnóstico PET<br>(emisores de β <sup>+</sup> ) |
|                  |                  | CE                     | 43,5 %                | E <sub>γ, máx.</sub> =             | 4,806 MeV |                                                  |
| <sup>68</sup> Ga | 67,6 min         | β <sup>+</sup>         | 89,0 %                | E <sub>β<sup>+</sup>, máx.</sub> = | 1,899 MeV |                                                  |
|                  |                  | CE                     | 11,0 %                | E <sub>γ, máx.</sub> =             | 1,883 MeV |                                                  |
| <sup>67</sup> Ga | 78,3 h           | CE<br>(100%)           | γ <sub>1</sub> 38,8 % | E <sub>γ1</sub> =                  | 93,31 keV | Diagnóstico SPECT<br>(emisor de γ)               |
|                  |                  |                        | γ <sub>2</sub> 21,4 % | E <sub>γ2</sub> =                  | 184,6 keV |                                                  |
|                  |                  |                        | γ <sub>3</sub> 16,6 % | E <sub>γ3</sub> =                  | 300,2 keV |                                                  |

El <sup>66</sup>Ga es un radionúclido atractivo, debido a su período de semidesintegración más prolongado que el <sup>68</sup>Ga, útil para la evaluación de, por ejemplo, procesos fisiológicos que requieran radiotrazadores de tasa de eliminación lenta; sin embargo, son limitadas las investigaciones que se llevan a cabo relacionadas con su producción y uso como posible



fármaco para la obtención de imágenes PET debido a su alta energía de positrones, lo cual reduce la resolución de las imágenes y tiene el potencial de dar una alta dosis de radiación a los pacientes, ya que emite múltiples rayos gamma con energías superiores a 1 MeV (Synowiecki, Perk, Nijsen; 2018).

Habitualmente, el radioisótopo  $^{68}\text{Ga}$  se obtiene como producto de desintegración por captura electrónica (CE) del isótopo germanio-68 (un radioisótopo de larga vida, con  $t_{1/2} = 270,9 \text{ d}$ ), que se produce por irradiación de  $^{69}\text{Ga}$  con protones, a través de una reacción nuclear (p,2n).

El  $^{67}\text{Ga}$ , como citrato de galio-67, se utiliza en todo el mundo en la detección de tumores e infecciones en diversas enfermedades inflamatorias. También tiene potencial para convertirse en un agente terapéutico en el futuro debido a la emisión de electrones Auger.



## 4. Galio-68 en Medicina Nuclear

### 4.1 Antecedentes

Si bien el uso medicinal de  $^{68}\text{Ga}$  se describió por primera vez hace más de 4 décadas, es en los últimos 15 años que este radioisótopo ha adquirido un gran impulso en el desarrollo de radiofármacos, lo cual puede verse reflejado en un aumento de dos órdenes de magnitud en el número de publicaciones de  $^{68}\text{Ga}$ . Este marcado aumento en su uso clínico puede atribuirse, entre otros factores, a la facilidad de adquirir  $^{68}\text{Ga}$  de los generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  y al desarrollo y aprobación de nuevos trazadores teragnósticos. Algunos de estos radiofármacos se muestran en la Figura 3.

Aunque los generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  se introdujeron hace más de 50 años, los factores más importantes para el crecimiento reciente de los radiofármacos utilizando este radioisótopo fueron los avances en el diseño de este tipo de forma de obtención. Esta nueva generación de generadores, de los cuales se obtiene  $[\text{}^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ , resolvió problemas críticos de impurezas que limitaban su uso, a partir de lo cual se logró la certificación para su venta y uso médico.

La mayor disponibilidad de generadores comerciales motivó mayores esfuerzos en la producción de radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$ . Además, la química de quelación del galio había madurado a partir de más de 30 años de investigación, por lo que el diseño de radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$ , en particular de radiotrazadores basados en péptidos, se volvió relativamente sencillo para agentes con alta afinidad/selectividad hacia sus objetivos biológicos.

Finalmente, en paralelo a los avances en la química y los radiofármacos del  $^{68}\text{Ga}$ , también ha habido un gran crecimiento en los últimos años en el desarrollo de péptidos y otras moléculas conjugadas con isótopos de radioterapia como el  $^{177}\text{Lu}$  para el tratamiento de diversos tumores. El  $^{68}\text{Ga}$  representa un isótopo de diagnóstico ideal para el emparejamiento con isótopos de terapia de radiometales, particularmente en los muchos ejemplos de moléculas que pueden utilizar el mismo quelante para el  $^{68}\text{Ga}$  y el isótopo de terapia (por ejemplo,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , etc.), algunos de los cuales se muestran en la Figura 3.

El pequeño tamaño y la movilidad del generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ha proporcionado un mejor acceso a los radiofármacos de PET dirigidos a receptores en los centros de imágenes de PET. Además, la química de quelación simple y robusta del  $^{68}\text{Ga}$  permite la preparación

de radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$  a través de métodos relativamente simples utilizando kits fríos fabricados comercialmente que contienen conjugados de ligando-quelato.

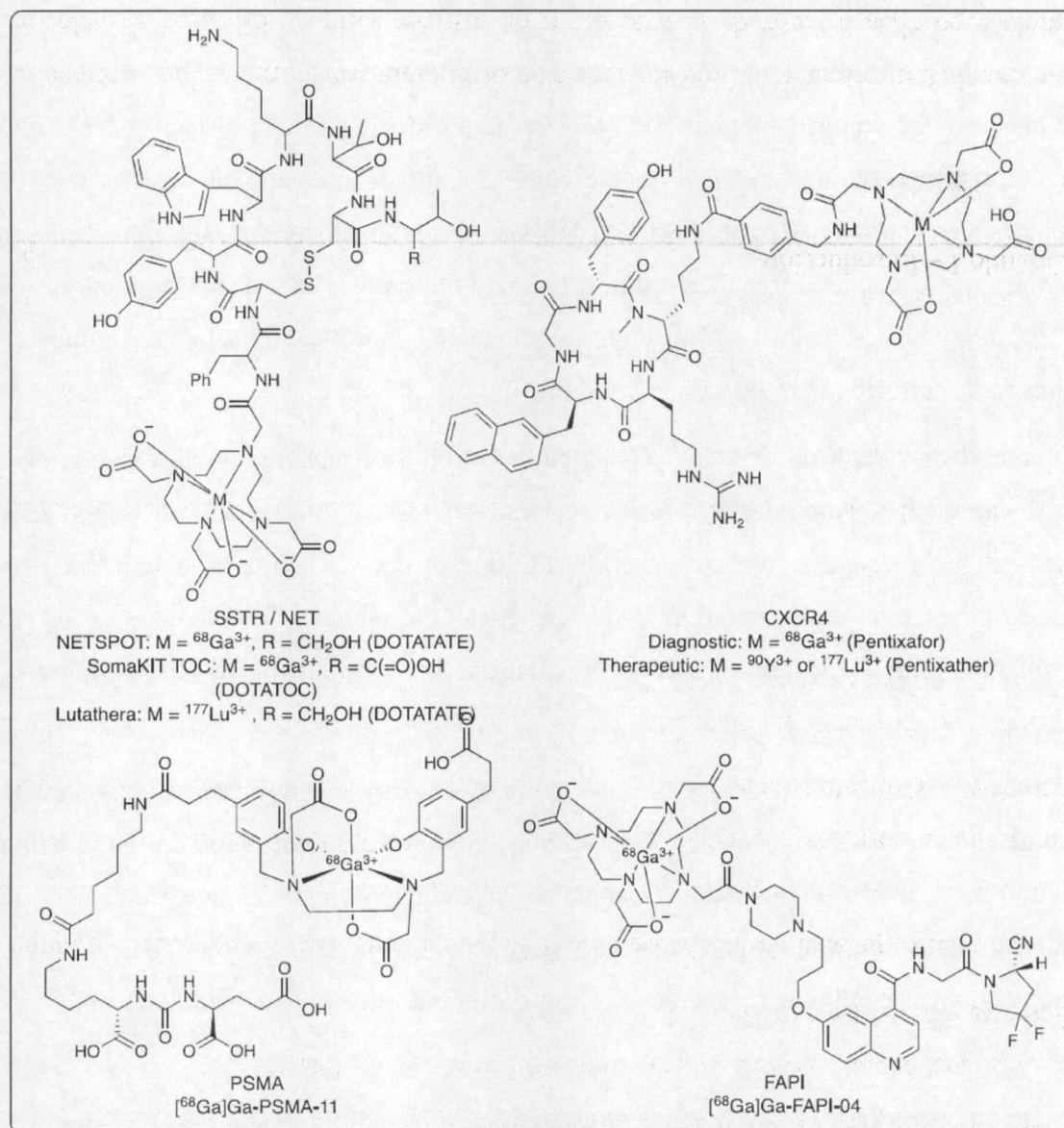


Figura 3: ejemplos de trazadores teragnósticos.

## 4.2 Aplicaciones

El  $^{68}\text{Ga}$  es un radionúclido emisor de positrones (89%  $\beta^+$ ) con período de semidesintegración de 68 min que, aunque sea relativamente corto, es compatible con los tiempos típicos requeridos en los diagnósticos con PET-CT. El catión  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}^{3+}$  es pequeño, con un radio iónico de 0,62 Å, que se comporta como un ácido de Lewis relativamente duro con afinidad por unirse a ligandos que contienen donantes de oxígeno y nitrógeno, y es adecuado para la conjugación con varios vectores biomoleculares utilizando quelantes bifuncionales y varias macromoléculas, incluidas pequeñas

moléculas con perfiles farmacocinéticos rápidos, como péptidos y peptidomiméticos. Esta diversidad sintética proporciona la capacidad para el desarrollo de kits comerciales de  $^{68}\text{Ga}$ .

Su uso se da con mayor frecuencia en radiofármacos de PET para aplicaciones oncológicas. Sin embargo, este radioisótopo ha demostrado poseer un buen potencial para la obtención de imágenes de enfermedades cardiovasculares, perfusión y ventilación pulmonar, inflamación, infección y tráfico celular, entre otras (Velikyan; 2015). Esto se ve reflejado en los trabajos publicados en revistas científicas especializadas, los cuales indican que los desarrollos que se están llevando a cabo actualmente corresponden a:

- a) análogos de somatostatina marcados con  $^{68}\text{Ga}$  (TOC, TATE y/o NOC) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos;
- b) péptidos marcados con  $^{68}\text{Ga}$  (Bombesina, RGD, Minigastrina, MSH, Anexina, NT, VIP, etc.) para aplicaciones potenciales en cáncer de pulmón, mama, próstata y otros (incluidos los aspectos relacionados con la química de coordinación), y
- c) péptidos/moléculas pequeñas basadas en  $^{68}\text{Ga}$  para aplicaciones tales como infecciones (citrato, apotransferrina y UBI) e imágenes óseas (BPAMD).

Además, existen variedad de trabajos publicados destinados al desarrollo y evaluación de procedimientos de control de la calidad para la producción y formulación de radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$ .

Las aplicaciones diagnósticas de este radionucleido varían entre regiones/países, pero el desarrollo inicial estuvo impulsado por la necesidad de obtener agentes teragnósticos dirigidos a los receptores de somatostatina (SSTR) para las imágenes PET ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ) y los tratamientos con partículas alfa ( $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) o beta ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) de tumores neuroendocrinos (NET). En los Estados Unidos, el ligando DOTA-TATE etiquetado con  $^{68}\text{Ga}$  y con  $^{177}\text{Lu}$ , comercialmente llamados NETSPOT y Lutathera, respectivamente, está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para el diagnóstico y la terapia de este tipo de tumores. Por su lado, la Unión Europea aprobó el [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TOC (SomaKIT TOC) como par teragnóstico de Lutathera. Desarrollos posteriores de agentes teragnósticos para infección/inflamación, cáncer de próstata, receptor de quimiocinas C-X-C tipo 4 (CXCR4) y, más recientemente, los inhibidores de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) impulsan aún más la demanda y destacan



la necesidad de acceder a un suministro confiable (y económico) de  $^{68}\text{Ga}$  y de agentes terapéuticos, como el  $^{177}\text{Lu}$ .

El principal contribuyente más reciente a la expansión de la PET basada en  $^{68}\text{Ga}$  ha sido la obtención de imágenes del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) con una serie de nuevos radiofármacos. De estos nuevos agentes, el  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  ha sido el más utilizado hasta la fecha. El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común que se encuentra registrado en los hombres en los Estados Unidos y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en los hombres. Las tasas de supervivencia dependen del tipo de cáncer de próstata y la etapa en el momento del diagnóstico. Los hombres con enfermedad localizada tienen una tasa de supervivencia a 5 años de casi el 100 %. Sin embargo, 20 a 40% de estos pacientes desarrollan recurrencia bioquímica (BCR) y la enfermedad recurrente puede ser locorregional o más diseminada. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una tasa de supervivencia a 5 años marcadamente menor, del 30 % (Cáncer de próstata: Estadísticas 2020). La identificación temprana y precisa de la recurrencia del tumor y la enfermedad metastásica es esencial para el manejo óptimo del paciente, pero esto sigue siendo un desafío importante para los métodos de imagen tradicionales con imágenes anatómicas y gammagrafía ósea.

