

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA
ESCUELA PROFESIONAL DE INGENIERÍA QUÍMICA



TESIS

**“MACROAGREGADOS DE FIERRO MARCADOS CON
DISPROSIO 165 (FHMA-¹⁶⁵Dy)- PARA LA TERAPIA
PALIATIVA DE ARTRITIS REUMATOIDE”**


Mg. CARLOS ERNESTO ANGELES QUIRICO

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
INGENIERO QUÍMICO**

Bachiller Rosario de la Flor Su Meléndez 

CALLAO – 2000

PERU

PRÓLOGO DEL JURADO

La presente Tesis fue Sustentada por la señorita Bachiller **SU MELÉNDEZ ROSARIO DE LA FLOR** ante el **JURADO DE SUSTENTACIÓN DE TESIS** conformado por los siguientes Profesores Ordinarios:

ING° RICARDO RODRIGUEZ VILCHEZ	PRESIDENTE
ING° ZENAIDA CIRIA LEÓN ROMANÍ	SECRETARIA
ING° JULIO CÉSAR CALDERÓN CRUZ	VOCAL
ING° CARLOS ERNESTO ANGELES QUEIROLO	ASESOR

Tal como está asentado en el Libro de Actas N° 1 de Tesis Folio N° 189 y Acta N° 177 de fecha **CATORCE DE AGOSTO DE 2000**, para optar el Título Profesional de Ingeniero Químico en la Modalidad de Titulación de Tesis, de conformidad establecido por el Reglamento de Grados y Títulos aprobado con la Resolución N° 245-2018-CU de fecha 30 de octubre de 2018

DEDICATORIA

*A mis padres, por ser ellos le
agradezco a Dios.*

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores, a todos y cada uno de ellos, por quienes guardo mi sincero cariño y agradecimiento

A todas aquellas personas que con sus enseñanzas hicieron posible éste trabajo de tesis

5.4.1	Actividad	35
5.4.2	Ley del decaimiento radioactivo	35
5.4.3	Vida media o periodo de semidesintegración	37
5.5	Fisión nuclear	37
5.6	Planta de radioisótopos	39
5.7	Radiofármaco	42
5.8	Preparación de un radiofármaco	42
5.9	Controles físicos	45
5.10	Controles químicos	47
5.11	Controles biológicos	51
5.12	Estabilidad de radiofármacos	57
5.13	Protección de seguridad radiológica	59
5.13.1	Ámbito de aplicación	59
5.13.2	Delimitación del área controlada, supervisada y libre	61
5.13.3	Operaciones controladas	62
5.13.4	Requisitos para el acceso y movimiento de las personas en el PPR	64
5.13.5	Acceso de colaboradores y visitantes	67
5.13.6	Salida del área controlada	68
5.14	Normas de higiene para las zonas controladas y supervisadas	71
5.14.1	Higiene general	71
5.14.2	Higiene para trabajar con sustancias radioactivas	72
5.14.3	Medidas de higiene personal	72
5.14.4	Pertenencias personales y varias	73
5.14.5	Utilización de monitores	73
5.14.6	Señalización	74
5.15	Definición de términos	75
VI	EL DISPROSIO 165	78
6.1.	Propiedades radiofísicas del ^{165}Dy	78
6.2.	Cálculo experimental de la vida media del disprosio	78
6.3.	Tiempo de decaimiento del ^{165}Dy	78
6.4.	Producción del ^{165}Dy	79
VII	METODOLOGÍA	84
7.1.	Cobertura de estudio	84
7.2.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	84
7.3.	Proceso de producción del FHMA - ^{165}Dy	86
7.3.1	El FHMA - ^{165}Dy	86
7.3.1	Cálculo de actividad	84
7.3.2	Reactivos utilizados	86
7.3.3	Equipos utilizados	87

7.3.4	Producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	87
7.3.5	Control de calidad : controles físicos, químicos, radionucleídos y biológicos del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	97
7.4	Procesamiento y análisis de datos	108
7.4.1	Obtención de datos de actividad	108
VIII	EXPERIMENTACIÓN PRE CLÍNICA EN ANIMALES CANINOS	117
IX.	PROTOCOLO DE EXPERIMENTACIÓN DEL FHMA –¹⁶⁵Dy EN HUMANOS	121
9.1	Selección del paciente	121
9.2	Aplicación del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	122
9.2.1	Dosis	122
9.2.2	Procedimiento	124
9.2.3	Resumen para experimentación	124
9.3	Seguimiento de aplicación	124
9.4	Protocolo de aplicación del FHMA - ¹⁶⁵ Dy para la terapia paliativa de artritis reumatoide	128
9.5.	Hoja técnica del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	130
X.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	131
XI.	CONCLUSIONES	138
XII.	RECOMENDACIONES	140
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

ÍNDICE DE TABLAS

Pág

TABLA Nº 1	Resultado de rayos X en las diferentes etapas del tratamiento	18
TABLA Nº 2	Flujos del reactor	27
TABLA Nº 3	Etiqueta de información para sustancias radioactivas a transportar	74
TABLA Nº 4	Propiedades atómicas	75
TABLA Nº 5	Isótopos estables del Disproso	76
TABLA Nº 6	Potencial de ionización	76
TABLA Nº 7	Propiedades físicas	76
TABLA Nº 8	Propiedades radiofísicas del Disproso 165	78
TABLA Nº 9	Cálculo experimental del tiempo de vida media del Disproso 165	79
TABLA Nº 10	Decaimiento del Disproso 165	80
TABLA Nº 11	Datos de actividad teórica y absoluta	90
TABLA Nº 12	Distribución porcentual del tamaño de partículas (micras)	98
TABLA Nº 13	Valores radioquímicos del Lote Nº 9	101
TABLA Nº 14	Características de la cámara de cintilación Camberra S100 para el control radionucleídico del Disproso 165	102
TABLA Nº 15	Espectro característico del control radionucleídico del Disproso 165	103
TABLA Nº 16	Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy Lote 1, Lote 2, Lote 3	110
TABLA Nº 17	Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy Lote 4, Lote 5, Lote 6	112
TABLA Nº 18	Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy Lote 7, Lote 8, Lote 9	114
TABLA Nº 19	Características finales del producto FHMA - ¹⁶⁵ Dy en los diferentes lotes de producción	116
TABLA Nº 20	Datos de pacientes seleccionados para terapia	124
TABLA Nº 21	Resumen del Tratamiento	124
TABLA Nº 22	Tabla de Eficiencias del Método	135
TABLA Nº 23	Tabla comparativa entre técnicas de referencia y la utilizada para la producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	137
TABLA Nº 24	Tabla comparativa en la escala del dolor al inicio y final del tratamiento de los pacientes en terapia	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Pág

FIGURA Nº 1	Reactor RP - 10 y edificio auxiliar	23
FIGURA Nº 2	Sala de control del Reactor RP - 10	24
FIGURA Nº 3	Bloque del Reactor RP - 10	25
FIGURA Nº 4	Vista de Planta del Reactor RP - 10	26
FIGURA Nº 5	Interior del tanque del reactor	28
FIGURA Nº 6	Fisión nuclear	38
FIGURA Nº 7	Telemanipuladores de la celda caliente	39

FIGURA Nº 8	Frente de las celdas calientes	40
FIGURA Nº 9	Interior de la celda de producción de radioisótopos	41
FIGURA Nº 10	Vista desde el edificio de seguridad radiológica	60
FIGURA Nº 11	Control de riesgo radiológico	62
FIGURA Nº 12	Monitor de manos y pies	69
FIGURA Nº 13	Monitor de manos	70
FIGURA Nº 14	Señalizaciones	75
FIGURA Nº 15	Reacciones y secciones transversales para la irradiación neutrónica del Disproseo 164	82
FIGURA Nº 16	Microscopio electrónico utilizado para determinar el tamaño de partícula	87
FIGURA Nº 17	Centrífuga clínica	88
FIGURA Nº 18	Equipo de bidestilación de agua	88
FIGURA Nº 19	Máquina selladora de cartuchos de aluminio	89
FIGURA Nº 20	Prueba para la hermeticidad del sellado	89
FIGURA Nº 21	Formación del tricloruro de disproseo ($DyCl_3$)	92
FIGURA Nº 22	Celda de marcación del FHMA - ^{165}Dy	96
FIGURA Nº 23	Vista interior de la celda de marcación del FHMA - ^{165}Dy	97
FIGURA Nº 24	Proceso de marcación del macroagregado de hidróxido de fierro con Dy 165	99
FIGURA Nº 25	Contenedores de plomo con viales de FHMA - ^{165}Dy	100
FIGURA Nº 26	Operario en la rutina de producción	100
FIGURA Nº 27	Autoclave utilizada para las pruebas de esterilización	104
FIGURA Nº 28	Interior del bioterio localizada dentro del área de la planta de producción de radioisótopos	105
FIGURA Nº 29	Lotes de ratones utilizados para las pruebas de toxicidad en la producción de una gran diversidad de radiofármacos	106
FIGURA Nº 30	Clasificación de los lotes de ratones por parentesco, sexo, edad y peso	107
FIGURA Nº 31	Cámara de ionización Capintec, donde se hicieron las lecturas de actividad	109
FIGURA Nº 32	Momentos antes de la extracción del líquido sinovial, el can es previamente sedado en el laboratorio de ensayos biológicos	117
FIGURA Nº 33	Momentos en el que se procede a la extracción del líquido sinovial de la pata trasera de un canino	118
FIGURA Nº 34	Momento en el que el can es colocado bajo una cámara gammagráfica a fin de evaluar la localización del radiofármaco	119
FIGURA Nº 35	El can es barrido en la cámara gammagráfica a todo lo largo y a ambos lados del cuerpo	119
FIGURA Nº 36	Rodilla derecha del can, imagen 15 min post inyección, observar la buena localización del radiofármaco	120
FIGURA Nº 37	Momentos en que se mide la actividad (mCi) del producto final en las cámaras de ionización, aquí es etiquetado y embalado para ser enviado hacia su destino	122
FIGURA Nº 38	Etiquetado y embalado del radiofármaco para ser enviado a su destino	123
FIGURA Nº 39	Momento de evaluación por computadora la imagen de la localización del FHMA - ^{165}Dy en una rodilla humana	125
FIGURA Nº 40	Evaluación de imágenes en otro paciente	125
FIGURA Nº 41	Placa gammagráfica en el que se puede notar claramente	

	la localización del FHMA - ¹⁶⁵ Dy en la rodilla de un paciente	126
FIGURA Nº 42	Imagen de rodilla derecha de paciente: 15 min post inyección	127
FIGURA Nº 43	Hoja protocolar para administrar el FHMA - ¹⁶⁵ Dy que debe firmar el paciente para someterse al tratamiento experimental	129
FIGURA Nº 44	Hoja técnica del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	130

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		Pág
GRÁFICO Nº 1	Cálculo experimental de la vida media del Disproso 165	81
GRÁFICO Nº 2	Línea de decaimiento del Disproso 165	83
GRÁFICO Nº 3	Actividad absoluta (mCi) vs tiempo de irradiación del ¹⁶⁵ Dy (min)	91
GRÁFICO Nº 4	Flujo neutrónico (n/cm ² .s) vs actividad absoluta (mCi)	91
GRÁFICO Nº 5	Distribución porcentual del tamaño de partículas (micras)	98
GRÁFICO Nº 6	Lote 1, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	110
GRÁFICO Nº 7	Lote 2, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	111
GRÁFICO Nº 8	Lote 3, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	111
GRÁFICO Nº 9	Lote 4, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	112
GRÁFICO Nº 10	Lote 5, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	113
GRÁFICO Nº 11	Lote 6, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	113
GRÁFICO Nº 12	Lote 7, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	114
GRÁFICO Nº 13	Lote 8, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	115
GRÁFICO Nº 14	Lote 9, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA - ¹⁶⁵ Dy	115
GRÁFICO Nº 15	Eficiencia del método vs lotes de producción	135

RESUMEN

Como interés en desarrollar nuevos proyectos dentro del área de investigación nuclear, se desarrolló en la Planta de Producción Radioisótopos del Centro Nuclear Racso (Huarangal) el estudio de un nuevo radiofármaco con base a un macroagregado de fierro marcado con el radioisótopo 165 del Disproso para uso clínico como agente terapéutico en el tratamiento de Artritis Reumatoide.

Para tal efecto se hizo acopio de información preliminar existente sea en la propia planta como en otros centros nucleares (Argentina, Finlandia) donde el producto fue desarrollado extendiéndose el protocolo médico, y cuya información permitiera proveernos del equipo y material necesario para iniciar el proyecto.

Para ello se empezó la construcción de la celda, provisión de equipos de laboratorio, reactivos y del propio Disproso.

Se empezaron las primeras pruebas en frío (macroagregado sin marcar) con consiguiente desarrollo del tamaño de partícula como primer objetivo, en la que se ensayaron con parámetros tales como tiempo de centrifugado, velocidad de centrifugado, cantidad de reactivos, etc.

Habiendo desarrollado un bagaje de datos próximos al rango adecuado, se hicieron los cálculos para la irradiación del Disproso en el reactor y obtener dosis de actividad suficiente para la marcación (prueba en caliente), evaluar resultados y someterlos a los requisitos de controles necesarios.

Desarrollado el radiofármaco se hicieron las primeras pruebas clínicas en

animales mayores (caninos) con el objetivo de examinar la fijación del radiofármaco en la cavidad articular mediante placas gammagráficas.

Con un resultado positivo se hicieron consultas con los departamentos de Reumatología y Medicina Nuclear de una clínica y hospitales locales, en los que se dió partida para las primeras pruebas en humanos en las que definitivamente se comprobó los efectos terapéuticos del producto.

I. INTRODUCCIÓN

La inyección de isótopos radioactivos dentro de la cavidad articular fue provista como una rápida, cómoda y efectiva alternativa médica para el tratamiento de reumatismo y de otras dolencias articulares.

Sin embargo la significativa fuga de alguno de éstos primeros isótopos desarrollados, desde la coyuntura hacia el resto del cuerpo, restringieron su uso.

Posteriormente otra alternativa química utilizaba ácido de Osmio dentro de la cavidad articular, sin embargo la recuperación fue muy corta y además se produjeron erosiones de cartílago.

Consecuentemente la sinovectomía de radiación tuvo que ser perfeccionada utilizando diferentes isótopos como el Oro 198 y el Litio 90, más raramente usados fueron el Erblio 169, Renio 186 y el P 32 coloide dando algunos buenos resultados acompañados de cirugía.

Tratamientos primarios constituídos a base de agentes antiinflamatorios como aspirinas, esteroides, preparaciones de oro, etc., son empleados en adición al tratamiento local incluyendo la remoción del fluido sinovial y la inyección de corticosteroides dentro de la cavidad articular, y en aquellos tratamientos médicos donde parece inútil éste tipo de tratamiento se realiza la sinovectomía quirúrgica en razón de detener el progreso de la enfermedad. Sin embargo, una completa escisión por cirugía es imposible, desde que la anatomía de articulación de rodilla es complicada.

En el año de 1977 en Boston se introdujo un nuevo radiofármaco; el macroagregado de hidróxido férrico marcado con Disprosio 165 (FHMA-¹⁶⁵Dy) el cual fue retenido distinguiblemente mejor en la cápsula articular (Sledge y colaboradores 1977 - 1984)¹

Experimentos animales y mediciones realizadas en los pacientes, indicaron que las fugas en la sangre venosa y el corazón, son extremadamente débiles en comparación a los farmacéuticos formalmente usados.

Estadísticas bibliográficas refieren que aproximadamente 50 000 finlandeses sufren artritis reumatoide y de otras inflamaciones de coyuntura² en los que el mal ha sido lentamente detenido y los síntomas han decrecido por éste tipo de tratamiento médico, acompañado de alternativas químicas como la sinovectomía de radiación.

¹ Commentations Physico-Matematicae Disertacion 16 Marti Hannelin

² Commentations Physico-Matematicae Disertacion 16 Marti Hannelin (Patialá. Isomáki, 1975)

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente el reporte de casos de pacientes que sufren de artritis reumatoide y de otras indeseables inflamaciones en las articulaciones va en considerable aumento; siendo innumerables las causas de éstas dolencias.

Existiendo la atracción de reemplazar técnicas terapéuticas por la utilización de agentes químicos que aplicados al paciente se dirijan específicamente a los sitios del dolor para su paliación y gracias a los avances de la química radiofarmacéutica y a un mejor entendimiento de la interacción de las radiaciones con la materia a nivel celular y molecular con características físicas y químicas apropiadas, se emplean una gran variedad de compuestos portadores de radionucleídos.

2.1 La alternativa nuclear

En el tratamiento de la artritis reumática, no sólo existe la posibilidad de la medicina clásica. En los últimos años se han producido denodados esfuerzos por combatirla utilizando radioisótopos terapéuticos emisores Beta, habiéndose obtenido una terapia no invasiva y simple, aplicada en forma intrarticular en la articulación enferma.

Muchos radionucleídos, tales como el Au 198, Y 90, Re 186, P 32, Dy 165 y Ho 166, han sido ensayados con diversos agentes terapéuticos.

De todos ellos los coloides ligados al Au 198 e Y 90, dieron buenos resultados, sin embargo, la no captación entre un 25% - 60% de la dosis inyectada, con la consiguiente irradiación del área no comprometida por el

dolor, hace a éstos radionucleídos, no ideales para su aplicación.

Para resolver éste problema se estudió el comportamiento de diversos macroagregados de partículas insolubles marcados con Dy 165, obteniéndose los mejores resultados cuando se utilizaron macroagregados de hidróxido férrico (FHMA)

El presente estudio pretende dar más detalles acerca de la producción y uso del macroagregado de hidróxido férrico (FHMA -¹⁶⁵ Dy) en el tratamiento terapéutico de artritis, específicamente de rodilla, desarrollado en otros países como una confortable alternativa en el tratamiento de artritis de pacientes adultos y aún de pacientes jóvenes.

III ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

3.1. Suspensión para inyección del FHMA -¹⁶⁵ Dy (Clinical reference). Profesor Clement Sledge, Brigham and Womens, Hospital Boston Massachusetts USA. In Finland MD Ahti Ruotsi, MD Kirti Ilva et. al)

a) **Selección de pacientes.**- De trescientos a cuatrocientos pacientes, con no muy mala destrucción de articulación tratados en diez hospitales de Finlandia

b) **Criterio de selección.**- Con sinovitis persistente en la articulación de rodilla y resistencia al tratamiento intrarticular por inyección de corticosteroides.

- | | |
|--|---|
| 1) Material | : 84 pacientes: 28hombres y 56 mujeres |
| 2) Edades promedio | : 58 años (27 - 83) |
| 3) Duración de la artritis | : 14,4 años (2 - 31) |
| 4) Tratados por articulación de rodilla | : 104 (68 pacientes con artritis reumatoide, 10 con Espondilitis Ancylosa; 6 otros) |

c) **Conclusiones :**

- 1) La mayor mejoría se observó en la articulación de rodilla
- 2) El tratamiento es favorecido por los mismos pacientes porque virtualmente los libera del dolor, dando un rápido alivio y sin efectos colaterales
- 3) Los mejores resultados se observan en la etapa I y II del

tratamiento, porque es bien tolerado, fácil para el paciente y casi siempre de alivio inmediato (**Ver Tabla N° 1**)

Tabla N° 1 – Resultados de rayos X en las diferentes etapas del tratamiento

Rayos X – Primera etapa	Bueno %	Regular %	Mal %
1 mes	83	7	1
3 meses	74	8	18
6 meses	63	11	26
9 meses	63	15	22
12 meses	56	12	32
Rayos X – Segunda etapa	Bueno %	Regular %	Mal %
1 mes	74	13	13
3 meses	61	18	22
6 meses	45	22	33
9 meses	57	19	23
12 meses	53	22	25
Rayos X – Tercera etapa	Bueno %	Regular %	Mal %
1 mes	78	11	11
3 meses	56	22	22
6 meses	44	22	33
9 meses	29	43	29
12 meses	20	40	40

- 4) Las molestias se detienen pocos meses o años después, dependiendo del periodo y agresividad de la enfermedad.
- 5) Pacientes de todas las edades pueden ser incluidos desde que no se detectan fugas desde la coyuntura a la sangre de otros órganos
- 6) El FHMA - ^{165}Dy es activamente tomada por el área de inflamación, incrementado así su eficacia
- 7) Las Precauciones de radiación, es usar guantes desechables. Mucho de la radioactividad es absorbida por las paredes de la jeringa

3.1.1 Comentarios Físico – matemáticos 88/1988.

Disertación Nº 16 Marti Hannelin. Estudio de la dosimetría del ¹⁶⁵Disproso – Macroagregados usado en el tratamiento de artritis reumatoide

- a) **Escape de los agentes usados en la sinovectomía de radiación.**- El uso de algunos radioisótopos ha sido restringida por la gran carga de radiación inducida a otros órganos del cuerpo. Ejemplo el ¹⁹⁸Au coloidal ha manifestado fugas sobre el 10% hacia las regiones de los nodos linfáticos cuando la dosis de radiación asciende a un máximo de 150 Gy (Virkkunen et al 1967), siendo restringida pero sin embargo, empleada en pacientes de más de 15 años de enfermedad, en las que las fugas decrecían con la inmovilidad.
- b) El Disproso fue preparado en el Triga Mark II del centro de Reserva Técnica de Finlandia por irradiación de disproso natural contenido 28,1% del Dy 164. La dosis para un paciente contiene 6 mg de disproso como Dy₂O₃ en 3% de HNO₃. Se obtiene el macroagregado con 4 mg/ml de FeSO₄ en 0,1N de HCl es añadido al fluído blanco de adición de 0,3N de NaOH y 16 mg/ml de PVP (Polivinilpirrolidona), siendo unavez más tratada con PVP en un baño ultrasónico. Después de esto el producto es lavado con 9 mg/ml de NaCl para bajar el valor de pH. El tiempo de preparación es aproximado de 25 minutos y las partículas obtenidas de tamaño entre 4 – 90 µm.

3.1.2 Experiencia Australiana en la producción de ^{166}Ho y ^{165}Dy para uso en medicina nuclear. Elr Hetherington. Desarrollo y producción de ^{165}Dy Disprosio – macroagregados de hidróxido

El desarrollo del agente ^{165}Dy por Ansto difiere del ^{165}Dy – FHMA descrito por Sledge y sus colaboradores. El producto está basado en macroagregados de hidróxido de disprosio (HMA- ^{165}Dy) suspendida en solución salina, relativamente una gran masa de eliminación de disprosio necesita un arrastrador químico, y la eliminación del hidróxido de fierro simplifica el proceso de producción y la ventaja médica es que no existe fierro en el producto de inyección.

El tamaño de partícula está entre 3 - 5 micrómetros minimizando las posibilidades de escape desde la coyuntura de rodilla.

Antes de la introducción médica el producto fue observado en apropiados estudios y exámenes de biodistribución y toxicidad animal. Se adicionaron estimados de dosis de radiación en la rodilla, la posible dosis de escape a otros órganos desde la rodilla y las inevitables impurezas del ^{165}Dy y ^{166}Ho (Mc Laren et al 1988 and 1990)

La corrida típica de producción es a tempranas horas de la mañana habilitando el producto para ser desarrollado antes del mediodía, con dos horas de irradiación del blanco.

a) Ventajas del HMA - ^{165}Dy .- Aunque se demuestran no muy marcadas diferencias entre los dos agentes del HMA- ^{165}Dy se ofrecen un número

de ventajas prácticas a parte de la reducción de escape.

La mayor ventaja es que los 140 minutos de vida media permite el tratamiento de pacientes ambulatorios con tan sólo unas pocas horas de descenso en hospital, porque por ejemplo el ^{90}Y – silicato requiere para el tratamiento de articulación de rodilla ser inmovilizado por cerca de tres días. La actividad requerida para el uso terapéutico es producida con una corta irradiación y un bajo flujo de neutrones y preparación final del producto es bastante simple.

3.1.3 Optimización de producción y control de calidad de radionúclidos radioterapéuticos – ensayo clínico comparando ^{90}Y – silicato y ^{165}Dy – macroagregado de hidróxido para la sinovectomía de radiación en el tratamiento de artritis

El Multicentro de Ensayos Clínicos de HMA- ^{165}Dy ha completado y publicado los resultados en el Jornal Británico de Reumatología. Estas pruebas fueron usadas como soporte para la aplicación general de marketing y considerada por la TGA.

Los estudios preclínicos en animales en las que la corta vida media provee de muchas ventajas sobre los coloides de ^{90}Y hace que sea un agente preferido para la sinovectomía de rodilla. La formulación química del HMA- ^{165}Dy con tamaño de partícula de 3 – 5 μm en solución salina minimiza la fuga de actividad desde la rodilla hacia los nodos linfáticos.

IV OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Producir macroagregados de hidróxido de fierro marcados con Disproso 165 para la terapia de artritis reumatoide.

7.2 Objetivos específicos

- 1) Seleccionado el núclido apropiado, desarrollar un método para su producción.
- 2) Desarrollar procedimientos para la rutina de producción y control de calidad del radiofármaco.
- 3) Determinar cuál es la dosis de radiación local en el tejido de la coyuntura sinovial.

V ASPECTOS TEÓRICOS

5.1 El reactor RP - 10

El reactor RP - 10, es un reactor nuclear de investigaciones; constituye una fuente de neutrones que se liberan en la fusión de los núcleos del combustible nuclear **(Ver Figura N° 1)**

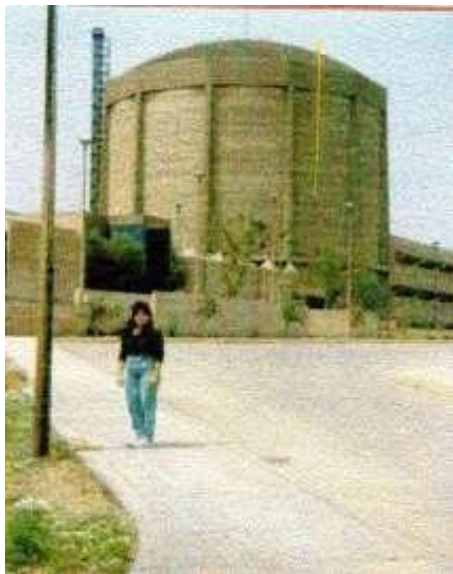


Figura N° 1 – Reactor RP – 10 y edificio auxiliar

Los usos de un reactor están relacionados entonces con las aplicaciones de los neutrones en los diversos campos de la ciencia y la ingeniería **(Ver Figura N° 2, pág. N° 24)**

En el Perú se cuenta con el reactor RP - 10 siendo el elemento principal alrededor del cual se ha diseñado el conjunto de instalaciones y laboratorios que componen el centro.

En el proyecto se considera muy especialmente su finalidad como reactor para la producción de radioisótopos y el análisis químico, así como

para la experimentación en distintos campos de las ciencias nucleares como la neutrografía (radiografía con rayos neutrónicos), espectrometría, la difracción de neutrones y experimentos de fisión.



Figura N° 2 – Sala de control del Reactor RP – 10

En consecuencia, su versatilidad y seguridad han sido los principales objetivos perseguidos durante su construcción.

El RP - 10 es un reactor tipo MTR (Material Testing Reactor) piscina de potencia térmica de 10 MW generados en un núcleo compuesto por 30 a 36 elementos combustibles empleando U - 235, enriquecido al 20% avanzado de aluminio y agua liviana como moderador. **(Ver Figura N° 3, pág. N° 25)**

Cuatro de tales elementos combustibles contienen barras de control de cadmio envainados en acero inoxidable y una barra de control fino del mismo material.



