



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

INFORME UGR

SONDEO DE RADIOISÓTOPOS DE INTERÉS MEDICO
PRODUCIBLES CON DEUTERONES A 40 MeV

FERNANDO ARIAS DE SAAVEDRA
IGNACIO PORRAS
JAVIER PRAENA
ANDRES ROLDAN
ELENA LÓPEZ MELERO
LAURA FERNÁNDEZ MAZA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

INDICE

| | | |
|---|---|----|
| 1 | OBJETO | 1 |
| 2 | INTRODUCCIÓN | 2 |
| 3 | RADIOISÓTOPOS PARA PET | 3 |
| 4 | RADIOISÓTOPOS PARA PET PRODUCIBLES CON DEUTERONES | 9 |
| 5 | RADIOISÓTOPOS PARA TERAPIA | 13 |
| 6 | RADIOISÓTOPOS PARA TERAPIA PRODUCIBLES CON DEUTERONES | 15 |
| 7 | CONCLUSIONES | 16 |
| 8 | REFERENCIAS | 17 |

1. OBJETO

El presente informe corresponde a los resultados de:

- Producción de radioisótopos con deuterones en IFMIF-DONES.
- Estudio de la producción de otros radioisótopos emergentes con deuterones a 40 MeV.
- Informe del sondeo de radioisótopos factibles de producirse con deuterones

2. INTRODUCCIÓN

El campo de la medicina nuclear cubre todos los usos médicos de fuentes radiactivas abiertas que emiten radiaciones ionizantes que se introducen en el paciente con una finalidad diagnóstica o terapéutica. Cada año más de 30 millones de procedimientos de medicina nuclear se realizan en todo el mundo. Éstos incluyen procedimientos de diagnóstico para detectar, localizar o estadificar la progresión de una enfermedad, parámetros decisivos para la elección de opciones de tratamiento, así como procedimientos en los que los radionucleidos se utilizan para terapia, mediante su acumulación selectiva en los sitios a tratar, ya sea en forma elemental o ligados a moléculas vectores.

Los radionucleidos son el combustible esencial que impulsa todas las aplicaciones de la medicina nuclear. Con pocas excepciones los radionucleidos requeridos no están presentes en cadenas radiactivas naturales, y *tienen* que ser producidos por transmutación artificial, mediante bombardeo de elementos estables con partículas impulsadas por aceleradores o reactores nucleares.

Por tanto, según su aplicación, distinguimos entre radioisótopos de uso en **diagnóstico** y los de uso para **terapia**, principalmente del cáncer. Algunos de ellos pueden servir para ambos propósitos, a los que se conoce como radioisótopos **teragnósticos** (terapia y diagnostico).

Según su disponibilidad, se denominan **establecidos** a aquellos radioisótopos de uso común en los procedimientos de medicina nuclear (aunque su disponibilidad pueda estar en ocasiones muy comprometida, como es el caso del ^{99}Mo , generador del $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Se denominan **emergentes** a aquellos para los que conocen sus posibilidades de uso médico (mejorando a los establecidos), pero que aun no se encuentran en la práctica clínica rutinaria, posiblemente debido a una limitación importante en su producción a cantidades de uso en investigación.

Según su forma de desintegrarse (lo que condicionara sus posibles aplicaciones, distinguimos entre los radioisótopos emisores α , emisores β^+ , emisores β^- , emisores γ , emisores de electrones Auger y emisores que combinan más de un tipo de radiación (prácticamente no existen emisores gamma puros, sino que la emisión gamma se produce tras una desintegración de otro tipo). El alcance de la radiación es la que condiciona su aplicación (Figura 1). Los electrones Auger tienen un alcance nanométrico lo cual los hace los candidatos ideales si se pueden unir a moléculas que se unan al DNA de las células tumorales, ya que no producirían daño en ningún otro lugar, por ello son objeto de gran interés en investigación. Le siguen los radioisótopos α , con alcance micrométrico y a continuación los β^- , cuyos electrones tienen un alcance milimétrico. Según la aplicación en terapia, se pueden emplear unos u otros según la captación en la región del tumor. Los emisores γ y β^+ producen fotones de largo alcance que permiten la detección del lugar donde se encuentra el radioisótopo dentro del cuerpo. En la emisión β^+ los fotones no se emiten directamente sino mediante aniquilación de los positrones emitidos, que salen por parejas en direcciones opuestas y permiten mejorar las técnicas de imagen (PET) respecto a la de los emisores gamma (SPECT) [1].

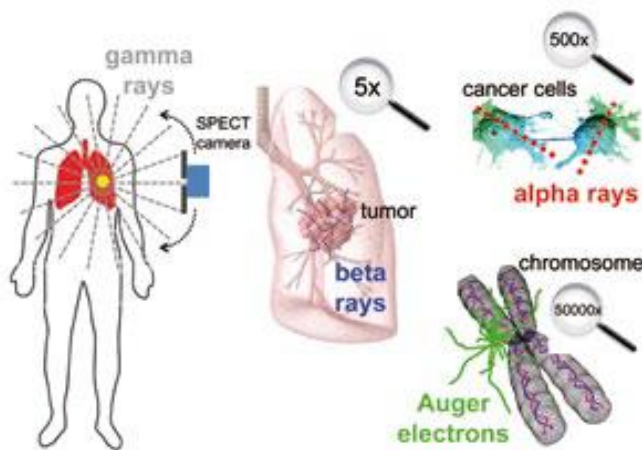


Figura 1. Ilustración del alcance de los distintos tipos de radiación [2].

