

Selección de un ciclotrón para la producción de radionúclidos de uso en medicina nuclear. Experiencia cubana

Leonardo García Reyes; José Morín Zorrilla; Jorge Cruz Arencibia

Centro de Isótopos, Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

lgreyes@centis.edu.cu

Resumen

En el trabajo se ofrecen argumentos para la selección de un ciclotrón de 18 MeV en protones, en su variante Twin. Estará dedicado solo a reacciones nucleares con dichas partículas a los efectos de asegurar el suministro en Cuba de radionúclidos para la tomografía de emisión positrónica (PET) (fundamentalmente ^{18}F), así como en perspectiva Iodo- ^{123}I para tomografía de emisión de fotón simple (SPECT). Se dan datos que indican la posibilidad de suministrar ^{18}F -FDG al menos a cinco centros PET. Ello posibilitará el acceso de Cuba a una de las más avanzadas tecnología de imagen, el PET/TAC, con el consiguiente beneficio para la atención a pacientes afectados de cáncer y enfermedades cardiovasculares y neurológicas.

Palabras clave: radiofármacos; ciclotrones; flúor 18; tomografía computerizada con positrón; tomografía computerizada; yodo 123

Selection of cyclotron for the production of radionuclides for nuclear medicine. Cuban experience

Abstract

The work provides arguments for the selection of 18 MeV cyclotron in protons, in its Twin variant. It will be used only for nuclear reactions with these particles in order to ensure the supply of radionuclides in Cuba, for the positron emission tomography (^{18}F mainly) as well as for single photon emission computed tomography (^{123}I , for example), in the future. Data indicating the possibility of supplying ^{18}F -FDG to at least five PET centers are given. This shall allow Cuba to access the one of the most advanced imaging technology, with the consequent benefit for patients suffering from cancer, cardiovascular and neurological diseases.

Key words: radiopharmaceuticals; cyclotrons; fluorine 18; positron computed tomography; computerized tomography; iodine 123

Introducción

Las técnicas de imagen médica son herramientas auxiliares para establecer el diagnóstico, seleccionar el tratamiento, evaluar la evolución y estimar el pronóstico de las enfermedades. Su continuo perfeccionamiento contribuye a un propósito de la medicina actual: detectar en estadios tempranos y documentar objetivamente, sobre todo en cáncer y en las enfermedades cardiovasculares, el transcurso de la condición patológica y orientar con ello la intervención efectiva del médico. La Ultrasonografía (US), la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN) son bien conocidas y de extendido uso rutinario. La Imagen Nuclear, Tomografía de Emisión de Fotón Simple (SPECT) y Tomografía de Emisión de Positrones (PET) adquieren importancia creciente al brindar información funcional de los procesos patológicos. Con la introduc-

ción del PET/TAC la imagen médica ha experimentado un inusitado desarrollo, ya que se vincula a un solo equipo la obtención de información anatómica y funcional y se optimiza la utilidad clínica de las imágenes. El uso clínico del PET y la instalación de sistemas PET/TAC muestran un crecimiento exponencial en el mundo, al reformular muchos enfoques diagnósticos tradicionales y ofrecer una nueva herramienta en el desarrollo de protocolos y estrategias, sobre todo en oncología [1,2]. Los sistemas SPECT/TAC han extendido y perfeccionado las aplicaciones de emisores gamma como $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a la cabeza aún en el uso rutinario de la imagen nuclear [3].

Los principales radionúclidos que el Centro de Isótopos (Centis) emplea como materia prima son: ^{99}Mo de fisión para la producción de generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{32}P y que aseguran buena parte de las aplicaciones y producidos en reactores. Por otra parte radionúclidos de gran importancia para SPECT como el ^{123}I y el princi-

pal radionúclido para PET, el ^{18}F , no pueden ser importados de manera eficaz debido a sus cortos períodos de semidesintegración. Ello hace que aplicaciones avanzadas de la medicina nuclear no puedan incorporarse al país, lo que limita los estudios diagnósticos y los diseños terapéuticos, en particular, el seguimiento del tratamiento. Se hizo, pues, necesario valorar la instalación de un ciclotrón, máquina que permite la producción, entre otros, de los radionúclidos indicados.