Figura N° 3 – Bloque del Reactor RP – 10

El núcleo se completa con 28 elementos reflectores de grafito y todos los elementos mencionados terminan en la parte inferior en una boquilla cilíndrica que se inserta en la boquilla de la grilla de forma tal que cada uno de ellos quede fijado en su correspondiente posición.

El refrigerante circula sólo por las cajas con elementos combustibles estando tapadas con tapones especiales todas las posiciones de la grilla no utilizadas por cajas auxiliares.

El núcleo está contenido en el tanque principal, contiguo al cual se halla una pileta auxiliar que actúa como depósito de transferencia para elementos combustibles, así como para todas las tareas en que es blindaje de agua y que por razones de seguridad no deben ser hechas en el mismo tanque que contiene el núcleo, contando con sistemas auxiliares para el tratamiento térmico y químico del refrigerante. **(Ver Fig. N° 4, pág. N° 26)**



Figura N° 4 –Vista de Planta del Reactor RP-10

Cada elemento combustible está formado por una caja de 19 placas de 1,45 mm de espesor. Distancia entre centro y centro de las placas 4,5 mm. Cada placa contiene una lámina de 0,65 mm de espesor de uranio enriquecido al 20% y aluminio.

El flujo de 10 MW calculado sobre la base de 32 cajas combustibles con 180 g de Uranio 235 cada una. **(Ver Tabla N° 2, pág. N° 27)**

Tabla N° 2 – Flujos del reactor

En zona fisil (cajas combustibles)	
Φ núcleo	= $2,0 \times 10^{14}$ n /cm ² seg
Φ núcleo rápido	= $1,5 \times 10^{14}$ n /cm ² seg
Φ núcleo térmico	= $0,5 \times 10^{14}$ n /cm ² seg
Máximos en el reactor	
Φ máximo	= $2,0 \times 10^{14}$ n /cm ² seg
Φ rápido máximo	= $2,0 \times 10^{14}$ n /cm ² seg
Φ térmico máximo	= $2,0 \times 10^{14}$ n /cm ² seg

5.1.1 El blindaje

Asegura que la exposición máxima en los lugares de trabajo continuado sea inferior a 2,5 mRem/hr

La exposición en boca de tanque y pileta está limitada por el blindaje que efectúa la columna de agua :

a) En el block del reactor a la altura del núcleo :

- 1) 30 cm de hormigón de estructura
- 2) 1,5 m de hormigón pesado (3,5 g/cm³)
- 3) 30 cm de estructura externa

b) En los conductos de irradiación :

- 1) Montajes internos desmontables y portezuelas corredizas a la salida
En equipos y sistemas de purificación de agua, tuberías de transferencia y almacenamiento: paredes de hormigón con sector removible.

En todos los casos se ha previsto un espacio suficiente para aumentar los espesores mediante ladrillos de hormigón en el caso de verificarse su necesidad una vez que el reactor esté en operación.

5.1.2 Block del reactor

Contiene el núcleo y todos los elementos necesarios para control y aprovechamiento de la fisión nuclear. Compuesto por :

- a) **Tanque principal cilíndrico.**- Vertical con extremo superior abierto
- b) **Grilla.**- en ella se instalan los elementos combustibles, está sostenida por una mesa de cuatro patas atornilladas al fondo del tanque.
- c) **Cono de conexión y sistemas de refrigeración.**- El cono une la grilla con el conducto de succión del sistema primario, refrigerándose el sistema mediante el refrigerante que circula de arriba hacia abajo, al funcionar las bombas del circuito primario.
- d) **Circulación del refrigerante.**- Ingresa desde el fondo del tanque a través de un difusor (para eliminar turbulencias) y sale por un conducto ubicado a + 7m (Ver Figura N° 5)

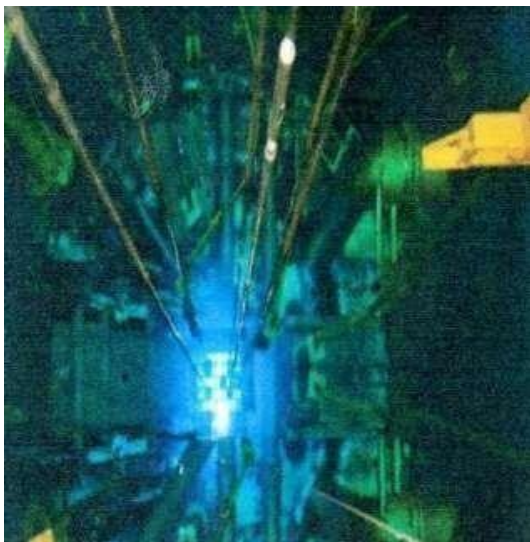


Figura N° 5 – interior del tanque del Reactor

5.2 Radioisótopos

Los radioisótopos son isótopos cuyos núcleos atómicos contienen neutrones en mayor o menor número que los isótopos estables de los elementos que existen en la naturaleza.

Tales núcleos son inestables y tienden a cambiar con el tiempo a configuraciones estables por diversos procesos conocidos colectivamente como “desintegración radiactiva”

El proceso primario de desintegración radiactiva es siempre la emisión de una partícula cargada sean α , β^+ , β^- o la captura por el núcleo de un electrón orbital, cambiando así la carga eléctrica del núcleo, dando un núcleo producto que es químicamente un elemento diferente.

El núcleo producto tiene también invariablemente un contenido energético que el núcleo radiactivo que lo originó, y la diferencia aparece como energía de las distintas clases de radiaciones que se emiten.

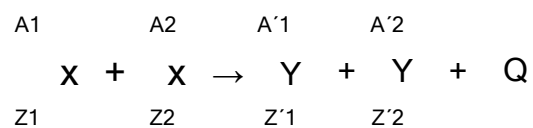
Las propiedades de las partículas cargadas y radiaciones electromagnéticas y el hecho que los radioisótopos son químicamente indiscernibles de los isótopos estables del mismo elemento, son la causa de las variadas aplicaciones de los radioisótopos; así todos los usos terapéuticos de éstos dependen de la capacidad de las radiaciones de ionizar los átomos de las sustancias que atraviesan, conduciendo a cambios químicos y biológicos en el material.

Los radioisótopos se obtienen bien por bombardeo de materiales apropiados de blanco con neutrones o partículas cargadas o por extracción

a partir de sustancias radiactivas naturales o basados en productos de fisión.

5.3 Desintegración radiactiva

Las desintegraciones radiactivas son un caso particular de las reacciones nucleares, las que se pueden representar en forma simbólica así :



Donde :

$A1$

X : Núcleo del isótopo x de masa $A1$ y número atómico $Z1$

$A2$

X : Núcleo o partícula que reacciona con el isótopo (en el caso de desintegraciones naturales, éste segundo término no existe, porque éstas se realizan espontáneamente, sin intervención de otra partícula o núcleo externo que la provoque, en cambio para las reacciones nucleares, si es necesario que otras partículas o núcleos intervengan)

$A'1$: Núcleo del isótopo resultante, con número de masa $A'1$ y número atómico $Z'1$

$Z'1$

$A'2$: Núcleo o partícula emitida

X

$Z'2$

$A'2$: Energía de los núcleos y/o partículas resultantes

X

$Z'2$

En toda reacción nuclear se cumplen los tres siguientes principios :

a) Conservación del número de nucleones :

$$A_1 + A_2 = A'_1 + A'_2$$

b) Conservación del número de cargas

$$Z_1 + Z_2 = Z'_1 + Z'_2$$

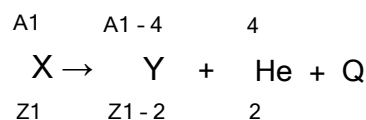
c) Conservación de la masa - energía

$$\text{Suma de masas y energías reaccionantes} = \text{Suma de masas y energías resultantes}$$

5.3.1 Tipos de radiactividad o desintegraciones naturales

Los tres de desintegración natural o radiactividad conocidos son la emisión de α , β y γ por intermedio de las cuales un núcleo activo busca su estabilidad, para lo cual puede cambiar de composición.

a) **Radiactividad α .**- En este tipo de radiactividad, el núcleo emite un núcleo de Helio, la representación simbólica es :



La emisión de partículas α o núcleos de Helio se produce para núcleos pesados con deficiencia de neutrones y núcleos intermedios con gran deficiencia de neutrones.

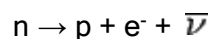
La radiación α emitida por un determinado radioisótopo varían en el siguiente rango de energías

$$1,83 \text{ Mev} \quad \begin{array}{c} 144 \\ \text{Nd} \\ 60 \end{array} < E < 11,7 \text{ Mev} \quad \begin{array}{c} 212 \text{ m} \\ \text{Po} \\ 84 \end{array}$$

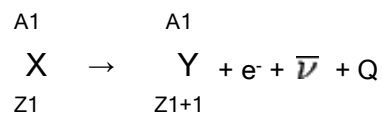
- 1) Para núcleos con Z par y $(A - Z)$ par decaen en un estado fundamental a otro estado fundamental.
- 2) Para núcleos con Z impar y $(A - Z)$ par decaen de un estado excitado con una subsecuente emisión gamma.
- 3) Cuando el número de protones es bajo ($Z \leq 100$) la desintegración α se produce a partir de un estado excitado

b) Radiactividad β .- La emisión de electrones e^- y positrones e^+ es llamada radiactividad β , los procesos involucrados son los siguientes :

1) Decaimiento $\beta^-(e^-)$:



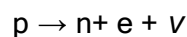
Son emisores de neutrones los núcleos con gran exceso de neutrones, simbólicamente :



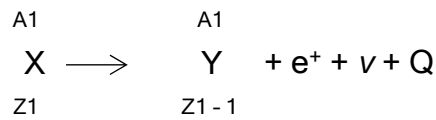
Donde : $\bar{\nu}$: antineutrino

El neutrino ν y el antineutrino $\bar{\nu}$ son dos antipartículas del mismo modo que son el electrón y positrón o e^+ , los neutrinos tienen masa muy pequeña.

2) Decaimiento $\beta^+(e^+)$



Son emisores de positrones los núcleos con exceso de protones, simbólicamente :

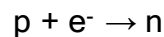


Donde :

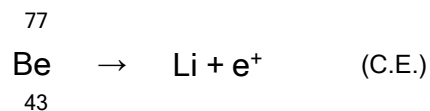
ν : neutrino

La emisión de positrones es posible si la energía de desintegración es mayor a 1,2 Mev, si es menor a 1,02 Mev, sólo es posible la captura electrónica.

3) Captura electrónica (ϵ) :



Se reconoce la captura electrónica porque ésta es seguida de la caída de un electrón externo que viene a ocupar el lugar dejado por el electrón e_x capturado por el núcleo, con emisión de un rayo X característico, ejemplo :



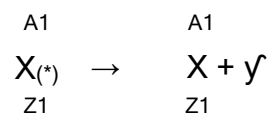
c) Radiactividad γ .- La energía de rayos γ es la diferencia entre la energía del estado inicial y del estado final del núcleo emisor. Este tipo de radiactividad se da en todos los núcleos que tienen un estado excitado y generalmente sigue a la emisión α y β .

Las transiciones que dan lugar a la emisión γ , son llamadas transiciones isoméricas y los estados excitados son llamados estados isoméricos o metaestables.

El rango en las vidas medias de los emisores gamma está

comprendido entre 10^{-8} seg y 293 días.

Si la energía de transición es menor a 10 Kev no hay emisión gamma sino de “electrones de conversión”, es decir la emisión de algunos electrones orbitales de los átomos. Para 1 Kev sólo los electrones externos de las capas M y N pueden ser expelidos, simbólicamente :



(*) Estado excitado hacia estado fundamental

5.4 Radiactividad

La radiactividad natural es un fenómeno en minerales de uranio y torio los que tienen una vida media del orden de la edad de la tierra.

La radiactividad natural fue descubierta por A.H. Becquerel en febrero de 1896 por experimentos con sales de uranio, las la cual emitía espontáneamente una radiación desconocida.

Posteriormente la radiactividad artificial fue provocada por primera vez en 1934 por Irene Curie y Frederich Joliot estudiando sustancias radiactivas que no fuera de uranio, descubriendo que la pechblenda presentaba una radiación muy superior a la que esperaban encontrar en función del uranio que contiene. Tratando toneladas de pechblenda lograron concentrar un nuevo elemento radioactivo, llamándolo Polonio y más tarde otro que llamaron Radio (1898), descubriéndose desde ahí mucho más sustancias que emiten radiación.

5.4.1 Actividad

En forma práctica, los materiales radioactivos casi siempre se especifican y venden según la última base, a de su “actividad”.

La unidad de actividad es el curio, que se define por la C.I.U.R (Comisión Internacional de Unidades Radiológicas y Medidas), como exactamente $3,7 \times 10^{10}$ transformaciones nucleares por segundo.

Por ello la actividad puede expresarse en curios o sub unidades (milicurios - 10^{-3} ; microcurios - 10^{-6} , nanocurios - 10^{-9} , picocurios - 10^{-12}) o también transformaciones por otra unidad de tiempo adecuada.

La actividad no es constante con el tiempo, sino que decae a una velocidad que depende de los radionucleídos presente. Por ello una expresión de actividad sólo es verdadera en un momento de referencia especificado.

La actividad en cualquier otro momento se puede calcular siempre que se conozcan las cantidades de cada radionucleído presente y las velocidades de decaimiento individuales.

5.4.2 Ley del decaimiento radioactivo

Si se tiene N núcleos radioactivos en el instante $t = 0$, la rapidez con la que se desintegran está dada por :

$$dN = -\lambda N_o dt$$

En forma general :

$$\frac{dN}{N} = -\lambda dt$$

Integrando :

$$\int_{N_0}^N \frac{dN}{N} = \int_0^t \lambda dt$$

N_0

Entonces :

$$\ln \frac{N}{N_0} = -\lambda t$$

o

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\lambda t}$$

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

Donde :

N_0 : Número de átomos radioactivos en el instante $t = 0$

N : Número de átomos radioactivos que aún no se han desintegrado después del tiempo t a partir de $t = 0$

λ : cte de desintegración o fracción desintegrada por unidad de tiempo

Esta ley puede ser expresada por :

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Donde :

A_0 y A : Actividades medidas en un contador al comienzo
($t = 0$) después de un intervalo de tiempo t_x

5.4.3 Vida media o periodo de semidesintegración

Es el intervalo de tiempo $t_{1/2}$ requerido para que N ó A a partir de un valor dado se reduzca a la mitad de aquel valor :

$$\frac{1}{2}A_0 = A_0 e^{-\lambda t}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-\lambda t}$$

Tomando logaritmos :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}$$

5.5 Fisión nuclear

La fisión nuclear es la ruptura de un núcleo pesado en otros dos; algunas veces cuatro o tres núcleos de menor número atómico que el inicial, con emisión de algunos neutrones y en ciertos casos de partículas alfa.

Es un fenómeno exoérgico y resulta de la competencia entre la fuerza de coulomb y la fuerza nuclear. **(Ver Figura N° 6, pág. N° 38)**

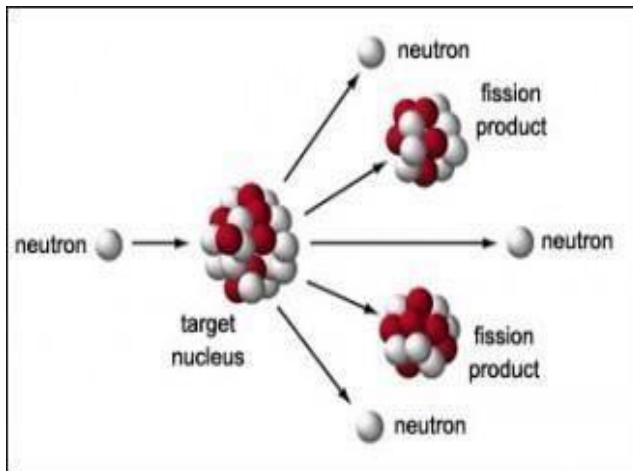


Figura N° 6 – Fisión nuclear

La fuerza nuclear crece aproximadamente en forma proporcional al número másico A , mientras que la fuerza coulombiana de repulsión entre los protones crece como Z^2

La fisión nuclear se puede producir entre los elementos naturales como el U - 235, U - 238, Th - 232, sometidos a flujos de n , p , H^2 , α , γ , moderados, siendo los de mayor importancia los isótopos U - 232, U - 233, U - 235, Pu - 233, Am - 241, Am - 242

Teóricamente la fisión nuclear puede ser explicada utilizando el modelo nuclear de Bohr, llamado de la “gota de agua”

- a) Se supone el núcleo en equilibrio con forma esférica
- b) Por efecto de la partícula incidente se deforma
- c) Si la energía cedida por la partícula incidente, es suficiente como para hacer que la deformación sea tal que salga de los límites en que actúan las fuerzas nucleares (10^{-13} cm) y que las fuerzas de coulomb, son casi las únicas que actúan, se produce la fisión; y lograr calcular

fácilmente la energía cinética de cada una de partículas, por efecto de la repulsión coulomb.

5.6 Planta de radioisótopos

La planta de producción de radioisótopos, es un edificio que por razones funcionales es adyacente y posee comunicación directa con el edificio del reactor.

Una calle perimetral provee accesos peatonales y de servicios. El edificio principal de la planta junto al del reactor y el de laboratorios auxiliares forman un conjunto lineal con sus edificios auxiliares anexados a ellos. Está formada principalmente por :

- a) **Corredor caliente.**- ocupa toda la parte central del edificio y fue diseñado de manera que en él se realice la mayor parte de movimiento del material radioactivo con la facilidad y seguridad requeridas.

Se comunica por un extremo con el edificio del RP-10 y por el otro con el exterior. Es de acceso controlado por el personal por un local de la planta **(Ver Fig. N° 7)**



Figura N° 7 – Telemanipuladores de la celda caliente

Las celdas blindadas separan físicamente el corredor de los laboratorios de producción. Está asistido en toda su superficie por un puente grúa de 5 Tn.

b) **Laboratorio de producción.-** Permiten instalar 18 celdas blindadas de producción que los separan del corredor.

c) **Recintos estancos de producción :**

1) **Recintos estancos blindados tipo Península.-** Ubicados en el corredor caliente y operados desde laboratorio periféricos, albergan equipos de producción y fraccionamiento de Y - 131 y uno para uso múltiple, los tres tienen blindaje de 100 mm de plomo; blindados con 50 mm de plomo el equipo para producción y fraccionamiento de Tc - 99 m por extracción, uno para producción de generadores de Tc - 99 m y un tercero para producción y fraccionamiento de Au - 198 coloidal. **(Ver Figura N° 8)**

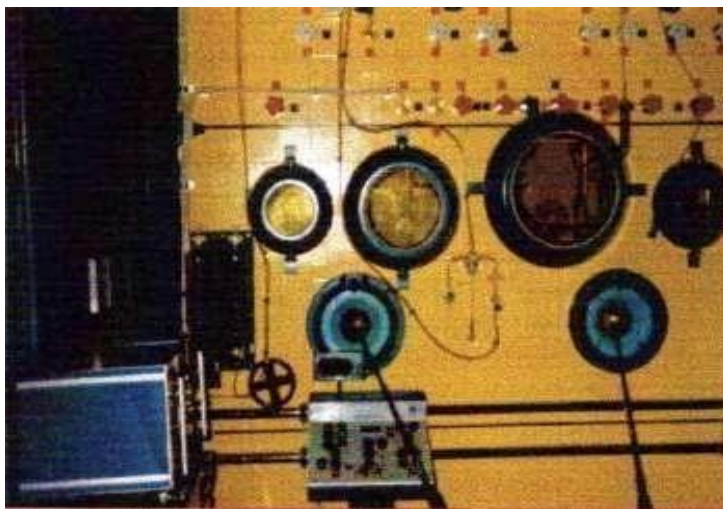


Figura N° 8 – Frente de las celdas calientes

- 2) **Recintos estancos blindados tipo Isla.**- También con acceso por los cuatro costados, pero sin blindaje de plomo, dos destinados a la producción de S - 35 y fraccionamiento de P - 32

La planta de producción de radioisótopos cumple las siguientes funciones :

- 1) Producción y fraccionamiento de radioisótopos primarios de período corto o intermedio.
- 2) Producción y fraccionamiento de radiofármacos y moléculas marcadas.
- 3) Control químico, nuclear y biológico de los productos en distintas fases de su procesamiento.
- 4) Despacho de la producción.
- 5) Desarrollo y puesta de a punto de nuevos métodos de obtención de radioisótopos. **(Ver Figura N° 9)**



Figura N° 9 – Interior de la celda de producción de radioisótopos

5.7 Radiofármaco

Se denomina radiofármaco a toda sustancia que por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera sea la vía de administración empleada.

En general los radiofármacos no tienen acción farmacológica, por ello algunos autores han propuesto denominación de “agentes de radiodiagnóstico”, admitiendo que se asemejan a los fármacos convencionales en los que a control de calidad respecta.

El radiofármaco contiene un radionúclido como parte integral de su composición, sea ésta orgánica o inorgánica; siendo éstos radionúclidos primarios obtenidos de un reactor o un ciclotrón y pudiendo utilizarse como tales en su forma de origen o bien transformándolos en radiofármacos más complejos, haciéndolos reaccionar con diferentes sustancias según la finalidad que se persigue.

5.8 Preparación de un radiofármaco

Preparar un radiofármaco para terapia no es otra cosa que seleccionar una gran variedad de agentes o compuestos portadores de radionucleídos, tales como coloides, partículas biodegradables, liposomas, anticuerpos monoclonales, etc. Estos portadores o radiofármacos para terapia (RPT) se diseñan con la estrategia de favorecer una biolocalización y cinética que permita la deposición de la mayor cantidad de dosis en los tejidos malignos al mismo tiempo minimizando la radiación de los tejidos

sanos.

Las propiedades químicas y biológicas de los radiofármacos para terapia y el tipo de radionucleído, determinará su aplicación final. Las propiedades químicas, por ejemplo, determinarán aspectos tales con la estabilidad tanto en vitro como en vivo, mientras que los factores bioquímicos y fisiológicos tendrán influencia en la cinética y biolocalización (captación, acumulación y eliminación) en el órgano o tejido de interés. La combinación de éstos factores, junto con el tipo y energía de la radiación ionizante, serán los factores que determinarán en gran medida la respuesta biológica de los tejidos malignos.

Para la obtención de éstos “compuestos marcados” se emplean diversos procesos :

- a) Intercambio isotópico.- En el cual un átomo estable de una molécula es reemplazado por un átomo radioactivo de la misma identidad. (Ejemplo, Ortoiodohipurato de sodio - Y 131)
- b) Por incorporación del radionúclido a una sustancia que lo capta sin alterar sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. (Ejemplo Microesferas de albúmina - Tc 99)
- c) Fijación o coprecipitación del radionúclido con el compuesto. (Ejemplo Azufre coloidal - Tc 99)
- d) Por incorporación del radionúclido a unas sustancias cuyas propiedades naturales resulten alteradas. (Ejemplo Ácido iminodiacético - Tc 99)

La incorporación de radiofármacos en cuanto a su aplicación en la investigación y diagnóstico comprende diferentes modalidades:

- a) La investigación de procesos metabólicos, comprendiendo la composición del cuerpo y su estado funcional como son: agua total, volumen de fluido extracelular, sodio y potasio intercambiables, etc.
- b) Técnicas centellográficas para visualizar órganos y sistemas en sus aspectos morfológicos, estructurales y funcionales, siendo éstos los radiofármacos productores de imágenes.
- c) Estudio dinámico de fluidos: sangre, orina, etc.
- d) Procedimientos que conjugan técnicas inmunológicas y bioquímicas con los radiofármacos; posibilitando la evaluación de hormonas, vitaminas, virus, drogas existentes en la sangre u otros fluidos en concentraciones infinitamente pequeñas (nanogramo, picogramo) constituyendo el radioinmunoensayo.

Los radiofármacos básicamente se clasifican en radiofármacos para diagnóstico y terapia.

Los de uso diagnóstico constituyen los verdaderos trazadores radioactivos y los terapéuticos se basan en el efecto de las radiaciones sobre el tejido en el cual se localiza y en la selectividad de esa localización.

Las formas físicas de administración de radiofármacos son variadas, siendo las más empleadas :

- a) Estado gaseoso (Xenón 133, Kriptón 127)
- b) Los mencionados anteriormente en solución

- c) Solución de radiofármacos (INa - 131)
- d) Suspensiones de partículas de tamaño entre 0,5 - 1 μ
(microagregados) Ejemplo: microagregados de Tc - 99
- e) Suspensiones de partículas de tamaño entre 30 - 60 μ
(macroagregados) Ejemplo: macroagregados de Tc - 99
- f) Microesferas suspendidos en solución salina: milimicroesferas de albúmina con Tc - 99 m y microesferas de albúmina con Tc 99 m

La administración de éstos radiofármacos puede hacerse por vía intravenosa (generalmente para diagnóstico), vía oral, intrarterial, intramuscular, intratecal, inhalatoria, intersticial (ganglios linfáticos), intrarticular, etc.

5.9 Controles físicos

- a) **Características organolépticas.**- La apariencia física de una de una preparación radiofarmacéutica es muy importante, porque su alteración puede reflejarse en cambios en su comportamiento biológico.

Todo inyectable, a excepción de sustancias coloidales, microagregados, macroagregados y microesferas, debe ser límpida y su coloración debe corresponder con las especificaciones del material.

La ausencia de partículas visibles a simple vista se determina mediante iluminación puntual de lámpara de tungsteno y sobre fondo blanco y negro.

Se recomienda la observación directamente interponiendo un vidrio plomado o indirectamente mediante un espejo; asimismo el control de

envases a fin de garantizar las condiciones de calidad.

b) Tamaño y número de partículas.- Se consideran dos grupos de dispersiones :

1) Dispersiones coloidales.- el tamaño de partículas muestra una gran variación entre diferentes radiofármacos (nm), efectuándose la medición de tamaño por métodos como: pasaje a través de membranas, microscopía electrónica y filtración en gel.

2) Macroagregados, microagregados y microesferas.- En general se que el tamaño aceptable para los macroagregados es de 20 a 80 μm con un máximo admitido de 100 μm

Los microagregados generalmente presentan tamaños menores de 5 μm con un rango aceptable de 0,5 μm y 1 μm

Las microesferas se presentan en tamaños similares a los macroagregados, pero la variabilidad dentro de un preparado es mucho menor. Se trata generalmente de partículas muy homogéneas y casi esféricas.

El control se efectúa mediante un microscopio de buena resolución con un ocular micrométrico y una cámara cuenta glóbulos para la determinación del número de partículas.

c) pH.- El pH es una forma de expresar la concentración hidrogeniónica de un medio y se define como el logaritmo del inverso de la concentración hidrogeniónica. Para la administración intravenosa de unradiofármaco, el pH 7,4 es ideal, sin embargo esto no es crítico y puede

variar entre 1,5 y 9 por el alto poder regulador de la sangre para pequeños volúmenes de radiofármaco que se administran.

Para determinar el pH se utilizan procedimientos tradicionales :

- 1) Medidor de pH
- 2) Papel indicador de pH

d) Medida de la actividad.- Consiste en la determinación de la actividad presente en una preparación con un equipo de medida apropiada para el tipo de energía de radiación emitida.