3. RADIOISOTOPOS PARA PET (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY)

Las características físicas ideales de un radioisótopo para PET son [2]:

- Periodo de semidesintegración (semi-vida) lo más corto posible. El mínimo ideal sería del orden del tiempo necesario entre la infusión y la toma de la imagen PET. Esto hace que la actividad específica (número de desintegraciones por unidad de masa) sea mayor y produzca mejor imagen y al mismo tiempo deposite una menor dosis total en el paciente, al estar emitiendo radiación muy poco tiempo después de la toma de la imagen.

- Un alto *branching* ratio de desintegración beta+, y poca o ausencia de emisiones gamma (que se desintegre al estado fundamental del núcleo hijo), lo que implica que la mayor parte de la radiación emitida es aprovechable para la imagen PET, minimizando la dosis de radiación en el paciente. Una excepción a esta regla constituye la aplicación combinada Gamma-PET, en la que se detectan hasta tres fotones en coincidencia y produce una mejora en la resolución (esta técnica, aunque muy prometedora, está aún poco extendida), o en una aplicación combinada de diagnóstico-terapia donde interese que la muestra radiactiva sufra dos tipos de desintegración distintas (ej. Beta+/Beta-). De ambas hablaremos hacia el final de esta sección.
- Energía liberada (positrones) baja para que el recorrido de estos sea verdaderamente corto y pueda aproximarse el lugar del cual se emiten los fotones con donde se produjo la desintegración.

Las características ideales desde un punto de vista químico serían las de poder fijarse a una molécula que juegue un papel bioquímico relevante para la aplicación concreta, por ello los preferidos son isótopos de los elementos presentes en moléculas orgánicas, como C, O, N, S o que puedan fácilmente adherirse a ellas como el Flúor.

Radioisótopos establecidos para PET

Los radioisótopos principales establecidos para el diagnóstico PET se muestran en la Tabla 1.

| Radioisótopo | Semivida (m) | Branching Beta+ (%) | Energía media (MeV) | Alcance Positrones (mm) |
|-----------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| ¹⁸ F | 110 | 96.7 | 0.25 | 0.6 |
| ¹¹ C | 20 | 99.8 | 0.39 | 1.1 |
| ¹³ N | 10 | 99.8 | 0.49 | 1.5 |
| ¹⁵ O | 2 | 99.9 | 0.74 | 2.4 |

Tabla 1. Radioisótopos establecidos para el diagnóstico PET.

La semivida ultracorta de los tres últimos hace que la práctica totalidad de los diagnósticos PET se realicen con ¹⁸F, ya que los demás solo podrían emplearse en instalaciones muy próximas al acelerador donde se produzcan. Es por ello por lo que solamente se han comercializado distintos compuestos de este, pese a lo que los otros podrían ser más convenientes, tanto por la menor dosis de radiación producida en el individuo, como por que son isótopos de los elementos presentes de forma natural en las moléculas marcadoras. Asimismo, posibilitan otras aplicaciones que no posibles de abordar con ¹⁸F, como enunciaremos más adelante (véanse ejemplos en Tabla 2).

Radiofármacos de ¹⁸F

Con diferencia, el compuesto dominante en el diagnóstico clínico uso es la ¹⁸F-FDG (fluorodeoxiglucosa). Es una glucosa modificada que la incorporan las células después de la fosforilación, pero no puede ser metabolizada. De este modo se mantiene atrapada en la

célula un tiempo suficiente para permitir la formación de la imagen PET. Muchos tumores malignos muestran un mayor metabolismo de la glucosa y por lo tanto pueden observarse fácilmente mediante esta técnica. Además, la FDG puede detectar lugares de infección y emplearse en estudios de metabolismo de la glucosa en el cerebro.

Los aniones fluoruro tienden a fijarse en el hueso, con lo cual una disolución simple de una sal como NaF (con ^{18}F) permite realizar exploraciones óseas mediante PET, como alternativa a las realizadas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [3] (ver Figura 2).

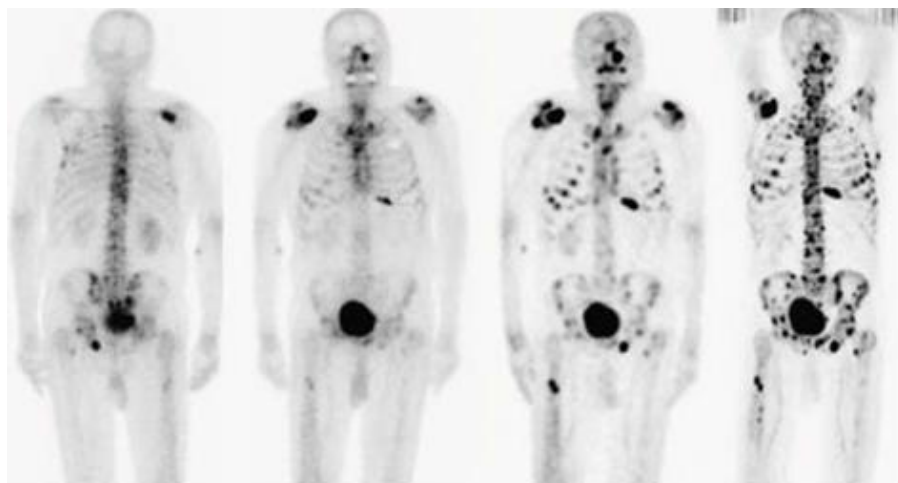


Figura 2. Metástasis óseas observadas mediante inyección de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP observadas en un scanner plano (visión posterior: izquierda, visión anterior: centro - izquierda), en una cámara SPECT (centro-derecha), comparadas a una imagen PET con ^{18}F -fluoruro (derecha). R

La ^{18}F -Fluorotimidina (FLT) sirve como marcador para la proliferación celular. Se acumula en las células cancerosas que están proliferando rápidamente y que, por lo tanto, genera nuevo ADN que incluye timidina como uno de los nucleósidos. El diagnóstico PET con FLT puede servir para la validación muy temprana de la respuesta a una terapia o para adaptar la misma en consecuencia. Muchos otros compuestos de ^{18}F se han desarrollado o están en fase de desarrollo. Se utilizan en oncología como alternativas a la FDG para formación de imágenes de cánceres específicos o para la imagen de la apoptosis en el seguimiento del progreso de una terapia del cáncer. Otros varios compuestos de ^{18}F permiten la visualización de placa beta-amiloide para la detección de la enfermedad de Alzheimer.