La obtención de imágenes de la expresión de PSMA con  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  y PET/CT ha demostrado ser una herramienta muy eficaz y sensible para el tratamiento de pacientes (Blower et al.; 2019). Si bien el uso principal de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  ha sido para detectar enfermedades recurrentes, también ha tenido éxito en la estadificación del cáncer de próstata primario y es útil para guiar biopsias para mejorar la precisión en la obtención de la muestra, guiar la cirugía y monitorear la respuesta al tratamiento (Lenzo et al.; 2018). Además,  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  se ha utilizado teragnósticamente junto con agentes terapéuticos complementarios  $^{177}\text{Lu}$  (es decir,  $\beta^-$ ) o  $^{225}\text{Ac}$  (es decir,  $\alpha$ ) ligados a PSMA. Estas terapias dirigidas con PSMA se están evaluando actualmente en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

### 4.3 Disponibilidad actual

Dado que  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  tiene mayor precisión y sensibilidad para detectar enfermedad metastásica que  $[^{18}\text{F}]\text{fluorocolina}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{colina}$  y Tomografía Computada convencional, y una tasa de detección superior a la  $[^{18}\text{F}]\text{fluciclovina}$  (Calais et al.; 2019), es que se está convirtiendo rápidamente en el radiotrazador más utilizado en el tratamiento

del cáncer de próstata. Esto presenta desafíos para satisfacer la demanda esperada del agente. Para poner esto en contexto, [ $^{11}\text{C}$ ] colina ha sido uno de los radiotrazadores de cáncer de próstata más utilizados en los Estados Unidos desde su aprobación por la FDA en 2012, y los principales centros oncológicos reportan diez a quince [ $^{11}\text{C}$ ] exploraciones con [ $^{11}\text{C}$ ]colina a diario. Ha sido posible atender este volumen de pacientes con síntesis de [ $^{11}\text{C}$ ]colina de alto rendimiento ( $> 7,4$  GBq/lote), junto con la capacidad de ejecutar la producción varias veces al día, lo cual está limitado sólo por la disponibilidad del ciclotrón y del módulo de síntesis. Por el contrario, la transferencia de una población de pacientes de este tipo a PET exclusivamente con [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 no es factible en un flujo de trabajo que depende completamente de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Si bien los generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ofrecen simplicidad en el flujo de trabajo para la producción de trazadores, existen varias limitaciones:

- a) los generadores GMP actuales tienen actividades máximas de 1,85 GBq (50 mCi) y, los más modernos, de 4 GBq (100 mCi), los cuales están restringidos a eluciones en intervalos de 3 a 4 horas de regeneración del generador, lo que en la práctica típica significa 2 corridas de producción por día con dos a cuatro dosis por día como máximo;
- b) dos o más generadores aumentan el número de dosis de pacientes a seis o más, pero aún menos que los requisitos de los centros oncológicos ocupados;
- c) la oferta comercial no ha seguido el ritmo de la demanda clínica y los plazos de entrega de los generadores pueden ser de hasta dieciocho meses en algunos mercados, mientras que en algunas regiones es casi inasequible;
- d) la actividad eluida disminuye constantemente con el tiempo y, por lo tanto, para garantizar un suministro clínico regular de [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11, se deben comprar múltiples generadores secuenciales y superpuestos durante todo el año y;
- e) existe la posibilidad de contaminación de los radiofármacos con  $^{68}\text{Ge}$  original de larga duración, debido al sangrado de la columna del generador.

Es por lo antes expuesto que desde los distintos organismos públicos y privados en distintas partes del mundo se está buscando explorar e implementar una fuente adicional de  $^{68}\text{Ga}$  en el entorno clínico para satisfacer la demanda actual y futura de los pacientes.



#### 4.4 Producción en ciclotrones

Una alternativa atractiva para diversificar el suministro de  $^{68}\text{Ga}$  es la producción directa de  $^{68}\text{Ga}$  en un ciclotrón, mediante la reacción  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ . Este enfoque alternativo ha despertado un gran interés por parte de la comunidad, incluida la publicación de una monografía de la Farmacopea Europea para la producción directa de  $^{68}\text{Ga}$  basada en la irradiación en aceleradores, que se publicó en forma de borrador en 2018 y finalizó en 2020 (EDQM Council of Europe; 2020), y un documento técnico publicado por el OIEA en apoyo de la producción directa de  $^{68}\text{Ga}$  a través de blancos líquidos y sólidos (IAEA, 2019).

Hay dos estrategias para producir  $^{68}\text{Ga}$  a través de la reacción  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  en un ciclotrón, a saber, a través de blancos líquidos y blancos sólidos.

Los blancos líquidos ofrecen simplicidad de implementación para sitios familiarizados con la producción de  $^{18}\text{F}$ FDG, ya que presentan un flujo de trabajo similar a la producción de  $^{18}\text{F}$ fluoruro y son compatibles con las configuraciones de laboratorio en los centros de producción de radiofármacos PET existentes.

Los blancos sólidos, por su parte, imponen mayores requisitos de infraestructura y/o experiencia en el sitio local, pero ofrecen rendimientos de  $^{68}\text{Ga}$  más de un orden de magnitud más altos.

Independientemente de optar por blancos líquidos o sólidos, se requiere un medio eficiente para purificar el  $^{68}\text{Ga}$  del  $^{68}\text{Zn}$  irradiado. Las limitaciones del  $^{68}\text{Ga}$  producido en ciclotrón son obviamente:

- a) un ciclotrón con blancos adecuados,
- b) la coproducción de  $^{67}\text{Ga}$  y  $^{66}\text{Ga}$ , y
- c) el potencial de niveles residuales de  $^{68}\text{Zn}$  y otras impurezas metálicas que afectan la eficiencia de la reacción de marcación (quelación).

Estos factores imponen exigencias estrictas a la energía de los protones del haz incidente, el material blanco y la calidad del reactivo y, finalmente, a los métodos de purificación del  $^{68}\text{Ga}$  obtenido.



## 5. Nivel operacional de una radiofarmacia de $^{68}\text{Ga}$

Según las recomendaciones del OIEA, las instalaciones de radiofarmacia que produzcan radiofármacos PET basados en  $^{68}\text{Ga}$ , ya sea mediante elución de generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  o que produzcan este radioisótopo vía irradiación de blancos líquidos o sólidos, deben cumplir con los requisitos establecidos para el nivel operacional 3c (IAEA; 2008).

El nivel operacional 3c hace referencia a la síntesis de radiofármacos de PET y la elaboración de radiofármacos producidos a partir de generadores con vida útil más larga (por mayor período de semidesintegración del radioisótopo madre, como los generadores de  $^{68}\text{Ga}$  o  $^{188}\text{Re}$ ), así como a la investigación y el desarrollo relacionados.

### 5.1 Instalación

Las celdas calientes y los sistemas químicos automatizados son esenciales para PET. Idealmente, las cámaras de síntesis y las celdas calientes deben colocarse en un entorno con calidad de aire de Grado C (ISO 7) junto a un flujo laminar (Laminar AirFlow system, LAF) con calidad de aire de Grado A (ISO 5) utilizado para la dispensación. Todo el sistema debe estar ubicado en una habitación que cumpla con un nivel de calidad de aire de Grado D (ISO 8).

Los generadores de larga duración, como el generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , se deben alojar en una cámara con flujo laminar (LAF) tipo II de grado A (ISO 5), separado del entorno con alguna tecnología de aislamiento operativo, en una sala que cumpla con, al menos, una calidad de aire Grado D (ISO 8). Se debe realizar una validación del rendimiento de la cámara.

Debe tenerse en cuenta un blindaje adecuado, según la normativa vigente en cada país, de acuerdo con la energía y el tipo de emisión del radionucleido.

### 5.2 Personal y formación

La competencia del personal en radioquímica PET y buenas prácticas radiofarmacéuticas es esencial. El personal debe tener capacitación en todos los aspectos relacionados con la preparación magistral y dispensación de radiofármacos, técnicas asépticas en área limpia, la manipulación de radionucleidos emisores de positrones, la dosimetría ocupacional en una radiofarmacia PET, y entrenamiento en uso de generadores de radioisótopos en entornos clínicos. Según regulaciones particulares de cada país, el personal podría

requerir una licencia específica otorgada por un ente regulador para el desempeño de funciones en este tipo de instalaciones radiactivas.

### 5.3 Operación

Todo el proceso de elaboración de radiofármacos PET, tanto para los que utilizan radioisótopos de ciclotrón como para los de generadores, debe cumplir con un programa de aseguramiento de la calidad de acuerdo con las buenas prácticas radiofarmacéuticas y las regulaciones farmacéuticas propias del país.

El control detallado y el mantenimiento de registros para cada lote son primordiales. Se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los rendimientos y una responsabilidad total de cada operación después de cada ejecución de lote, incluida la verificación durante el proceso. Cualquier desviación y cambio debe tenerse en cuenta y debe formar parte integral de la liberación oficial del lote.

Los períodos de semidesintegración muy cortos de muchos radionucleidos PET tienen implicaciones adicionales para los sistemas de gestión de la calidad. Para el control de la calidad se requiere personal capacitado y entrenado en técnicas radioanalíticas, ya que la liberación de estos radiofármacos es posible sólo a partir de la aprobación de ensayos de control de parámetros físico-químicos, identidad radionucleídica, pureza radioquímica y parámetros microbiológicos. El trabajo coordinado y la comunicación permanente entre todo el personal de la instalación son esenciales para obtener un producto de calidad.

Los ensayos físico-químicos, como pH, solubilidad, color, etc., se realizan con instrumental ordinario de un laboratorio convencional. En cambio, los ensayos radionucleídicos y radioquímicos necesitan de instrumental con detectores de radiación, como por ejemplo un sistema de HPLC con detector radiométrico acoplado para determinar pureza radioquímica.

Las pruebas microbiológicas de esterilidad y apirogenicidad deben realizarse de forma rutinaria y controlarse de cerca para todos los lotes de radiofármacos PET, tanto de ciclotrón como de generadores. Si las pruebas no pueden ensayarse antes de la liberación, debe realizarse una liberación paramétrica.

La validación previa del sistema y de toda la operación es esencial para garantizar la coherencia. Cualquier cambio o desviación con respecto al material de partida, al equipo o al proceso debe validarse antes de la producción inicial para uso clínico.



## 6. Generadores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

### 6.1 Requisitos operacionales

La elaboración de radiotrazadores basados en  $^{68}\text{Ga}$  utilizando como fuente de radioisótopos un generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , deben cumplir con los requisitos para una radiofarmacia de grado operacional 3c, además de los requisitos establecidos por la autoridad regulatoria nuclear para una instalación de este tipo (instalación clase 2).

Esto implica que el generador debe estar alojado dentro de una celda radioquímica, en una sala que cumpla con requisitos de sala limpia para elaboración de inyectables y las buenas prácticas radiofarmacéuticas.

La elución del generador y la marcación o síntesis del radiofármaco se encuentran actualmente completamente automatizados. Hay disponibles en el mercado módulos automáticos de síntesis, los cuales constan de un sistema químico automatizado que se encarga de eluir el  $^{68}\text{Ga}$  y realizar las operaciones necesarias para la obtención del radiotrazador en su formulación final.

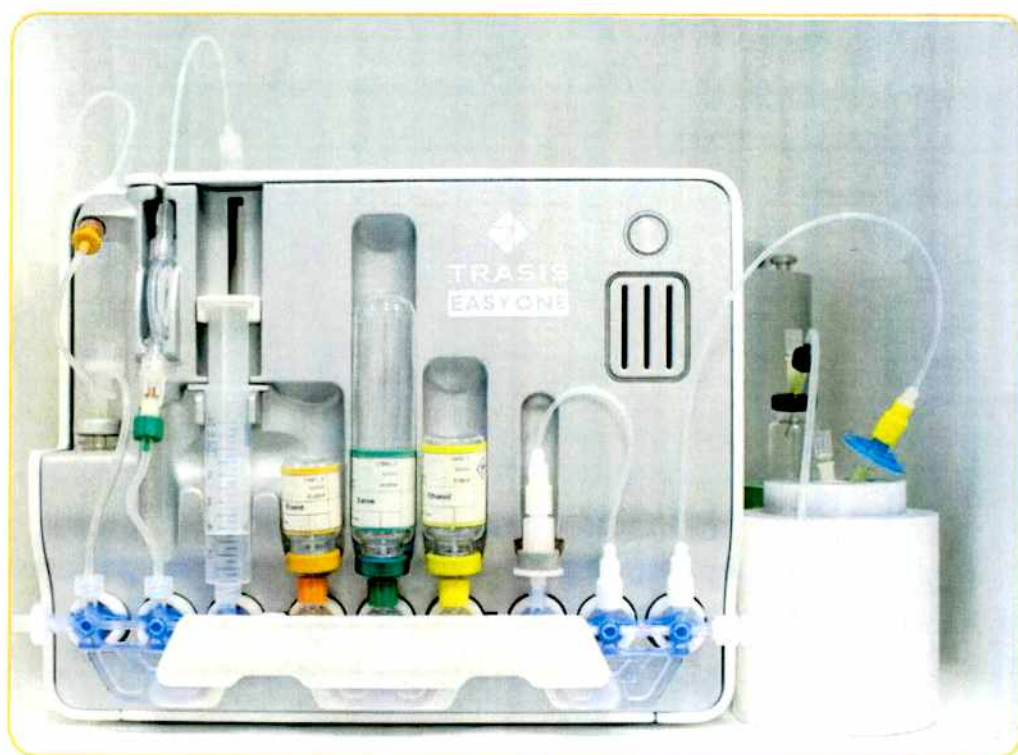


Figura 4: Módulo TRASIS EasyOne

Así, por ejemplo, la empresa Trasis dispone del módulo EasyOne (Fig. 4) el cual, utilizando casetes descartables y kits de reactivos particulares, permite la elución, síntesis,



purificación y entrega, de manera automatizada, de los trazadores más requeridos en los servicios de medicina nuclear, tanto de  $^{68}\text{Ga}$  como de  $^{177}\text{Lu}$ , con tiempos requeridos de operación de 12 minutos para síntesis de radiofármacos de galio, y de 30 minutos para los respectivos de lutecio.

## 6.2 Actividad producida

Los generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  disponibles comercialmente poseen actividades típicas de 50 mCi de  $^{68}\text{Ge}$ , aunque existen también empresas que proveen generadores con actividades iniciales según los requerimientos del cliente, que van desde 10 mCi hasta 100 mCi.

Para la mayoría de los generadores comerciales, los rendimientos de elución declarados y la vida útil son del 60 % al 80 % y de 6 a 12 meses o de 250 a 400 eluciones, respectivamente. El cincuenta y el noventa por ciento de la radiactividad del  $^{68}\text{Ga}$  se regenera en 68 min y 4 h, respectivamente, para la siguiente elución del generador.