En un radiofármaco la actividad que se va administrar a un paciente representa la DOSIS, expresada en KBq (μ Ci) o MBq (mCi). La actividad de radiofármacos emisores gamma se mide generalmente en cámaras de ionización calibradas con estándares Cs-137, Ba-137, Co-60 o Co-57 de actividad conocida y características geométricas definidas.

e) Concentración de la actividad.- Es la actividad contenida en la unidad de volumen.

Se expresa como: por ml KBq/ml (μ Ci/ml) o MBq (mCi/ml) ,1 mCi = $3,7 \times 10^7$ desinteg/seg = 37 MBq (megabecquerelios)

f) Actividad específica.- Es la actividad por unidad de masa del elemento a la forma química presente, que se expresa como GBq/g (Ci/g).

5.10 Controles químicos

a) Pureza química.- La pureza química es la fracción de masa total presente en una forma química especificada prescindiendo de

cualquier sustitución isotópica, no teniendo en consideración la radioactividad

Para esto es necesario la determinación cualitativa y cuantitativa de todos los productos químicos (no radiactivos) presentes en la composición de los radionucleídos y radiofármacos, especialmente de posibles contaminantes tóxicos que puedan producir alteraciones físicas, químicas o biológicas en el desarrollo del producto.

Las impurezas químicas pueden deberse como consecuencia de :

- 1) Impurezas en reactivos usados durante la preparación, incluyendo descomposición de productos y coproductos no radiactivos de reacción.
- 2) Impurezas producidas por procedimientos de purificación por absorbentes cromatográficos.
- 3) Impurezas generadas por interacción del material del contenedor con el producto final.

La determinación de pureza química se efectúa por :

- 1) Métodos basados en la interacción de la sustancia con energía de radiación.
 - 2) Ensayos a la gota.
 - 3) Análisis por activación
- b) **Pureza radioquímica.**- La pureza radioquímica, es la fracción de la actividad total de un radionúclido en una forma química determinada.

Usualmente las técnicas para la determinación de la pureza

radionucleídica son :

- 1) Cromatografía
- 2) Electrofóresis

La cromatografía es una técnica para separar los componentes de una mezcla por sus diferentes velocidades de migración a través de un medio dado o una fase estacionaria.

La velocidad de migración depende entre otros factores de la estructura de la sustancia y de la naturaleza de la fase estacionaria y móvil.

Los mecanismos que intervienen son de adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño de partícula e intercambio iónico.

El parámetro característico de cada sistema es la relación de frentes (R_f) que se define como el ratio entre la distancia recorrida por la muestra y la distancia recorrida por el solvente.

La electrofóresis es un procedimiento de separación por el cual las moléculas o partículas cargadas recorren con diferentes velocidades los efectos de campo eléctrico de un determinado sistema.

Puede efectuarse en solución en ausencia de soporte o en presencia de un medio estabilizante como papel, agua, acetato de celulosa, almidón, gel de policrilamina entre otros.

La movilidad del ión depende :

- 1) Tamaño y carga neta de los iones
- 2) Concentración electrolítica, pH y viscosidad
- 3) Intensidad de corriente y voltaje

La electrofóresis de alto voltaje similar a la electroforesis convencional en lo que a preparación se refiere, permite realizar separaciones en menos tiempo aunque el problema de evolución de calor y evaporación de solvente puede ser crítico, siendo a veces necesario usar bajas temperaturas.

El electrofoco difiere de la electrofóresis en que los componentes de una muestra son separados por sus puntos isoeléctricos en una continua y lineal gradiente de pH generado por un campo eléctrico

La migración ocurre hasta cuando el pH alcanza el valor del punto isoeléctrico, siendo el valor de la carga neta en éste momento de cero y la migración cesa.

Esta técnica puede efectuarse en gel o capa delgada.

c) Pureza radionucleídica.- Se define como la proporción de la radiactividad total que está en forma de radionucleído indicado.

Convencionalmente no se tiene en cuenta la actividad debida a los nucleídos hija, la proporción de la actividad total que se debe a una hija, variará con los periodos relativos del padre y de la hija, pero aunque la actividad de ésta no se ha de considerar como impureza, muchas veces será necesario conocer el estado de crecimiento de la hija, antes de llevar a cabo una medida de la radiactividad.

Las impurezas radionucleídicas aparecen durante el proceso de producción, debido a las impurezas en el blanco, reacciones secundarias en el blanco; por reacciones secundarias en el blanco; por

productos formados por decaimiento radiactivo o por purificación ineficiente.

Esto se torna más relevante si la vida media de las impurezas son más largas que la del radionúclido específico; en primer lugar la pureza del radionúclido podría decrecer con el tiempo y en segundo lugar el radiofármaco podría no ser administrado a humanos por razones radiológicas y para asegurar el buen control de calidad del producto administrado.

El control de la pureza radionucleídica se determina usualmente sobre el radionúclido primario que va a ser unido a diferentes moléculas y especificar cuantitativamente todas las impurezas detectables.

El control para núclidos emisores gamma se lleva a cabo por un espectro de energía por un detector en estado sólido o cristal de cintilación asociado a un analizador de longitud de pulsos.

5.11 Controles biológicos

- a) **Esterilidad.**- Es la ausencia de microorganismos viables tales como bacteria, levaduras, hongos, etc., siendo una condición fundamental de todo material inyectable.

Para asegurar la esterilidad de un radiofármaco es necesario usar guías de buena manufactura, incluyendo técnicas asépticas para producción, fraccionamiento y empaque.

Existen diferentes métodos que pueden ser usados para la esterilización:

- 1) Calor húmedo
- 2) Calor seco
- 3) Filtración
- 4) Irradiación gamma

El control de la esterilidad se realiza siguiendo técnicas dadas en diferentes farmacopeas. Se recomienda el uso de dos medios decultivo:

- 1) Medio fluido de tioglicolato
- 2) Medio digerido de soya y caseína (TSB)

Porque el volumen de un radiofármaco es menor de 10 ml, se requiere como mínimo sembrar 1 ml de radiofármaco a controlar en 15 ml de cada medio de cultivo. La siembra se debe efectuar trabajando en área estéril y cuidando en todo momento de no producir contaminación. El medio fluido de tioglicolato se incuba a $37 (\pm 1^{\circ}\text{C})$ y el medio TSB a $25 (\pm 1^{\circ}\text{C})$ por 7 a 14 días.

Ausencia de crecimiento en éstas condiciones significa que cumple con el ensayo de esterilidad exigido por la USP (United States Pharmacopeia)

En el caso de radiofármacos marcados con núclidos de corto periodo de vida, la USP prevee la distribución y uso de los mismos previo al resultado del ensayo de esterilidad.

Con respecto a lotes a controlar, la USP establece que para partidas de 20 unidades o menores, un número no menor de dos muestras deben ser previamente ensayadas.

b) Atoxicidad.- La atoxicidad es la ausencia de sustancias que por su acción directa o indirecta sobre un órgano o sistema o sobre un tejido pueden producir alteraciones que resulten nocivas para el paciente.

Por ejemplo cuando se administra un radiofármaco se pueden producir efectos tóxicos en el paciente como consecuencia de variaciones en la cantidad de las drogas utilizadas en la preparación del mismo o por la introducción accidental de sustancias ajenas a su composición.

El control de toxicidad se realiza en las etapas de investigación previa a la liberación del radiofármaco y se determina generalmente sólo la dosis letal (DL - 50)

Esta se define como la dosis expresada en masa, que inyectada a un lote de ratones, mata el 50% de los animales. Se expresa en mg/Kg de peso.

Una vez conocida, se determinará un factor de seguridad que será tenido en cuenta cuando se determina la formulación del nuevo radiofarmacéutico.

Esta prueba es llevada a cabo en lotes a cabo en lotes de 5 ratones de 25 a 30 g, administrándoles de 0,1 a 0,15 ml de solución sin diluir, dentro de la vena junta a la cola en no más de 5 minutos.

Esperar unas 6 horas y examinar a los animales, el lote entero de los animales debe estar vivo. Si uno más de un ratón muere, repetir la prueba con un lote similar que permanezca en observación por 24

horas.

c) Pirógenos.- Los pirógenos son compuesto tóxicos, en general sustancias hipertermizantes, en su mayoría endotoxinas, solubles y termoestables producidas por muchos microorganismos, es por ello que la esterilidad no garantiza la apirogenicidad. Conducen a reacciones febriles cuando se inyecta el producto, siendo a veces las reacciones de gravedad. El método oficial de control de pirógenos detallados en la farmacopeas, se basa en la medida de la respuesta febril (temperatura rectal) obtenida en conejos por la administración intravenosa, en la vena marginal de la oreja de las sustancias a testar.

Precauciones razonables durante la preparación pueden mantener los productos libres de pirógenos. La prueba formal de pirógenos de los radiofármacos ofrece dificultades debido al tiempo necesario para la prueba, en circunstancias prácticas de preparación, ésta podría necesitar hasta un día; el coste de ella en relación con el valor de un lote del producto y el posible efecto de la radioactividad sobre la prueba. Para radiofármacos diagnósticos, es improbable que la cantidad de radiactividad implicada sea insignificativa, mientras que puede muy bien serlo en el caso de radiofármacos terapéuticos. La práctica actual entre los fabricantes de radiofármacos es aplicar pruebas de pirógenos al agua para inyección y las reservas de ciertos reactivos que se saben son propensos a la contaminación con pirógenos.

1) Endotoxinas bacterianas.- La prueba de Lymulus Amebocyte

(LAL) fue usada de acuerdo a las normas de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para la prueba de control final como prueba indispensable de todo fármaco inyectable para humanos (incluyendo los productos biológicos, productos farmacéuticos animales y experimentos médicos)

Esta prueba se recomienda para cuantificar las endotoxinas presentes en todos los materiales de producción, incluyendo el agua y también en procesos donde es necesario monitorear los niveles de endotoxinas.

El LAL es un extracto acuoso de células de sangre extraídas del cangrejo en forma de herradura, el *Lymulus polyphemus*. Esta prueba se realiza por la adición de 0,2 ml de muestra a un vial de prueba "pyrotell", después que el pyrotell se disuelve en aproximadamente un minuto, se agita vigorosamente y luego es colocada en una incubadora de aire durante una hora a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Luego de la incubación el nivel es invertido y se coloca en reposo.

Si el gel formado y remanentes permanecen intactos en el fondo del tubo después de la inversión de 180° , el test es positivo, es decir la concentración de endotoxinas es mayor o igual a la sensibilidad del pyrotell. Otro estado en la constitución de la mezcla de un test negativo indicando que la concentración de endotoxinas es menor que la sensibilidad del pyrotell. Si el gel se rompe o colapsa en la inversión, el test es negativo.

El LAL es una prueba rápida, sencilla fácil de realizar y de gran sensibilidad. El pyrotell puede detectar pequeñísimas cantidades de Unidades de Endotoxinas 0,03 (EU/ml), usando ésta técnica de gel granulada.

- d) Distribución biológica.-** La distribución biológica se estima con el comportamiento “In vitro” del desarrollo de un radiofarmacéutico antes de ser administrado a un paciente.

Se encuentra en relación estrecha con la pureza radioquímica porque las alteraciones de los parámetros de biodistribución usualmente son el resultado de indeseables impurezas radioquímicas que siguen rutas diferentes de distribución.

Para la evaluación de los parámetros de biodistribución se usan animales de comportamiento fisiológico conocido como ratas, ratones y conejos.

El modelo biológico cambia de acuerdo al producto que es ensayado y los animales son usados para casi todos los radiofármacos utilizados en el presente.

Las técnicas de distribución pueden ser invasivas o no invasivas.

Para técnicas no invasivas el animal es previamente sedado (conejo o perro) y colocado bajo una cámara gamma y el estudio llevado a cabo de una forma similar como en un humano.

Para técnicas invasivas el animal (ratas o ratones) es sacrificado por la radioactividad y ésta es medida en la piel y los diferentes órganos,

pudiéndose realizar una autoradiografía de cuerpo entero.

Los diferentes modos de expresar resultados son :

- 1) Porcentaje de dosis en tejidos
- 2) Porcentaje de dosis/gramos de tejido
- 3) Porcentaje de dosis/porcentaje de peso corporal
- 4) Órgano marcado/Órgano no marcado, definido como

$$\frac{\% \text{ de dosis/g en \u00f3rgano espec\u00edfico}}{\% \text{ de dosis/g en \u00f3rgano no espec\u00edfico}}$$

o

$$\frac{\text{cpm/mg en \u00f3rgano espec\u00edfico}}{\text{cpm/mg en \u00f3rgano no espec\u00edfico}}$$

5.12 Estabilidad de radiof\u00e1rmacos

Debido a la gran variedad estructural de los compuestos usados como radiof\u00e1rmacos, se pueden esperar diferentes tipos de descomposici\u00f3n, siendo los principales :

- a) **La hidr\u00f3lisis.**- Los procesos hidrol\u00edticos se ven afectados principalmente por la temperatura y el pH.
- b) **La \u00f3xido - reducci\u00f3n.**- La descomposici\u00f3n por oxidaci\u00f3n se ve afectada b\u00e1sicamente por ox\u00edgeno, agentes oxidantes, iones met\u00e1licos y factores ambientales como la luz.

Los procesos de oxidaci\u00f3n tienen lugar en soluciones acuosas como no acuosas, as\u00ed como tambi\u00e9n en cierta medida en estado s\u00f3lido. Para atenuar la descomposici\u00f3n por oxidaci\u00f3n se recomienda purgar los

envases y soluciones con hidrógeno para eliminar el oxígeno y almacenar los productos en frascos al abrigo de la luz.

Por otra parte los precursores activos empleados en el proceso de marcación, sea un eluido de generador o una solución trazadora dada, puede afectar la calidad del radiofármaco así como su estabilidad por la presencia de contaminación química o un pH inadecuado.

- c) **La autoradiólisis.**- La descomposición por autoradiólisis comprende la disminución de la estabilidad de los radiofármacos debido a la acción de las radiaciones emitidas por los radionucleídos incorporados en ellos.

Esta descomposición es producida por :

- 1) **Efectos primarios internos.**- Si una molécula contiene 2 o más átomos radioactivos al desintegrarse uno de ellos los efectos de retroceso hacen que la molécula original se fragmente, dando lugar a nuevos compuestos radioactivos.

Este efecto interno es la descomposición o transformación de la molécula activa (radiactiva) por desintegración del núcleo inestable de uno más de sus átomos radioactivos.

- 2) **Efecto primario externo.**- Un mecanismo importante especialmente en los preparados de muy alta actividad específica, es la radiólisis debida a la acción directa de la radiación emitida por uno de los componentes radioactivos sobre otras moléculas marcadas, produciendo la descomposición o transformación por

interacción de las partículas emitidas con las moléculas del medio.

3) Efectos secundarios.- Es la acción sobre las moléculas del medio, formando especies altamente activas.

Por ejemplo soluciones acuosas producen radicales libres como H^+ y OH^- , éstos al reaccionar con las moléculas marcadas producirán una alteración de la misma.

Se produce descomposición o transformación por interacción con especies activas, como radicales libres o peróxidos, como consecuencia de los efectos primarios.

La descomposición depende de la cantidad de moléculas alteradas o descompuestas por cada 100 eV de energía ionizante absorbida.

Los radiofármacos generalmente se preparan y almacenan a bajas concentraciones químicas por lo que es probable que se produzca descomposición química por efecto de la radiación, especialmente en soluciones de alta actividad específicas.

La descomposición por radiación depende de las características físicas de radionucleído incorporado, siendo mayor los emisores beta que para los gamma, especialmente beta débiles por su total absorción dentro del sistema.

5.13 Protección de seguridad radiológica

5.13.1 Ámbito de aplicación

Las normas contenidas en el código de prácticas de la planta de producción de radioisótopos tienen carácter mandatorio para todo el

personal que presta servicios en los sectores donde el mismo tiene vigencia, sea en forma permanente o transitoria. **(Ver Figura N° 10)**



Figura N° 10 – Vista desde el edificio de seguridad radiológica

Éste código de prácticas está dirigido a la prevención de riesgos radiológicos para quienes realizan tareas de producción, elaboración, manipuleo y transporte de material radiactivo en la PPR

El no cumplimiento voluntario de alguna de las normas enunciadas requiere el conocimiento por escrito, por parte de las autoridades responsables, de los riesgos que tal incumplimiento presupone y la protección radiológica queda automáticamente transferida hacia la autoridad responsable del desvío de la norma. En sí el ámbito de aplicación del código de prácticas está dividido en :

- a) **Ámbito orgánico.-** Sectores dedicados a la producción de radioisótopos primarios y sus productos de elaboración, controles de calidad y los de la planta de producción de radioisótopos.
- b) **Ámbito geográfico.-** Edificio de la planta de producción y anexos

(PPR/Huarangal, Lima - Perú)

5.13.2 Delimitación del área controlada, supervisada y libre

- a) **Área controlada.**- Son los áreas en los que el personal permanente o transiente pueda recibir dosis individuales de radiación externa o incorporación de material radiactivos superiores al 30% de los límites fijados por el reglamento de protección radiológica de 50 mSv/hombre - año (Sievert : unidad de dosis equivalente, 1 Sv \approx 1 J/Kg, la unidad antigua en el Rem, 1Sv \approx 100 Rem), sea por rutina de operación, operaciones programadas o situaciones accidentales, en los que se hace necesario el control radiológico individual del personal y/o el control previo o posterior de los recintos y elementos a emplear por parte del oficial de radioprotección.

Los lugares definidos como área controlada con sensores de exposición ambiental en zonas determinadas o monitores de contaminación ubicados cerca de los lugares de trabajo, cuya alarma indica una anomalía en el desarrollo de las tareas, conjuntamente con el aviso de la superación del límite operativo prefijado.

- b) **Área supervisada.**- Son aquellos ámbitos en los que el personal permanente o transiente no tiene la probabilidad de alcanzar valores de dosis anuales individual es superiores a 3/10 de los límites fijados por las normas, sea por irradiación e incorporación. En éstas áreas se ejercerá vigilancia preferentemente de aquellas que cuentan con sensores de nivel de exposición o actividad para garantizar la seguridad

prefijada.

- c) **Áreas libres.**- Es aquella en la cual el riesgo radiológico es comparable al nivel aceptado para el público en general.

No es probable que en dicha zona se produzcan contaminaciones y no es necesario un control radiológico rutinario, pero si una verificación preventiva ante dispersiones en otras áreas.

5.13.3 Operaciones controladas

Son aquellas operaciones con material radioactivos en la que personal permanente o transiente pueda recibir una dosis equivalente efectiva superiores a os 3/10 de los límites anuales fijados por el reglamento de protección radiológica de la autoridad nacional (50 mSv/hombre año) **(Ver Figura N° 11)**

El control de riesgo radiológico de tales operaciones estarán bajo la supervisión del oficial de radioprotección, participando en las tareas propias de su función, verificando el cumplimiento del código de prácticas.



Figura N°11 – Control de riesgo radiológico

En las operaciones no rutinarias se realiza una evaluación de riesgo previa y se fijan las dosis que recibirá el personal interviniente, para una exposición programada y que no supere el límite de dosis anual.

a) Clasificación de las operaciones programadas :

1) De alto nivel de riesgo y con control permanente durante su ejecución. Estas incluyen:

- Operaciones con blindajes, cuya tasa de exposición en contacto supere los 2 mSv/h
- Operaciones fuera de blindaje con material radioactivo líquido o pulvurulento o gaseoso en recipientes frágiles o no cerrados herméticamente y cuya dosis a un metro es superior a los 10 μ Sv/h
- Operaciones fuera de blindaje con material radioactivo en envases cerrados y cuyas dosis a un metro es superior a los 50 μ Sv/h
- Operaciones a realizarse en presencia de material radioactivo en condiciones y dosis antes citadas pero menos de un metro de distancia.
- Operaciones de mantenimiento, reparación y recambio de filtros de los sistemas de filtrado, ubicados sobre los recintos.
- Operaciones de mantenimiento o reparación de recintos de producción y fraccionamiento de radioisótopos primarios, cuando las dosis integradas superen los 200 μ Sv o la tasa de exposición es superior a 10 mSv/h

2) De bajo riesgo radiológico y con control durante alguna de sus

fases de ejecución.

- Operaciones internas de gestión de residuos radioactivos.
- Operaciones de transporte interno de material radioactivo de importación
- Operación de traslado de material contaminado de devolución por parte de usuarios externos.
- Operaciones de transporte interno de material activo, cuya rutina se ha establecido y se han evaluado los riesgos de las tareas.
- Operaciones de embalaje de material radiactivo fuera de los ya establecidos rutinariamente como normalizados.

5.13.4 Requisitos para el acceso y movimiento de las personas en el PPR

- a) **Requisitos para el acceso a la PPR.**- Solamente le está permitido el acceso no acompañado a la PPR al personal autorizado que está ocupado rutinariamente de la misma.

El ingreso se efectúa obligatoriamente a través del vestuario, donde el personal viste la indumentaria reglamentaria.

En ningún caso puede ingresar a la zona supervisada sin cumplir éste requisito.

El ingreso al área controlada está permitido sólo vistiendo los guardapolvos y cubrezapatos destinados a dicha área y está únicamente permitido para el personal que actúa rutinariamente en dicha área u otros con expresa autorización escrita.

En todos los casos la persona que ingresa estará provisto de su monitor personal, de la indumentaria apropiada y de los elementos de protección suficientes.

- b) Acceso de personal a la planta de producción.-** Es mandatorio para todo el personal que trabaja en el área controlada o supervisada, sea permanente o transiente que las indicaciones deben ser cumplidas por el mismo rutinariamente.

Comprende aquellas personas que realizan tareas con materiales radioactivos de cualquier índole o manipulen elementos contaminados comprendiendo :

- 1) Personal del IPEN asignados a los procesos de producción de radioisótopos, controles en general y mantenimiento.
- 2) Personal del IPEN ajeno a la dotación antedicha que cumpla las tareas de las áreas controladas y supervisadas y esté debidamente autorizado.

La primera persona que ingrese al área supervisada (normalmente el oficial de radioprotección a su delegado), deberá verificar que en la misma no haya riesgos de exposición superiores a los permitidos por las normas básicas de protección radiológica y de seguridad nuclear, nique existan fuentes de probable contaminación no confirmadas debidamente.

La ventilación ambiental debe estar funcionando y proveyendo el barrido y depresión estipulados. Si algún fenómeno inusual es

observado no se podrá ingresar al área citada; debiéndose prevenir al resto del personal e informar a la autoridad a cargo sobre lo acontecido.

El acceso al área controlada será controlada únicamente por el oficial de radioprotección, el cual tomará nota de todos los movimientos de personal y materiales ingresados en dicha área.

- c) Procedimiento de ingreso y egreso.-** En el vestuario inactivo el personal debe dejar su vestimenta de calle y objetos personales no esenciales y deberá colocarse como mínimo guardapolvo y zapatos de planta.

Cuando la tarea requiera ropa de trabajo, se pondrá vestimenta consistente en camisa, pantalón, zapatos y guardapolvo blanco para ingresar al área supervisada, en el cual debe colocarse un dosímetro personal para todo el cuerpo (a la altura del pecho) y también para las manos si lo tuviera.

Para el personal femenino que haya comunicado confirmación de embarazo o presunción de embarazo, se proveerá un dosímetro adicional de vientre al de uso rutinario.

Para ingresar al área controlada se deberá colocar cubrezapatos, guardapolvo u overol de color amarillo destinado para uso exclusivo de ésta zona.

Ésta indumentaria quedará guardada en el vestuario de ingreso de la zona controlada y no podrá retirarse de la misma excepto con expresa autorización del oficial de radioprotección.

Si la tarea a realizarse es no rutinaria, la indumentaria a utilizarse será apropiada a la misma, ejemplo overoles con capuchas descartables, etc.

5.13.5 Acceso de colaboradores y visitantes

A las personas comprendidas en esta categoría les está **PROHIBIDO** sin excepciones manipular material radioactivo y/o contaminado.

Están comprendidos el persona l del IPEN ajenos a las instalaciones y no autorizados a trabajar en áreas controladas, al personal femenino con presunción o embarazo confirmado, será separado de tareas con cualquier nivel de riesgo radiológico durante todo el período de gestación.

Se les informará sobre los posibles riesgos personales emergentes del no cumplimiento de éstas indicaciones y deberá tomar debida nota y conocimiento de las mismas.

Así mismo quedan prohibidas de acceso el personal de empresas proveedoras o contratistas que realicen tareas de mantenimiento, montaje, reparación, control o puesta a punto de equipamiento en el área controlada.

Quedan excluidos visitantes menores de 18 años y mujeres embarazadas.

a) Rutina de ingreso de visitas.- El responsable de las visitas, verifica que haya sido anunciada y autorizada previamente, entregando los dosímetros personales, anotando en planilla la asignación respectiva.

Si no hubiera responsable para recibir la visita se comunicará al

oficial de radioprotección.

Cumplido el trámite preliminar la visita será guiada por un guía hacia los vestuarios de visitantes, entregándole un guardapolvo de color verde y el dosímetro a la altura del pecho, pudiendo así ingresar al área supervisada.

El guía debe asesorar al visitante sobre la rutina de ingreso y egreso, y será el responsable del cumplimiento de las disposiciones de seguridad y radioprotección; pudiendo ser cedida a otros debiendo hacerlo de manera clara y precisa, incluyendo la aceptación de responsabilidad de la otra parte.

5.13.6 Salida del área controlada

- a) **Personal que trabaja en el área controlada o es admitida a la misma transitoriamente.-** Comprende a aquellas personas que trabaja o manipulan material radioactivo y/o contaminado y toda persona admitida transitoriamente en el área controlada (corredor caliente, laboratorio de moléculas marcadas, etc.)

Este personal deberá proceder de la siguiente manera :

- 1) Se despojará de los cubrezapatos, mandiles, guantes en el lugar correspondiente, previo lavado de manos en los lavadero de desagüe activos, se auto acumularán en un monitor colocado en la entrada al vestuario del corredor caliente para constatar la ausencia de contaminación. **(Ver Figura Nº 12,pág 68)**
- 2) Si no se registra alarma.- Puede abandonar la zona vistiendo el

guardapolvo y zapatos a la zona supervisada

- 3) **Si se registra alarma.-** La persona deberá por sí misma preferentemente con ayuda del oficial de radioprotección, determinar la localización de la contaminación (calzado, ropas, manos, etc.) adoptando las medidas necesarias para evitar una mayor contaminación y propagación a objetos y personas. **(Ver Figura N° 13 pág. N° 68)**

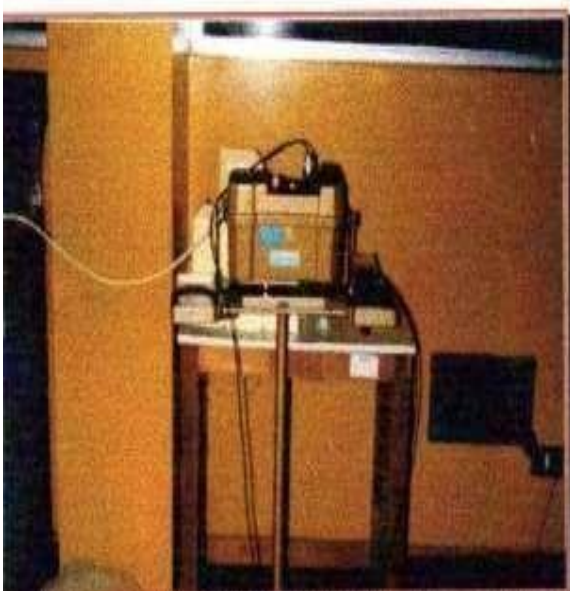


Figura N°12 – Monitor de manos y pies

- b) **Salida de colaboradores y visitantes del área supervisada.-** Toda persona que haya ingresado al área supervisada procederá dejando los dosímetros personales asignados y la indumentaria especial de área en los lugares correspondientes.