Se está empleando también un derivado de la Colina, la ^{18}F -Colina para la detección del cáncer de próstata por la dificultad de observarlo con FDG, al eliminarse por la orina y acumularse en la vejiga, dificultando la imagen prostática. Sin embargo, este compuesto se emplea en centros que no disponen de producción propia de radioisótopos como alternativa a la Colina marcada con ^{11}C (^{11}C -Colina), que es más ventajosa por su semivida más corta (20 minutos) pero imposible de suministrar a centros alejados del acelerador.

Radiofármacos de ^{11}C

El ^{11}C es de muy corta duración, lo que hace que su procesamiento sea más difícil, pero puede etiquetar a una gran variedad de moléculas orgánicas. Como ventaja, deja una menor dosis de radiación en el paciente. Además de la mencionada ^{11}C -Colina, existen otros compuestos de ^{11}C aplicados a la imagen de neurorreceptores para la detección de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

En la Tabla 2 se ilustran diversas aplicaciones de los compuestos de ^{11}C .

| Radiofármaco | Aplicación |
|---------------------------------------|--|
| ^{11}C -Metionina | Su principal aplicación clínica es estudiar tumores cerebrales, su recurrencia y la valoración de la respuesta a la radioterapia. |
| ^{11}C -Colina | Marcador específico para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata y el estudio de su extensión |
| ^{11}C -Flumazenil | Se utiliza para localizar focos epileptógenos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia. |
| ^{11}C -Dihidrotetrabenazina | Permite estudiar pérdidas neuronales en enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson, la atrofia multi-sistema, desórdenes del sueño (fase REM) y la determinación de densidad neuronal mediante PET. |
| ^{11}C -Acetato | Radiofármaco utilizado en indicaciones cardiológicas (visualización del metabolismo oxidativo miocárdico) y oncológicas (principalmente hepatocarcinomas). |
| ^{11}C -Hidroxiefedrina | Visualización de la innervación miocárdica. |
| ^{11}C -PIB | Marcador central en la enfermedad de Alzheimer que identifica placas amiloides en el cerebro. |

Tabla 2. Algunos radiofármacos de ^{11}C de interés y sus aplicaciones.

Radiofármacos de ^{15}O y ^{13}N

Los radioisótopos ^{15}O ($T = 2$ min) y ^{13}N ($T = 10$ min) son de vida ultra corta y se utilizan como compuestos simples (^{15}O -agua o ^{13}N -amoniaco, respectivamente) para estudios de perfusión miocárdica como alternativas al uso de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{201}Tl . Por su corta duración, la producción tiene que estar situada muy cerca del escáner PET.

Radioisótopos PET obtenibles a partir de generadores

Estos radioisótopos se comenzaron a estudiar por la posibilidad de producirlos mediante generadores (sin necesidad de producirlos de forma inmediata en un acelerador), es decir produciendo un isótopo de semivida más larga que se desintegre espontáneamente en los mismos, produciéndolos de forma continuada, como se ilustra en la Tabla 3.

| Radioisótopo | Semivida (h) | Branching Beta+ (%) | Energía Media (MeV) | Rango Positrones (mm) | Progenitor | Semivida (d) |
|------------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------|--------------|
| ^{68}Ga | 1.13 | 89.1 | 0.83 | 2.8 | ^{68}Ge | 271. |
| ^{82}Rb | 0.02 | 95.4 | 1.48 | 5.4 | ^{82}Sr | 25.3 |

Tabla 3. Radioisótopos para PET obtenibles mediante generadores.

Por ejemplo, el ^{82}Rb , obtenido a partir de un generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ e inyectado directamente como catión Rb^+ , es otra alternativa para la imagen cardiaca. En estudios de perfusión cardiaca ha mostrado una mejor especificidad y exactitud en comparación con los habituales isótopos SPECT, reduciendo al mínimo, debido a su corta semivida, la exposición a la radiación del paciente. Por lo tanto, este isótopo es muy prometedor, pero en la actualidad la capacidad de producción del mismo es muy inferior a la demanda potencial.

El ^{68}Ga , que se obtiene convenientemente a partir de un generador de ^{68}Ge de larga vida, es cada vez más utilizado y se postula para convertirse en el "equivalente al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para el PET". Como pequeño ión trivalente puede etiquetar muchas biomoléculas mediante el uso de quelantes macrocíclicos. En la actualidad es el principal isótopo PET utilizado para formación de imágenes de receptores de péptidos. Fijado a aerosoles de carbono permite realizar estudios de ventilación pulmonar con PET, como una alternativa a la correspondiente con trazadores SPECT.

Radioisótopos PET de vida más larga

No todas las aplicaciones pueden ser cubiertas con isótopos de vida corta. Biomoléculas más grandes, como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos muestran una biocinética relativamente lenta (varias horas). En consecuencia, se requieren isótopos PET de vida más larga para seguir la absorción dinámica o para llevar a cabo la imagen PET una vez se ha alcanzado la captación óptima.

Poseen la ventaja de poder ser distribuidos a grandes distancias del centro de producción, lo que los hace especialmente interesantes para una instalación como IFMIF-DONES.