Materiales y métodos

Tipo de ciclotrón

Para satisfacer necesidades específicas de diferentes grupos de usuarios, la industria ha respondido con una variedad de ciclotrones. La mayoría de estas máquinas está instalada en hospitales, universidades e instituciones especializadas en la producción y venta de radiofármacos. Los ciclotrones para la producción de radionúclidos utilizados en la medicina nuclear son, por

lo general, compactos y usan reacciones nucleares con iones ligeros (protones, deuterones). La mayoría de los equipos disponibles comercialmente acelera iones negativos. Esto significa que el haz que sale de la fuente de iones, en el caso de los protones, es H^- . Al final de su trayectoria el haz pasa por una región donde se encuentra un elemento exfoliador, comúnmente conocido como stripper, que extrae los electrones del ion H^- y se crea el ion H^+ , el cual es desviado por el campo magnético, en dirección opuesta de la trayectoria circular seguida por el haz hasta ese momento y sale por unos de los puertos de extracción de la máquina. Este tipo de extracción es muy eficiente y por tanto muy pequeño el residual de activación en el interior de la máquina en comparación con las que aceleran iones positivos. Con este tipo de ciclotrón se puede asegurar que la mayor fuente de dosis durante la operación del ciclotrón está en el blanco irradiado [4].

En la Tabla 1 se recogen los principales fabricantes que comercializan ciclotrones en la actualidad [5].

Tabla 1. Principales Fabricantes de ciclotrones.

Fabricante	Modelos comerciales disponibles	Energía de extracción. (MeV)	Máxima Corriente del Haz en el Blanco. (μA)	Sede Principal
Best Cyclotron System, Inc (BCSI)	BCSI 15p	H^- 15 (f)	100	Vancouver, Canadá
	BCSI 25p	H^- 25 (f)	400	
	BCSI 28p	H^- 28 (f)	400	
	BCSI 35p	H^- 15 a 35 (v)	1500	
	BCSI 70p	H^- 35 a 70 (v)	800	
Advance Cyclotron System, Inc (ACSI)	TR-19	H^- 14 a 19 (v) D- 9	>300 >75	Richmond, BC, Canadá
	TR-24	H^- 18 a 24 (v)	Hasta 1000	
	TR-FLEX	H^- 18 a 30 (v)	>750	
	TR-30	H^- 15 a 30 (v) D- 7.5 a 15	1200 100	
GE Healthcare	MiniTrace	H^- 10 (f)	>50	Chicago, EEUU
	PETrace	H^- 16.5 (f) D- 8.4	>100 60	
Ion Beam Application (IBA)	Cyclone 11	H^- 11 (f)	120	Lovaina la Nueva, Belgica
	Cyclone 18	H^- 18 (f) D- 9	150 60	
	Cyclone Kiube	H^- 18 (f)	300	
	Cyclone 30	H^- 15 a 30 (v) D- 9 a 15	1500	
	Cyclone 70	H^- 25 a 70 (v) D- 15 a 35 He++ 70	750 50 50	
Siemens	Eclipse RD	H^- 11 (f)	80	Tennessee, EEUU
	Eclipse HP		120	
Sumitomo Heavy Industry	HM-7	H^- 7.5 (f) D- 3.8		Tokyo, Japan
	HM-10	H^- 9.6 (f) D- 4.8		

Fabricante	Modelos comerciales disponibles	Energía de extracción. (MeV)	Máxima Corriente del Haz en el Blanco. (µA)	Sede Principal
Sumitomo Heavy Industry	HM-12	H- 12 (f) D- 6	>200 40	Tokyo, Japan
	HM-20	H- 20 (f) D- 10	>150 40	
	HM-30	H- 15 a 30	1000	

*(f) Energía fija (v) Energía variable

Entre los criterios más importantes para elegir un ciclotrón se encuentran: la energía de extracción de la partícula (Ep) y la corriente del haz en el blanco (I0). Cuando se bombardea un blanco con partículas cargadas desde el ciclotrón, la razón de desintegración, D, del radionúclido producido es

$$D = I_0 N \sigma_{ab} (1 - e^{-\lambda t})$$

Donde:

I₀ es la intensidad de partículas incidentes,
N es el número de átomos en el blanco,
σ_{ab} es la sección eficaz de reacción dada en barn,
λ es la constante de desintegración del isótopo producido y
t es el tiempo de irradiación

De esta ecuación se aprecia que la cantidad de radioactividad producida depende directamente de la intensidad de corriente y de la energía del haz (la sección eficaz de reacción depende de la energía), de la cantidad de material "blanco" y de la duración de la irradiación [6].

De acuerdo a las opciones en el mercado y la proyección de la medicina nuclear en Cuba, se valoraron tres posibilidades relacionadas con la energía máxima a acelerar en protones como referencia primaria:

- 1.- Un ciclotrón de alrededor de 30 MeV en protones y que, permitiría obtener:
 - ⁶⁷Ga, ¹¹¹In, ¹²³I para SPECT
 - ¹⁸F y los ultracortos: ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O
 - ¹⁰³Pd para braquiterapia
 - Otros radionúclidos: ⁸⁶Y, ¹²⁴I, etc.