Figura N°13– Monitor de manos

Personas a las que se les está prohibido trabajar y/o acceder al área controlada :

- 1) Menores de 18 años de edad
 - 2) Mujeres con embarazo o presunción de embarazo Personas que hayan superado los límites máximos de irradiación y/o incorporación según lo establecido por el reglamento de protección radiológica.
 - 3) Personas que no se hayan sometidos a los controles ocupacionales que exige la guía reguladora correspondiente.
 - 4) Personas comprendidas en los puntos anteriores que no hayan sido autorizados expresamente por la autoridad a cargo o los responsables de sectores.
- c) **Permanencia en la planta fuera del horario de trabajo.**- Fuera del horario de trabajo no le está permitido a ninguna persona ingresar al área controlada, salvo autorización expresa por escrito de la autoridad a cargo.

d) Casos especiales del personal actuante en las áreas libres anexas a la PPR.- Dado que se considera que en dichas áreas existe un riesgo radiológico potencial similar al que está sujeto el público en general, no se considera necesaria la actuación rutinaria del área de radioprotección.

Sin embargo, ante accidentes en las zonas supervisadas y controladas se realizan las constataciones que el área libre mantiene el nivel de seguridad estipulado.

5.14 Normas de higiene para las zonas controladas y supervisadas

5.14.1 Higiene general

En el área controlada se evitará esencialmente todo contacto innecesario con partes de las instalaciones sin la protección personal adecuada.

Se evitará además levantar polvo (la limpieza se hará con aspiradora cuyo depósito será rutinariamente monitoreado) Higienizarse con otras cosas que no sean servilletas de papel descartable, en especial las acciones que signifiquen el contacto del rostro con las manos y objetos de cualquier índole a la boca.

Asimismo, se recomendará al personal actuante en dichas áreas de conveniencia de extremar el cuidado personal (duchas frecuentes y periódicas, cabellos y uñas cortas)

Al abandonar el área controlada se deben lavar las manos con

particular cuidado monitoreando las mismas, así también la verificación de ausencia de contaminación en el calzado e indumentaria de acuerdo a las indicaciones para para el abandono del área.

5.14.2 Higiene para trabajar con sustancias radioactivas

Las tareas que se realicen con material radioactivo se dispondrán de modo de evitar contaminaciones y en el caso que éstas ocurran, se buscará evitar su propagación.

Las contaminaciones ocurrida, constatadas o sospechadas se informarán de inmediato al oficial de radioprotección.

Si por alguna razón esta comunicación debe ser diferida, el responsable tomará los recaudos mínimos para que dicha contaminación quede circunscrita a su zona de origen y además no afecta a ningún otro miembro del personal.

5.14.3 Medidas de higiene personal

- a) No se tocarán con las manos desnudas las fuentes radiactivas no encapsuladas (fuentes abiertas)
- b) En el laboratorio no se pipeteará ninguna solución con la boca
- c) No introducir o usar los siguientes artículos :
 - 1) Prendas que no sean de trabajo, alimentos, bebidas, tabaco y artículos para fumadores, bolsos, lápices de labios y otros cosméticos, utensilios para comer y beber.
 - 2) No utilizar recipientes de vidrio con bordes cortantes
 - 3) Tomar precauciones para evitar mordeduras o arañazos de animales que han sido inyectados.

En caso de contaminaciones internas o heridas abiertas el oficial de radioprotección o el responsable a cargo solicitará el servicio personal médico si lo juzga conveniente.

5.14.4 Pertenenencias personales y varias

- a) Está restringida la introducción no imprescindible de objetos de propiedad personal al área supervisada
- b) Está prohibida la introducción de objetos al área controlada de elementos de uso personal ineludibles (gafas, material de escritura, etc.) serán duplicados, productos de marcas distintivas y los mismos permanecerán en los gabinetes del vestuario o acceso al área controlada con el mismo criterio que la indumentaria de protección y uso rutinaria en dicha área.
- c) Ningún objeto que haya sido sometido a riesgo de contaminación puede ser retirado del área controlada sin permiso del oficial de radioprotección, el cual constatará la ausencia o no de contaminaciones.

5.14.5 Utilización de monitores

Antes de abandonar el área controlada y aún durante las tareas de las mismas si hubiese sospechas de contaminación se verificará la misma con el monitor de pies, manos y ropa.

Si se hubiese producido una contaminación localizada (ojos, boca, cabello, etc.) se informará al oficial de radioprotección, quien verificará la existencia de posibles contaminaciones y supervisará las tareas de

descontaminación.

Cuando se produzcan aerosoles, gases o polvos radioactivos se medirá la contaminación del aire mediante un sistema de monitoreo, usando muestreadores con filtro y detector incorporado

5.14.6 Señalización

- a) Aparatos y recipientes que contienen sustancias radiactivas (**Ver Tabla N° 3**)

Tabla N° 3 – Etiqueta de información para sustancias radioactivas a transportar

Isótopo	Actividad aproximada	Tipo de material	Observaciones
Incinerable	Si	No	Fecha • Tasa de exposición(mR/h) • Contacto a un metro
Prensable	Si	No	
Putrecible	Si	No	

Todos los recipientes que contienen sustancias radiactivas al igual que toda la instalación, aparatos u otros equipos en los que se encuentren tales sustancias, llevan un cartel indicador visible con la palabra radiactivo, si los objetos deben transportarse fuera del área controlada; se aplican los reglamentos vigentes sobre señalización.

Todo el personal debe respetar la señalización mencionada y seguir las indicaciones del área de radioprotección en el manejo de dichos elementos.

- b) **Locales y áreas.-** Se señalizan con los siguientes carteles (**Ver Figura N° 14**). Dichos carteles deben ser colocados y retirados solamente por el personal del área mencionada y serán respetados los carteles de

aviso según disposición del área de radioprotección y seguridad.

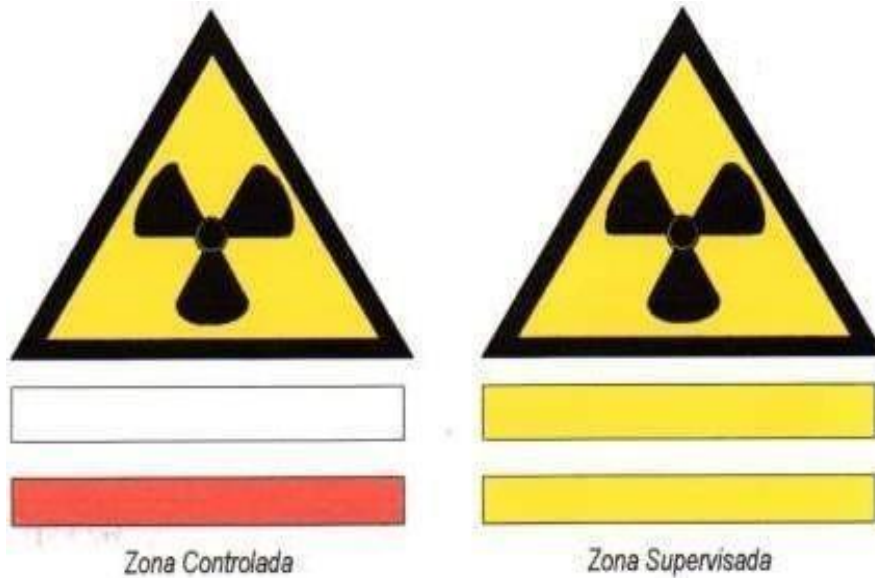


Figura N° 14 –Señalizaciones

5.15 Definición de términos

- a) **Disproso.**- Es uno de los elementos que conforman la serie de los lantanoides o “tierras raras” cuyas propiedades físicas y químicas, entre ellas son muy parecidas y son típicamente metálicos con brillo intenso y buena conductividad.

Tabla N° 4 – Propiedades atómicas

Propiedades atómicas	
Número atómico	66
Peso molecular	162,5 gr/mol
Estructura cristalina	Hexagonal
Sección transversa	930 barns

Tabla N° 5 – *Isótopos estables del disprosio*

Símbolo	Número atómico	Número de masa (A)	Abundancia relativa (%)
Dy	66	156	0,06
		158	0,10
		160	2,34
		161	18,50
		162	25,50
		163	24,90
		164	28,20

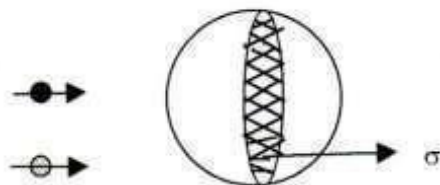
Tabla N° 6 – *Potencial de ionización*

Nº	eV
1	5,93
2	11,97

Tabla N° 7 – *Propiedades físicas*

Propiedades físicas	
Punto de ebullición	2562°C
Densidad a 20°C	8536 g/cm ³
Punto de fusión	1412°C

- b) **Sección eficaz.**- La probabilidad que se realice una reacción nuclear, se llama sección eficaz (σ) y tiene las dimensiones de un área que rara vez es mayor que la sección transversal del núcleo.



La sección eficaz queda definida por la siguiente ecuación :

$$N = In\sigma x$$

Donde :

N : Número de reacciones nucleares

I : Número de partículas incidentes

n : Número de núcleos por cm^3 en el blanco (material bombardeado)

σ : Sección eficaz para el tipo de reacciones nucleares consideradas en cm^2

x : Espesor del material bombardeado

Las secciones eficaces se expresan en barns ($1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$)

VI EL DISPROSIO 165

6.1. Propiedades radiofísicas del ¹⁶⁵Dy

El Disproσιο 165 tiene una vida media de 140 minutos, emite partículas beta, con una energía promedio de 0,44 Mev. Acompañado por un largo número de abundante pero bajas energías de rayos gamma

Tabla N° 8 – Propiedades radiofísicas del Disproσιο 165

Vida media	2,32
Modo de decaimiento β	Con energía máxima de 1 290 Kev Con energía promedio de 442 Kev
Decaimiento con emisiones de rayos X energías gamma (porcentaje de abundancia)	95 Kev (3,6%) 280 Kev (0,5%) 361 Kev (0,8%)
Máxima penetración en tejido blando	6 mm

6.2. Cálculo experimental de la vida media del disprosio

El cálculo de tiempo de vida media del disprosio se determinó tomando una muestra del FHMA -¹⁶⁵Dy de uno de los primeros lotes desarrollados, en la cual se midió la actividad absoluta expresada en mCi en la cámara de ionización, en intervalos de tiempo. De los datos tomados tenemos el siguiente gráfico (**Ver Gráfico N° 1, pág. N° 81**) Log de actividad neta (actividad absoluta x factor = 10) vs el tiempo acumulado (min), cuya gráfica se acerca a la linealidad según corresponde el período de semi desintegración de radioisótopos (**Ver Tabla N° 9, pág N° 79**)

6.3. Tiempo de decaimiento del ¹⁶⁵Dy

La tabla de decaimiento del ¹⁶⁵Dy se genera como producto de

reemplazar tiempos (hr) en la fórmula que conceptúa la ley de decaimiento radiactivo expresado por **(Ver Tabla Nº 10, pág. Nº 80)**

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Donde :

$$\lambda = \ln 2 / 2,32$$

Tabla Nº 9 – Cálculo experimental del tiempo de vida media del Disprosio 165

Tiempo (hr)	Actividad absoluta (mCi)	Actividad Neta (f = 10)	Tiempo acumulado (min)	Log Actividad neta
11,34	40,8	408	0	2,61
11,50	37,9	379	16	2,58
12,00	35,7	357	26	2,55
12,12	33,6	336	38	2,53
12,39	29,6	296	65	2,47
12,47	28,6	286	73	2,46
13,00	26,6	266	86	2,42
13,19	24,4	244	105	2,39
13,35	22,6	226	121	2,35
13,45	21,5	215	131	2,33
13,55	20,5	205	141	2,31
14,05	19,5	195	151	2,29
14,15	18,6	186	161	2,27
14,30	17,0	170	176	2,23
14,40	16,3	163	186	2,21
15,00	14,7	147	206	2,17
15,20	13,4	134	226	2,13
15,35	12,4	124	241	2,09
15,45	11,8	118	251	2,07
15,55	11,3	113	261	2,05
16,00	10,7	107	266	2,03
16,20	9,84	98,4	286	1,99
16,45	8,95	89,5	311	1,95

6.4. Producción del ¹⁶⁵Dy

El ¹⁶⁵Dy es producido en un reactor nuclear por flujo de neutrones térmicos

Dos reacciones desde el mismo material de blanco se dan

simultáneamente.

a) 164 Dy (η, γ) 165 Dy

b) 164 Dy (η, γ) 165 mDy \rightarrow 165 Dy

Tabla N° 10 – Decaimiento del Dy 165

Tiempo (min)	Factor
0	1,0000
10	0,9517
20	0,9057
30	0,8620
40	0,8204
50	0,7808
60	0,7430
70	0,7072
80	0,6730
90	0,6405
100	0,6096
110	0,5801
120	0,5521
130	0,5255
140	0,5001
150	0,4759
160	0,4290
170	0,4311
180	0,4102
Horas	Factor
3,0	0,4103
3,5	0,3537
4,0	0,3049
4,5	0,2629
5,0	0,2266
5,5	0,1953
6,0	0,1684

El Disprosio 164 se encuentra naturalmente 28,1% como isótopo estable del Disprosio. El blanco puede ser natural en Disprosio o enriquecido (al 99,4 %) en Dy 164

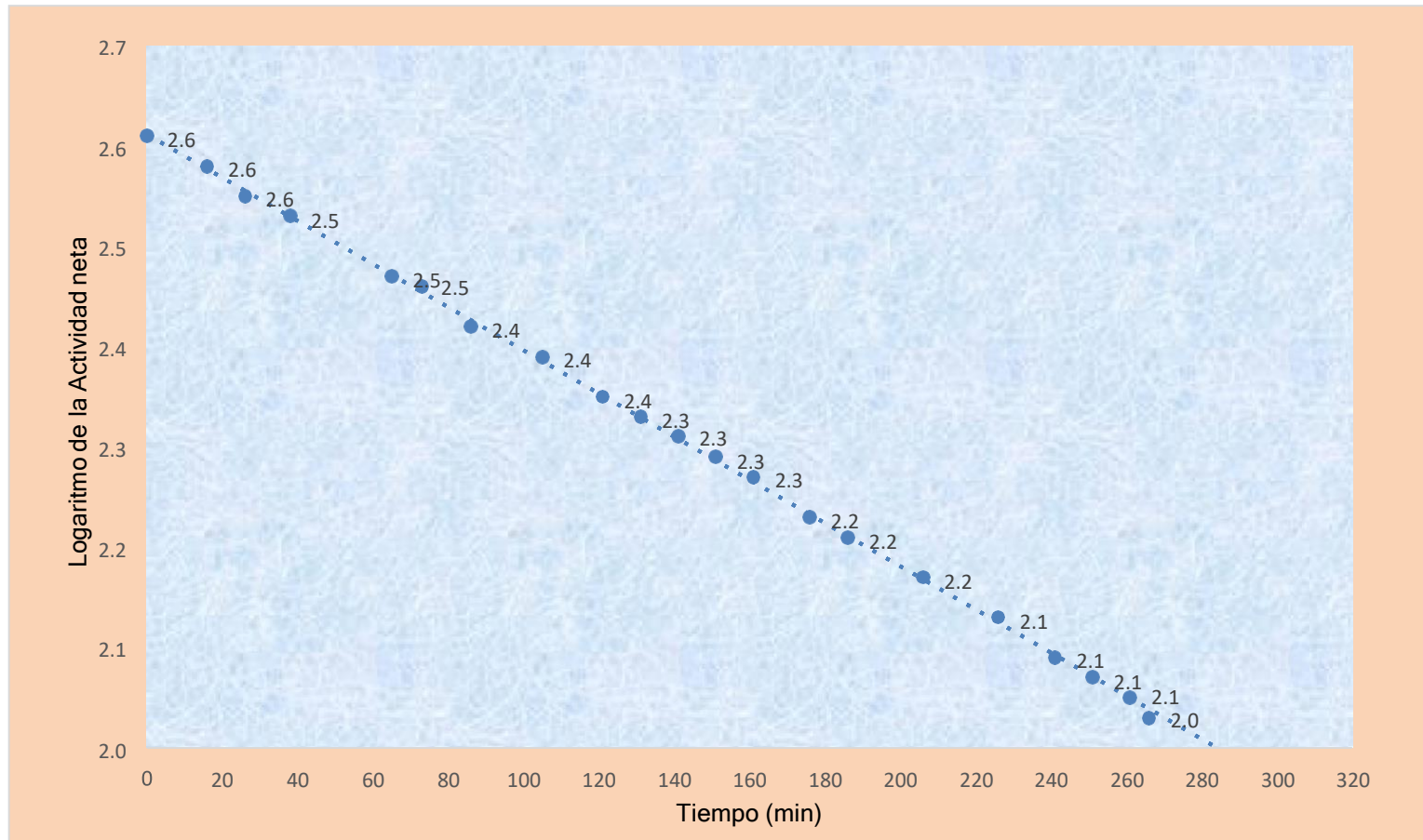


Gráfico N° 1 – Cálculo experimental de la vida media del Disprosio 165

La sección transversal para para ambas reacciones son excepcionalmente grandes como se muestra en la **Figura N° 15** Las secciones transversales son dadas por Sekin - Baba (1981) y Mughabghab (1984)

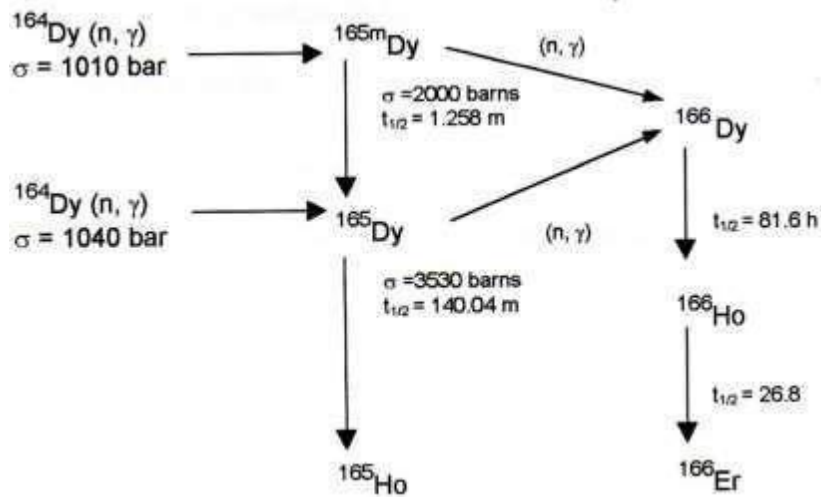


Figura N° 15 – Reacciones y secciones transversales para la irradiación neutrónica del disprosio 164

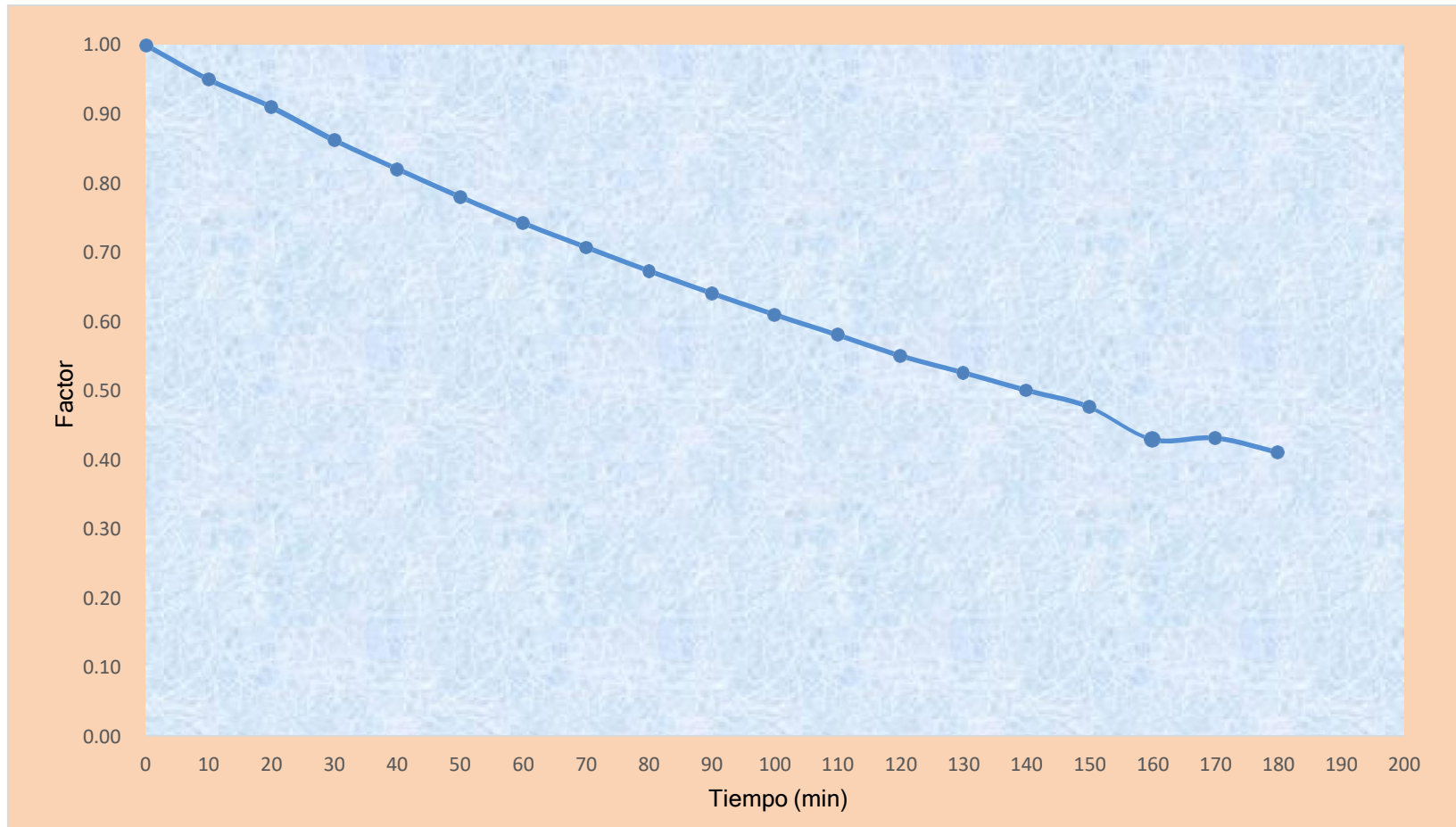


Gráfico N° 2 – Línea de decaimiento del Disprosio 165

VII METODOLOGÍA

7.1. Cobertura de estudio

La producción de macroagregados de hidróxido de fierro marcados con ^{165}Dy , se desarrolla en las instalaciones de la planta de producción de radioisótopos en las celdas específicas para este radionucleído.

El blanco Dy_2O_3 enriquecido en el isótopo 164 en un 99,4% es irradiado por flujo neutrónico en el orden de 10^{13} n/s cm^2 , luego conducido a la celda de producción donde según técnica prevista se marcan los macroagregados de fierro. Se verifican los parámetros e indicadores finales, así como el control de calidad.

Las primeras experiencias conllevan a un estudio de distribución biológica tomando animales caninos para ser inyectados y ser sometidos a análisis de sinovectomía local y detectar posibles escapes del radiofármaco en órganos o flujo sanguíneo . Luego será probado en pacientes humanos que padezcan de artritis reumatoide, determinando la biolocalización, la dosis terapéutica y los resultados del tratamiento.

7.2. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

7.2.1 Cálculo de actividad

a) **Actividad teórica.**- Calculada con datos de irradiación de la muestra en el reactor y mediante la siguiente fórmula :

$$A = 1,63 \times 10^{13} \phi m/pa \sigma a (1 - e^{-\lambda t}) e^{-\lambda t d}$$

Donde :

- A : Actividad (Ci)
- ϕ : Flujo neutrónico (n/cm² s)
- m : Masa del isótopo en el blanco (g)
- Pa : Peso atómico del elemento blanco
- σ : Sección eficaz (1 barn = 10⁻²⁴cm²)
- a : Abundancia isotópica en fracción de la unidad constante de desintegración

$$\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

- t_i : Tiempo de irradiación (hr)
- t_d : Tiempo de decaimiento (hr)

b) Actividad absoluta.- Lecturas de actividad de las muestras tomadas directamente de las lecturas en la cámara de ionización Capintec (mCi)

c) Actividad al tiempo t_f :

t_f : Tiempo de finalización de irradiación de la muestra

$$A_0 = A_t e^{\lambda t}$$

Donde :

- A₀ : Número de átomos radiactivos en el tiempo t = 0
- A : Número de átomos desintegrados después del tiempo t a partir de t = 0
- λ : cte. de desintegración

7.3. Proceso de producción del FHMA -¹⁶⁵Dy

7.3.1 El FHMA -¹⁶⁵Dy

El FHMA -¹⁶⁵Dy es un radiofármaco que actúa eficazmente en el tratamiento de pacientes que sufren de dolores producidos por la artritis reumática de las articulaciones.

El método de producción es bastante sencillo y se deberá tener presente como factor crítico para su aplicación, el periodo de semi desintegración de ¹⁶⁵Dy que es de 2,3 horas.

El ¹⁶⁵Dy es un emisor beta - gamma que posee una energía beta máxima de 1,29 Mev

Sin embargo, su rayo gamma de 95 Kev (3,6%) es suficiente para observar las imágenes de la zona local en estudio.

El efecto paliativo puede de uno a varios meses, dependiendo del estado del paciente, agresividad de la enfermedad y de la articulación comprometida.