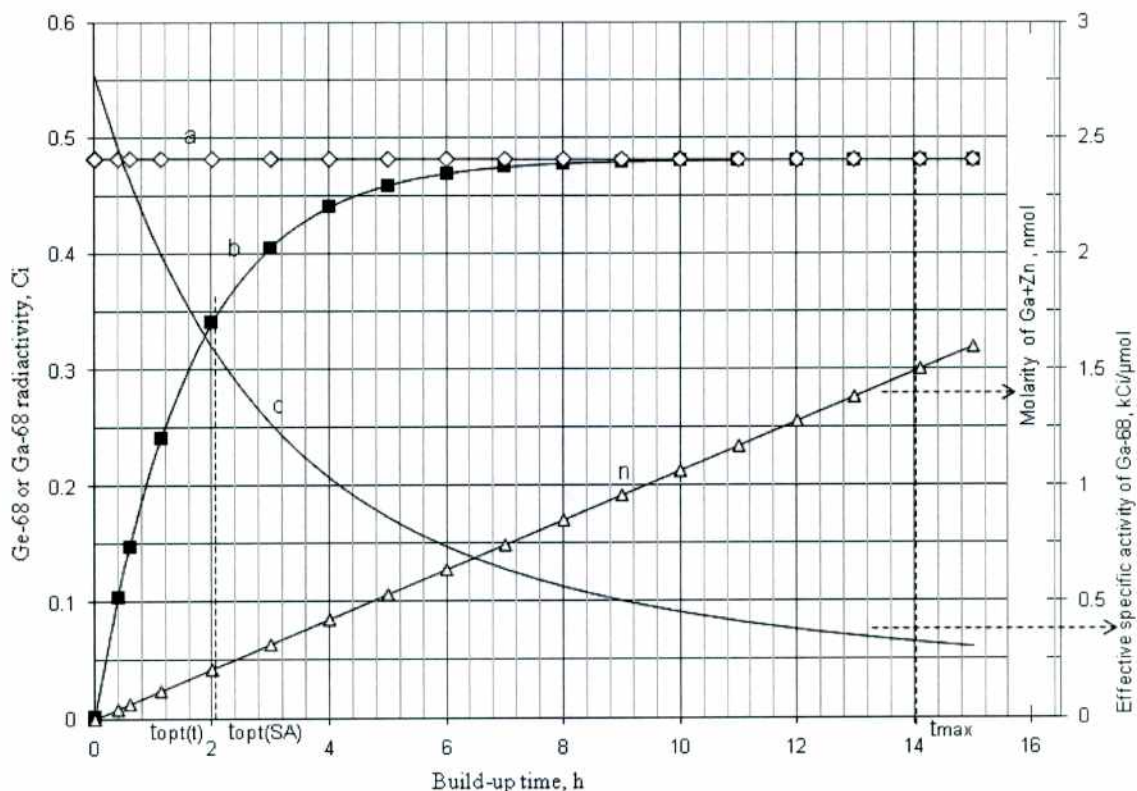


Figura 5: Acumulación de  $^{68}\text{Ga}$  en el sistema generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ : actividad de  $^{68}\text{Ge}$  (a); actividad de  $^{68}\text{Ga}$  (b); Radiactividad específica efectiva de  $^{68}\text{Ga}$  (c); números de átomos totales  $N$  o molaridades de  $\text{Ga} + \text{Zn}$  (n);  $t_{\text{max}}$  es el tiempo máximo de acumulación del nucleido  $^{68}\text{Ga}$ ;  $t_{\text{opt}}(t)$  y  $t_{\text{opt}}(\text{SA})$  son los valores óptimos del tiempo de acumulación calculados en el proceso de

optimización de la acumulación de radiactividad frente al tiempo de espera y/o frente a la actividad específica del nucleido hijo  $^{68}\text{Ga}$  (Van So Le et al.; 2014).

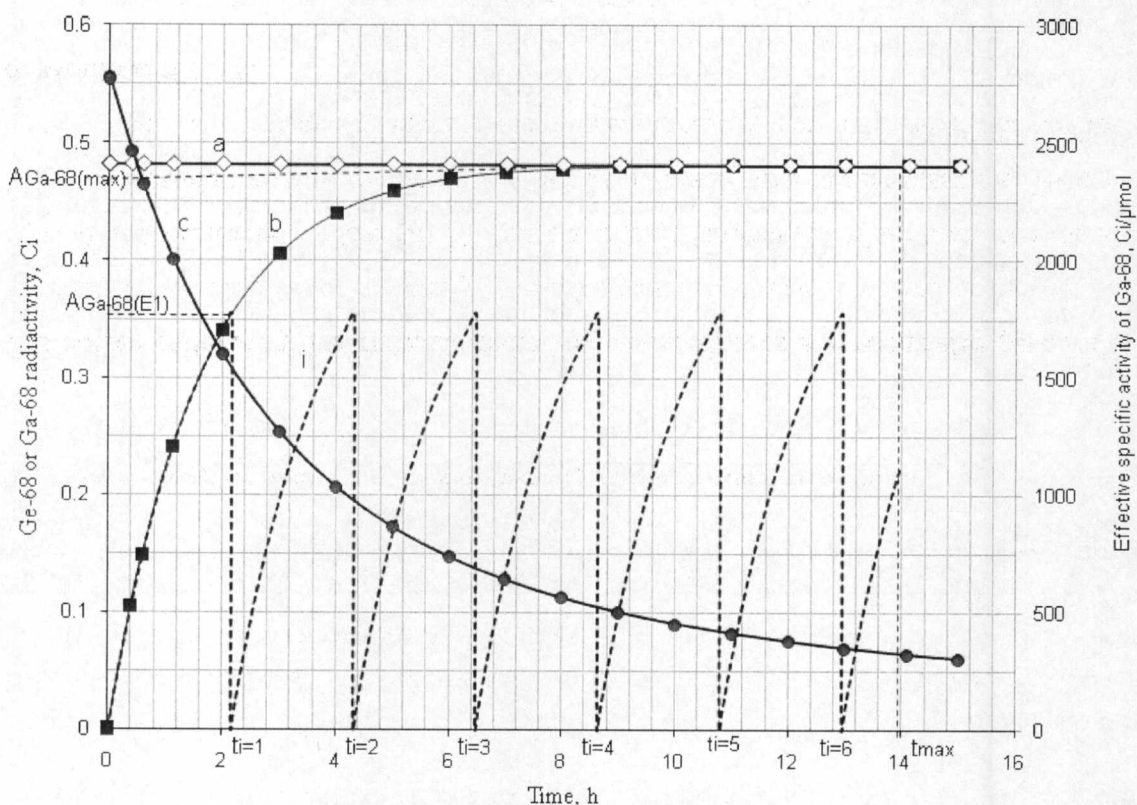


Figura 6: Cinética de desintegración radiactiva/acumulación de actividad de  $^{68}\text{Ga}$  en el generador eluido con un régimen de elución temprano: a, actividad de  $^{68}\text{Ge}$ ; b, acumulación de actividad de  $^{68}\text{Ga}$  desde el principio; i, crecimiento de la actividad de  $^{68}\text{Ga}$ /eluido en eluciones de 2,1 h; c, Actividad específica efectiva de  $^{68}\text{Ga}$  en el sistema de acumulación de radiactividad de  $^{68}\text{Ga}$  desde el principio (Van So Le et al.; 2014).

Para el caso de los generadores de 50 mCi y de 100 mCi de actividad inicial de  $^{68}\text{Ge}$ , las actividades de  $^{68}\text{Ga}$  obtenidas el primer día de elución, eluyendo cada 4 horas, rondan los 15 y 30 mCi, respectivamente.

### 6.3 Pureza radionucleídica

El logro pionero de los radioquímicos rusos resultó en el desarrollo de un nuevo generador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , que estuvo disponible comercialmente en los primeros años del siglo XXI. Desde entonces, varios generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  están disponibles para la investigación y la fabricación de productos farmacéuticos para imágenes de grado clínico. Por ejemplo, IGG100 a base de dióxido de titanio (Eckert & Ziegler), Galli EO (IRE Elit), Obninsk (Cyclotron Co. Ltd.), iThemba a base de dióxido de estaño (iThemba Labs) e ITG a base

de sílice modificado con galato de dodecilo (ITG), se suministran para uso en investigación. Dos generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  basados en  $\text{TiO}_2$ , Gallia Pharm (Eckert & Ziegler) y Galli Ad (IRE Elit) con archivos maestros de fármacos abiertos en la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) están disponibles para uso clínico en humanos. El  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  eluido de estos generadores cumple con las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Estos generadores comerciales tienen un “sangrado” de columna muy bajo: las concentraciones de  $^{68}\text{Ge}$  presentes en el eluido van de  $< 0,001\%$  a  $0,005\%$ , según el proveedor, y poseen muy pocas impurezas metálicas/químicas, siendo Hierro la principal impureza.

Tabla 3: sangrado típico de columnas en generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  comerciales.

|                           | Cyclotron Co.<br>Ltd. | Eckert &<br>Ziegler<br>IPL | I.D.B.<br>Holland<br>B.V. | Isotope Tech.<br>Garching | IRE Elit       | Radio<br>Medix |
|---------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Origen                    | Rusia                 | Alemania                   | Sudáfrica                 | Alemania                  | Francia        | EEUU           |
| Relleno columna           | $\text{TiO}_2$        | $\text{TiO}_2$             | $\text{SnO}_2$            | Orgánico                  | $\text{TiO}_2$ | $\text{TiO}_2$ |
| Eluente                   | 0,1 M HCl             | 0,1 M HCl                  | 0,6 M HCl                 | 0,05 M HCl                | 0,1 M HCl      | 0,05 M HCl     |
| Rendimiento de<br>elución | 75 %                  | 70 – 75 %                  | 80 %                      | $> 80\%$                  | 70 – 75 %      | $> 60\%$       |
| Sangrado                  | $< 0,005\%$           | $< 0,001\%$                | $< 0,007\%$               | $< 0,001\%$               | $< 0,001\%$    | $< 0,001\%$    |

6.4 Disponibilidad y precio

La disponibilidad de este tipo de generadores es muy baja. Los reportes de revistas internacionales indican que los tiempos típicos de demora para la obtención de un generador rondan los 18 meses, y el precio ronda los setenta mil dólares estadounidenses (U\$S 70.000) para los generadores de 50 mCi (1,85 GBq) y los ciento diez mil dólares estadounidenses (U\$S 110.000) para los generadores de 100 mCi (3,7 GBq). Pero, durante la elaboración de este trabajo, no se logró obtener respuesta por parte de las principales empresas proveedoras de estos insumos al pedido de presupuestos para la compra de uno. Las principales marcas que proveen estos generadores, a las cuales se les solicitó presupuesto, son:

- a) "GalliaPharm" de la empresa alemana Eckert & Ziegler.



- b) "Galli Eo" de la empresa francesa IRE ELiT.
- c) "GeGant" de la empresa estadounidense RadioMedix.
- d) "Gallium-68 generator" de la Corporación Estatal de Energía Nuclear Rusa "Rosatom".

### 6.5 Rendimiento económico

Las especificaciones técnicas de los generadores comerciales recomiendan una elución cada cuatro horas, lo cual significa 2 eluciones por día para una jornada normal de trabajo.

Suponiendo un generador de 50 mCi de actividad inicial de  $^{68}\text{Ge}$ , una elución realizada el primer día suministraría una actividad de aproximadamente 15 mCi. Esta actividad depende de muchos factores, principalmente del rendimiento de elución característico del generador, pero también de los parámetros operacionales como lo son el volumen de elución, el pH del eluyente, la temperatura, etc.

Un estudio estándar con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 requiere una dosis administrada al paciente de aprox. 7 a 10 mCi.

## 7. Blancos Líquidos

### 7.1 Requisitos operacionales

#### 7.1.1 Ciclotrón

La obtención de  $^{68}\text{Ga}$  a través de irradiación de blancos líquidos se realiza en un ciclotrón. Existen en el mercado blancos diseñados específicamente para la producción de  $^{68}\text{Ga}$  a partir de la irradiación de soluciones ácidas de Zn. Así, por ejemplo, la empresa GE dispone del blanco  $^{68}\text{Ga}$  PETtrace (Figura 7), mientras que IBA ofrece el blanco Nirta  $^{68}\text{Ga}$  Conical liquid target, entre otros.

Este tipo de blancos son muy similares a los utilizados para la obtención de  $^{18}\text{F}$ , aunque con características particulares. Están diseñados para incorporar un atenuador de energía (de aluminio, por ejemplo). Poseen una lámina de Havar como soporte y una lámina de Nb para la inercia química con la solución blanco. El arreglo instrumental está diseñado para que la energía nominal de protones incidentes sea de 14,3 MeV. El volumen total del blanco, considerando el volumen muerto, es de 2,2 mL.

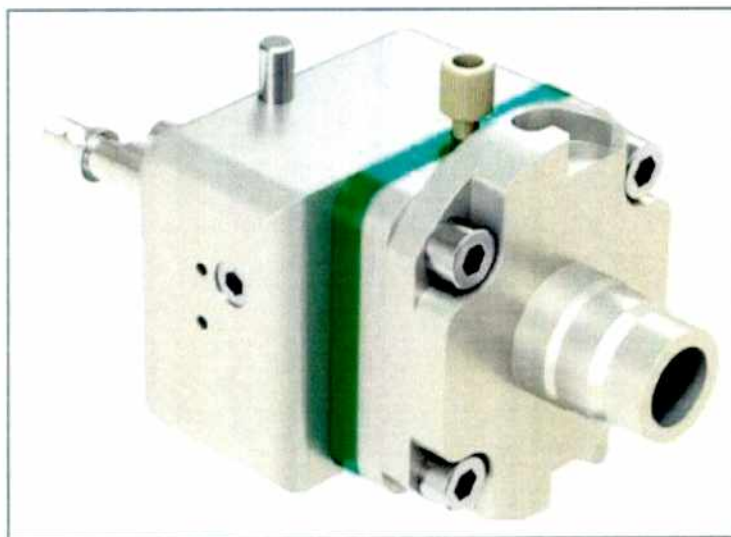


Figura 7: Blanco líquido para Galio-68 PETtrace de la marca GE.

#### 7.1.2 Radiofarmacia

Para el procesamiento del blanco líquido irradiado, su purificación y utilización para elaborar los distintos radiofármacos, es necesario contar con una radiofarmacia de nivel operacional 3c (IAEA; 2008), tal como se desarrolló en el apartado 6 (generadores).

Existen en el mercado módulos automáticos y microfluidica asociada (casetes descartables) que, instalados dentro de una celda radioquímica, permiten tanto la

recepción y purificación del blanco irradiado conteniendo el  $^{68}\text{Ga}$ , como la marcación o síntesis del radiofármaco requerido. Estos insumos están fabricados para cumplir con las normativas GMP internacionales.

Así, por ejemplo, la empresa General Electric (GE) dispone de módulos automáticos (sistemas químicos) de síntesis, como lo son FASTlab para síntesis rutinarias y TRACERlab para procesos de desarrollo. Operan utilizando un casete descartable calidad grado GMP, para producir y/o desarrollar trazadores marcados tanto con  $^{18}\text{F}$  como con radio-metales ( $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ).

Por otro lado, la empresa IBA dispone de la serie de módulos automáticos de síntesis Synthera, los cuales están diseñados para la elaboración de radiofármacos no sólo de  $^{18}\text{F}$ , sino también de  $^{68}\text{Ga}$ . Estos módulos utilizan un casete descartable conocido como IFP, al cual se le adiciona un kit de reactivos preparado específicamente para cada vía de síntesis de radiotrazadores. Los módulos Synthera se utilizan para la producción rutinaria estandarizada de radiotrazadores y también para síntesis en procesos de desarrollo.

Otra variante comercial para la producción de radiotrazadores de  $^{68}\text{Ga}$  es el módulo de síntesis AllInOne de TRASIS. Todos los módulos poseen mecanismos de operación similares, con algunas variaciones en cuanto a sus rendimientos, costos, tiempos de operación, etc.