Como regla estos ciclotrones se dedican a la producción de radionúclidos SPECT para abastecer grandes mercados con el fin de dar respuesta a los altos costos de inversión y operación y obtener ganancias. Se caracterizan por haces de extracción de alta intensidad, con corrientes del rango de 1 mA.

- 2.- Un ciclotrón de alrededor de 20 MeV en protones y 10 MeV en deuterones, que permite obtener ¹²³I, ¹⁸F y los ultracortos ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, así como la producción de radionúclidos para SPECT y otros de interés terapéutico.

- 3.- Un ciclotrón de alrededor de 10 MeV en protones y 5 MeV en deuterones, que permite obtener ¹⁸F y los ultracortos ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O. Se destina como regla a las clínicas que hacen uso de los ultracortos además

del ¹⁸F. Algunas de estas máquinas tienen la posibilidad de ser autoblandadas.

Esta última alternativa, de hecho, la primera valorada con fuerza, conllevaría la instalación de un ciclotrón de menor energía en un hospital, por ejemplo, el Cyclone 11 [7], con un programa necesariamente reducido solamente a ¹⁸F y eventualmente a algunos ultracortos como ¹¹C, por lo que las aplicaciones del ¹²³I y otros radionúclidos para SPECT quedarían excluidas. Radiofármacos con radionúclidos obtenidos en generadores de ⁶⁸Ga, en curso ya en el país complementarían la base de la introducción de esta tecnología.

Resultados

Selección del ciclotrón y del proveedor.

Luego de examinar las posibilidades de cada máquina, sus precios y costos de operación, los radionúclidos que efectivamente se pueden producir sobre una base rutinaria, la evolución de la radiofarmacia en este campo y el alcance de las aplicaciones, se concluyó que es conveniente orientarse a un ciclotrón del orden de 20 MeV en protones teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se pueden producir radionúclidos para PET, en particular ¹⁸F, para obtener Fluorodeoxiglucosa-¹⁸F (FDG) y otros radiofármacos fluorados.
- Por medio de blancos sólidos se puede acceder a ¹²³I para SPECT y eventualmente a ¹²⁴I, de interés tanto diagnóstico como terapéutico.
- Permitiría producir ⁸⁶Y con fines dosimétricos e investigativos, complemento a la producción y uso de ⁹⁰Y, ya establecidos en Centis.

Analizando los parámetros asociados a la productividad del ciclotrón en relación con la reacción nuclear ¹⁸O(p,n)¹⁸F, un factor decisivo tenido en cuenta a la hora de la selección de la máquina es la energía de la partícula, como puede apreciarse en la Tabla 2 [6]. En ese sentido

Tabla 2. Comparación del rendimiento de Producción de ¹⁸F para dos energías diferentes

E _p MeV	Rendimiento [mCi/µA]	Actividad al EOB* [mCi]
10,5	120	950
18	200	1583

Condiciones de irradiación: 25 µA x 60 min.

EOB* (End Off Bombardment): Final de la irradiación.

tido, un ciclotrón de 18 MeV en protones ofrece ventajas para poder hacer llegar a distancia suficiente actividad para las aplicaciones, en comparación con uno de menor energía.

Tomada la decisión técnica de cuál sería el rango energético más apropiado para nuestras condiciones, se dieron pasos para la instalación de un ciclotrón de 18 MeV en protones y la puesta en marcha de tres tomógrafos PET/TAC. Evaluadas las diferentes alternativas de suministradores de la tecnología (Tabla 1), se seleccionó a la compañía belga Ion Beam Applications (IBA), que cumple los requisitos técnicos y ofrece una buena interrelación comercial, que, se espera, permitirá un adecuado e ininterrumpido servicio postventa. IBA es una compañía con 30 años de experiencia en la fabricación de ciclotrones y en soluciones generales para este tipo de instalaciones, con más de 200 equipos de diferentes energías instalados por todo el mundo para la producción de radionúclidos.

La tendencia actual en la producción de los radioisótopos de interés en la medicina nuclear en ciclotrones de estas energías, es obtenerlos a través de las reacciones nucleares (p, X), lo cual contribuye a aumentar la productividad en términos de redundancia en las fuentes de iones. De acuerdo al programa de producción previsto se adquirió el Cyclone 18 MeV, en su variante gemelar Twin [8], donde las dos fuentes de iones internas que tiene el ciclotrón solo aceleran protones, no obstante, este modelo permite cambiar una de las fuentes e incluir los deuterones en caso de ser necesario. La configuración de corriente seleccionada fue la estándar (ST) de 100 μA , con la posibilidad de llevarla hasta su configuración de 150 μA (HC).