7.3.2 Reactivos utilizados

- a)** HCl 0,1N
- b)** (FeSO₄ 7H₂O) (4 mg/ml)
- c)** NaOH 0,1N
- d)** Polivinilpirrolidona (PVP) ME (40 000) (16 mg/ml)
- e)** NaCl 0,9%
- f)** Buffer fosfato (se preparó con 0,412 g de NaH₂PO₂H₂O + 0,8512 g de Na₂HPO₄ en 50 ml de agua) pH 7,5

7.3.3 Equipos utilizados

- a) Celda blindada de plomo para operaciones específicas de marcado con ^{165}Dy
- b) Microscopio electrónico (**Ver Figura N° 16**)
- c) Plancha de calor termoline
- d) Centrífuga clínica (1 000 - 4 5000 rpm) (**Ver Figura N° 17, pág N° 88**)
- e) Equipo bidestilador de agua (**Ver Figura N° 18, pág N° 88**)
- f) Vibrador centrífugo
- g) Cámara de ionización Capintec
- h) Espectrómetro por cintilación de rayos gamma



Figura N° 16 – Microscopio electrónico utilizado para determinar el tamaño de partícula

7.3.4 Producción del FHMA- ^{165}Dy

- a) **Irradiación del disprosio.**- El blanco (óxido de Disprosio) es colocado en una ampolla de cuarzo, cuya abertura ha sido cubierta con papel aluminio, y ésta a su vez es colocada en una cápsula de aluminio, es trasladada a otra instalación donde en una máquina neumática se

realiza herméticamente el sellado y la prueba de hermeticidad (la cápsula es sumergida en un contenedor de hidrógeno líquido y luego sumergida en una cubeta de agua, si el sellado no es hermético se produce burbujeo) **(Ver Figuras N° 19 y N° 20, pág. N° 89)**



Figura N° 17 – Centrífuga clínica

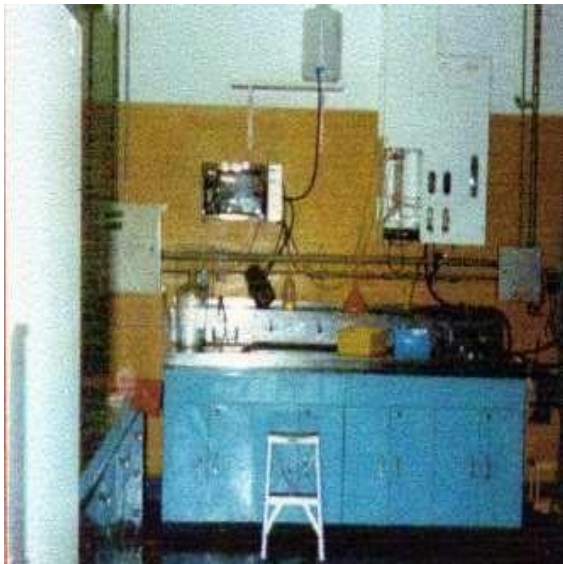


Figura N° 18 – Equipo de bidestilación de agua



Figura N° 19 – Máquina selladora de cartuchos de aluminio



Figura N° 20 – Prueba para la hermeticidad del sellado

La cápsula es llevada al reactor el que regula el flujo de irradiación en combinación con la posición de irradiación de la muestra.

Básicamente las condiciones de irradiación son las siguientes:

- 1) Se irradia de 1 - 2 mg de Dy_2O_3 enriquecido al 99,41% en el isótopo Dy 164.

2) Flujo : $3,1 \times 10^{13}$ promedio

3) Tiempo : 15 min. (promedio)

Los valores exactos de flujo y tiempo son proporcionados por el reactor.

Tabla N° 11 – Datos de actividad teórica y absoluta

Lote	Masa de blanco (mg)	Tiempo de Irradiación (fracción de hora)	Flujo de irradiación ϕ	Actividad teórica (mCi)	Actividad absoluta (mCi)
1	1,2	0,75	1×10^{13}	209,28	70,8
2	0,9	1,00	1×10^{13}	201,8	160,0
3	1,1	1,00	1×10^{13}	246,7	379,0
4	0,8	1,00	$1,87 \times 10^{13}$	335,5	674,2
5	1,1	1,00	$4,30 \times 10^{13}$	1 060,7	1 660,0
6	1,2	1,00	$9,88 \times 10^{13}$	2 658,6	972,0
7	1,0	0,58	$9,88 \times 10^{13}$	1 364,8	1 030,0
8	1,1	0,62	$9,88 \times 10^{13}$	1 595,6	1 290,0
9	1,1	1,00	$4,5 \times 10^{13}$	1 105,2	962,0

Luego se deja decaer unos 10 - 15 min. Para permitir el decaimiento del Dy165m

El operador oficial del reactor es el encargado de transportar en las condiciones de seguridad adecuadas la cápsula de aluminio a las celdas de trabajo en el laboratorio de producción a través de las compuertas de acceso.

El operador oficial del reactor es el encargado de transportar en las condiciones de seguridad adecuadas la cápsula de aluminio a las celdas de trabajo en el laboratorio de producción a través de la compuerta de acceso.

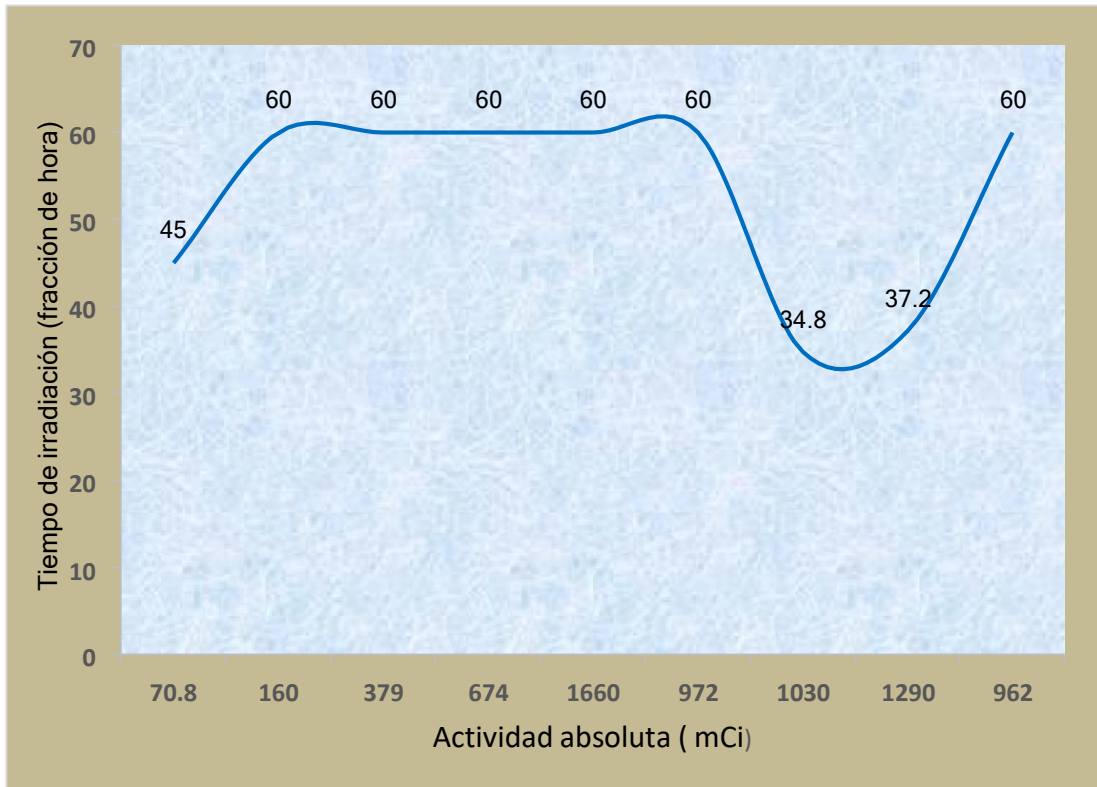


Gráfico N° 3 – Actividad absoluta (mCi) vs tiempo de irradiación del Dy 165 (min)

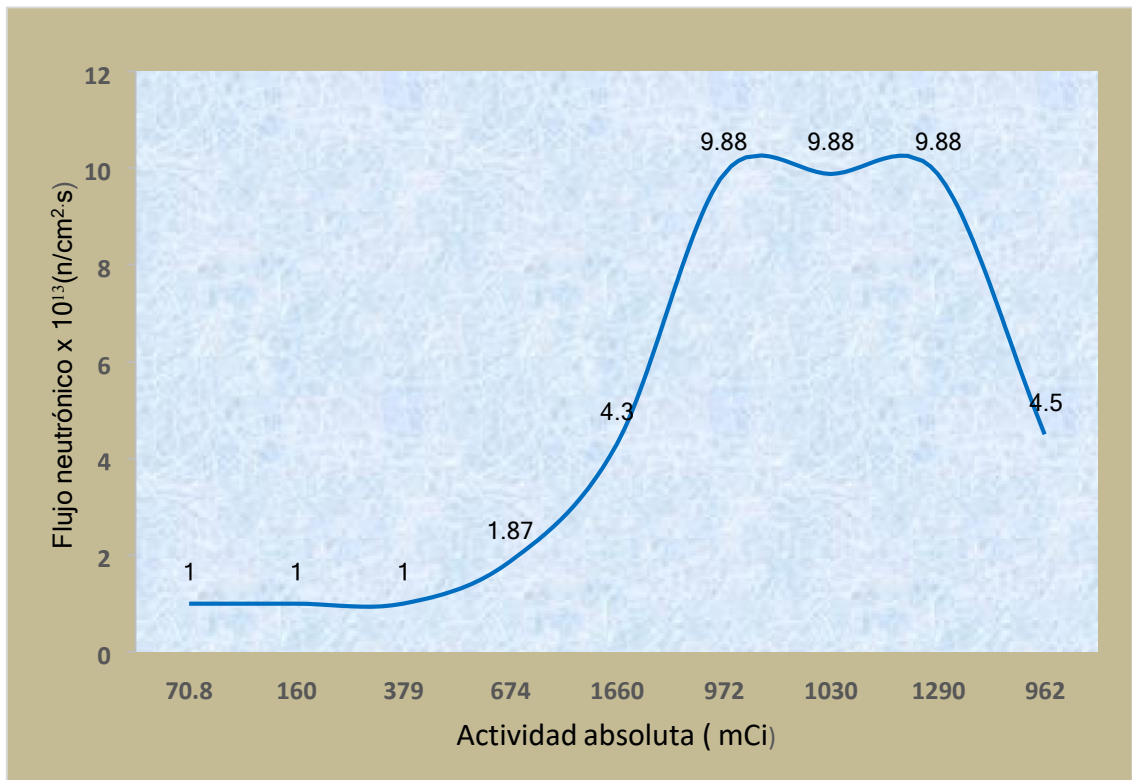


Gráfico N 4 – Flujo neutrónico (n/cm².s) vs actividad absoluta (mCi)

Una vez colocada la cápsula en el contenedor habilitado, la muestra es manipulada con las telepinzas donde se rompe tapa de la cápsula, se extrae la ampolla, se retira la cubierta de aluminio y finalmente el trióxido de disprosio 165 se disuelve con 1 ml de HCl 0,1N caliente³, agitando moderadamente durante 3 min. **(Ver Figura N° 21)**

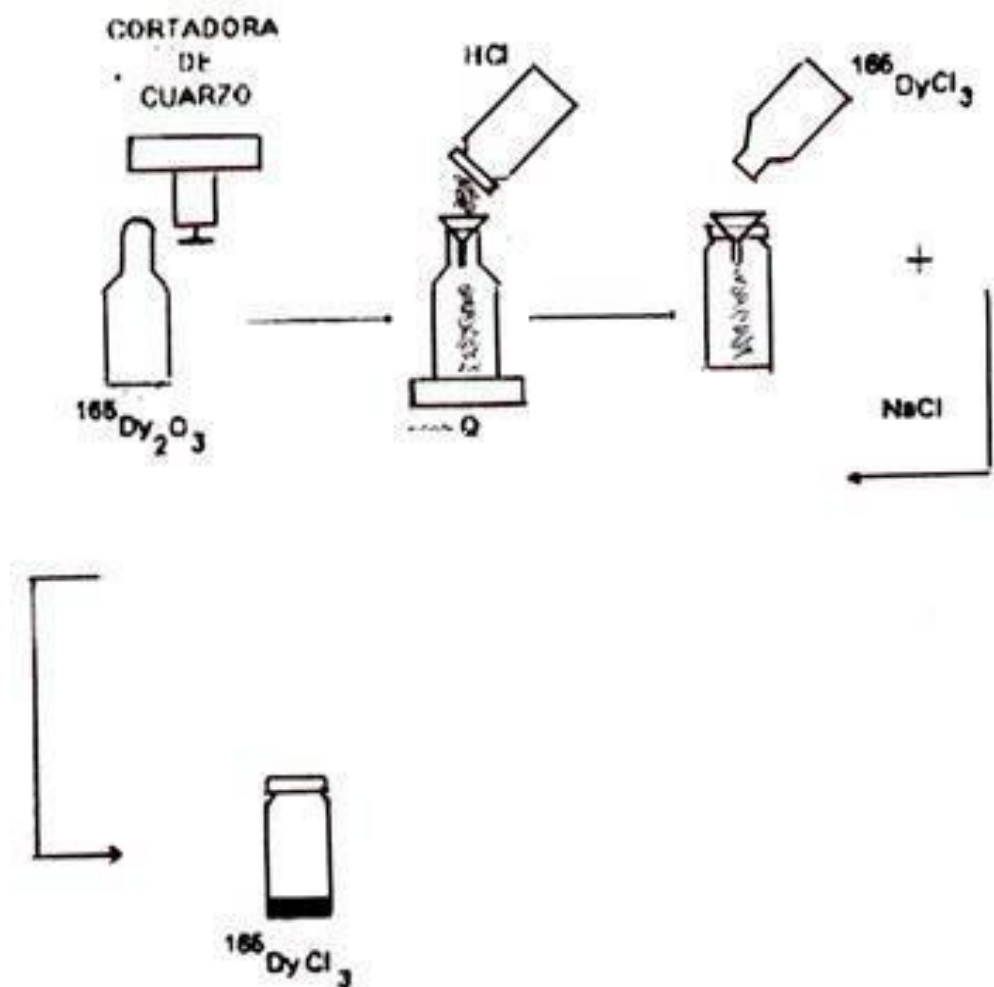


Figura N° 21 – Formación del tricloruro de Disprosio (DyCl_3)

³ Referencias según técnicas consultadas

El Dy 165 es obtenido en solución ácida (MAP Medical Technologies, International Conference on Nuclear and radiochemistry Abstracts, Hiltunen J. and Penttilä Hiltunen, Beijin. China 1986.

El Dy_2O_3 es disuelto en 3% de HNO_3 (A Dosimetric study of dysprosium 165 macroaggregates used in treating reumatoid arthritis, Marti Hannelin, 1988)

Realizada la disolución de la muestra se tapa el contenedor y el operador oficial traslada nuevamente la muestra activa a través de las ventanillas de acceso entre el laboratorio de producción y el corredor del laboratorio donde se encuentra la celda específica para continuar con el procedimiento de marcación de macroagregados de hidróxido de fierro.

b) Marcación del FHMA-¹⁶⁵ Dy:

1) Producción del FHMA en frío.- Durante el desarrollo de este fármaco, ha sido primero de gran importancia tomar un tiempo de ensayo para producir el FHMA, es decir el desarrollo de éste antes de activarlo con el disprosio

Estos ensayos preliminares se hicieron cambiando todos los parámetros de producción, tales reactivos, concentración y tiempo de reacción, tiempo y velocidad de centrifugado, etc.

Para obtener el macroagregado de hidróxido de fierro se utilizaron los siguientes reactivos :

- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
- NaOH
- Polivinilpirrolidona (PVP)
- NaCl 0,9%

Algunas de las pruebas ensayadas para obtener el FHMA fueron:

- Se ensayaron concentraciones de NaOH de 0,01 N y 0,1N
- Se ensayó con polivinilpirrolidona sin cambiar el pH y de PM 20 000 y 40 000

- Al segundo sobrenadante (sobre₂) se le agregó H₂O₂ (0,5 ml + 1 ml de NaCl, las partículas aparentemente se destruyen, pH final 6
- Al sobren₂ se le agregó HCl 0,1N (0,5 ml + 1,0 ml de NaCl) Las partículas tienen un mejor tamaño en los 14µm, pH final 4
- Con el tiempo de centrifugado :
 - t=3 min + t=3 min. las partículas tienen un mayor porcentaje entre los 5 µm
 - t=6 min de corrido, el mayor porcentaje de partículas, son menores de 1 µm
- El sulfato de hierro fue disuelto en HCl 0,1N y se utilizó otra concentración de NaOH :
 - 3,5 ml de FeSO₄.7H₂O + 1,1 ml NaOH 0,3N + 2,2 ml de NaCl, no se observó ningún pp, se descartó éste procedimiento
 - 3,5 ml de FeSO₄.7H₂O + 0,5 ml NaOH + 1,1 ml de NaOH 0,3N + 2,2 ml de NaCl, no hay pp
- El sulfato de hierro se preparó en solución acuosa :
 - 3,5 ml de FeSO₄.7H₂O + 1,1 ml NaOH 0,3N + 2,2 ml de NaCl, dió precipitado pp verde parduzco oscuro
 - 3,5 ml de FeSO₄.7H₂O + 0,5 ml HCl + 1,1 ml de NaOH 0,3N + 2,2 ml de NaCl, dá un pp verde negruzco. Lo mismo se realizó con aumento de cantidades de HCl, obteniendo soluciones de pH 2,33 - 4,18 con pp amarillos parduzcos, se descartaron éstos procedimientos
- Se ensayó NaCl bufferado (NaCl + buffer fosfato) en diferentes

proporciones como 2,3; 4,1; 3,2; etc., notando que las partículas eran muy grandes o muy aglomeradas. Finalmente, ensayando con 1,3 ml de NaOH + 3,5 ml NaCl + 1,5 buffer, los macroagregados estaban mejor formados

Estos fueron algunos del sin número de ensayos realizados en los que se llegó finalmente a las proporciones y concentración de reactivos que mejores resultados dieron en cuanto a la obtención de tamaño de partículas requeridas y el pH final de la solución.

2) Producción del FHMA en caliente – Marcación.- Habiendo desarrollado el FHMA con los requisitos adecuados se procedió a la activación de éste, mediante el isótopo del Disprosio 165, según la técnica siguiente (**Ver Figura N° 22, pág. N° 96**) :

- Se coloca en tubo centrifugo 1 ml de solución activa que contiene el $DyCl_2$ y agregarle 3,5 ml de $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 36 mg/ml
- Adicionarle al tubo 1,3 ml de NaOH 0,1N y 2,2 ml de solución salina, se completa la mezcla dando un tiempo prudencial de digestión y agitación enérgica
- La reacción es completa con el cambio de color del verde oscuro a amarillo parduzco
- Se agrega 1,1 ml de PVP (16 mg/ml) (polivinilpirrolidona : PM = 40 000) de pH 3,5 y se lleva a centrifugar por un tiempo aproximado de 4 min. A 1 400 rpm



Figura N° 22 – Celda de marcación del FHMA -Dy¹⁶⁵

- Se descarta el sobrenadante (sobren₁) y se agregan 6 ml de PVP y pH 8,5 se agita y se lleva a centrifugado unos 4 min. más a 1 400 rpm (**Ver Figura N° 23, pág. N° 97**)
- Se descarta nuevamente el sobrenadante (sobren₂), se retoma el producto agregando NaCl 0,9% en la cantidad requerida para el fraccionamiento (mCi/ml) y 2 ml de buffer fosfato para asegurar el pH entre 8 – 9
- Colocar el producto en un vial de penicilina, sellarlo y estandarizarlo en autoclave a 120°C por 15 min.



Figura N° 23 – Vista interior de la celda de marcación del FHMA-¹⁶⁵Dy

7.3.5 Control de calidad : controles físicos, químicos, radionucleídos y biológicos del FHMA -¹⁶⁵Dy

a) **Control físico.**- La solución de macroagregado de fierro marcados con disprosio 165, es una solución de color amarilla parduzca, no turbia, de aspecto homogéneo, sin olor particular; de las siguientes características :

- 1) pH : 8 - 9
- 2) Tamaño de partícula : rangos de 4 - 50 μ m

Se obtiene la siguiente distribución de tamaño de partículas (**Ver Tabla N° 12 y Gráfico N° 5, pág. N° 98**)

Tabla N° 12 – Distribución porcentual del tamaño de partículas (micras)

Distribución porcentual	
Partículas menores de 5 μ	5%
Partículas entre 5 - 15 μ	30%
Partículas entre 15 - 25 μ	40%
Partículas entre 25 - 50 μ	20%
Partículas mayores a 50 μ	5%

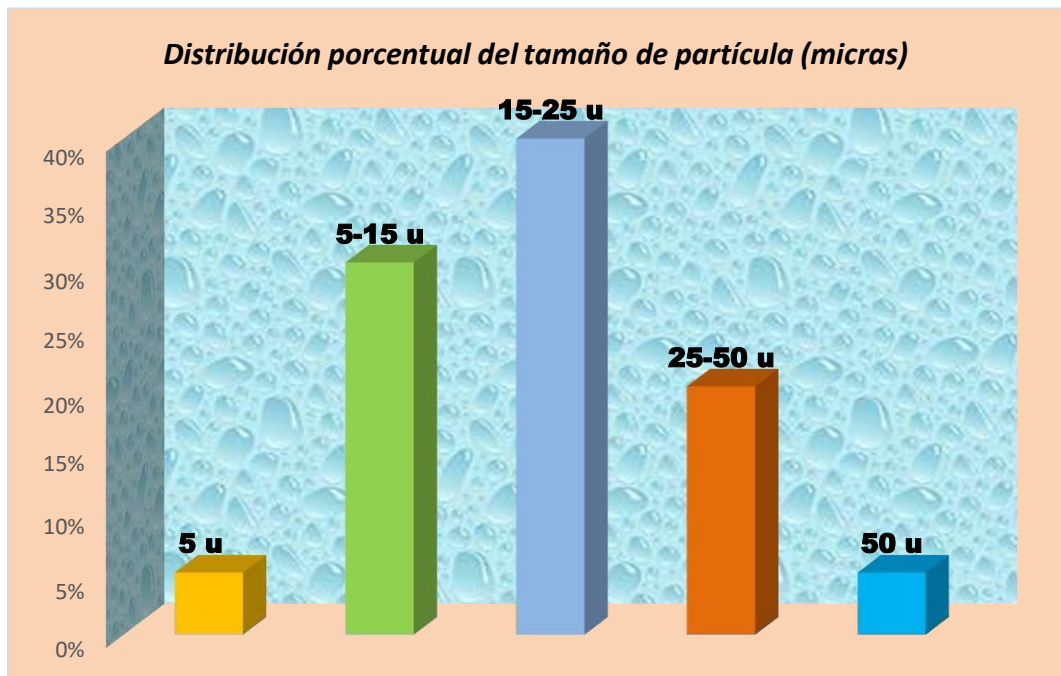


Gráfico N° 5 – Distribución porcentual del tamaño de partículas (micras)

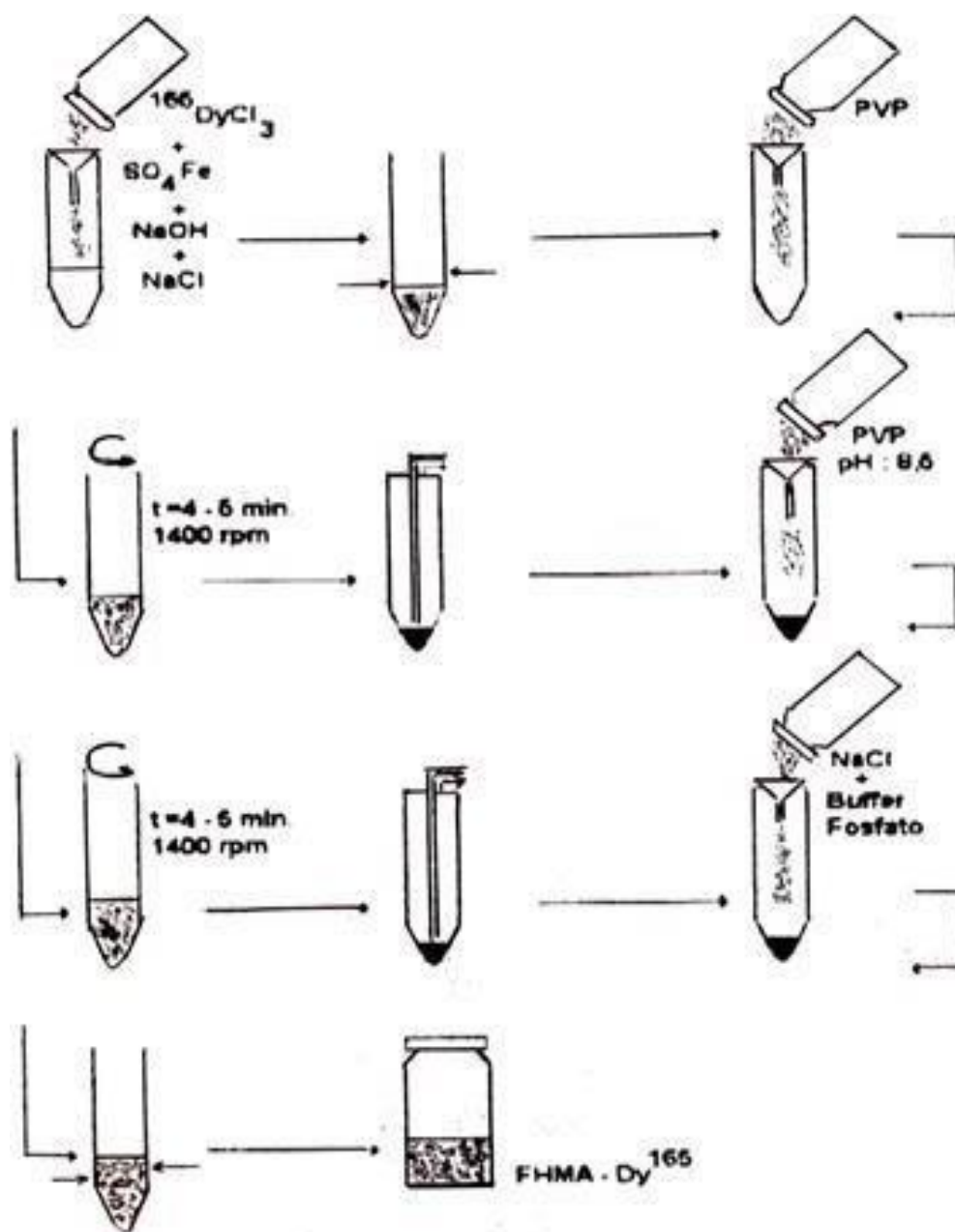


Figura N° 24 – Proceso de marcación del macroagregado de hidróxido de hierro con Dy 165



Figura N° 25 – Contenedores de plomo con viales de FHMA -¹⁶⁵ Dy

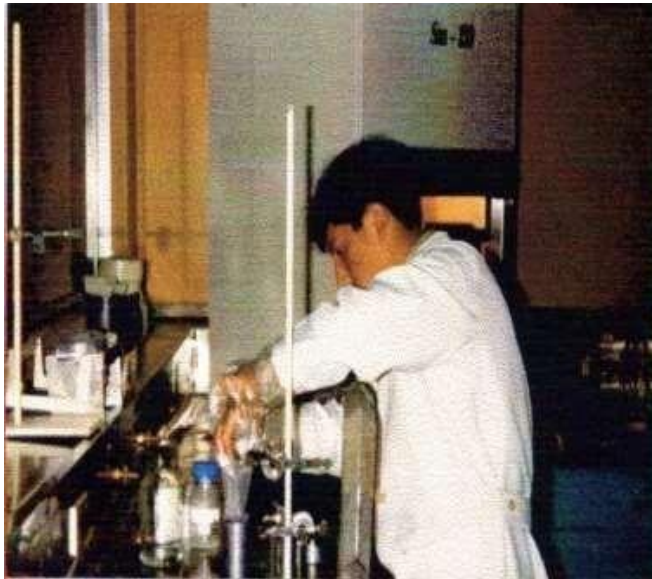


Figura N° 26 – Operario en la rutina de producción

Asimismo, se observó que no se registraron cambios en el tamaño de partículas por efecto de la temperatura en la etapa de esterilización.

b) **Control químico.**- El control químico está dado básicamente en los requerimientos de calidad del óxido de disprosio Dy_2O_3 , porque su

adquisición asegura un trióxido de Disprosio enriquecido en el isótopo 164 con una pureza del 99,41%

- c) **Control radioquímico.**- El control radioquímico del producto marcado se determina por el método de sedimentación, en la que se hace necesario medir la actividad del último sobrenadante (disprosio libre), en la que después de ser centrifugado deberá contener menos del 1% de la actividad total de la muestra.