Anexo a la Radiofarmacia, se debe contar con un laboratorio de Control de la Calidad para la liberación del radiofármaco elaborado. Este laboratorio debe contar con el equipamiento necesario para la realización de controles de calidad:

- a) físico-químicos (medidor de pH, cromatografía gaseosa, TLC, HPLC),
- b) radionucleídicos (activímetro, espectrometría gamma),
- c) radioquímicos (radiocromatógrafo, HPLC con detector radiométrico),
- d) microbiológicos (LAL test, laboratorio microbiología)

## 7.2 Insumos necesarios

El blanco líquido a irradiar consta de una solución ácida de  $\text{Zn}^{3+}$ . Hay trabajos realizados sobre la producción de  $^{68}\text{Ga}$  utilizando Zn natural, pero los mayores rendimientos, purezas y simplicidad operacional resultan, según bibliografía, de utilizar un blanco de Zn enriquecido en  $^{68}\text{Zn}$ .



La preparación del blanco de Zn requiere, además del reactivo enriquecido, el uso de agua Ultrapur (MilliQ; 18,2 MΩ.cm) y de ácido nítrico (HNO<sub>3</sub> al 70%, con pureza de >99,999 % de metales traza).

Tabla 4: Composición de dos lotes aleatorios del reactivo <sup>68</sup>ZnO enriquecido de la empresa Isoflex (EEUU).

|        | <sup>64</sup> Zn | <sup>66</sup> Zn | <sup>67</sup> Zn | <sup>68</sup> Zn | <sup>70</sup> Zn | Fe      |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Lote 1 | 0,03 %           | 0,16 %           | 0,62 %           | 99,16 %          | 0,03 %           | 1,0 ppm |
| Lote 2 | 0,10 %           | 0,18 %           | 0,96 %           | 98,20 %          | 0,56 %           | 3,1 ppm |

El proceso de síntesis requiere de los materiales descartables necesarios para la operación de los módulos de síntesis: casetes, kits de reactivos, viales, jeringas, etc. El tipo y cantidad de estos materiales depende de cuál sea la marca del módulo.

7.3 Procedimiento de elaboración

Tomando como guía el sistema de producción de <sup>68</sup>Ga provisto por GE, PETtrace y FASTlab, se puede establecer un procedimiento general para la elaboración de radiotrazadores de <sup>68</sup>Ga. Para otros sistemas comerciales, el procedimiento no varía significativamente.

7.3.1 Preparación del blanco

El medio blanco se debe preparar a partir de [<sup>68</sup>Zn]ZnO con la adición de agua (Ultrapur ó MilliQ 18,2 MΩ.cm) y ácido nítrico HNO<sub>3</sub> al 70% (> 99,999 % de base de metales traza), con lo cual se produce una solución 1,0 M de [<sup>68</sup>Zn]Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> con un exceso de 0,2 – 0,3 M HNO<sub>3</sub>.

7.3.2 Irradiación

Las irradiaciones tienen duraciones típicas de 50 a 70 minutos, con corrientes de haz típicas de 30 a 40 μA. Reportes indican la conveniencia de realizar una limpieza del blanco una vez transferido el producto hacia la celda radioquímica, la cual consta de irradiar ácido nítrico diluido (0,6 M) durante 10 a 60 minutos con una corriente de 30 a 35 μA para eliminar las impurezas que pudieran quedar en el blanco. Esto hace que el proceso global de producción de <sup>68</sup>Ga en ciclotrón tenga una duración de irradiación de entre 1 y 2 horas aproximadamente.

### 7.3.3 Entrega a al módulo

Mientras se realiza la irradiación del blanco, simultáneamente se debe acondicionar el módulo de síntesis con el kit de reactivos y el casete descartable. Para esto es recomendable contar en el laboratorio de producción con una cabina de bioseguridad (flujo laminar) para cumplir con los requisitos de esterilidad de radiofármacos inyectables.

Una vez acondicionado el módulo y la celda radioquímica, es posible realizar la transferencia del radioisótopo desde el ciclotrón. Se comienza así con la síntesis automatizada del radiofármaco requerido.

### 7.3.4 Separación química de $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$

Los módulos destinados a la producción de radiotrazadores de  $^{68}\text{Ga}$  permiten la extracción de  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  en una formulación comparable con los generadores existentes. Además, posibilitan acondicionar la columna en línea, usar cantidades mínimas de ácido y evitar el uso de disolventes orgánicos o bases para realizar ajustes de pH.

Este proceso de purificación/formulación se completa en aproximadamente 20 minutos. La formulación final de  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  obtenida es directamente comparable con la de los generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  disponibles en el mercado y es compatible con las formulaciones requeridas para el etiquetado de kits en frío farmacéuticos.

El diseño del casete para la separación automatizada de  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  en el FASTlab se muestra en la Fig. 9, y se observa que la química de  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  está reservada para el lado derecho del casete. El lado izquierdo del casete es donde se realiza la marcación del ligando con el  $^{68}\text{Ga}$  (p. ej., PSMA, trazadores NET, etc.), incluyendo la posterior purificación utilizando una columna C18. El proceso de marcación y purificación demora no más de 5 minutos.

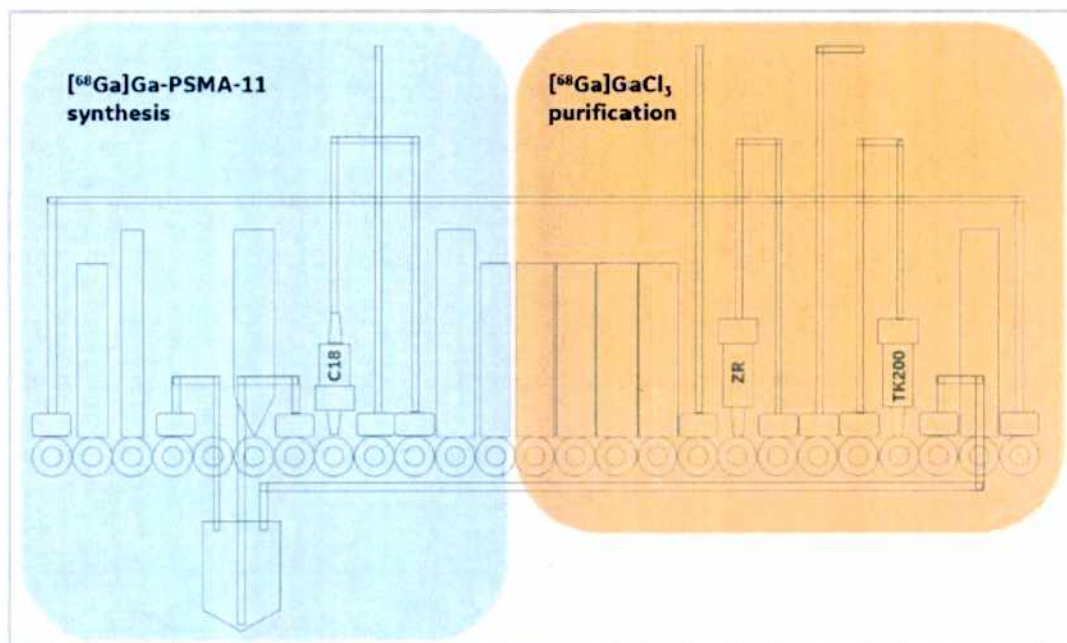


Figura 9: Partición del casete FASTlab: el lado derecho está reservado para la purificación de  $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  y el lado izquierdo acomoda la síntesis de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  y la purificación mediante un cartucho C18.

El sistema cuenta con un vial para la recolección del  $^{68}\text{Zn}$  enriquecido para su posterior reutilización. Muchos centros informan no reciclar el material enriquecido debido a su bajo costo (aproximadamente U\$S 100 por relleno de blanco).

#### 7.3.5 Control de calidad

Una vez finalizada la síntesis, una muestra de radiofármaco debe ser enviada al laboratorio de control de la calidad para su análisis y liberación. Por ejemplo, para el caso de  $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ , las pruebas de control de calidad se realizan de acuerdo con las pautas descritas en las Farmacopeas de EE. UU. y Europa utilizando métodos estándar (inspección visual, pH, identidad radionucleídica, integridad del filtro estéril, análisis de endotoxinas bacterianas y pruebas de esterilidad), así como procedimientos específicos para  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  y que se describen a continuación:

- Análisis TLC representativo de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  para determinar la pureza radioquímica, utilizando placas de cromatografía de papel o vidrio con respaldo de sílice, y un escáner de radiación, por ejemplo, un Eckert and Ziegler AR-2000 TLC. La fase móvil, 77 g/L de acetato de amonio en una proporción de 50/50 de agua/metanol. La pureza radioquímica debe ser  $\geq 90\%$ .
- Análisis de radio-HPLC representativo de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  para analizar purzas/identidades químicas y radioquímicas, utilizando un detector de



radiactividad y un detector ultravioleta (UV). En literatura se recomienda utilizar columna Phenomenex C18 de  $250 \times 4,6$  mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en MeCN; fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1 % en mili-Q agua; Gradiente: 0 min A:B = 5:95–10 min A:B = 30:70–11 min A:B = 30:70–11,1 min A:B = 5:95–15 min A:B = 5:95; caudal: 1,0 mL/min; UV: 205 nm. En este sistema HPLC QC, [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 tiene un tiempo de retención de  $\sim 11$  min.

- c) Concentración representativa de  $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$  (pureza radionucleídica) mediante el uso de un calibrador de dosis, para determinar un perfil de radiactividad inicial. La muestra se almacena en un entorno blindado durante 24 a 72 horas, para que todo el  $^{68}\text{Ga}$  decaiga y ser analizada mediante espectroscopia gamma. La reciente monografía de la Unión Europea sobre ciclotrón requiere  $\leq 2$  % de  $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$  combinados en dosis hasta el final de la vida útil.

#### 7.4 Actividad y pureza radionucleídica

Las actividades típicas obtenidas por esta vía de producción dependen básicamente del tiempo de irradiación, y la actividad final obtenida de radiofármaco depende de cuál vía de purificación y síntesis se utilice.

Para establecer valores aproximados, utilizando un blanco PETtrace de GE, en una irradiación de 1 hora, con una corriente de haz de  $35 \mu\text{A}$ , se obtienen aproximadamente 110 mCi de  $^{68}\text{Ga}$ . En cuanto al radioisótopo aislado,  $^{68}\text{GaCl}_3$ , la actividad EOS alcanza valores que rondan los 50 – 55 mCi. Y, para el caso particular de [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11, las actividades EOS reportadas en bibliografía se encuentran en el orden de los 45 mCi.

En cuanto a la calidad del producto obtenido por esta vía, los controles de calidad reportados para [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 indican resultados con poca dispersión y buen control estadístico. Las impurezas radionucleídicas ( $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$ ) se encuentran muy por debajo de 2%. Según cálculos conservativos, planteando el peor escenario de depuración biológica nula e incorporación rápida en órganos, un porcentaje de 2% de impurezas radionucleídicas aumentaría en un 10% la dosis radiactiva entregada al paciente, comparado con la correspondiente a  $^{68}\text{Ga}$  puro (debido a los períodos de semidesintegración y las energías de las emisiones de los radioisótopos  $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$ ).

## 8. Blancos sólidos

### 8.1 Requisitos operacionales

#### 8.1.1 Ciclotrón

Una alternativa para la obtención de  $^{68}\text{Ga}$  utilizando un ciclotrón médico es a partir de la irradiación de blancos sólidos. Una instalación de este tipo implica una mayor complejidad técnica y, por consiguiente, una mayor inversión para su construcción y mantenimiento.

La producción rutinaria de radionúclidos con blancos sólidos en las instalaciones clínicas de PET es un desafío actual. Esto se debe tanto a la necesidad de experiencia interna para desarrollar una química de purificación eficiente y limpia, como al gran desafío que implica automatizar los procesos de transferencia del blanco irradiado, purificación del radioisótopo y marcación del radiofármaco.

Desde un punto de vista mecánico, la falta de automatización puede dar como resultado la necesidad de una recuperación en el búnker como consecuencia de los períodos de semidesintegración más elevados y/o la necesidad de la manipulación de los blancos irradiados mediante la implementación de un sistema de tenazas/telepinzas dentro del búnker. Algunos esfuerzos híbridos optan por la disolución del sólido irradiado en la propia estación blanco. Sin embargo, se considera que este enfoque representa un riesgo demasiado grande para el ciclotrón y el hardware periférico debido a los humos/vapores/fugas de ácido, etc.

#### 8.1.2 Estación de blancos sólidos

Considerando la complejidad y los riesgos mencionados en el apartado anterior, es que para la producción de blancos sólidos se prefiere contar con una estación de blancos sólidos instalada en un búnker separado del propio del ciclotrón, utilizando para esto una línea de transferencia de haz que comunique uno de los puertos del ciclotrón con dicha estación. Esta línea de transferencia debe asegurar el vacío y poseer los arreglos necesarios para la modulación y el transporte del haz.

Estos porta-blancos para irradiación de sólidos existen comercialmente. Así, por ejemplo, GE provee su estación de blancos sólidos PETtrace, mientras que IBA/ELEX disponen del STS Nirta Compact Solid.

### 8.1.3 Preparación de blancos

Hay tres tipos de blancos sólidos reportados en bibliografía: pastillas de material particulado prensado, metal electrodepositado o láminas metálicas.

La decisión sobre la elección del tipo de preparación se fundamenta, básicamente, en la relación trabajo/costo que la instalación esté dispuesta a afrontar:

- a) Irradiar blancos sólidos en forma de láminas metálicas es el método más sencillo técnicamente, ya que casi no requieren tratamiento previo a la irradiación, pero implican un mayor costo económico debido al precio de las láminas, además de dificulta la recuperación el material enriquecido. Además, la refrigeración del blanco suele ser también dificultosa, lo que impide trabajar a corrientes relativamente altas.
- b) Los blancos electrodepositados implican menor costo económico de reactivos, y permiten la recuperación del material enriquecido ( $^{68}\text{Zn}$ ) para ser nuevamente electrodepositado; pero conllevan un mayor número de pasos previos a la irradiación y posteriores a la síntesis. En cuanto a la disipación de calor durante la irradiación, este tipo de blancos son los que permiten mayores corrientes por la posibilidad de realizar arreglos instrumentales para mejorar la disipación de calor.
- c) Por otro lado, la irradiación de pastillas prensadas de material particulado enriquecido implica un menor costo de reactivo, poca complejidad para preparar el blanco, pero no permiten una recuperación del  $^{68}\text{Zn}$ . No permiten altas corrientes como los blancos electrodepositados, debido a una menor disipación de calor por estar formadas por particulados.

### 8.1.4 Sistema de transporte

El transporte de los blancos desde la estación de irradiación hacia la celda radioquímica donde se realiza la disolución, purificación y marcación es una de las mayores complejidades de esta técnica. Las instalaciones de ciclotrones que realizan producción de radioisótopos con blancos sólidos actualmente, utilizan sistemas de transporte de tipo neumático (llamados “rabbit”) para este proceso.