Blancos

El sistema de blancos está basado en la tecnología Nirta, suministrada por IBA.

- Para la obtención de ^{18}F se utilizará el blanco para elementos líquidos **Nirta Fluor Conical 5**, en el cual se irradia agua enriquecida $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Este enriquecimiento debe ser mayor al 96 %. El flúor será obtenido en su forma química $^{18}\text{F}^-$, adecuada para realizar las síntesis radioquímicas mediante sustitución nucleofílica. El rendimiento de estos blancos en saturación es de 230 $\text{mCi}/\mu\text{A}$ y en 2 horas de irradiación, en un volumen de 1,8 mL se pueden obtener hasta 185 GBq (5 Ci) del radionúclido.
- Para la obtención del ^{11}C se adquirió un blanco para elementos gaseosos **Nirta Carbon**. Será obtenido en su forma química $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ y el material blanco a irradiar es una mezcla gaseosa de N_2 (99.9995% pureza) +0.5% O_2 . El blanco tiene un rendimiento de 150 $\text{mCi}/\mu\text{A}$ en saturación y en 30 minutos de irradiación se pueden obtener 111 GBq (3 Ci) de ^{11}C .

Estos tipos de blancos fueron seleccionados para satisfacer la demanda inicial de 3 PETs instalados en la capital y el programa de producción aprobado.

- Para blancos sólidos se utilizarán las estaciones compactas para blancos sólidos (COSTIS), comercializados por IBA bajo **Nirta Solid**. Para ello, en el

diseño se previeron las facilidades en la instalación para la ubicación de los laboratorios destinados al procesamiento de blancos sólidos en el futuro.

Discusión

Programa de producción

La producción debe centrarse en el ^{18}F , principalmente en la $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, en correspondencia con la práctica clínica mundial. Las aplicaciones oncológicas del ^{18}F , $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ son la mayoría, procedimientos PET, según se reporta internacionalmente [10]. El resto de los procedimientos se dirigen, principalmente, a la cardiología y la neurología.

La producción de otros radiofármacos fluorados como $^{18}\text{F}\text{-DOPA}$ (tumores cerebrales), $^{18}\text{F}\text{-Colina}$ (cáncer de próstata) y $^{18}\text{F}\text{-Fluoruro de Sodio}$ (metástasis óseas) están incluidos en el programa, por ser estos radiofármacos complementarios para el mejor uso e interpretación de resultados derivados de la aplicación de $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ en Oncología [9].

Está previsto también el marcaje de algunos compuestos con ^{11}C , tales como $^{11}\text{C}\text{-PIB}$, $^{11}\text{C}\text{-Raclopride}$, y algún otro de interés para estudios neurológicos.

Las nuevas tendencias en la producción de algunos radioisótopos metálicos de interés clínico como ^{68}Ga y ^{64}Cu que irradian blancos líquidos utilizando este tipo de ciclotrón [12], abren nuevos caminos que permitirán complementar el programa de desarrollo del país en este campo.

Idea de un programa de aplicaciones a corto y mediano plazo

En el mundo se ha estimado que debiera disponerse de un PET por cada medio millón de habitantes [10,11], aunque la presencia de sistemas híbridos y otras modalidades de imagen, la organización del sistema de salud y la distribución demográfica inciden en ello. La premisa debe ser aprovechar al máximo esa tecnología orientándola a sus indicaciones más beneficiosas dentro de un esquema de diagnóstico. En un país como el nuestro sería razonable una cifra entre 5-10 tomógrafos que puedan servirse de un solo ciclotrón, si se seleccionan adecuadamente los emplazamientos de los equipos PETs de acuerdo a las concentraciones poblacionales y las vías de comunicación. El radiofármaco a suministrar sería la $^{18}\text{F}\text{FDG}$. Para ello se necesitaría una adecuada planificación de la producción-distribución. A continuación y solo como referencia, un posible esquema que considera una sola irradiación y el uso de los blancos Conical 5.

Para realizar 10 estudios completos un centro de diagnóstico con cámara PET requiere como promedio 20 GBq (540 mCi) de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, calibrado 15 minutos antes de la inyección al primer paciente. En esta estimación se considera la administración de 370 MBq (10 mCi) por paciente.