Se dá como ejemplo el cálculo de la pureza radioquímica del lote 9, donde en forma similar se calcularon los valores de los lotes anteriores.

$$\text{PRQ \%} = A/(A + B)$$

Donde :

A : Actividad del producto marcado (sedimento)

B : Actividad del sobrenadante

Ejemplo :

Tabla N° 13 – Valores Radioquímicos del Lote N° 9

Producto	Fondo (μCi)	Actividad leída (mCi)	Actividad (mCi)
Producto marcado	68,1	18,5	17,82
Sedimento del producto centrifugado	66,2	17,1	16,44
Sobrenadante	62,2	74,0 μCi	11,8 μCi

Reemplazando :

$$\text{PRQ\%} = A/(A+B) = 16,44/(16,44+0,118)$$

$$\text{PRQ\%} = 99,28\%$$

- d) **Control radionucleídico.**- El control radionucleídico del ¹⁶⁵Dy - FHMA se efectúa en una cámara de cintilación por rayos gamma con material

de germanio hiperpuro

El espectro de la cámara es calibrada con blancos de Ce -137 y Co - 60, la muestra (alícuota de disprosio 165) es colocada en el portamuestras, observándose en la pantalla el espectro característico de éste radionucleído para los picos energéticos de rayos gamma (Kev)

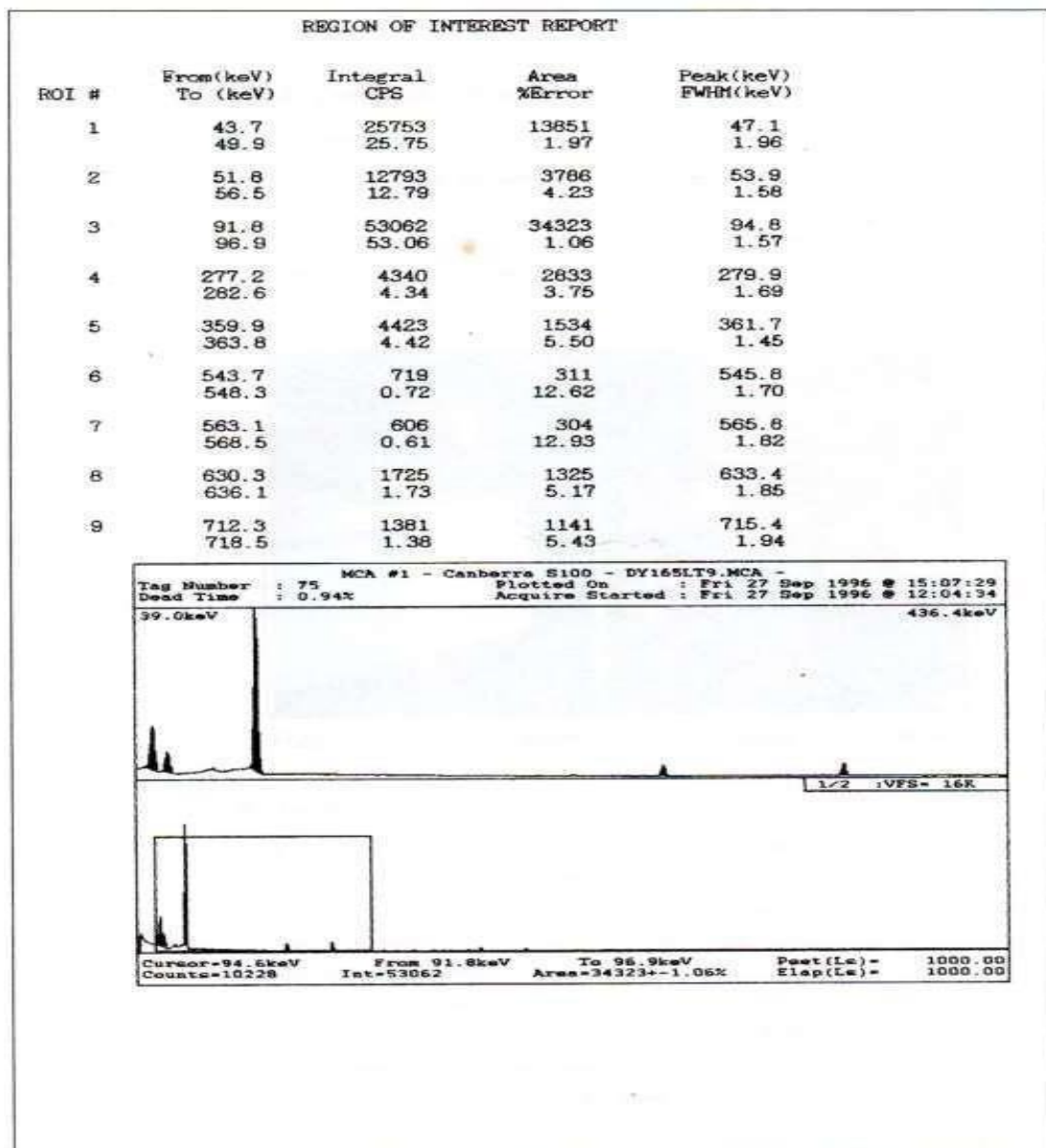
El fotopico predominante se encuentra a 95 Kev, utilizando un multicanal Camberra S100 (**Ver Tabla N° 14**)

Tabla N° 14 – Características de la cámara de cintilación Camberra S100 para el control radionucleídico del Disprosio 165

NCA #1 - Camberra S100 - DY165LT9.NCA -			
Tag Number:	75	Readout:	Fri 27 Sep 1996 @ 14:58:49
Report Group:	1/2	Acquire Started:	Fri 27 Sep 1996 @ 12:04:34
Group Size:	4096		
Elapsed Live Time:	1000.00 sec.		
Elapsed True Time:	1009.53 sec.		
Dead Time:	0.94 %		
ADC:	CANBERRA 8075		
Detector:	HPGE GC 1020		
Geometry:	2 PI / POSICION 0		
Sample Description:	ESPECTRO MUESTRA DISPROSIO 165		
NCA Mode:	PHA+		
Preset Conditions:	Live Time = 1000 sec.		
Calibration:	$0.0000 \cdot \text{Ch}^2 + 0.3885 \cdot \text{Ch} + 3.269 \text{ keV}$		
Area Statistics:	Background Channels = 4		
	% Error Sigma = 1.65		

El espectro de la muestra dice que el producto está libre de impurezas radionucleídicas. No se registró la presencia de Dy - 166, tampoco Ho - 166, los que podrían haber estado presentes como consecuencia de la activación neutrónica (sucesivas capturas de neutrones. (Ver Tabla N° 15)

Tabla N° 15 – Espectro característico del control radionucleídico del Disproso 165



e) Control biológico

- 1) **Esterilidad.**- El FHMA -¹⁶⁵Dy, es esterilizado en autoclave a 120°C durante 15 min.

De acuerdo a los controles biológicos de esterilidad por inoculación directa, se registraron como productos estériles apropiados para inyectar. **(Ver Figura N° 27)**



Figura N° 27 – Autoclave utilizada para las pruebas de esterilización

2) Toxicidad aguda :

- El ensayo de toxicidad, requisito fundamental que permite garantizar la inocuidad del producto, se llevó a cabo mediante la inyección del FHMA -¹⁶⁵ Dy en un lote de seis ratones con el mismo parentesco (misma camada); siguiendo uno de ellos como blanco.
- La dosis inyectada comprende la aplicación de entre 100 a 500 veces la dosis para el uso clínico del producto.
- Las observaciones se realizan inmediata y permanentemente durante la primera hora, porque la crisis sobreviene entre los

primeros 15 min. de la aplicación.

}Las dosis de aplicación para éste ensayo fueron calculadas de la siguiente manera :

- **Dosis para humanos adultos.**- A partir de los rangos de actividad dadas para el uso clínico en las diferentes articulaciones con procesos inflamatorios osteoarticulares⁴, se calculó la actividad total promedio para la dosis de un humano adulto

x = promedio

- Articulación rodilla : de 243 a 297 mCi; x = 270
- Articulación hombro : de 108 a 162 mCi; x = 135
- Articulación codo : de 81 a 108 mCi; x = 94,5
- Articulación muñeca : de 40,5 a 54 mCi; x = 47,25

Promedio general para la dosis adulto : 137 mCi

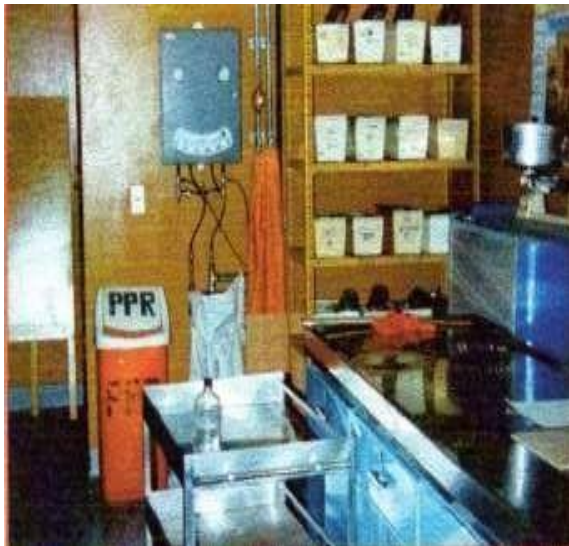


Figura N° 28 – Interior del bioterio localizada dentro del área de la planta de producción de radioisótopos

⁴ (MD A Ruotsi, Clinical Study to Suspension for injection. MAP Medical Technologies Inc. Finland)

- **Cálculos teóricos para el ensayo de toxicidad aguda : 137**
mCi/70 000 g (peso corporal promedio para humanos)

Para un gramo : $X = 1,9571 \mu\text{Ci/g}$

- La actividad x 500 veces :

$$1,9571 \times 500 = 978,57 \mu\text{Ci/g}$$



Figura N° 29 – Lotes de ratones utilizados para las pruebas de toxicidad en la producción de una gran diversidad de radiofármacos

- La actividad a inyectar para un ratón de 25 g :

$$978,57 \mu\text{Ci/g} \times 25 \text{ g} = 24464 \mu\text{Ci}$$

$$= 24,46 \text{ mCi / ratón}$$

==> Teóricamente deberá inyectarse una actividad de 24,46 mCi del FHMA

-¹⁶⁵Dy para garantizar la inocuidad del producto



Figura N° 30 – Clasificación de los lotes de ratones por parentesco, sexo, edad y peso

3) Control de pirógenos – endotoxinas bacterianas.- La determinación de pirógenos, se realiza mediante el análisis de endotoxinas bacterianas, es decir del Limulus Amebocyte Lysate (LAL), mediante la técnica Pirotell de Single Test vial (STV)

La técnica utilizada fue la siguiente :

- Se añadió 0,2 ml de muestra (FHMA -¹⁶⁵Dy) directamente a STV con una pipeta automática de incrementos de 0,1 ml.
- Se prepararon primero las pruebas negativas, añadiendo solución estándar de endotoxina a cada uno de los viales que contienen LAL en diferentes concentraciones de sensibilidad 2,1; 0,5 y 0,25, se mueve vigorosamente el rack que contiene los viales 20 ó 30 seg y se asegura que haya una mezcla completa.
- Luego se colocaron los tubos de reacción en baño maría por 60 ± 2 min. En sí la reacción comienza cuando se añade la muestra al LAL,

pero es completa cuando llega a los 37°C

- No se interrumpe el período de incubación, porque el gel formado por la reacción es delicado.
- Luego se retiran y se hace la lectura en un solo tiempo, sin secar, frotar o golpear los STV, se invierten de tal manera que una prueba positiva no colapsa o se rompe.
- El límite de endotoxinas para productos que se elaboran con propósito de inyección, deben contener un límite de endotoxinas bacterianas por ml ($< 175 \text{ UE/v}$)

7.4 Procesamiento y análisis de datos

7.4.1 Obtención de datos de actividad

a) Actividad teórica :

Donde :

$$\sigma : 1\,000 \times 10^{-24} \text{ barns}$$

$$Pa : 162,5$$

$$a : 0,994$$

$$\Lambda : \ln 2 / t_{1/2} = 0,693 / 2,332 = 0,297$$

$$td : 0$$

$$t : 0,87 \left(\frac{WDy_2}{WDy_2O_3} = \frac{325}{373} \right)$$

sustituyendo :

ti (hr):

m (g):

$\phi \left(\frac{n}{\text{cm}^2\text{s}} \right)$:

$$A \text{ (Ci)} = 1,63 \times 10^{13} \phi \text{ mf} / \text{Pa} \cdot \sigma \text{ a} (1 - e^{-\lambda t_i}) e^{-\lambda t_d}$$

b) Actividad absoluta.- La lectura de la actividad absoluta (mCi) se hace directamente en la cámara de ionización Capintec, (**Ver Figura N° 31**) que tiene un selector para elegir los diferentes radionúclidos por medir

Factor de calibración : 470×10

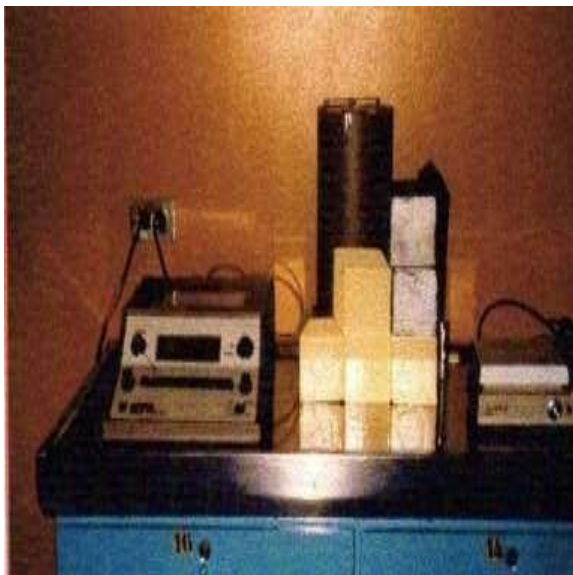


Figura N° 31 – Cámara de ionización Capintec, donde se hicieron las lecturas de actividad

Tabla N° 16 – Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵Dy

Actividades (mCi) de los subproductos del FHMA - ¹⁶⁵ Dy						
	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
<i>Hora</i>		13,00		11,20		12,38
Muestra Disuelta	70,8		160,0		379,0	
<i>Hora</i>		----		11,34		13,00
Sobrenad 1	----		40,8		155,0	
<i>Hora</i>		----		11,37		13,13
Sobrenad 2	----		9,7		20,8	
<i>Hora</i>		----		11,40		13,12
Producto Marcado	----		66,9		129,6	
<i>Hora</i>		----		11,32		12,46
Frasco Madre	----		37,6		36,9	
<i>Hora</i>		----		11,39		13,14
Tubo Centrífugo	----		5,4		15,8	

Observaciones

Se realizó sólo la irradiación y disolución de la muestra (incolora) con el objetivo de conocer la actividad que se obtendría con una primera irradiación

Se controla el tiempo de centrifugado a varias velocidades de rpm, para obtener el tamaño adecuado de partículas. Se dio 5 min. A la solución, para que se realizará una buena digestión y se logrará mayor marcación (formación de

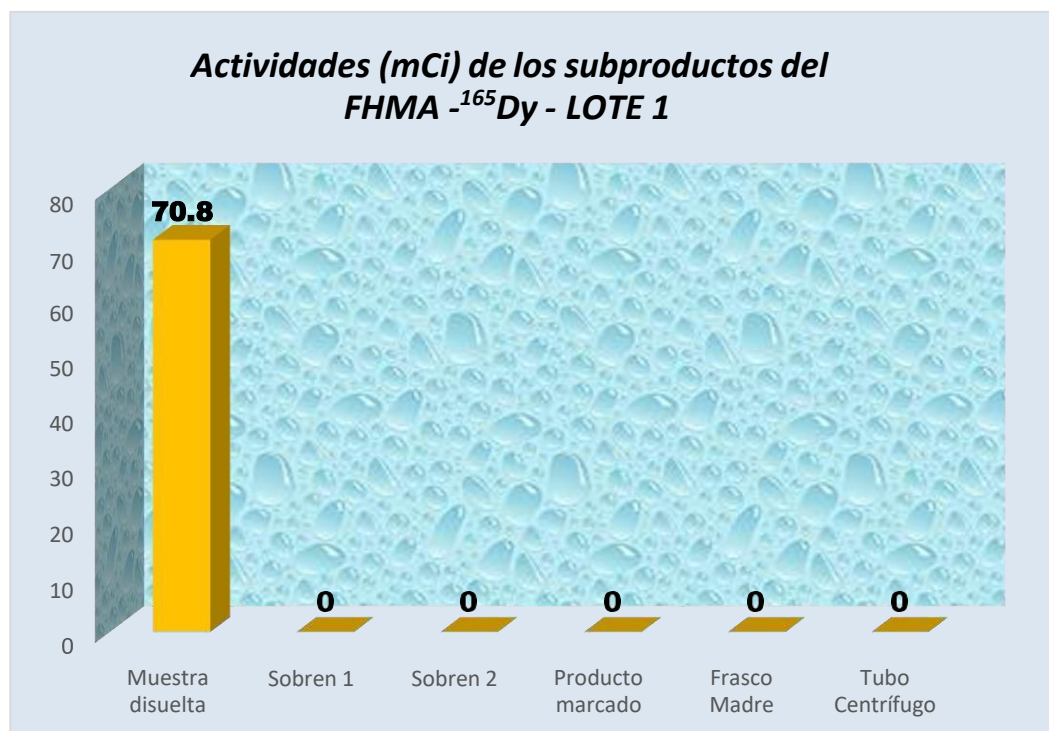


Gráfico N° 6 – Lote 1, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵Dy

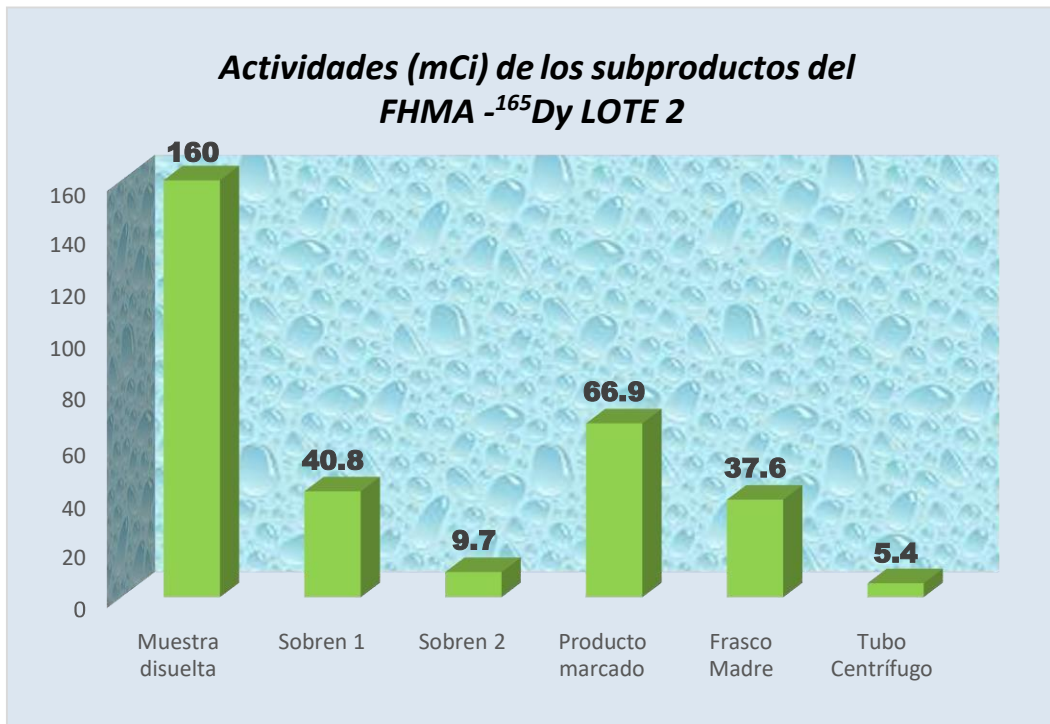


Gráfico N° 7 – Lote 2, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵Dy

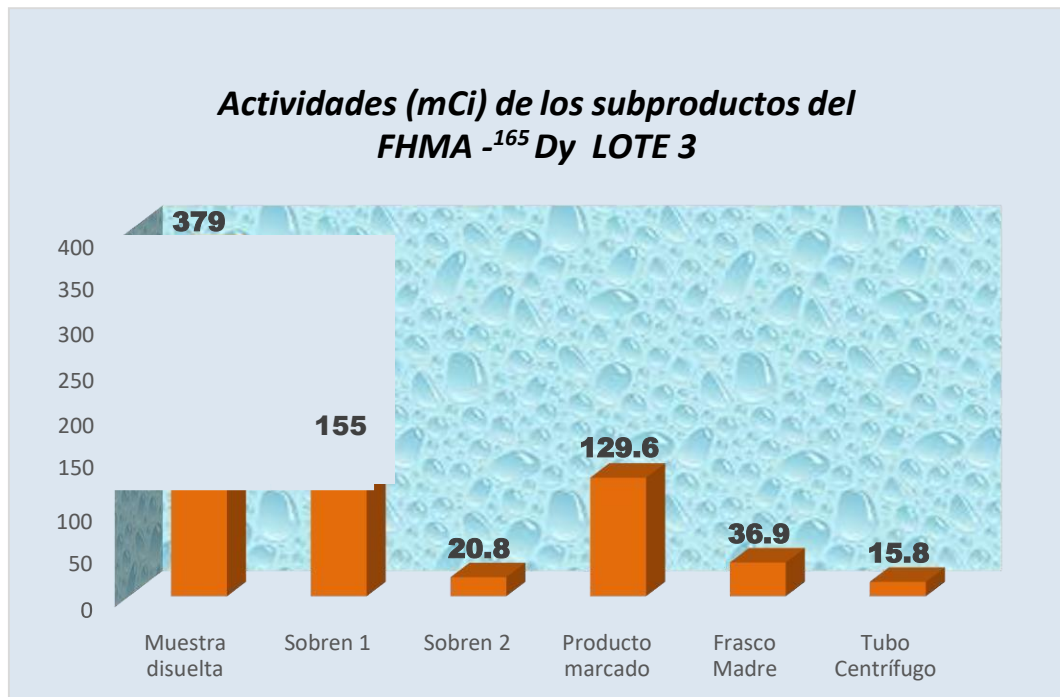


Gráfico N° 8 – Lote 3, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵Dy

Tabla N° 17 – Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵Dy

		Actividades (mCi) de los subproductos del FHMA - ¹⁶⁵ Dy			
		Lote 4	Lote 5	Lote 6	
<i>Hora</i>			11,27	----	12,15
Muestra Disuelta		674,20	1660,0		972
<i>Hora</i>			12,00	----	12,47
Sobrenad 1		447,90	-----		277,0 uCi
<i>Hora</i>			12,07	----	13,07
Sobrenad 2		12,8	-----		56,9 uCi
<i>Hora</i>			12,09	----	13,08
Producto Marcado		58,2	-----		145,0
<i>Hora</i>			11,40	----	12,35
Frasco Madre		5,6	-----		100,0
<i>Hora</i>			12,10	----	----
Tubo Centrífugo		9,3	-----		48,7 uCi
Observaciones		Se rompió el tubo centrífugo en la formación del sobrenadante 1, lo que hizo perder actividad Hasta éste lote se trataba de determinar la PRQ por cromatografía, se optó por el método de sedimentación	Debido a la alta activación del Dy 165 se canceló la prueba , ya que no es necesario manipular dosis mayores a 1 curio para pruebas experimentales		Se dió 5 minutos de digestión a la solución para lograr la mayor reacción .Se realizó la primera prueba de inyección intrarticular en un canino

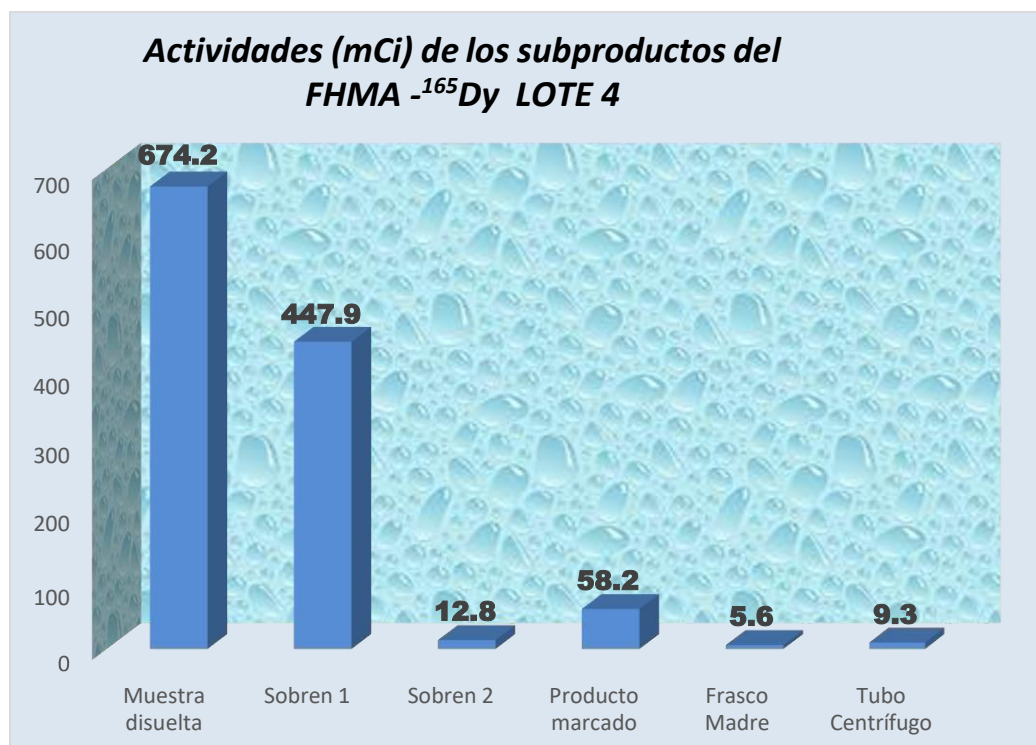


Gráfico N° 9 – Lote 4, Actividades de los subproductos de desarrollo del ¹⁶⁵Dy – FHMA