Un sistema rabbit consta básicamente de una estación receptora del blanco sólido unida a una unidad terminal, la cual se encuentra dentro de la celda radioquímica. Ambas unidades están unidas por una tubería a través de la cual, utilizando aire comprimido o vacío, es transportado el blanco, contenido en un contenedor diseñado para tal fin.



### 8.1.5 Disolución

Desde un punto de vista químico, la falta de automatización puede resultar en la necesidad de múltiples procesos químicos (por ejemplo, disolución, purificación, marcación) con listas de tiempo individuales, lo que puede requerir la atención cuidadosa del operador para garantizar una sincronización fluida.

General Electric, IBA, Trasis, entre otros, son proveedores de módulos para el tratamiento (disolución) de blancos sólidos. Sin embargo, el armado de un sistema automatizado para la disolución de los blancos no es una tarea compleja.

### 8.1.6 Radiofarmacia

Una vez disuelto el blanco, el tratamiento posterior es análogo al correspondiente a la preparación de radiotrazadores con  $^{68}\text{Ga}$  obtenido por vía blanco líquido. Dependiendo de la disponibilidad, se usan módulos automáticos de síntesis comerciales como lo son GE FASTlab, IBA Synthera, Trasis, etc.

## 8.2 **Insumos necesarios**

Para la preparación del blanco se necesita contar con  $^{68}\text{Zn}$  enriquecido con la mayor pureza posible, preferentemente enriquecimiento mayor a 99%), ya sea en forma de polvo de  $\text{ZnO}$  o pellets de  $\text{Zn}$ , para la preparación de pastillas o para electrodeposición, o en forma de láminas. La importancia de una alta pureza se ve reflejada en una menor aparición de impurezas isotópicas ( $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$ ) en el producto.

La disolución del blanco y la formulación del  $^{68}\text{GaCl}_3$  necesario para la síntesis requiere de reactivos y descartables que dependen del módulo que se utilice para estos procesos.

Luego, casetes y kits de reactivos son necesarios para la etapa de marcación/síntesis radiofarmacéutica.

## 8.3 **Procedimiento operativo**

Debido a que la irradiación de blancos sólidos en ciclotrones médicos está en vías de desarrollo, pueden encontrarse en bibliografía diversas formas de proceder.

Se observa un predominio de centros que utilizan como blancos pastillas de  $^{68}\text{ZnO}$  debido a su bajo costo, simplicidad para su preparación y rapidez de disolución ácida. Si bien informan recolectar el  $\text{Zn}$  enriquecido, no lo reutilizan por su bajo costo de compra. Por otro lado, la utilización de láminas de  $^{68}\text{Zn}$  aparece en menor medida, relegada en general

a estudios académicos. Por último, la electrodeposición es otra de las vías elegidas para la producción rutinaria, con recuperación del material enriquecido.

La disolución, formulación y marcación para obtener el radiotrazador final se encuentran actualmente automatizadas, teniendo a disposición diversidad de módulos automáticos que tienen a los radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$  como parte de sus programas de síntesis estándar.

Para garantizar que la producción de blancos sólidos de  $^{68}\text{Ga}$  sea una opción viable, el proceso debe ser confiable, robusto, rápido y preferiblemente automatizado.

#### 8.4 Actividad y pureza radionucleídica

Svedjehed, J. et al. reportan en su trabajo (Svedjehed, Pärnaste, Gagnon; 2022) la irradiación de blancos sólidos de  $^{68}\text{ZnO}$  electrodepositado variando las condiciones experimentales en cuanto a tiempos de irradiación y masa contenida en el blanco. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que las actividades EOB van desde 39 GBq (1,1 Ci) para un blanco conteniendo 147 mg de  $^{68}\text{Zn}$  irradiado durante 10 minutos con una corriente de 80  $\mu\text{A}$ , hasta 385 GBq (10,4 Ci) para 263 mg de  $^{68}\text{Zn}$  irradiado durante 120 minutos con la misma corriente.

Las impurezas radionucleídicas inherentes a los métodos de irradiación de blancos (tanto líquidos como sólidos) de  $^{68}\text{Zn}$  se generan en consecuencia de la energía del haz incidente, y de los distintos núcleos presentes en el blanco. A partir de numerosos estudios teóricos y experimentales es posible conocer la energía óptima de irradiación para disminuir al máximo la aparición de impurezas radionucleídicas. Pero, aun conociendo estas energías óptimas, las impurezas isotópicas presentes en el reactivo dan lugar a la aparición de radioisótopos no deseados en el producto.

El  $^{68}\text{Zn}$  enriquecido posee como impurezas, entre otras, al  $^{66}\text{Zn}$  y  $^{67}\text{Zn}$ , los cuales a través de reacciones nucleares del tipo (p,n) y (p,2n) producen  $^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$  indeseables.

Esto puede observarse en el trabajo realizado por Braccini, S. et al. en el ciclotrón médico de Berna (Braccini et al.; 2022), donde a partir de la irradiación de láminas metálicas de Zn (tanto natural como enriquecido), realizando distintas degradaciones del haz incidente con discos atenuadores de aluminio colocados frente al blanco, determinaron las curvas de sección eficaz para las reacciones nucleares de interés en la producción de  $^{68}\text{Ga}$  (figuras 10 a 16).

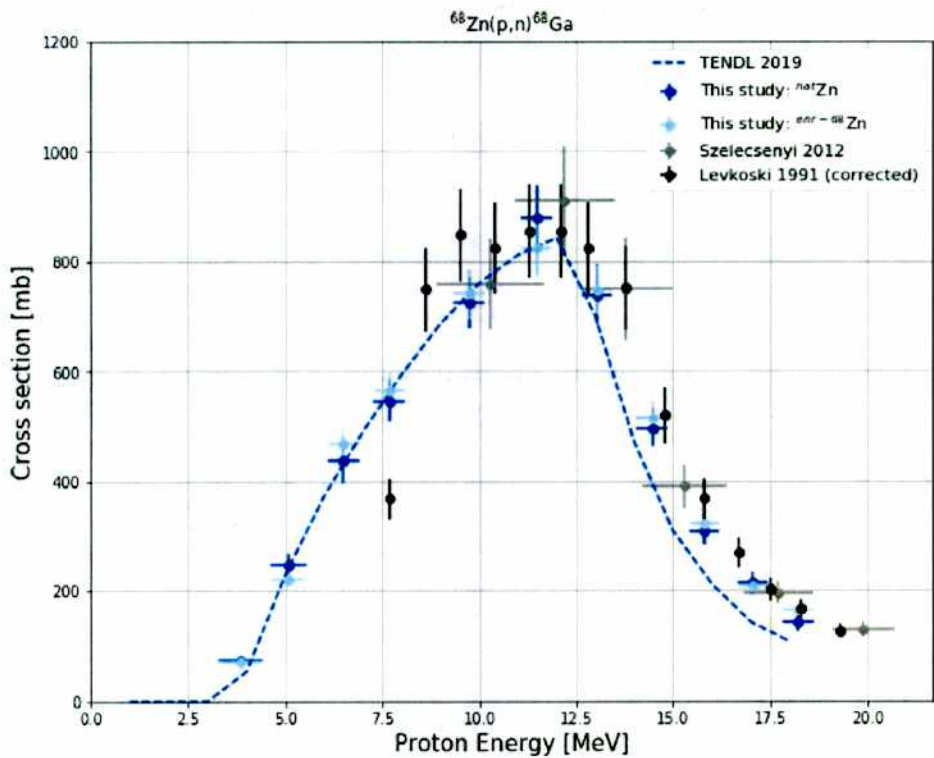


Figura 10: Sección eficaz de  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  medida a partir de blancos de  $^{nat}\text{Zn}$  (natural) y  $^{68}\text{Zn}$ .

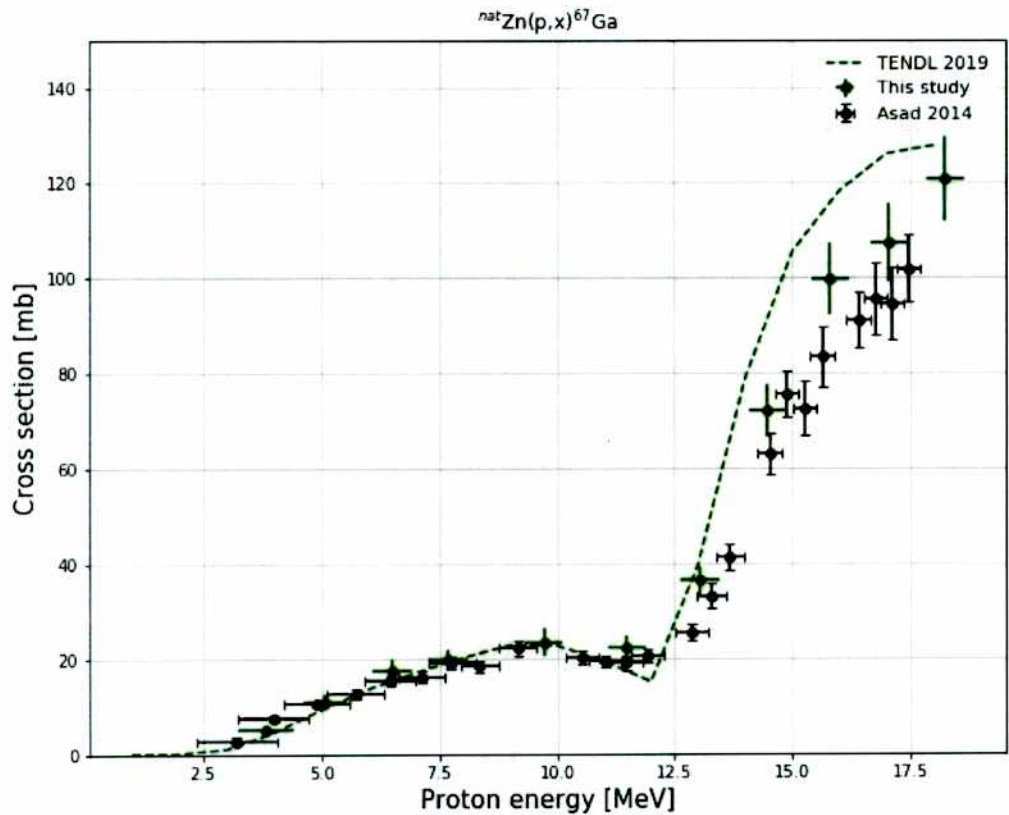


Figura 11: Sección eficaz de producción de  $^{67}\text{Ga}$  a partir de blancos de  $^{nat}\text{Zn}$



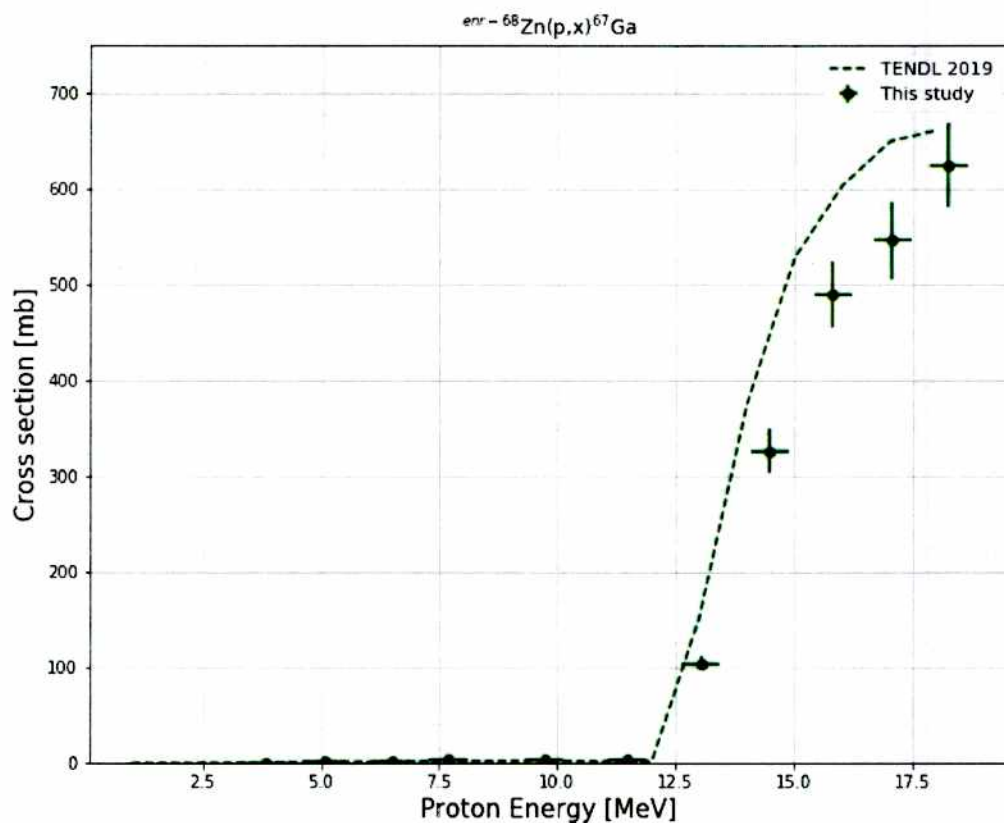


Figura 12: Sección eficaz de producción de  $^{67}\text{Ga}$  a partir de blancos de  $^{68}\text{Zn}$

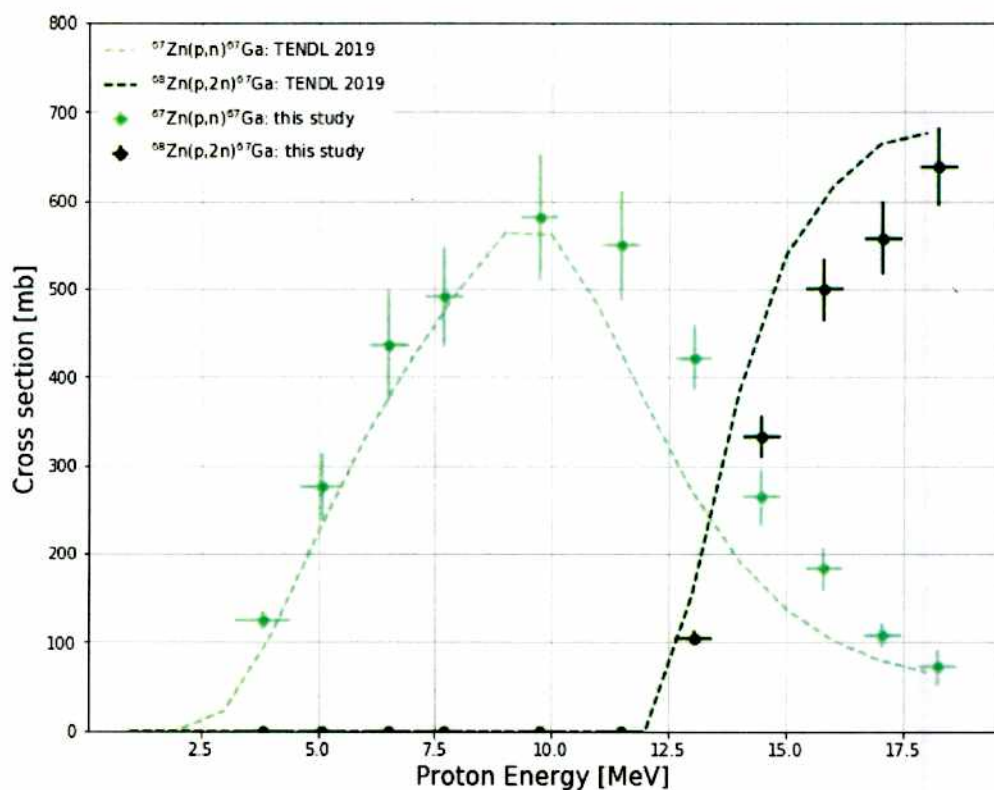


Figura 13: Secciones eficaces de reacción de  $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$  y  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ .

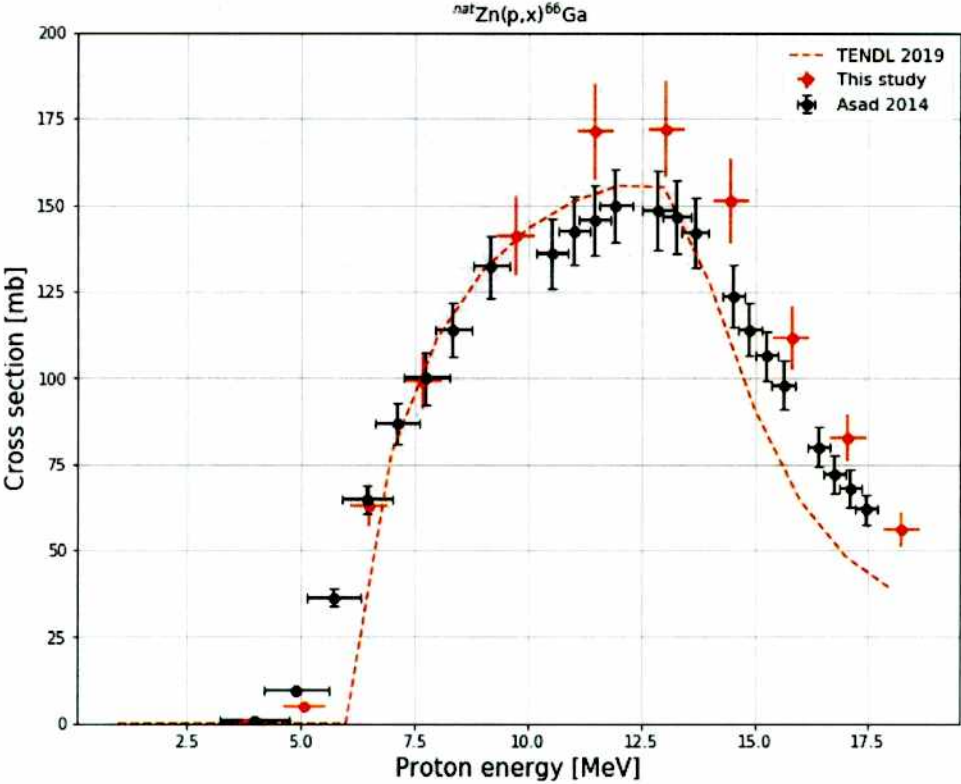


Figura 14: Sección eficaz de producción de  $^{66}\text{Ga}$  a partir de blancos de  $^{nat}\text{Zn}$ .

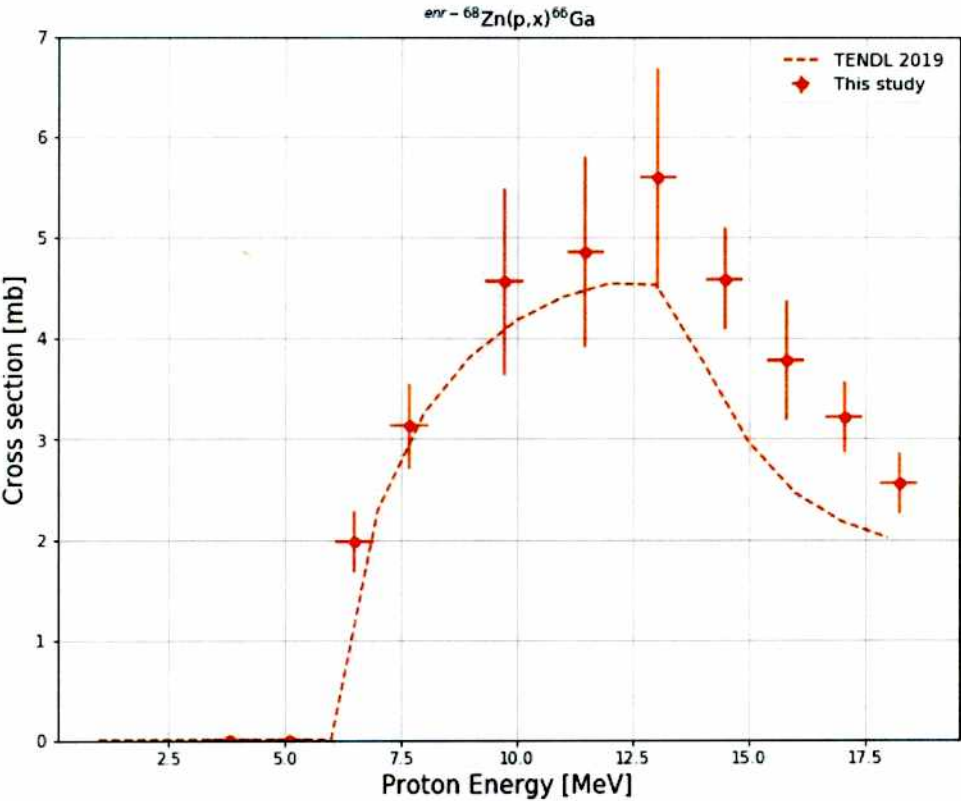


Figura 15: Sección eficaz de producción de  $^{66}\text{Ga}$  a partir de blancos  $^{68}\text{Zn}$ .

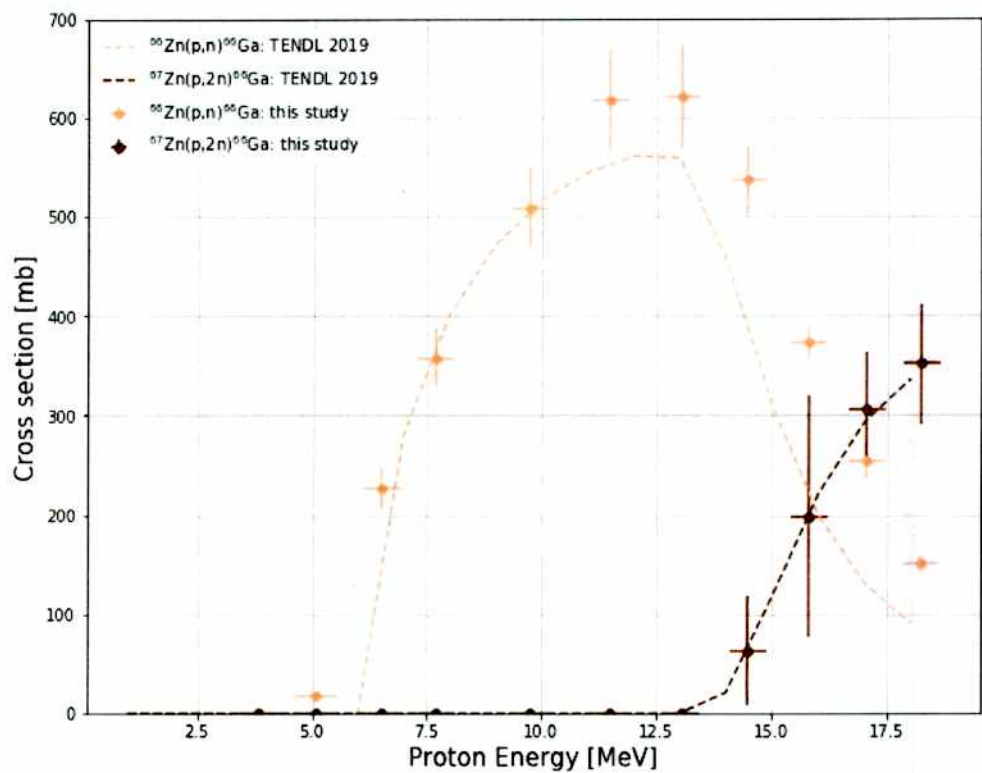


Figura 16: secciones eficaces de reacción de  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Zn}(p,2n)^{66}\text{Ga}$

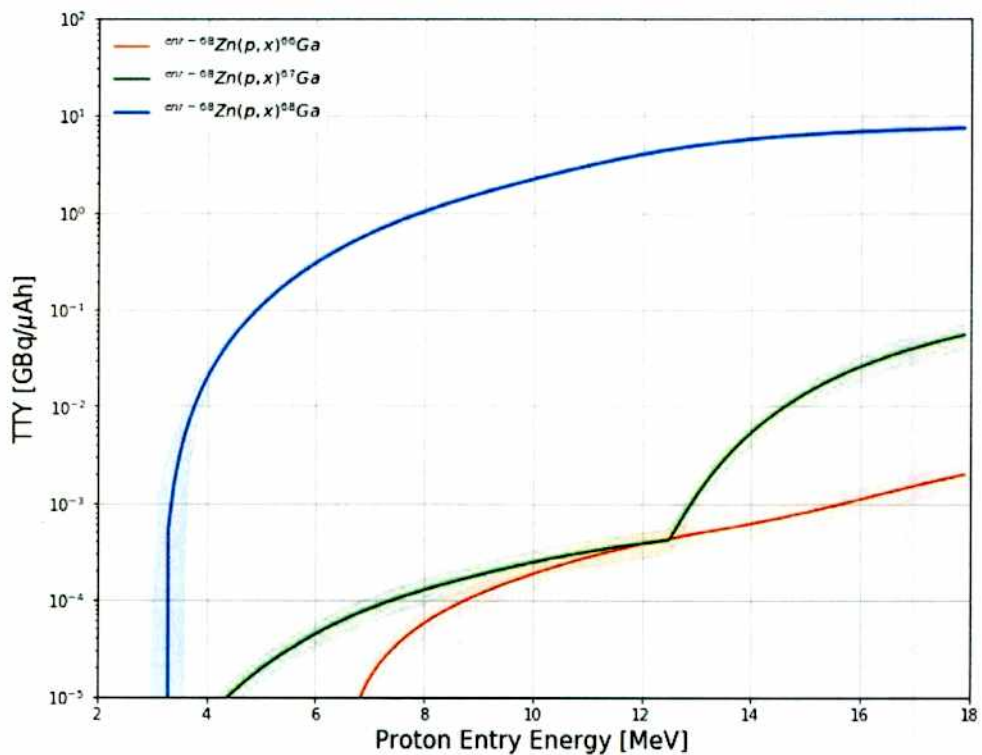


Figura 17: Rendimientos de blanco de  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  y  $^{66}\text{Ga}$  para un blanco de  $^{68}\text{Zn}$  enriquecido al 99,26 % para un tiempo de irradiación  $t_i$  de una hora. Las bandas corresponden al rendimiento máximo y mínimo calculado en base a las secciones eficaces medidas.



## **Capítulo III**

### **Ciclotrón y Radiofarmacia de Bariloche**

#### **9. Instalación Ciclotrón y Radiofarmacia de Bariloche**

##### **9.1 Centro Integral de Medicina Nuclear y Radioterapia (CIMNyR)**

La Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) -a través del Centro Atómico Bariloche (CAB)- instaló en San Carlos de Bariloche un Centro Integral de referencia en las áreas de medicina nuclear y tratamiento oncológico guiado por imágenes, especialmente radioterapia. La gestión de la prestación asistencial de este centro está a cargo de la Fundación Instituto de Tecnologías Nucleares para la Salud (INTECNUS), perteneciente a la red de fundaciones de medicina nuclear y radioterapia del país.

Este proyecto está orientado a:

- Cubrir las necesidades asistenciales de Bariloche y región de influencia constituyéndose en la opción primaria en diagnóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos mediante radioterapia. El área de cobertura prevista abarca desde Junín

de los Andes (Neuquén) hasta Esquel (Chubut) como límite oeste, incluyendo toda la IV Zona Sanitaria de la Provincia de Río Negro que se extiende hacia el este hasta Ing. Jacobacci. La población de esta región es de unas 270.000 personas, entre las que aparecerían estadísticamente entre 400 y 700 nuevos casos anuales que requerirían radioterapia.

- Promover y ejecutar iniciativas de investigación, desarrollo e innovación, con rigor científico que estén orientadas a mejorar la calidad de la atención médica, a través del desarrollo de tecnología propia de alto valor agregado capaz de sustituir parcialmente, a costos más accesibles, la tecnología actualmente disponible, fomentando la colaboración activa de los laboratorios de la Comisión Nacional de Energía Atómica y grupos de investigación de las instituciones vinculadas, procurando la obtención de recursos a través de organismos nacionales e internacionales de ciencia, tecnología e innovación. Se promoverán actividades de convalidación clínica y comparación interna entre centros. Las actividades estarán sujetas a las regulaciones del ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), ARN (Autoridad Regulatoria Nuclear) y otras reglamentaciones nacionales y provinciales en salud.
- Desarrollar recursos humanos en Física Médica con niveles de maestría en el Instituto Balseiro (IB), elevando la capacitación de los Físicos Médicos en la Argentina y la región a partir del acceso a nuevas materias optativas y la eventual creación de la carrera de doctorado en Física Médica; con el objetivo de desarrollar sólidos planteles para la formación de recursos humanos con capacidades de realizar aportes concretos en actividades de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i), necesarios para cubrir las demandas surgidas de los Centros creados por el Plan Nacional de Medicina Nuclear y fortalecer las áreas de incumbencias específicas en diagnóstico y tratamientos terapéuticos, tales como tareas interdisciplinarias de planificación para cada paciente, calibración de instrumentos, radioprotección del personal ocupacionalmente expuesto y público en general y la realización de controles de calidad de instrumental y de software.
- Proporcionar capacidades de diagnóstico avanzado para pacientes con patologías cardiológicas, neuro-psiquiátricas, y otras.