Con una irradiación continua simultánea de 2 horas de los blancos Conical 5, a una corriente de 35 μA , se

pueden obtener alrededor de 370 GBq (10 Ci) al final del proceso. Considerando un rendimiento en la síntesis de 50 % y la duración de todo el proceso después del bombardeo hasta la salida a distribución de 50 min (los controles de calidad se pueden realizar en paralelo a la distribución), se obtienen en un lote hasta 133 GBq (3,6 Ci).

Con aproximadamente 81 GBq (2,2 Ci) de ^{18}F -FDG, calibrados a la hora de despacho, se puede garantizar la distribución a 3 centros PET en la capital, uno de ellos colindante con el centro productor y los otros, a una distancia máxima de 50 min. La actividad remanente (aproximadamente 53,5 GBq (1,4 Ci) al despacho) puede ser distribuida, por ejemplo, a dos PET que estén a una distancia de hasta 4 horas del centro productor y realizar el estudio a seis pacientes, lo que permitiría ubicar tomógrafos en Santa Clara y Santiago de Cuba u Holguín, ciudades con importantes núcleos poblacionales. Todo esto, por supuesto, bajo la premisa de un adecuado y sostenible esquema logístico.

Este resultado puede ser optimizado utilizando como valor referencial de actividad a administrar por paciente 259 MBq (7 mCi), práctica perfectamente viable, pues la mayoría de PET/TAC en la actualidad emplea protocolos con estos valores de actividad en aras de reducir las dosis en pacientes. Se puede planificar más de una irradiación diaria, lo que permitiría la producción de otros radiofármacos o incrementar el número de centros PET. También es posible la adquisición de nuevos blancos para ^{18}F con mayor volumen y por ende con mayor productividad. Las capacidades productivas propuestas (diseñadas o en proceso de instalación) permiten organizar un esquema de producción que satisficase esas necesidades.

Conclusiones

Luego de examinadas las alternativas existentes en el mercado y teniendo en cuenta el programa de producción, los costos y las posibilidades de asegurar el suministro regular de radiofármacos para la introducción y extensión de la tecnología PET/TAC se considera

que ha sido adecuada la adquisición de un ciclotrón de 18 MeV en protones. Esta máquina podría ofrecer importante cobertura de servicio a corto y mediano plazos, mediante una adecuada planificación y selección de aplicaciones de los tomógrafos PET/TAC y óptima explotación de las tecnologías instaladas.

Referencias

- [1]. ANTOCH G, SAOUDI N, KUEHL H, DAHMEN G, et. al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18 -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004; 22(21): 4357-4368.
- [2]. International Atomic Energy Agency. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients IAEA Human Health Series No 9. Vienna: IAEA, 2010.
- [3]. MARIANI G, BRUSELLI L, KUWERT T, et. al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010. 37: 1959-1985.
- [4]. PAPASH A, ALENITSKY Y. On commercial H⁻ cyclotrons up to 30 MeV energy range for production of medicine isotopes. *Problems of atomic science and technology.* 2008; (5). Series: Nuclear Physics Investigations. (50): 143-145
- [5]. SCHMOR PW. Review of cyclotrons used in the production of Radioisotopes for Biomedical Applications. *Proceedings of CYCLOTRONS 2010.* Lanzhou, China. 2010.
- [6]. GONZALEZ LEPERRA C. PET radionuclides production. Cyclotron selection and Location. Cyclotopes and experimental imaging. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston TX. About Cyclotron Selection pdf.
- [7]. Cyclone® 18/9. Standard & High Current model. Product description IBA Molecular. <https://www.aapm.org/meetings/08SS/documents/Gonzalez.pdf>. Consultado el 6.11.2017.
- [8]. IBA quote for Pet cyclotron CENTISP/2009/006,23 de febrero 2009.
- [9]. ÁVILA RODRÍGUEZ MA, ALVA SÁNCHEZ H. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *El Residente.* 2010; 5(3): 103-110.
- [10]. International Atomic Energy Agency. Planning a Clinical PET Center. IAEA Human Health Series No 11. Vienna: IAEA, 2010.
- [11]. BEDFORD M, MAISEY MN. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 208-221. doi 10.1007/s00259-003-1351-6.
- [12]. ALVES F, ABRUNHOSA A, ALVES V, DO CARMO S et al. Production of copper-64 and gallium-68 with a medical cyclotron using liquid targets, *Modern Physics Letters A.* 2017; 32(17): 1740013.

Recibido: 16 de noviembre de 2017

Aceptado: 14 de diciembre de 2017