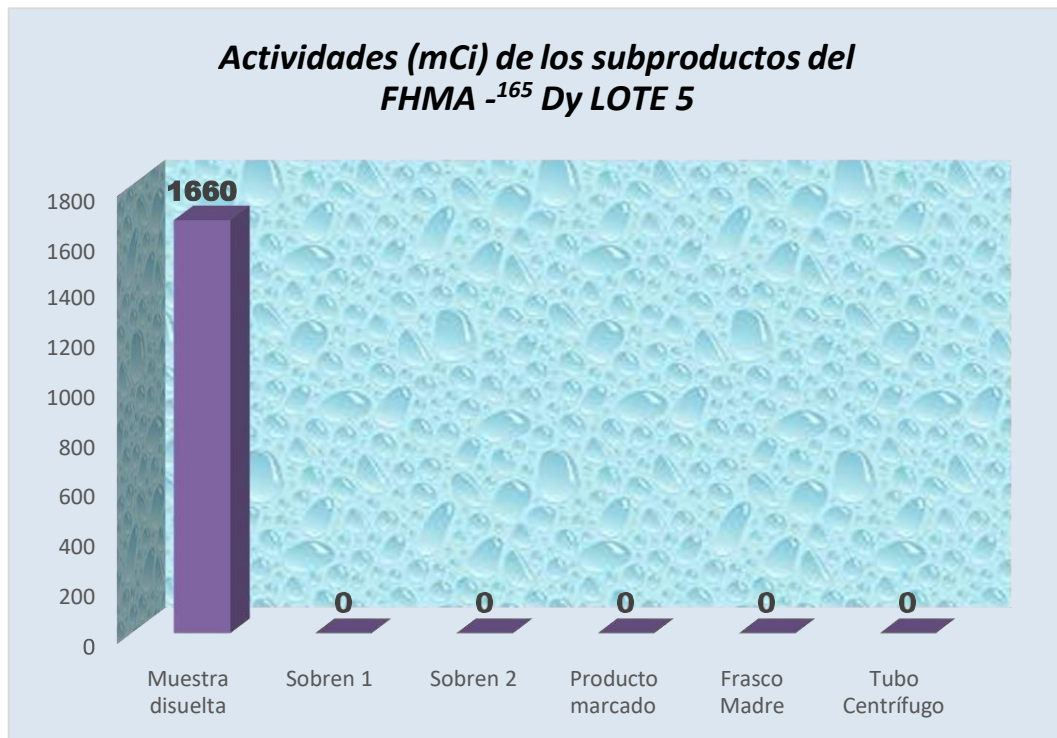


Gráfico N° 10 -Lote 5, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA-¹⁶⁵Dy

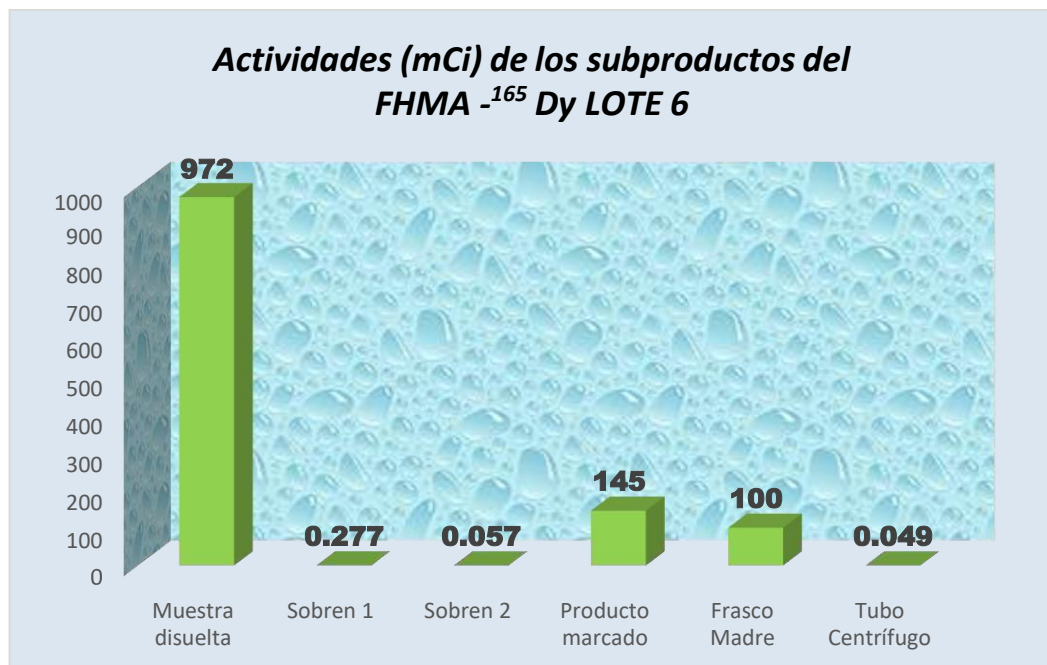


Gráfico N° 11 – Lote 6, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵Dy

Tabla N° 18 – Actividades de los subproductos de producción del FHMA - ¹⁶⁵ Dy

Actividades (mCi) de los subproductos del FHMA - ¹⁶⁵ Dy					
	Lote 7	Lote 8	Lote 9		
<i>Hora</i>	11,30	9,24	11,30		
Muestra Disuelta	1030	1290,0	962		
<i>Hora</i>		9,57	12,32		
Sobrenad 1	-----	189,6	0,18		
<i>Hora</i>		10,04	12,36		
Sobrenad 2	-----	57,4	0,26		
<i>Hora</i>	12,15	10,12	12,43		
Producto Marcado	490,0	436,5	483,7		
<i>Hora</i>		9,31	11,30		
Frasco Madre	-----	15,9	231,6		
<i>Hora</i>		10,10	-----		
Tubo Centrífugo	-----	2,05	0,57		
Observaciones	Se realizó la segunda prueba intrarticular en caninos	Se obtuvo una alta actividad de la cual se extrajo sólo 0,9 ml de la muestra disuelta (DyCl ₃) para el procedimiento de marcación. Se realizó la primera prueba clínica en dos	Se realizó la segunda prueba clínica de inyección intrarticular en otros dos pacientes		
					<i>pacientes artríticos</i>

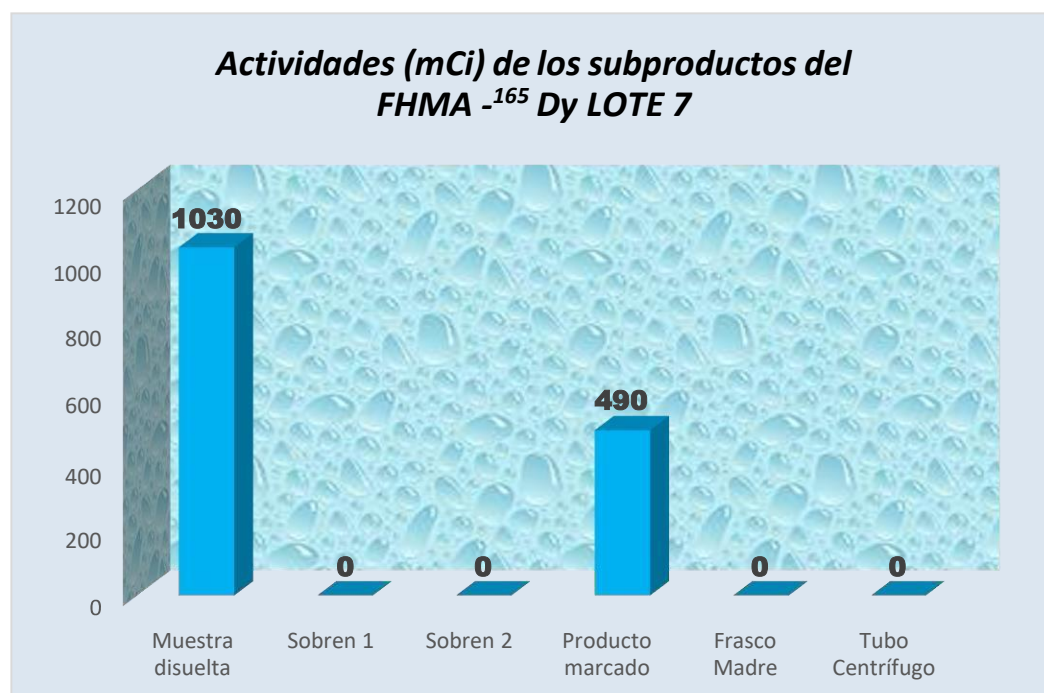


Gráfico N° 12 – Lote 7, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵ Dy

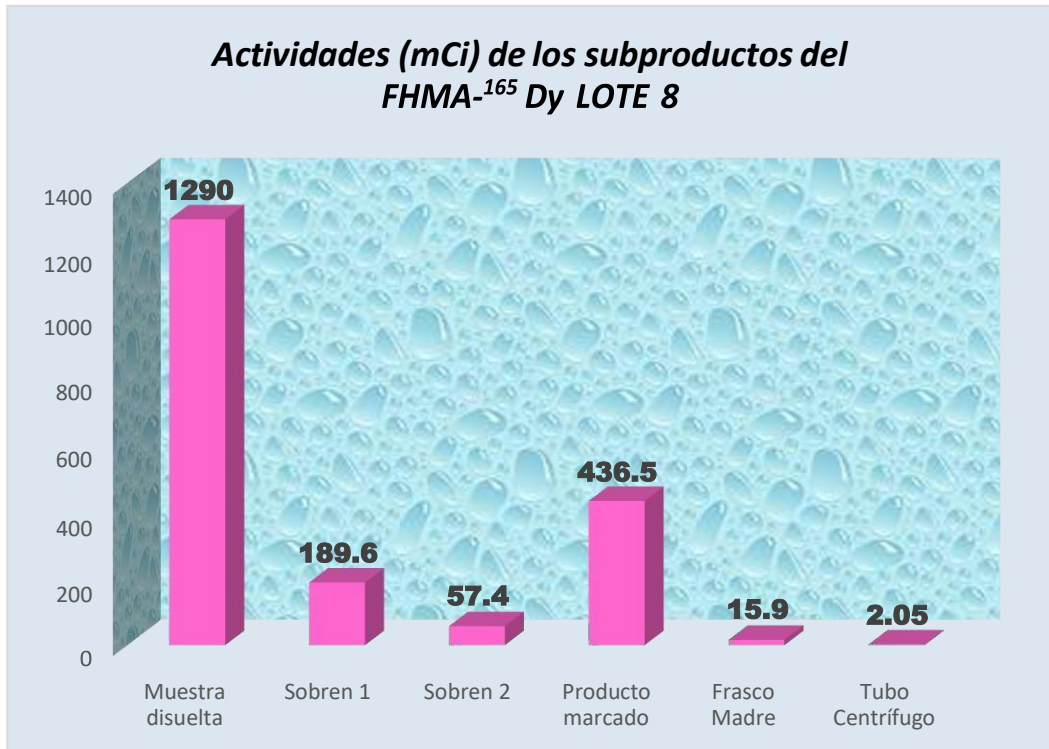


Gráfico N° 13 – Lote 8, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵ Dy

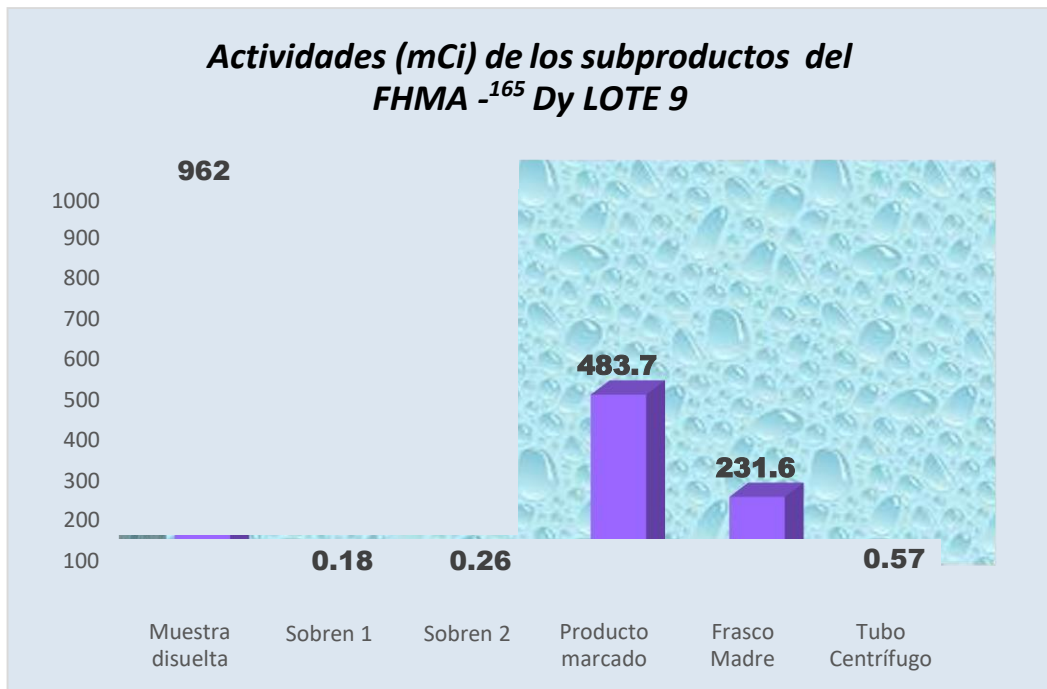


Gráfico N° 14 – Lote 9, Actividades de los subproductos de desarrollo del FHMA -¹⁶⁵ Dy

Tabla N° 19 – Características finales del producto FHMA - ¹⁶⁵Dy en los diferentes lotes de producción

Lote	Tiempo del proceso (min)	pH final del producto	Pureza radioquímica
LOT 1	---	---	---
LOT 2	33	8	---
LOT 3	31	8	---
LOT 4	40	8	99,13%
LOT 5	---	---	---
LOT 6	25	8	99,98%
LOT 7	22	8	99,92%
LOT 8	28	8	99,60%
LOT 9	25	8	99,28%

VIII EXPERIMENTACIÓN PRE CLÍNICA EN ANIMALES CANINOS

Antes de probarse el producto en humanos, se hicieron ensayos en perros con la finalidad de observar la localización del radiofármaco en la articulación.

Las pruebas se realizaron en las instalaciones del PPR en los laboratorios de determinación de toxicidad y otras pruebas biológicas.

Para lo cual se seleccionaron canes entre 10 - 15 Kg de peso, con edades de 1 a 4 años (edades correspondientes al hombre entre 18 a 36 años aproximadamente)

Las soluciones de FHMA - ^{165}Dy fueron inyectadas con actividades promedio de 35 - 40 mCi en la cavidad articular de la rodilla de los canes: en dos pruebas totales (Lote 6 y lote 7) **(Ver Figura N° 32 y Figura N° 33)**

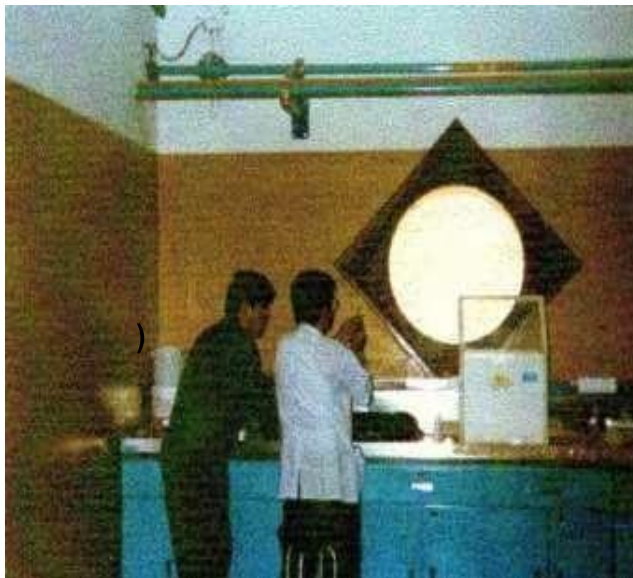


Figura N° 32 – Momentos antes de la extracción del líquido sinovial, el can es previamente sedado en el laboratorio de ensayos biológicos



Figura N° 33 – Momentos en el que se procede a la extracción del líquido sinovial de la pata trasera de un canino

La primera prueba estuvo a cargo de un profesional que extrajo el líquido sinovial de la articulación (pata derecha posterior) y reemplazó por 5 ml de FHMA -¹⁶⁵Dy, agitándolo para homogenizar el producto

Después de aproximadamente 1,30 aproximadamente se realizaron las gammagrafías correspondientes, en el cual se observó que el producto se localizaba en la zona de interés.

La segunda prueba con finalidades de reducir tiempos de transporte o inyección se realizó en el mismo centro médico (Hospital Militar) y se hicieron tomas gammagráficas **(Ver Figura N° 34 y N° 35, pág. N° 119)**, obteniéndose la imagen 15 min post inyección **(Ver Figura N° 36, pág. N° 120)**

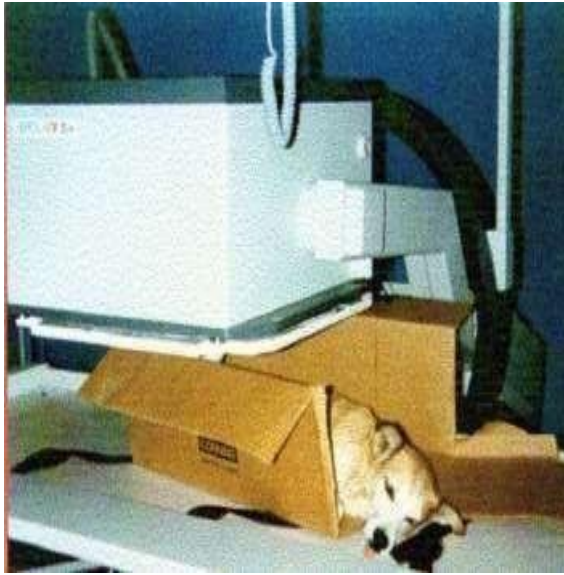


Figura N° 34 – Momento en el que el can es colocado bajo una cámara gammagráfica a fin de evaluar la localización del radiofármaco



Figura N° 35 – El can es barrido en la cámara gammagráfica a todo lo largo y a ambos lados del cuerpo

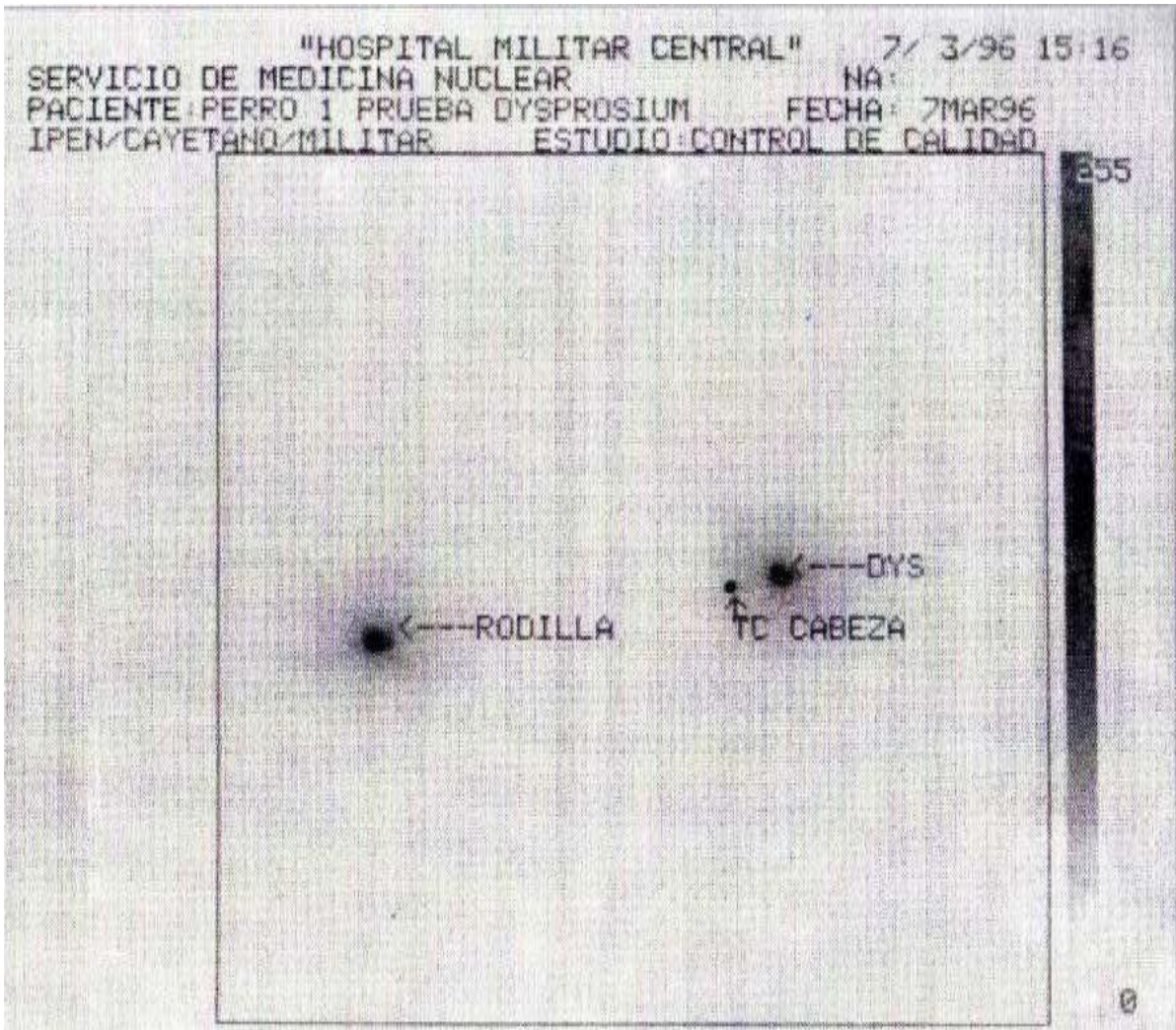


Figura N° 36 – Rodilla derecha del perro, imagen 15 min post inyección, observar la buena localización del radiofármaco

IX. PROTOCOLO DE EXPERIMENTACIÓN DEL FHMA -¹⁶⁵

Dy EN HUMANOS

Habiendo realizado los ensayos respectivos en caninos y habiendo pasado controles de calidad y esterilidad, el macroagregado del disprosio fue finalmente probado en pacientes con patología articulares.

Las pruebas se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear de la Universidad Cayetano Heredia (CLIMA) de forma ambulatoria en donde previa selección del paciente el médico reumatólogo encargado procedió a extraer el líquido sinovial de la rodilla, introduciendo una jeringa en la cavidad articular y luego a aplicar una solución mixta de 4 ml de xilocaína sin epinefrina y 1 ml corticoide (20 mg/ml) a fin de reducir las molestias por irritación. Posteriormente se administró entre 5 a 7 ml del FHMA -¹⁶⁵Dy , en razón de ocupar el mismo volumen de líquido sinovial promedio en una rodilla de humano adulto.

Finalizada la aplicación se retira la aguja y se pidió al paciente trate de flexionar y extender la rodilla (asegurando la buena distribución)

El paciente queda en reposo una hora y se toman controles gammagráficos con el fin de observar la permanencia del trazador sólo en la rodilla, lo que es importante a fin de tener una buena relación dosis/tejido; la dosimetría baja a otros tejidos y toxicidad negativa.

9.1 Selección del paciente

La selección del paciente para efectuar las primeras pruebas del FHMA -¹⁶⁵Dy se hicieron con base a los siguientes antecedentes :

- a) Perfil hematológico aceptable
- b) Dolores articulares intensos y refractarios a otras terapias
- c) Paciente ambulatorio
- d) Artritis reumatoide crónica, mayor de 5 años de evolución
- e) Severas limitaciones de movimiento
- f) Aceptación firmada del paciente para someterse al tratamiento

9.2 Aplicación del FHMA -¹⁶⁵Dy

9.2.1 Dosis

Los siguientes valores de rangos de dosis para las diferentes articulaciones fueron tomadas de las referencias de aplicación de soluciones inyectables radioactivos para uso clínico en el tratamiento de artritis reumatoide (**Ver Figura N° 37 y Figura N° 38, Pág 123**)



Figura N° 37 – Momentos en que se mide la actividad (mCi) del producto final en las cámaras de ionización, aquí es etiquetado y embalado para ser enviado hacia su destino

⁵ Hannelin Martti, Comentarios físico matemáticos, disertación 16. Estudio dosimétrico de macroagregados de disprosio para el tratamiento de artritis reumatoide, 1988

A modo de información se puede mencionar que dichos valores fueron estimados a través de estudios dosimétricos⁵ usando expresiones matemáticas, tomando en cuenta una serie de factores, como uso de estándares de disprosio conociendo su masa, concentración y actividad, masa, concentración y actividad de muestra, tiempo de inyección y de observaciones anatómicas desde el punto de localización y expansión de la actividad hacia otros órganos de interés como corazón, riñón, hígado, nodos linfáticos, sangre, etc.

Rodilla : 240 - 300 mCi

Hombro : 100- 165 mCi

Codo : 80- 110 mCi

Muñeca : 40- 50 mCi



Figura N° 38 – Etiquetado y embalado del radiofármaco para ser enviado a su destino

9.2.2 Procedimiento

- a) Extraer el líquido sinovial de la articulación a tratar
- b) Aplicar solución mixta de 4 ml, xilocaína sin epinefrina y 1 ml de corticoide (20 mg/ml)
- c) Administrar el producto conteniendo el Dy¹⁶⁵
- d) Flexionar y extender la articulación comprometida
- e) Se obtienen imágenes a los 15 min. 1,24 y 72 horas post inyección

9.2.3 Resumen de experimentación

La inyección del FHMA -¹⁶⁵Dy se realizó en total sobre cuatro pacientes seleccionados, quienes al ser citados cuatro semanas después de la sesión, manifestaron una disminución de casi el 50% del dolor.