En la tabla 4 recogemos los principales radioisótopos para PET de semivida más larga.

| Radioisótopo | Semivida (h) | Branching Beta+ (%) | Energía media (MeV) | Rango positrones (mm) |
|--------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| Sc-44 | 3.97 | 94.3 | 0.63 | 2.0 |
| Cu-64 | 12.7 | 17.6 | 0.28 | 0.7 |
| Br-76 | 16.2 | 55 | 1.18 | 4.7 |
| Y-86 | 14.7 | 31.9 | 0.66 | 2.1 |
| Zr-89 | 78.4 | 22.7 | 0.40 | 1.1 |
| I-124 | 100 | 22.8 | 0.82 | 2.9 |

Tabla 4. Radioisótopos para PET de vida más larga.

Una estrategia para la detección de células tumorales que sobreexpresen un determinado receptor (antígeno) es la llamada Inmuno-PET, en la que se marca con un radioisótopo Beta+ un anticuerpo con afinidad por adherirse a dichos receptores. De momento, los preferidos para esta aplicación son ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{124}I .

El cobre es un elemento especial ya que tiene dos estados de oxidación (I y II) capaz de diferenciar las regiones con falta de oxígeno (hipóxicas). Ciertos tumores pueden hipóxicos, es

decir, muestran concentraciones de oxígeno más bajas que de costumbre. Esto se asocia a menudo con los tipos más agresivos de cáncer y con una mayor resistencia de las células cancerígenas a la radioterapia. Para la planificación de un tratamiento óptimo es necesario para identificar tales áreas hipóxicas. Cu-II adherido al compuesto ATSM (diacetil-bis (N4) - methylthiosemicarbazone), al llegar a regiones hipóxicas puede reducirse a Cu-I, que deja el compuesto y permanece interiorizado en la célula. En consecuencia, la mayor concentración de Cu, visualizado con PET, hace visible dichas regiones hipóxicas. El cobre tiene cuatro emisores beta+ con diferentes vidas medias: ^{60}Cu (24 min), ^{61}Cu (3,3 h), ^{62}Cu (9,7 min) y ^{64}Cu (12,7 h). Los de vida más corta son también útiles para estudios de perfusión renal y miocárdica.

El ^{44}Sc está indicado para el marcaje de biomoléculas de tamaño medio como los péptidos, empleados en la detección de procesos biológicos relacionados con el cáncer.

Es interesante hacer notar existencia de un isótopo Beta- que puede ser observado mediante PET. Una pequeña fracción del isótopo terapéutico ^{90}Y se desintegra a través de un estado excitado 0^+ , que decae en parte a través de creación interna de pares e-e+, lo que conduce a la emisión de 3×10^{-5} positrones por desintegración, suficiente para permitir la imagen PET de actividades terapéuticas de ^{90}Y . (~ GBq) [4] (ver Figura 3).

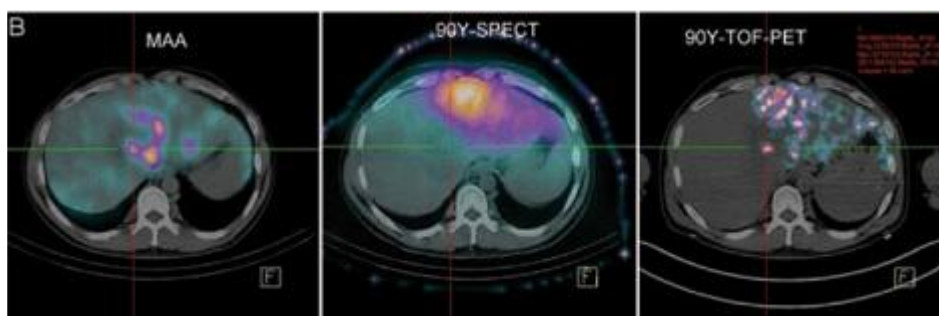


Figura 3. Diferentes técnicas de imagen para el seguimiento de un tratamiento de radioembolización de un tumor hepático con microesferas de ^{90}Y . A la izquierda, imagen con ^{99m}Tc -MAA. En el centro, imagen SPECT de Bremsstrahlung del ^{90}Y , y a la derecha imagen PET por tiempo de vuelo del ^{90}Y , mostrando en mayor detalle la acumulación de microesferas.

Radioisótopos para Gamma-PET

En algunos isótopos la emisión de positrones se acompaña de emisión de rayos gamma, pues la desintegración beta+ se realiza a un estado excitado del núcleo hijo. La emisión abundante de fotones energéticos es generalmente un inconveniente ya que esta radiación inútil aumenta la dosis de radiación en el paciente, impone requisitos de blindaje para el transporte y la manipulación e induce ruido de fondo en la imagen PET. Principalmente debido a estos inconvenientes, ninguno de estos isótopos es muy utilizado en la actualidad. Sin embargo, se están desarrollando cámaras de 3 fotones (también llamadas γ -PET), que serán capaces de detectar el rayo gamma en coincidencia con la pareja de fotones de aniquilación de 511 keV. Cada evento puede entonces proporcionar información 3D de la información del radioisótopo, con lo cual se requieren muchos menos eventos para la reconstrucción de imágenes que mediante las líneas de respuesta en el PET habitual. De esta manera es posible

reducir la dosis de radiación suministrada al paciente. Las perspectivas del desarrollo de las cámaras de 3 fotones determinarán la demanda a medio plazo de estos prometedores isótopos PET, que mostramos en la siguiente tabla:

| Radio-nuclide | Half-life (h) | BR β + γ (%) | E _{mean} (MeV) | Range (mm) | E γ (keV) | I γ (%) |
|---------------|---------------|---------------------------|-------------------------|------------|------------------|----------------|
| Cl-34m | 0.53 | 54.3 | 0.84 | 2.8 | 2127 | 43 |
| Sc-44 | 3.97 | 94.3 | 0.63 | 2.0 | 1157 | 100 |
| Mn-52 | 134 | 29.6 | 0.24 | 0.6 | 1434 | 100 |
| Y-86 | 14.7 | 31.9 | 0.66 | 2.1 | 1077 | 83 |
| Tc-94 | 4.9 | 10.5 | 0.36 | 1.0 | 703 | 100 |
| Tc-94m | 0.87 | 70.2 | 1.07 | 3.7 | 871 | 94 |
| I-124 | 100 | 12 | 0.82 | 2.1 | 603 | 61 |
| Tb-152 | 17.5 | 12 | 1.08 | 3.5 | 344 | 65 |