El Centro posee instalaciones de distintas características, algunas de las cuales ya se encuentran operativas y otras en construcción y puesta en marcha. Estas son:

#### Servicio de Medicina Nuclear

- Tomógrafo por emisión de positrones/Tomografía computada (PET/CT).
- Tomógrafo por emisión de positrones/Resonador magnético (PET/MR).
- Tomógrafo por emisión de fotones simples (SPECT/CT).
- Resonador magnético convencional (MR)

#### Servicio de Radioterapia

- Aceleradores lineales de última generación con las funciones de radioterapia guiada por imágenes (IGRT) y radioterapia por intensidad modulada (IMRT).
- Tomógrafo de planificación.
- Equipo de braquiterapia de alta tasa de dosis.
- Equipo de Rayos X con Arco en “C”.

#### Instalación de Ciclotrón y Radiofarmacia

- Ciclotrón.
- Laboratorio de producción de radiofármacos.
- Laboratorio de desarrollo de radiofármacos.
- Laboratorio de disolución de blancos sólidos.
- Laboratorio de control de calidad.
- Laboratorio de síntesis orgánica.

#### Otros laboratorios

- Laboratorio de ensayos pre-clínicos (Micro-resonador, PET/SPECT/CT).
- Laboratorio de dosimetría física.
- Laboratorio de dosimetría biológica.
- Laboratorio de análisis clínicos

El Centro está albergado en un edificio, de aproximadamente 11000 m<sup>2</sup>, incluyendo los bunkers, laboratorios, consultorios, área de recepción, servicios, etc. El mismo está localizado en terrenos del Centro Atómico Bariloche.

Está conectado a otros centros del país por redes de datos avanzadas permitiendo la integración con otras instituciones vinculadas en una red asistencial y académica que permite el aprovechamiento óptimo de los recursos humanos y materiales disponibles en



cada uno de los miembros de la red, en las actividades de diagnóstico, tratamiento y formación de recursos humanos.

## 9.2 Instalación Ciclotrón y Radiofarmacia (CRF)

La instalación CRF de Bariloche se encuentra actualmente en fase de proyecto, próxima a la obtención de su Licencia de Puesta en Marcha según lo estipula la Autoridad Regulatoria Nuclear en su norma AR 0.0.1. “Licenciamiento de instalaciones Clase I”.

La misma está diseñada para prestar servicio asistencial tanto al propio CIMNyR como así también a otros centros de medicina nuclear que requieran de radioisótopos y/o radiofármacos cuyos períodos de decaimiento sean compatibles con la logística. También, al contar con laboratorios de desarrollo, y por su proximidad con el Instituto Balseiro y el Centro Atómico de Bariloche, este ciclotrón se sitúa como una instalación con dedicación a la investigación, el desarrollo, la innovación y la formación de recursos humanos.

## 9.3 Ciclotrón

Esta instalación cuenta con un ciclotrón de la marca IBA, modelo Cyclone 18 (Figura 17), el cual pertenece a la familia de ciclotrones aceleradores de iones negativos ( $H^-$  o  $D^-$ ) de energía fija: 18 MeV para protones y 8 MeV para deuterones.

Este ciclotrón posee dos fuentes de iones independientes en el interior del mismo, una para cada tipo de ion. Cuenta con ocho puertos de salida en los cuales pueden montarse hasta ocho portabancos simultáneamente. Cada puerto de salida dispone de un sistema de extracción independiente y una válvula de vacío que lo separa de la cámara de vacío principal.

Los iones negativos se producen en el centro de la máquina utilizando una fuente de iones de cátodo frío de tipo PIG (Penning Ion Gauge). Dichos iones se encuentran sometidos a un campo magnético fijo, ganando energía gracias al campo eléctrico de radiofrecuencia de alta tensión aplicado a un par de electrodos llamados D's (des) de aceleración. La frecuencia del sistema es la misma para ambas partículas, ya que los  $H^-$  son acelerados en la segunda armónica y los  $D^-$  son acelerados en la cuarta armónica.



Figura 18: Ciclotrón IBA Cyclone 18

En el radio de extracción, el haz atraviesa una fina lámina de carbono grafito, la cual extrae ambos electrones de los iones negativos, dando como resultado las partículas de interés para la reacción nuclear (protones y deuterones, respectivamente). Al cambiar el signo de la carga, el campo magnético ejerce una fuerza sobre estas partículas hacia afuera, es decir, hacia el puerto de salida correspondiente. Este procedimiento de extracción posee una eficiencia de más del 99%, lo que repercute en una muy baja activación de las partes del equipo.

Las características de este ciclotrón se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Características del ciclotrón IBA Cyclone 18

|                                                                  |                                                   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Iones acelerados                                                 | H <sup>-</sup> /D <sup>-</sup>                    |
| Iones extraídos                                                  | H <sup>+</sup> (protón)/D <sup>+</sup> (deuterón) |
| Tipo de extracción                                               | Lámina de carbón                                  |
| Corriente de haz de protones                                     | 150 $\mu$ A máx                                   |
| Corriente de haz de deuterones                                   | 50 $\mu$ A                                        |
| Energía                                                          | 18 MeV (protones) / 9 MeV (deuterones)            |
| Plano de aceleración                                             | Horizontal                                        |
| Tipo de electroimán principal                                    | Deep-valley 4 sectores                            |
| Campo magnético                                                  | 1.9 (Picos) / 0.35 (Valles) Tesla                 |
| Potencia del electroimán                                         | 15 kW DC                                          |
| Sistema de Radiofrecuencia                                       | 4 D's de cobre, refrigeradas por agua             |
| Tensión de las D's                                               | 32 kV                                             |
| Frecuencia                                                       | 42 MHz                                            |
| Potencia de la cavidad de RF                                     | 3 kW / Cavidad                                    |
| Potencia total del amplificador de RF                            | 12 kW                                             |
| Sistema de vacío                                                 | 4 bombas difusoras + 1 bomba mecánica             |
| Nivel de vacío                                                   | 1 x 10 <sup>-6</sup> mbar                         |
| Fuente de iones                                                  | Dos PIG internas                                  |
| Posición                                                         | Fijas en la región central                        |
| Cantidad                                                         | Una para protones y una para deuterones           |
| Vida útil de los cátodos                                         | 500 h                                             |
| Vida útil de la chimenea                                         | 500 h                                             |
| Puertos de extracción                                            | 8                                                 |
| Doble haz                                                        | Si, por defecto                                   |
| Válvula de aislación de blancos                                  | 8 independientes                                  |
| Sistema de extracción                                            | 8 independientes, con dos laminas c/u             |
| Lámina de extracción                                             | 1000 $\mu$ g/cm <sup>2</sup>                      |
| Consumo de energía a máxima corriente                            | 45 kW                                             |
| Consumo de energía en Stand-by                                   | 6 kW                                              |
| Potencia del sistema de refrigeración<br>/Temperatura de entrada | 50 kW / 7 a 16 °C                                 |
| Peso                                                             | 25 Ton                                            |
| Dimensiones del ciclotrón                                        | 2 m x 2.2 m (Diámetro x Altura)                   |
| Dimensiones del Bunker                                           | 5 m x 4.95 m x 3 m (Ancho x Largo x Alto)         |



## 9.4 Estación de Irradiación de Blancos Sólidos (STS)

La instalación CRF cuenta con un búnker secundario, contiguo al búnker de ciclotrón, dedicado a una estación de irradiación de blancos sólidos. Esta estación consta de una línea de transporte de haz de la marca IBA, modelo Vectio Beam Line, que comunica uno de los puertos de salida del ciclotrón con un portablancos de la marca IBA, modelo Nirta Solid Compact.

### 9.4.1 Línea de transferencia de haz (BTL)

La línea de transporte consiste en siguientes elementos: válvulas de aislación de vacío, tubo de transporte de haz, cuadrupolos magnéticos, imán de direccionamiento, colimadores y bombas de vacío.

La línea tiene su propio distribuidor de agua de refrigeración directamente conectado al acondicionador de agua del ciclotrón. A su vez posee una válvula de aislación sobre el final de la línea para realizar cambio de blancos sin perder el nivel de vacío. Para evitar que un flujo de neutrones generado en el bunker del ciclotrón afecte la línea, se dispone de un bloqueador de neutrones (neutrón-shutter).

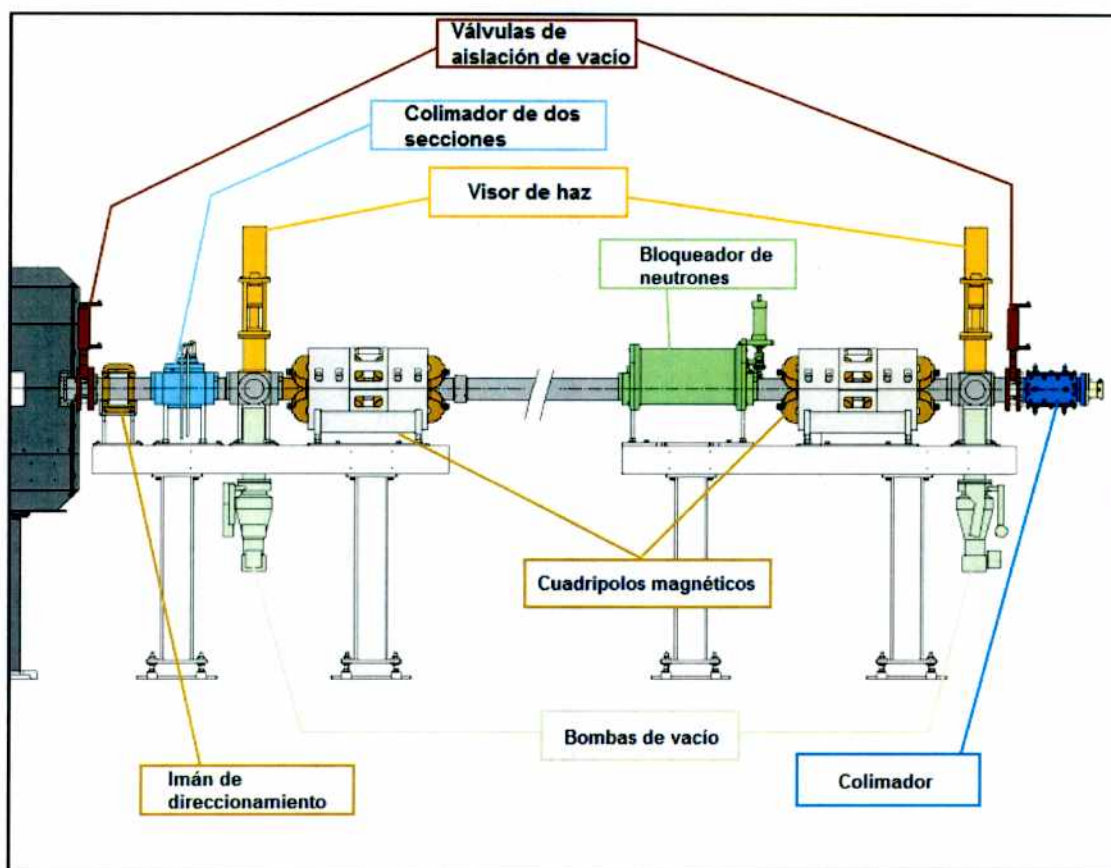


Figura 19: BTL IBA Vectio Beam Line

En el final se encuentra un colimador de 4 secciones. Los porta-blancos sólidos Nirta se montan directamente sobre el colimador. Otros porta-blancos y piezas se conectan al colimador a través de una interface.

#### 9.4.2 IBA Nirta Compact Solid

El sistema de blancos multipropósito Nirta Solid Compact consiste en una estación de discos de 24 mm de diámetro y 2 mm de espesor, los cuales se cargan de forma manual y se descargan de forma remota mediante un sistema automático de capsulas provisto por COMECER.

El sistema posee un sistema de cilindros neumáticos que traba los discos en posición, y los descarga luego de la irradiación. Puede almacenar hasta 3 discos, uno en posición de irradiación y dos de reserva.

La corriente del colimador y del blanco se realimentan al sistema de control para que este pueda regular la corriente del haz. El sistema de blancos sólidos puede disipar hasta 500 W (18 MeV 25  $\mu$ A) mediante el sistema de refrigeración por agua y helio del ciclotrón.

Una lámina de espesor variable se coloca frente al disco para reducir la energía del haz incidente. Tanto la lámina como el disco se refrigeran utilizando helio, mientras que el porta-blancos se refrigera con agua.



Figura 20: STS IBA Nirta Compact Solid

### 9.4.3 COMECER ISS

Los blancos sólidos irradiados en el sistema de blancos Nirta son transportados por un sistema de transferencia de blancos sólidos de la marca Comecer, modelo ISS.

El sistema llamado ISS puede transferir automáticamente un blanco sólido irradiado desde el ciclotrón hasta la estación de entrada que se encuentra dentro de una celda blindada.

El blanco que utiliza el sistema consiste en un disco de material sólido de dimensiones máximas: 24 mm de diámetro y 5 mm de espesor, que se introduce en un contenedor de transporte (shuttle) fabricado en material PEEK con tapa de cierre, y se envía a la celda a través de una tubería, utilizando aire comprimido.