Tabla N° 20 – Datos de pacientes seleccionados para terapia

Número de pacientes	Sexo	Edad
01	Femenino	48
01	Femenino	54
01	Femenino	28
01	Masculino	58
Total	04	

Tabla N° 21 – Resumen del Tratamiento

Número total de articulaciones inyectadas	04
Sesiones por paciente	01
Dosis	La indicada
Procedimiento	El indicado

9.3 Seguimiento de aplicación

- a) Control del dolor en forma semanal durante cuatro semanas post inyección

- b) Evaluación del dolor y del consumo de analgésicos durante cuatro semanas post inyección
- c) Evaluación del rango de movilidad articular (**Ver Figura N° 39 y N° 40**)
- d) Evaluación propia del paciente(escala análoga del dolor de Karnofsky)



Figura N° 39 – Momento de evaluación por computadora la imagen de la localización del FHMA ^{165}Dy en una rodilla humana

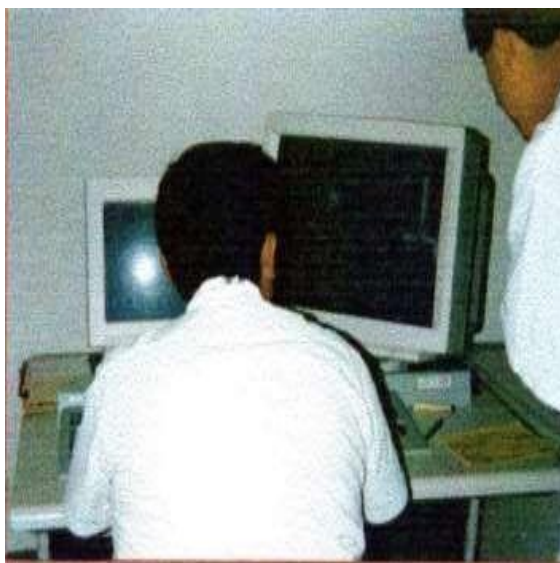


Figura N° 40 – Evaluación de imágenes en otro paciente

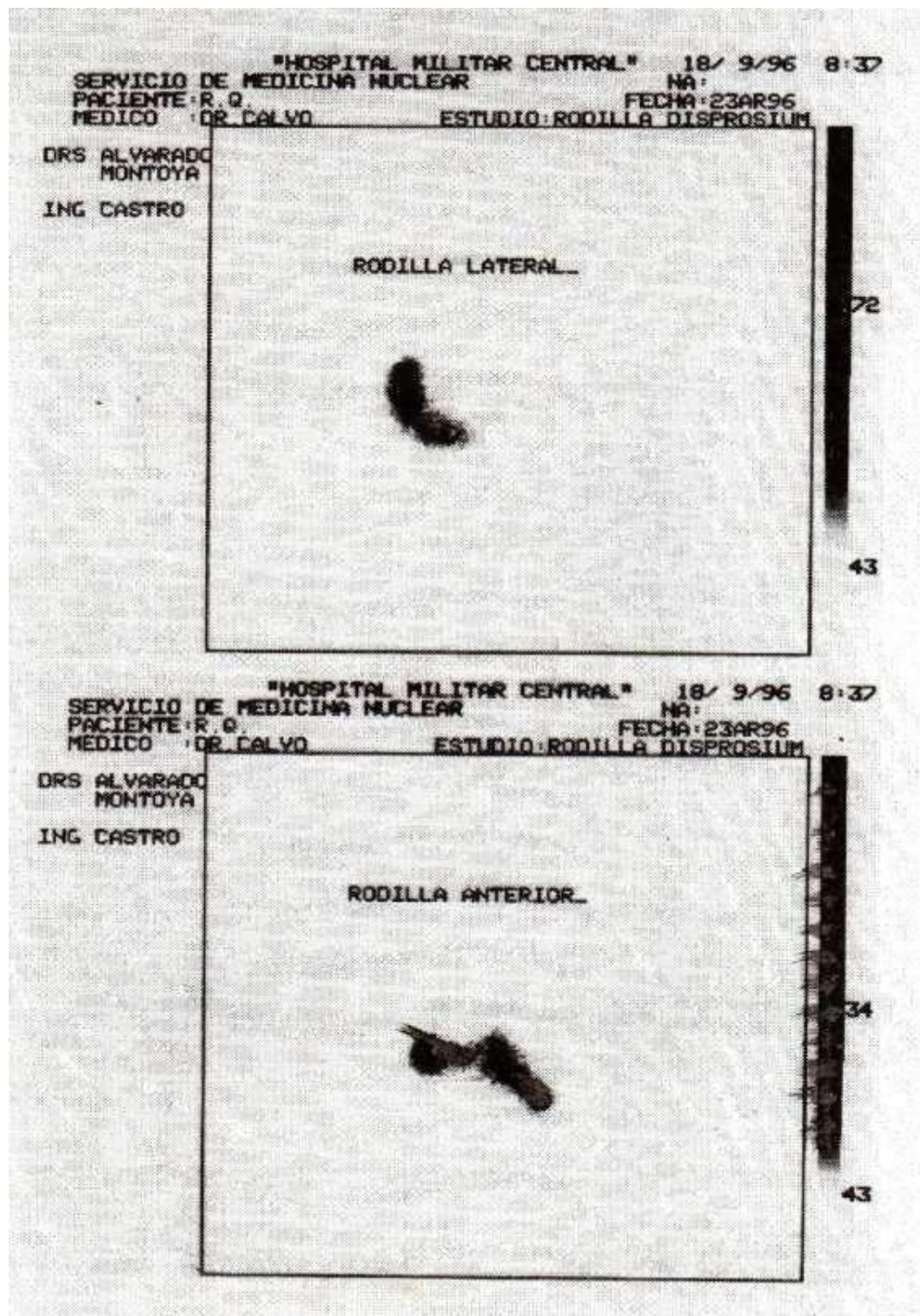


Figura N° 41 - Placa gammagráfica en el que se puede notar claramente la localización del FHMA -¹⁶⁵ Dy en la rodilla de un paciente

FECHA: 23 ABR 96

ESTUDIO: RODILLA DISPROSIUM

PACIENTE: R. O

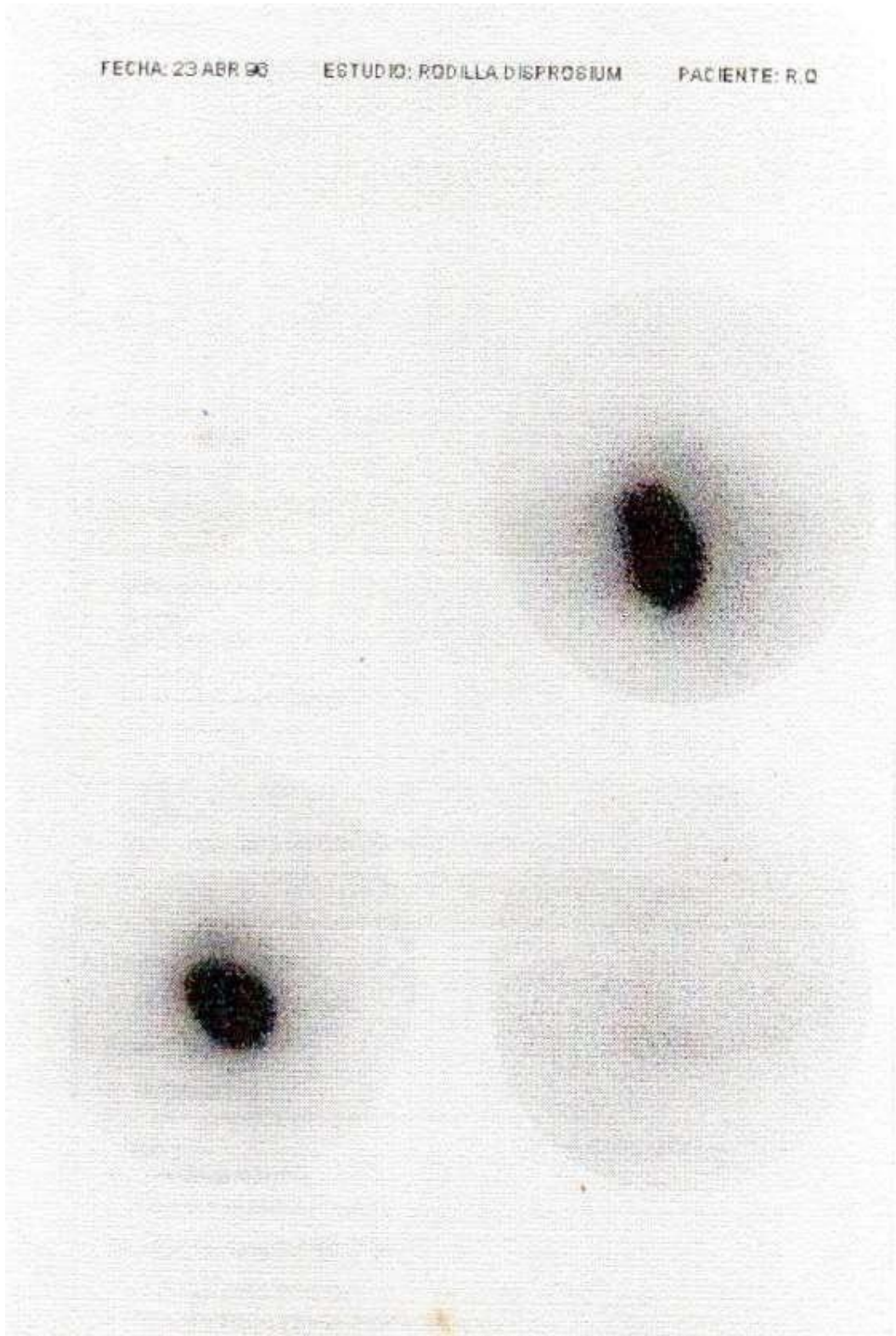


Figura N° 42 – Imagen de rodilla derecha de paciente : 15 min post inyección

9.4 Protocolo de aplicación del FHMA -¹⁶⁵Dy para la terapia paliativa de artritis reumatoide

PROTOCOLO PARA ADMINISTRACIÓN DE DYSPROSIUM COMO TERAPIA PALIATIVA DEL DOLOR EN ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS PATOLOGÍAS ARTICULARES CRÓNICAS REFRACTARIAS A TERAPIA CONVENCIONAL

- 1) Paciente
- 2) Edad
- 3) Sexo
- 4) Peso
- 5) Talla
- 6) Dirección
- 7) Teléfono
- 8) Médico tratante
- 9) Teléfono

DATOS CLÍNICOS

- 1) Resumen de historia
- 2) Diagnóstico
- 3) Última infiltración
- 4) Medicamento y dosis
- 5) Recibió radioterapia : cuándo
- 6) Dosis recibida
- 7) Gammagrafía ósea
- 8) Fecha
- 9) Resultados
- 10) Articulaciones comprometidas (número)

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

- a) Consumo de analgésicos
 - 1) Tipo, dosis, consumo diaria
- b) Escala análoga del dolor
 - 1) Respuesta 1 - 10

0 (dolor) 10 (muchísimo dolor)

- 2) Duración de analgesia
 - 3) Mapa de analgesia (+/++/+++)
 - c) Capacidad funcional de KARNOFKY
 - 1) Hace vida activa con dolores
 - 2) No realiza trabajo, pero se ocupa de sí mismo
 - 3) Le ayudan ocasionalmente
 - 4) Necesita ayuda frecuentemente
 - 5) Está en cama con cuidados especiales
 - 6) Hospitalizado o en grave estado
-

PERFIL HEMATOLÓGICO

- 1) Estudio
- 2) Hemoglobina
- 3) HTO
- 4) Leucocitos
- 5) Plaquetas

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Dolores articulares intensos y refractarios a otras terapias
- 2) Biohematología dentro de lo aceptable (HB > 10 g
- leucocitos > 4 500 plaquetas > 100,000

TIPO DE PATOLOGÍA SUCEPTIBLE DE SER INCLUIDO

- 1) Artritis reumatoide
- 2) Otras patologías articulares dolorosas refractarias a terapia convencional

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Inmunosupresión
 - 2) Displasia sanguínea
 - 3) Enfermedad neoplásica agregada
-

Figura N° 43 – Hoja Protocolar para administrar el FHMA -¹⁶⁵ Dy que debe firmar el paciente para someterse al tratamiento experimental

9.5. Hoja técnica del FHMA - ^{165}Dy :

1)	Macroagregado inyectable, estéril, isotópico y apirógeno	
2)	Administración	: Vía intrarticular
3)	Indicaciones	: Alivio del dolor producido por la artritis reumática
4)	Dosis	
	– Rodilla	: 240 - 300 mCi
	– Hombro	: 100 - 165 mCi
	– Codo	: 80 - 110 mCi
	– Muñec	: 40 - 50 mCi
5)	Energías	Gamma 95 Kev (3,6%) Beta máxima 1,29 Mev Beta promedio 442 Kev
6)	Vida media	: 2,334 horas
7)	Pureza radioquímica	: > 99%
8)	Pureza radionucleída	: > 99,9%
9)	Concentración	: > 150 mCi/ml
10)	Actividad específica	: > 500 mCi/mg
11)	pH	: 8,0
12)	Estabilidad	: 5 horas después de la calibración
13)	Almacenaje	: Temperatura ambiente
14)	Endotoxinas	: (--)
15)	Toxicidad	: (--)

Figura N° 44 – Hoja técnica del FHMA ^{165}Dy

X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- 1) A través del cálculo experimental de la vida media del Disprosio 165, se puede observar que la gráfica del Log Actividad vs tiempo (min) se acerca a la linealidad, obedeciendo a la ley del período de semi desintegración de radioisótopos.
- 2) Respecto al control físico del producto, el color característico es de una solución amarilla parduzca clara, con pH final de 8 (rango promedio de pH para radiofármacos 4 - 4,5), estéril y apirógena nos indican el estado y calidad del mismo.
- 3) El tamaño de partículas se encuentra en un rango de 4 - 50 μm , con un 40% entre los 15 - 25 μm y un 20% entre los 25 - 50 μm (los macroagregados se encuentran entre los 20 - 80 μm , con un máximo de 100 μm) por lo tanto, existe un porcentaje apreciable dentro del tamaño de partículas requeridos y óptimos para la marcación.
- 4) Básicamente en el objetivo de alcanzar un tamaño deseado de partículas, se ensayó con parámetros como velocidad de centrifugado (rpm), tiempo de centrifugado, cantidad de reactivo, concentración de reactivos, tiempo de reacción para aumentar la marcación, lavado del primer y segundo sobrenadante, tanto con agua bidestilada como con NaCl, adición de NaOH y HCl para cambiar el pH de la solución de disprosio, de tal manera de precisar el tamaño de macroagregado óptimo.
- 5) La pureza radioquímica se determinó por el método de sedimentación

a partir del cuarto lote; llegando finalmente a una pureza promedio de 99,6% (deben desecharse compuestos que demuestren tener presencia de radionucleído libre con actividad superior al 5%)

- 6) En el segundo y tercer lote se quiso usar el método cromatográfico para la determinación del PRQ; usando como soporte alúmina con silicagel y 4 diferentes solventes, siendo éstos :
 - a) Acetona : HNO₃ - 8:2
 - b) Acetona : HNO₃ - 7:3
 - c) Metanol : HNO₃ - 9:1
 - d) Acetona : HNO₃ - 9:1

Para este método fue descartado, no daba resultados satisfactorios, utilizando el método de sedimentación fue más rápido; sencillo y de resultado confiable, y que en las técnicas bibliográficas de otros países era utilizado para determinar PRQ.

- 7) El control radionucleídico del FHMA -¹⁶⁵Dy, nos muestra un espectro con pico predominante en 95 Kev, sin presencia de Disprosio (Dy¹⁶⁵) 166 ni Holmio (Ho) 166
- 8) El método utilizado para la esterilización fue calor húmedo, esto es el uso de la autoclave a una temperatura de 120°C por 15 a 20 min.
- 9) Respecto al control de toxicidad, por cada lote de producción siempre se tomaron 60 ratones de la misma camada, cuyos pesos oscilan entre los 20 - 30 g cada uno y que para el ensayo de toxicidad aguda se calculó una dosis de aproximadamente 25 mCi por g de peso,

inyectándolos en la vena junto a la cola

- 10) Se realizaron observaciones entre los 10, 15, 20 y 30 min y 1 hora después, en las que no se observó ningún cambio en el comportamiento normal, estando todos los ratones en buenas condiciones durante todos los lotes producidos.
- 11) Esta evaluación de toxicidad, lo realizó en todo momento el área de control biológico.
- 12) El control de endotoxinas bacterianas se realizó a partir del lote 5 del ^{165}Dy - FHMA, también se llevó a cabo dentro del área de control biológico usando el método del Pyrotell (STV), cuyos resultados se reportaron como negativos en todos los casos.
- 13) Los resultados de endotoxinas en todos los lotes producidos, se reportaron después de la aplicación en caninos y humanos, debido que era prioritario aplicar el producto evitando su decaimiento.
- 14) Se registraron tiempos de operación de 22 min como mínimo y 40 min como máximo.
- 15) El tiempo ideal del proceso de marcación es de 25 min, porque es el tiempo considerado como óptimo para aminorar el tiempo de decaimiento del producto hasta su inyección al paciente. En los primeros lotes se observó que los tiempos exceden éste valor, debido al aprendizaje de la rutina y que con mayor destreza van aminorando los tiempos en los lotes posteriores.
- 16) En la producción del macroagregado de disprosio, desde que la

solución de DyCl_3 es transportada desde la celda caliente al laboratorio de producción, constituye una operación controlada; por lo cual se realizó con la supervisión del oficial de radioprotección, que controla y supervisa de forma permanente y continua con equipos portátiles de monitoreo la radiactividad que manipula, tanto el operador como la que existe en el medio ambiente, a distancia de 1 m y en contacto.

- 17) La tarea de marcación se realizó sin riesgo de exposición directa, porque la celda cuenta con un visor plomado y telepinzas para la manipulación del material radioactivo en las que el operador trabaja por los laterales cubriendo así la vista y el frente del cuerpo.
- 18) La cámara de ionización se encuentra también en una pequeña celda plomada para la protección del operador y permitió además de la medición de la actividad de las muestras; calcular la dosis que debe tomarse para llegar a concentraciones de actividad deseada.
- 19) La planta de producción de radioisótopos a través del responsable del proyecto, extiende una solicitud de irradiación, especificando los siguientes parámetros :
 - a) Forma química : Óxido Dy_2O_3 enriquecido al 99,4% en el isótopo 164
 - b) Estado físico : Polvo
 - c) Masa : x (mg)
 - d) Tiempo de irradiación : x (min)
 - e) Preparación del blanco : Cápsula de cuarzo en el interior del cartucho de aluminio
- 20) Tanto los datos de flujo neutrónico (ϕ) y posición de irradiación (PI) en

el núcleo del reactor del que depende la mayor o menor activación del óxido de disprosio; son datos proporcionados por el reactor (**Ver Tabla N° 11, pág. N° 88**)

21) En el **Gráfico N° 15** se muestra la eficiencia del método (%) dado por :

$$\eta(\%) = \frac{\text{actividad del producto marcado}}{\text{actividad de la muestra disuelta}}$$

Tabla N° 22 – Tabla de Eficiencias del Método

Lote	Actividad producida por marcado	Actividad de muestra disuelta	η (%)
2	66,9	160,0	41,81
3	129,6	379,0	24,20
6	145,0	972,0	14,91
7	490,0	1 030,0	47,57
8	436,5	1 290,0	33,03
9	483,8	962,0	5,28

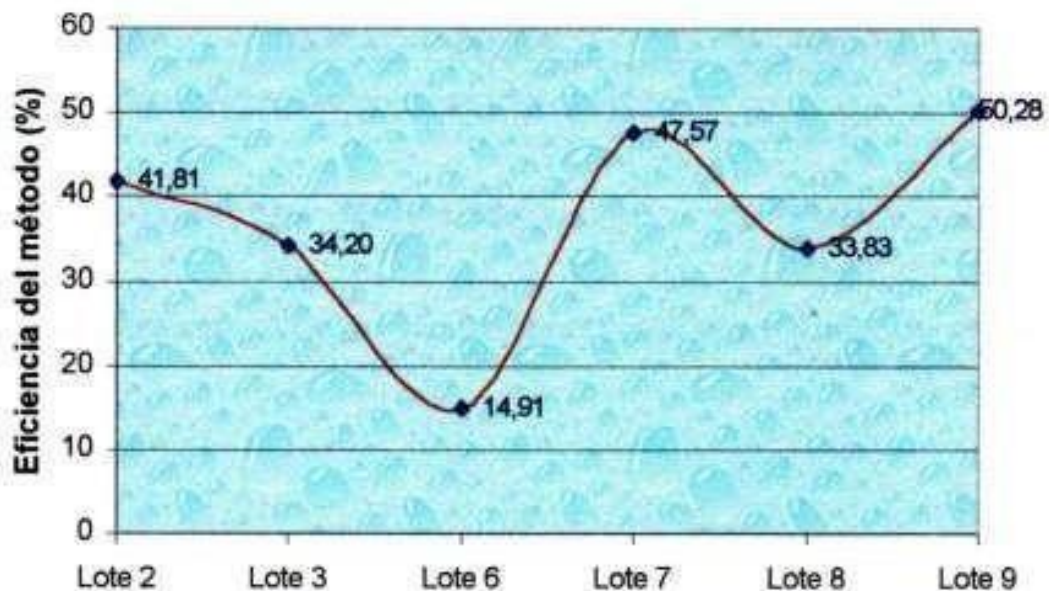


Gráfico N° 15 – Eficiencia del método vs lotes de producción

- 22)** Del **Gráfico N° 15 (Ver pág. N° 135)**, la eficiencia promedio nos da un valor del 37%, tomando sólo 6 lotes de los 9 en total producidos que no son considerados, porque no fueron realizados o se produjeron accidentes con pérdidas de actividad.
- 23)** Este valor de eficiencia puede ser ampliamente superado con una mayor experiencia en la manipulación de radiación, tomando en cuenta además el factor tiempo y quizás el hecho más importante de pérdida por activación del material de ensayo (tubos, frascos, pinzas, equipos), productos de lavados que sumados representan una fracción importante de actividad del total de la muestra disuelta.
- 24)** En la **Tabla N° 23 (Ver pág. N° 137)** se comparan los reactivos y procedimientos en las técnicas 1 y 2 tomadas de referentes para este estudio, con los que finalmente se llegó para la producción del FHMA - ¹⁶⁵Dy.

Tabla N° 23 – Tabla comparativa entre técnicas de referencia y la utilizada para la producción del FHMA - ¹⁶⁵Dy

Técnica 1 (*a)	Técnica 2 (**b)	Técnica utilizada
El Dy ₂ O ₃ es disuelto en 3% de HNO ₃ e irradiado	El Dy ₂ O ₃ es disuelto en 3% de HNO ₃ e irradiado	El Dy ₂ O ₃ en polvo es irradiado y luego disuelto en HCl 0,1N
Se utiliza solución de FeSO ₄ (4 mg/ml) es disuelto en HCl 0,1N	Se utiliza solución acuosa de FeSO ₄ (4 mg/ml) es disuelto en HCl 0,1N El NaOH utilizado no indica valor de concentración	Se utiliza solución acuosa de FeSO ₄ .7 H ₂ O (7,36 mg/ml) El NaOH utilizado es 0,1N
El NaOH utilizado es 0,3N		
Se utiliza PVP (16 mg/ml)	Se utiliza PVP (16 mg/ml)	Se utiliza PVP (16 mg/ml), PM (40 000)
La muestra es llevada a baño ultrasónico	Se centrifuga	Se centrifuga
Se utiliza NaCl (9 mg/ml)	Sólo menciona NaCl	Se utiliza NaCl al 0,9%
El orden del procedimiento es similar en los tres casos		

*:MD. A Ruotsi, MAP medical technologies FHMA-¹⁶⁵Dy suspension for injection.

** :Hannelin Marti. A. dosimetric study of dysprosium 165 microaggregates

XI. CONCLUSIONES

- 1) El Dy 165 como radionúclido de corto periodo de semidesintegración de pocas horas, es de hecho significativo en virtud a la misma dosis de radiación que recibe el paciente.
- 2) Es importante recalcar que el radionucleído a usarse sea un emisor gamma puro monoenergético con una vida media suficientemente larga para permitir la realización del estudio y adecuadamente corta para evitar la radiación innecesaria al paciente.
- 3) Esta radiofármaco administrado interarticularmente, no presentó reacciones adversas ni durante ni después de la inyección, tal como se observó en los pacientes tratados.
- 4) El FHMA ⁻¹⁶⁵ Dy cumplió con el principal objetivo como agente terapéutico de paliar y combatir el dolor, porque uno de los problemas de manejo más comunes en casos de pacientes reumatológicos con estadios avanzados es el dolor; porque la enfermedad comprende estructuras que presentan gran sensibilidad, lo que constituye para el paciente el único y más importante síntoma de su enfermedad , los cuatro pacientes tratados expresaron una disminución del dolor tal como la puntualizaron en una escala de 1 a 10 (1 mínima, 10 máxima) **(Ver Tabla N° 15, pág. N° 106)**
- 5) La fácil aplicación, vigilando los factores de riesgo que tiene éste tipo de tratamiento (control hematológico previo y de seguimiento), así como las normativas de radioprotección, con control dosimétrico

externos y del hecho de poder obtener imágenes que permiten evaluar la concentración del radiofármaco en el sitio seleccionado, garantizan un uso extendido y respectivo en algunos casos de ser necesaria una segunda o tercera dosis, dependiendo de cada caso en particular o en general de la población susceptible de ser tributaria a éste tratamiento.

Tabla N° 24 – Tabla comparativa en la escala del dolor al inicio y final del tratamiento de los pacientes en terapia.

Paciente	Inicio del tratamiento	4 semanas post inyección
Primer paciente	8	5
Segundo paciente	7,5	3
Tercer paciente	9,5	4
Cuarto paciente	8,2	4,5

- 6) Se concluye que el presente método es paliativo (alivia) y no curativo de la enfermedad, de aplicación sencilla y con pocos riesgos de complicaciones.
- 7) Se concluye que el desarrollo de éste radiofármaco constituye un éxito, porque el costo – beneficio del tratamiento es bastante favorable y por lo tanto está en condiciones de ofrecer a los médicos una alternativa en el arsenal terapéutico, pero por sobre todo **brindar fundamentalmente al paciente una mejor calidad de vida.**

XII. RECOMENDACIONES

- 1) En cuánto a la naturaleza del macroagregado, el uso del microscopio constituye un método conveniente para determinar el tamaño de partícula.
- 2) La determinación del pH se realizó con tiras indicadoras, evitando la contaminación innecesaria del electrodo del medidor de pH y siendo una forma práctica de medida, se recomienda seguir con éste procedimiento.
- 3) Es práctica aconsejable dejar decaer el material activo, que proceder al lavado de éste en las piletas de material irradiado.
- 4) Seguir incrementando experiencias médicas en humanos, de tal modo se pueda contar con un récord estadístico de datos, que permitan optimizar las variables que intervienen en la producción e inyección del FHMA -¹⁶⁵ Dy
- 5) Alcanzando una buena experiencia en el manejo de éste radiofármaco darle un valor de difusión extendida hacia todas las áreas médicas, porque como se mencionó anteriormente sea una herramienta más en el arsenal terapéutico de tratamiento de artritis, y pueda alcanzar también un valor comercial con rutinas y horarios de producción.
- 6) La distancia entre los productos y pacientes deben estrecharse, para maximizar el cociente: dosis de actividad / cantidad de pacientes, evitando el decaimiento del producto por el factor tiempo.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana : Vol. XVII Nº 4, Organización Hospitalaria - 1983
- Alvarado Nelson Dr., Protocolo de Trabajo Interno - Hospital Cayetano Heredia - Clínica Médica
- Código de Prácticas de la Planta de Producción de Radioisótopos (PPR) - Instituto Peruano de Energía Nuclear IPEN, 1995
- Hannelin M., The Finish Society of Sciences and Letters Commentations - Physico Mathematicae 88 - 1988
- Hetherington Elr, Australian Experience in the production of ^{165}Ho and ^{165}Dy for Use in Nuclear Medicine - Taller Regional sobre Producción de Radionucleídos para la Terapia Paliativa del Dolor en Metástasis Ósea, Buenos Aires - 1993
- Hetherington Elr, (ANSTO) Optimisation of the Production and Quality Control of Radiotherapeutic - Radionuclides and Radiopharmaceuticals/Part 1 : Clinical Trial Comparing Yttrium 90 and Dysprosium 165 Hydroxide Macro Aggregates for Radiation Synovectomy in the Treatment of Arthritis
- Hiltunen J. Dysprosium ^{165}Dy - FHMA, Suspension for injection Taller - Regional sobre producción de Radionucleídos para la Terapia Paliativa del Dolor en Metástasis Ósea - Buenos Aires 1993
- Langreth R., The Wall Street Journal "El Comercio" - 21.05.96
- Manual de Control de Radiofármacos - Comité de Radiofármacos de ALASBIMN (Asociación Latinoamericana de Biología y Medicina Nuclear) - 1987
- Manual de Radioprotección y Seguridad Radiológica - Instituto Peruano de Energía Nuclear IPEN - 1995
- Mitta Aldo, Nuevos Avances en Radiofarmacia, su aplicación en Medicina Nuclear - Comisión Nacional de Energía Atómica - Buenos Aires - Argentina, 1985.
- Mitta Aldo, Radiofarmacia - Subprograma de Investigación - Desarrollo y Aplicaciones de la Medicina Nuclear CNEA - Argentina - 1986
- Park K.B., J.R.Kim, R. Lambrecht - Preparation of Dysprosium 165/Holmium 166 Macroaggregates for radiation Synovectomy - Argentina - Nuclear revista mensual Nº 16, Año 2 - Diciembre 1988.