Tabla 5. Radioisótopos con emisión simultánea de positrones para PET y fotones

Cabe destacar que la mayoría de estos isótopos son de gran interés para aplicaciones clínicas puesto que los métodos para la síntesis y el marcaje de los fármacos con dichos elementos ya están desarrollados (tecnecio, yodo, metales trivalentes). Cabría en algunos de estos casos incluso la posibilidad de abordar el marcaje con un par coincidente de dos distintos isótopos del mismo elemento para emplear dos técnicas simultáneamente (ej. ^{90}Y - ^{86}Y , que permitiría visualización 3D de una aplicación terapéutica de ^{90}Y).

Centros PET y centros de producción de radioisótopos en España

La técnica de diagnóstico PET es una técnica de relativamente reciente desarrollo en España. Comenzó en 1995 con la puesta en marcha de un primer scanner PET y un ciclotrón para la producción de los radioisótopos gracias a la colaboración entre la Universidad Complutense de Madrid y el Instituto Tecnológico PET (entidad privada).

Desde entonces el crecimiento del número de centros PET (así como el de ciclotrones, aunque en menor medida) ha sufrido un aumento continuado, como se refleja en la Figura 4.

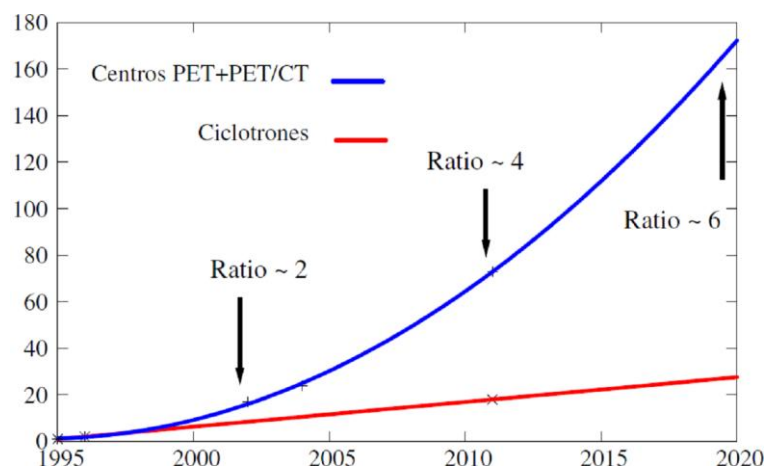


Figura 4. Evolución del número de centros en España de diagnóstico PET (azul) y de producción de radiofármacos (rojo), desde 1995 a 2020. Se ha destacado también la evolución aproximada de la ratio entre unos y otros, representativo del número de centros servidos por cada acelerador.

Podemos observar, a la vista de esta gráfica, como la producción de radioisótopos es una actividad donde la demanda está garantizada, de la que se espera un aumento en un futuro próximo. Hay que considerar, asimismo, que el suministro de radioisótopos (en su mayoría a centros públicos) se garantiza mediante contratos multimillonarios con la administración que suelen cubrir varios años y ofrecen garantías para la recuperación de la inversión.

4. RADIOISOTOPOS PARA PET PRODUCIBLES CON DEUTERONES

Radioisótopos establecidos para PET

Los radioisótopos de vida corta ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O se producen en ciclotrones mediante protones acelerados a energías de unos 18 MeV. Sin embargo, con deuterones es posible inducir las reacciones a menor energía, debido a que su mayor tamaño para la misma carga eléctrica, les permite atravesar más fácilmente la barrera repulsiva coulombiana, ya que las interacciones fuertes atractivas tienen lugar a mayor distancia. Debido a la alta potencia a disipar es necesario disponer de un sistema de refrigeración para muestra. Esta consistiría en dispositivo de cobre perforado por canales por donde circularía el agua como refrigerante. El espesor de este dispositivo se podría ajustar para que los deuterones de 40 MeV disminuyesen su energía hasta los 18 MeV justo al alcanzar la muestra maximizando así la producción del radioisótopo.

Radioisótopos PET obtenibles a partir de generadores

^{68}Ga : es posible en principio la producción de su generador, Ge-68 mediante la reacción $(d,3n)$ sobre ^{69}Ga (60% del Ge natural). Es importante reseñar que es un radioisótopo de interés creciente, cada vez mas empleado en las pruebas para determinar si un paciente es susceptible de recibir radioterapia mediante receptores de péptidos.

Se ha medido experimentalmente en blancos de aleación Ga/Ni 70%/30%, con Ga natural [6] obteniéndose la sección eficaz de la Figura 5. Parece por tanto factible dicha producción a 40 MeV de deuterones, y por tanto se incorpora a este proyecto como objetivo el cálculo de la tasa de producción de este radioisótopo y sus posibles impurezas.