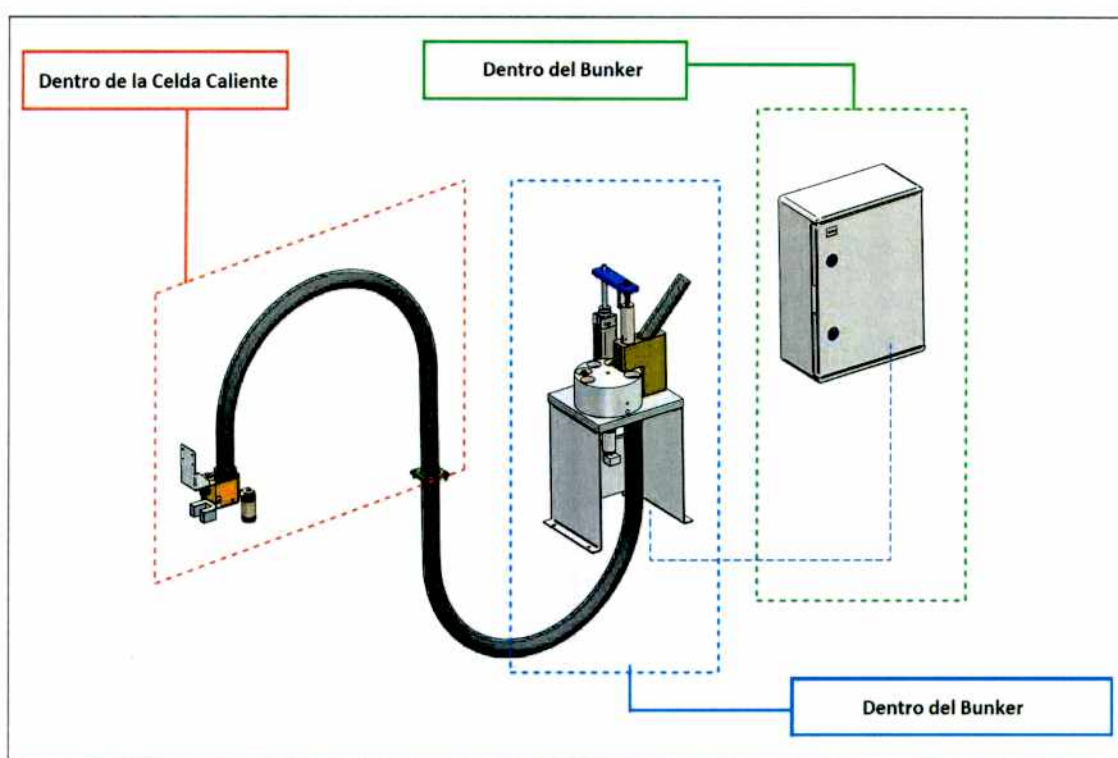


Figura 21: Sistema de transferencia COMECER ISS



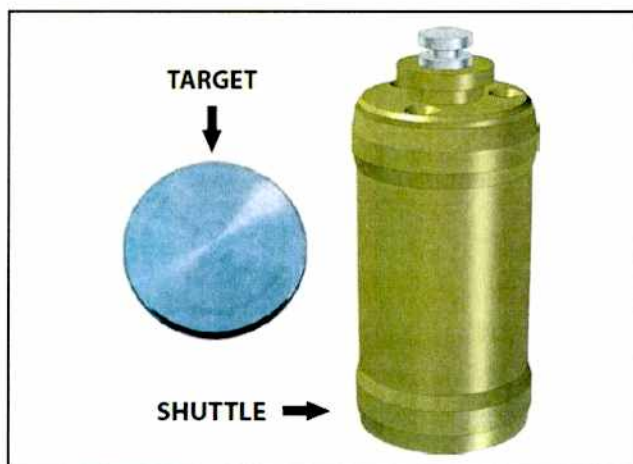


Figura 22: Esquema de forma y tamaño de un blanco sólido (target) y contenedor de transporte (shuttle) de PEEK.

El sistema consta de varias unidades funcionales:

- A. Una estación de entrada de destino colocada dentro de la celda blindada y un panel de operador en la carcasa frontal.
- B. Una unidad de recogida de blancos y carga lanzadera más un panel de control para las operaciones de configuración del sistema, colocados dentro del búnker cerca del ciclotrón.
- C. Un cuadro eléctrico con PLC de control colocado dentro del bunker en la posición más protegida y provisto de blindaje.

### 9.5 Laboratorio de Disolución de Blancos Sólidos

El sector destinado a la disolución de blancos sólidos está conformado por una esclusa de aire (SAS), que comunica el pasillo externo con los locales Laboratorio de Disolución de blancos sólidos y Área Técnica de celdas de disolución.

#### 9.5.1 COMECER MIP 1390

En éste laboratorio se encuentra una celda radioquímica de la marca Comecer, modelo MIP-1390. La misma consta de una cámara de trabajo confinada de 1390 mm de ancho, con un recubrimiento interior formado por un polímero anticorrosión, blindada con 75 mm de plomo, una puerta igualmente blindada que posee un vidrio plomado con espesor equivalente a 75 mm de plomo puro, 3 telepinzas (2 para operación del módulo y una para operación del cajón de extracción).

Esta celda está conectada a una unidad de tratamiento de aire (UTA), la cual mantiene confinado al aire dentro de la cámara principal a través de una depresión relativa con el

exterior de la celda y un sistema de filtros que impiden la entrada de partículas en la inyección y la salida de partículas/gases en la extracción.

Para la extracción de viales conteniendo el producto radiactivo, la celda cuenta con un sistema de extracción tipo cajón, en el cual se coloca un contenedor blindado.



Figura 23: Celda COMECER MIP-1390 para recepción y disolución de blancos sólidos.

#### 9.5.2 IBA PINCTADA Metal Processing System

La instalación CRF cuenta con un sistema para procesamiento de blancos sólidos IBA PINCTADA. Si bien este sistema está diseñado para la producción de  $^{64}\text{Cu}$  a partir de blancos de  $^{64}\text{Ni}$ , permite su uso para la irradiación, disolución y formulación de otros radioisótopos metálicos, entre los cuales se encuentra el  $^{68}\text{Ga}$ .

El sistema comprende la electrodeposición del metal enriquecido utilizando el Nirta Plating System, la irradiación del blanco sólido con el Nirta Solid Compact, y la

disolución, separación y purificación del  $^{68}\text{Ga}$  con el Pinctada Metal Processing Module. En la figura 23 se observa el ciclo completo.



Figura 24: Plataforma de producción Pinctada (IBA) para la producción de radiometales.

## 9.6 Radiofarmacia

La formulación de  $^{68}\text{GaCl}_3$  obtenida en el laboratorio de disolución de blancos sólidos puede utilizarse para elaborar los radiofármacos requeridos en el Laboratorio de



Producción, dentro del cual se dispone de dos celdas radioquímicas de síntesis COMECER MIP-1100 y una celda doble COMECER BBS-2V, una campana radioquímica COMECER FHR-50-LAF, dos módulos de síntesis IBA Synthera, dos celdas de fraccionamiento COMECER BBST-PC y dos módulos de fraccionamiento semiautomáticos COMECER CLIO.

Todos los equipos e instrumental de este laboratorio están diseñados para la producción de radiofármacos con calidad GMP y buenas prácticas radiofarmacéuticas.

### **9.7 Control de Calidad**

El laboratorio de Control de Calidad (LCC) cuenta con todo el instrumental necesario para la liberación de radiofármacos inyectables para uso rutinario en medicina nuclear. Dispone una campana radioquímica blindada, tres equipos de HPLC con detectores radiométricos, UV-vis y de conductividad, un cromatógrafo gaseoso, un detector de GeHP, un radiocromatógrafo para TLC, un detector de centelleo de NaI(Tl) e instrumental para ensayos fisicoquímicos convencionales. Los ensayos microbiológicos están a cargo del laboratorio de análisis clínicos y microbiológicos perteneciente a la fundación INTECNUS, el cual se encuentra en el mismo edificio que la instalación de CRF.

## **Capítulo II**

### **Conclusiones**

#### **10. Discusión**

Frente a la creciente demanda de radiofármacos destinados a las terapias dirigidas y personalizadas, la expansión del uso de radiofármacos terapéuticos para tratamientos de cáncer, entre los que se encuentran el cáncer de mama y el cáncer de próstata, dos de los más recurrentes actualmente en la población mundial, y de otras diversas enfermedades, es que resulta incuestionable la necesidad de buscar vías de producción de nuevos radioisótopos de manera coherente, eficiente y accesible.

Pero esto no sólo se observa en la medicina nuclear asistencial, sino que también en el gran interés que, en la última década, está demostrando la comunidad científica por el estudio y desarrollo de este tipo de terapias, con un fuerte énfasis en lo que se refiere a la radiofarmacia y, dentro de ésta, a la teragnóstica.

Con la inminente puesta en marcha del reactor RA-10, el cual proveerá de  $^{177}\text{Lu}$  a los centros de medicina nuclear de nuestra región, la necesidad de contar con un suministro confiable de  $^{68}\text{Ga}$  es imperiosa.

La industria de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  actualmente no puede cumplir con la demanda de este radioisótopo, por lo que el acceso a los mismos resulta no sólo costoso, sino a veces imposible para centros de medicina nuclear de países que se encuentran alejados (en un amplio sentido) de los centros productivos de Europa y Estados Unidos.

La instalación CRF del CIMNyR de Bariloche dispone del equipamiento y la capacidad técnica y científica para el desarrollo y producción rutinaria de  $^{68}\text{Ga}$  utilizando blancos líquidos y sólidos.

El Centro se encuentra emplazado en la ciudad de Bariloche, en la Patagonia, la cual no es una región bastante poblada. Es por esto que la irradiación de blancos líquidos de  $^{68}\text{Zn}$  podría responder a los requisitos asistenciales locales, pudiendo suplir las necesidades de la población del área de influencia.

Pero, a su vez, el Centro forma parte de un importante polo científico-tecnológico local, y de una red de instituciones avocadas a las tecnologías nucleares para la salud. Es por esto que no debe pensarse la necesidad como algo únicamente asistencial, sino que el llamado llega también desde las instituciones académicas y de investigación.

De aquí la importancia de pensar a la instalación de CRF de Bariloche como no sólo una radiofarmacia PET hospitalaria, sino como una radiofarmacia destinada a la producción asistencial regional, a la investigación, al desarrollo y a la innovación.



## 11. Conclusiones

Del análisis de las tres vías de obtención del radioisótopo  $^{68}\text{Ga}$  y su utilización para la elaboración de radiotrazadores de interés actual en la medicina nuclear, es posible apreciar que:

- 1) La utilización de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  para el suministro de este radioisótopo de interés no representa una alternativa interesante ni conveniente para la coyuntura actual en nuestra región. Su baja disponibilidad y alto precio hacen que para un país en vías de desarrollo sea una alternativa de difícil acceso. Por otro lado, las bajas actividades que se obtienen por esta vía y la necesidad de eluciones poco espaciadas en el tiempo, no resultan operativamente favorables.
- 2) La obtención de  $^{68}\text{Ga}$  por irradiación de blancos líquidos es una vía atractiva para el suministro local asistencial. Las actividades obtenidas permitirían cumplir con la demanda local de radiofármacos basados en este radioisótopo, pudiendo diagramar esquemas de producción acordes a ésta.
- 3) La irradiación de blancos sólidos de  $^{68}\text{Zn}$  se muestra como una opción más estratégica considerando que, las actividades que pueden obtenerse por esta vía, pueden suplir no sólo las necesidades asistenciales, sino también para posicionar al CIMNyR de Bariloche como protagonista en la investigación, el desarrollo y la innovación en el ámbito de la medicina nuclear y la radiofarmacia.
- 4) El estudio y desarrollo de blancos de alta corriente, sumado a la organización de un sistema apropiado de logística, podría permitir a esta instalación suministrar  $^{68}\text{Ga}$  a otros centros vía aérea. Por este motivo, el espíritu de este trabajo es el llamado a la formación de un grupo multidisciplinario para enfrentar los desafíos que supone esta vía de producción radioquímica.

## Referencias

- Ball, P. (2002). *The Ingredients: A Guided Tour of Elements*. Oxford University Press.
- Baran, E. J. (2008). La Nueva Farmacoterapia Inorgánica XIX. Compuestos de Galio. *Latin American Journal of Pharmacy*. 27(5): 776-779.
- Blower, J.E., et al. (2019). The Radiopharmaceutical Chemistry of the Radionuclides of Gallium and Indium. In: Radiopharmaceutical Chemistry by Lewis J, Windhorst A, Zeglis B (Eds). *Springer*. 255–271. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1_14)
- Braccini, S., Carzaniga, T.S., Dellepiane, G., Grundler, P.V., Scampoli, P., van der Meulen, N.P., Wüthrich, D. (2022). Optimization of  $^{68}\text{Ga}$  production at an 18 MeV medical cyclotron with solid targets by means of cross-section measurement of  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{68}\text{Ga}$ . *Applied Radiation and Isotopes*. 186: 110252. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110252>
- Calais, J., et al. (2019)  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine PET-CT and  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *The Lancet Oncology*. 20(9): 1286–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30415-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30415-2)
- Deza, N. (31 de enero de 2023). Tulio Calderón: “Ser una empresa global es un desafío estimulante para INVAP”. *EconoJournal*. <https://econojournal.com.ar/2023/01/tulio-calderon-ser-una-empresa-global-es-un-desafio-estimulante-para-invap/>
- EDQM Council of Europe. (2020). *European Pharmacopoeia. Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabeling. Monograph PA/PH/Exp. 14/T (18) 13 ANP: 3109*.
- International Atomic Energy Agency. (2008). *Operational guidance on hospital radiopharmacy: a safe and effective approach*. ISBN: 9789201067081
- International Atomic Energy Agency. (2019). *Gallium-68 Cyclotron Production*. IAEA-TECDOC-1863.
- International Atomic Energy Agency. (2020). *Production of cyclotron-based Gallium-68 radioisotope and related radiopharmaceuticals*. CRP 2273. Código de proyecto: F22073. <https://www.iaea.org/projects/crp/f22073>

- Lecoq de Boisbaudran, P. E. (1875). Caractères chimiques et spectroscopiques d'un nouveau métal, le gallium, découvert dans une blende de la mine de Pierrefitte, vallée d'Argelès (Pyrénées). *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*. 81: 493–495.
- Lenzo, N., Meyrick, D., Turner, J. (2018). Review of gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer. *Diagnostics*. 8(1):16. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8010016>
- Magill, J., Pfennig, G., Galy, J. (2006). Karlsruher Nuklidkarte. Karlsruhe Chart of the Nuclides (7th edition, EUR 22276 EN). *OPOCE*. JRC33769. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC33769>
- Svedjehed, J., Pärnaste, M., Gagnon, K. (2022) Demystifying solid targets: Simple and rapid distribution-scale production of [ $^{68}\text{Ga}$ ]GaCl<sub>3</sub> and [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11, *Nuclear Medicine and Biology*. 104–105: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2021.10.002>
- Synowiecki, M.A., Perk, L.R., Nijssen, J.F.W. (2018). Production of novel diagnostic radionuclide in small medical cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 3: 3.
- Van So Le et al. (2014). Methods of Increasing the Performance of Radionuclide Generators Used in Nuclear Medicine: Daughter Nuclide Build-Up Optimisation, Elution-Purification-Concentration Integration, and Effective Control of Radionuclidic Purity Molecules. *Molecules*. 19(6): 7714-7756. <https://doi.org/10.3390/molecules19067714>
- Velikyan, I. (2015).  $^{68}\text{Ga}$ -based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 20(7): 12913-43. <https://doi.org/10.3390/molecules200712913>
- Wadas, T.J., et al. (2010). Coordinating radiometals of copper, gallium, indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease. *Chem Rev*. 110: 2858. <https://doi.org/10.1021/cr900325h>

### 3. Conclusiones

Del análisis de las tres vías de obtención del radionúclido  $^{68}\text{Ga}$  y su relación con la obtención de radiofármacos de interés actual en la medicina nuclear, se puede apreciar que:

1) La obtención de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  para el suministro de este radionúclido es la