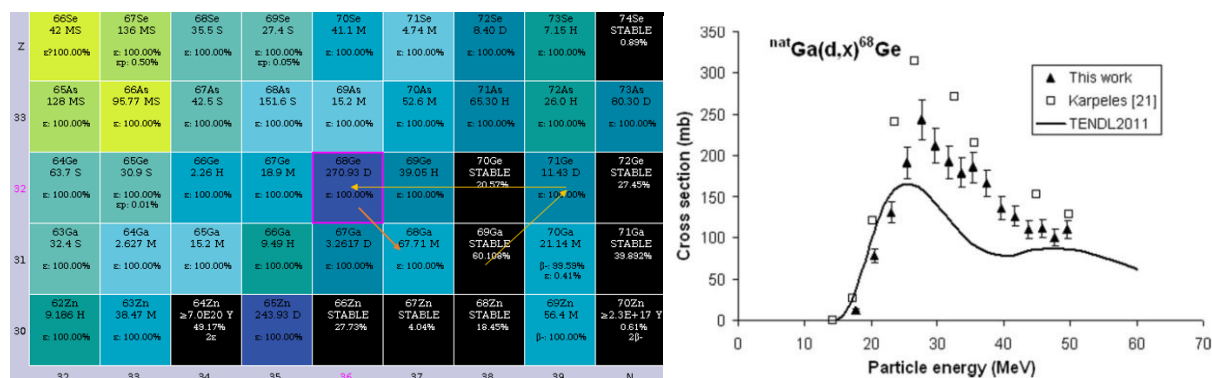


Figura 5. Ruta de producción del ^{68}Ge (izquierda) y sección eficaz de la reacción (derecha).

Debido a la creciente demanda de este isótopo, la producción del mismo se considera comercialmente viable por el National Isotope Development Center del Departamento de Energía de los EEUU, quien aboga por nuevos fabricantes dado que hay un solo proveedor privado en dicho país [7].

Sin embargo, parece descartable la producción del ^{82}Sr , generador del ^{82}Rb , con deuterones en IFMIF-DONES, ya que este isótopo se encuentra lejos de los isótopos estables alcanzables con partículas de carga unidad, como observamos en la figura 6. Se necesitaría una reacción (d,5n) que precisa de más altas energías. Sí que se podría producir directamente el ^{82}Rb mediante la reacción (d,2n) sobre un blanco de ^{82}Kr (11.6% del Kr natural).



Figura 6. Situación del ^{82}Sr y el ^{82}Rb en la carta nuclear.

Radioisótopos PET de vida más larga

Hemos seleccionado los tres que figuran en la tabla 6, ya que el resto los incluiremos en la sección siguiente (son candidatos para Gamma-PET).

| Radioisótopo | Semivida (h) | Reacciones posibles |
|--------------|--------------|--|
| Cu-64 | 12.7 | $^{63}\text{Cu}(70\%)(d,p)$ a 5 MeV $^{64}\text{Ni}(1\%)(d,2n)$ a 10-30 MeV |
| Br-76 | 16.2 | $^{76}\text{Se}(9\%)(d,2n)$ a 10-30 MeV |
| Zr-89 | 78.4 | $^{89}\text{Y}(100\%)(d,2n)$ |

Tabla 6. Reacciones candidatas para la producción estimada de radioisótopos PET de vida larga.

El primero de ellos podría producirse también con neutrones, lo que se considerara en otro objetivo del proyecto. Tanto ésta como la producción con deuterones estará condicionada por la actividad específica conseguida, ya que el blanco es del propio elemento, y no es factible la separación isotópica.

La producción de ^{76}Br esta condicionada por la posible necesidad de enriquecer el blanco de selenio, según se observe de un estudio de la producción de contaminantes por el resto de los isotopos del selenio natural.

Este problema no se presenta en el caso del ^{89}Zr , un candidato prioritario dentro de los de este grupo de radioisótopos PET de vida larga para su producción en DONES mediante blancos de Y natural.

Radioisótopos para Gamma-PET

Un estudio de la carta nuclear y las secciones eficaces según TENDL nos lleva a la propuesta de las reacciones de producción de la Tabla 7, para los diferentes radioisótopos considerados para esta aplicación novedosa que supondrá una mejora sustancial en la precisión de los diagnósticos.

| | Semi-vida(h) | Reacción | Producción | Ref. |
|--------------------------|--------------|--|----------------------------------|------|
| $^{34\text{m}}\text{Cl}$ | 0.53 | $^{36}\text{Ar}(0.3\%)(\text{d},\alpha)$ | 63 MBq/ μA a 8.4 MeV | [8] |
| ^{44}Sc | 3.97 | $^{44}\text{Ca}(2\%)(\text{d},2\text{n})$ $^{45}\text{Sc}(100\%)(\text{n},2\text{n})$ | 220 MBq/ μA a 16 MeV | [9] |
| ^{52}Mn | 134 | $^{52}\text{Cr}(84\%)(\text{d},2\text{n})$ | Sin datos | |
| ^{86}Y | 14.7 | $^{86}\text{Sr}(10\%)(\text{d},2\text{n})$ | Sin datos | |
| ^{94}Tc | 4.9 | $^{92}\text{Mo}(9\%)(\text{d},2\text{n})$ | 42 MBq/ μA a 11.7 MeV | [10] |
| $^{94\text{m}}\text{Tc}$ | 0.87 | $^{92}\text{Mo}(9\%)(\text{d},2\text{n})$ | 51 MBq/ μA a 11.7 MeV | [10] |
| ^{124}I | 100 | $^{124}\text{Te}(4.5\%)(\text{d},2\text{n})$ | Sin datos | |
| ^{152}Tb | 17.5 | $^{152}\text{Gd}(0.2\%)(\text{d},2\text{n})$ | Sin datos | |

Tabla 7. Reacciones candidatas para la producción se radioisótopos para Gamma-PET.

Pese a que las producciones parecen modestas ($1\text{mCi} = 37\text{MBq}$), al ser radioisótopos emergentes en investigación, serían más que suficientes aun con intensidades en torno al mA (se alcanzan decenas de GBq). Se precisa un calculo mas detallado de la producción a distintas energías entre 10 y 40 MeV (la energía del haz de deuterones producido a la salida del DTL puede ser degenerada con láminas de carbono o aluminio), que será objeto del presente proyecto, a partir de los datos de secciones eficaces como los ilustrados en la Figura 7.

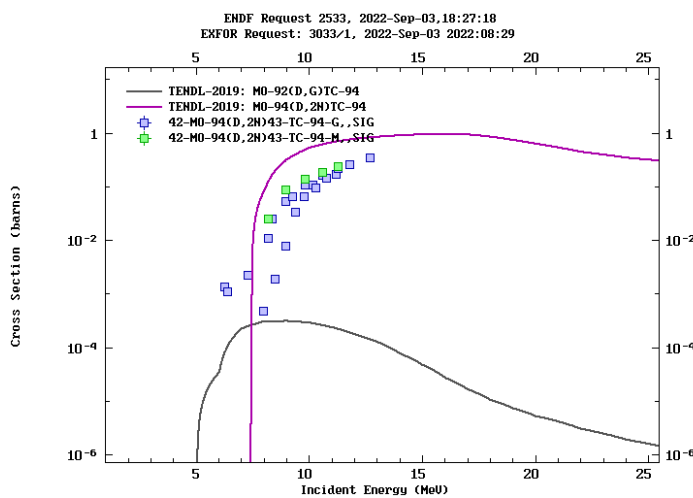
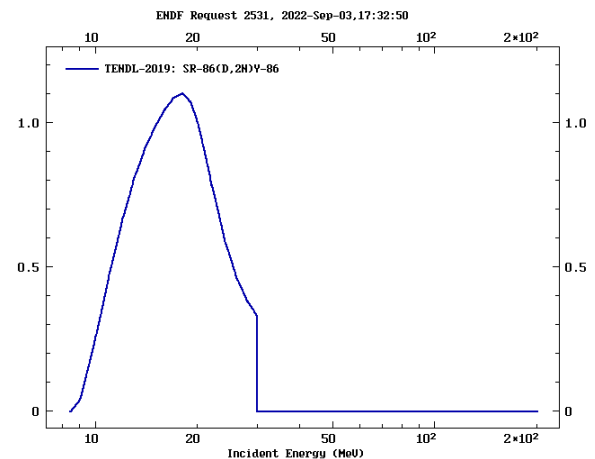
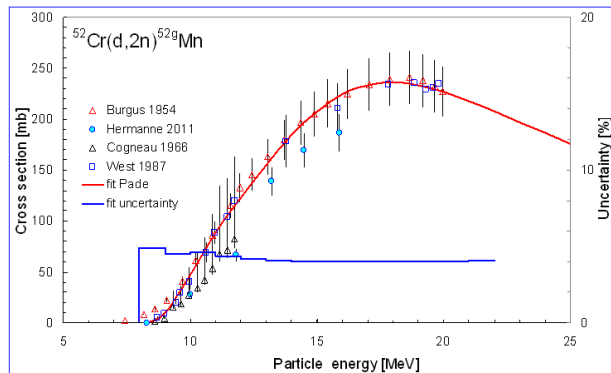


Figura 7. Datos existentes de algunas secciones eficaces de las reacciones de la Tabla 8.

5. RADIOISÓTOPOS PARA TERAPIA

La lista de radioisótopos de interés para terapia es muy extensa, aunque no todos tienen la misma importancia. Se ilustra en la Tabla 8, junto con los métodos de producción conocidos. La posibilidad de disponer de un haz de deuterones de 40 MeV podría hacer posible la producción de algunos de ellos que son difíciles de producir o que se producen de forma escasa, mediante rutas alternativas, con tasas de producción importantes. Discutiremos estas posibilidades para los casos más relevantes.

| | Semi-vida | Tipo | E (keV) | Producción | | Uso |
|-------------------|-----------|----------------|---------|---|---|----------------------|
| ⁹⁰ Y | 2.7 d | β ⁻ | 2300 | Captura neutrónica | S | Terapia microesferas |
| ³² P | 14.3 d | β ⁻ | 700 | | S | |
| ¹³¹ I | 8 d | β ⁻ | 180 | Captura neutrónica | S | Terapia metabólica |
| ⁸⁹ Sr | 50.5 d | β ⁻ | 590 | Captura neutrónica | S | Terapia |
| ¹³⁷ Cs | 31 a | β ⁻ | 514 | Fisión | S | Terapia |
| ¹⁵³ Sm | 1.9 d | β ⁻ | 220 | Captura neutrónica | S | Terapia |
| ¹⁸⁶ Re | 3.7 d | β ⁻ | 350 | ¹⁸⁶ W(p,n) ¹⁸⁶ Re | S | Terapia |

| | | | | | | |
|---|------------------|-----------|------|---|---|----------------------|
| | | | | Captura neutrónica | | |
| ¹⁸⁸ Re | 17 h | β^- | 760 | Captura neutrónica | S | Terapia |
| ¹⁹² Ir | 74 d | β^- | 700 | ¹⁹² Os(p,n) ¹⁹² Ir Captura neutrónica | S | Terapia |
| ¹⁰⁵ Rh | 35.4 h | β^- | 180 | Captura neutrónica | E | Terapia |
| ¹⁴⁹ Pm | 2.12 d | β^- | | Captura neutrónica | E | Terapia |
| ¹⁶⁶ Ho | 27 h | β^- | 670 | Captura neutrónica | E | Terapia SIRT |
| ¹⁷⁷ Lu | 6.7 d | β^- | 130 | Captura neutrónica | E | Terapia PRRT / RIT |
| ¹⁶⁹ Er | 9.4 d | β^- | 100 | Captura neutrónica | E | Terapia |
| ³⁵ S | 87 d | β^- | 49 | Captura neutrónica | E | Terapia Biomoléculas |
| ⁶⁴ Cu | 12.7 h | β^- | 191 | ⁶⁴ Ni (1%) (p,n) Captura neutrónica | E | Terapia+PET |
| ²²² Rn | 3.8 d | α | 5490 | | S | TAT |
| ²²³ Ra | 11.4 d | α | 6590 | | S | TAT |
| ²¹¹ At | 7.2 h | α | 6780 | ²⁰⁹ Bi(a, 2n) | E | TAT / alfa-RIT |
| ²¹³ Bi | 45 m | α | 8340 | Desint. ²²⁵ Ac | E | TAT / alfa-RIT |
| ²²⁵ Ac | 10 d | α | 6880 | ²²⁶ Ra(p, 2n) | E | TAT / alfa-RIT |
| ²²⁷ Th/ ²²⁴ Ra | 1.7 a/ 3.66 d | α | 6620 | | E | DART |
| ²³⁰ U | 20.8 d | α | 6710 | | E | TAT / alfa-RIT |
| ¹⁶¹ Ho | 2.48 h | Auger | 5.16 | | E | Cromosomas |
| ^{117m} Sn | 14 d | Auger | 2.95 | Captura neutrónica ¹¹⁶ Cd (7.5%)(α ,3n) E=35MeV | E | Cromosomas |
| ¹⁶¹ Tb | 6.9 d | Auger | 5.86 | Captura neutrónica | E | Cromosomas |
| ^{193m} Pt | 4.3 d | Auger | 10. | Captura neutrónica ¹⁹² Os(α ,n) E<28 MeV | E | Cromosomas |
| ^{195m} Pt | 4.0 d | Auger | 7 | Captura neutrónica ¹⁹² Os(α ,3n) E<28 MeV | E | Cromosomas |
| ¹²⁵ I | 59.4 d | Auger | 3.2 | Captura neutrónica | E | Cromosomas |
| ⁶⁷ Ga | 3.25 d | Auger | 7.53 | ⁶⁸ Zn(p,2n) E=12 MeV | E | Cromosomas |
| ¹¹¹ In | 2.8 d | Auger | 3 | ¹¹¹ Cd(p,n) E=15 MeV | E | Cromosomas |
| ^{114m} In | 49 d | Auger | 3 | ¹¹⁴ Cd(p,n) | E | Cromosomas |
| ¹⁶⁹ Yb | 32.0 d | Auger | 6 | Captura neutrónica | E | Cromosomas |

Tabla 8. Radioisótopos de interés para terapia. Los más relevantes, por su importancia o por el interés en la búsqueda de vías de producción, están marcados en negrita.

En la figura 8 se ilustran las aplicaciones más usuales en terapia, incluyendo algunas aplicaciones nuevas en ensayos clínicos marcados según su fase (I, II o III)

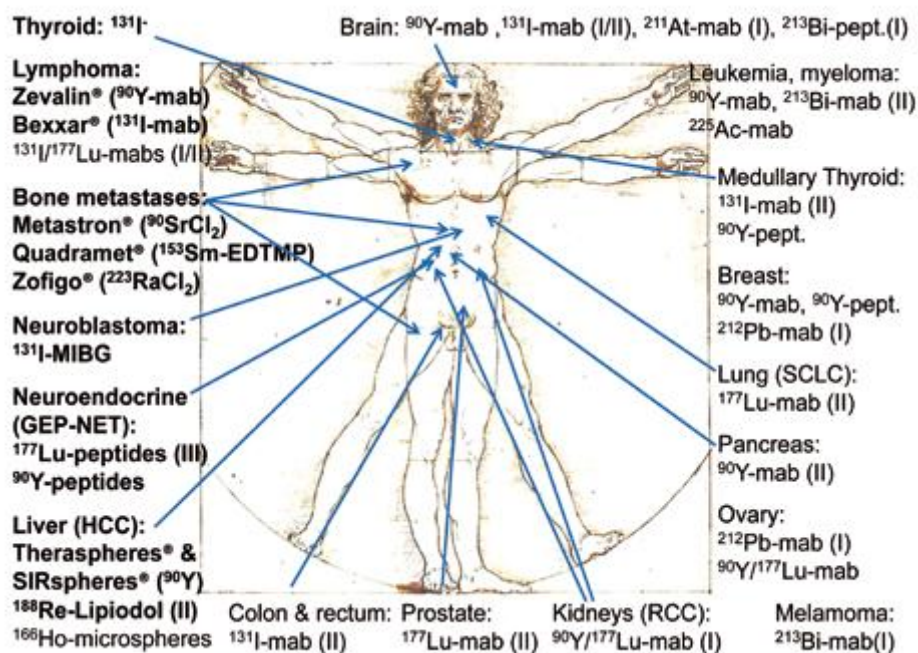


Figura 8. Ilustración de algunas de las aplicaciones más frecuentes de los radioisótopos en terapia [2].

6. RADIOISOTOPOS PARA TERAPIA PRODUCIBLES CON DEUTERONES

El ^{177}Lu es el radioisótopo de mayor auge en la terapia del cáncer, por su capacidad de unirse a análogos de la somatostatina y fijarse a las células tumorales de distintos tipos de cáncer que sobreexpresan los receptores de la misma. Está prácticamente establecido (en Fase III) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, para los que se ha encontrado que más del 80% de los pacientes tratados responden favorablemente al tratamiento (incluso en estadios metastásicos). Solamente se produce por captura de neutrones en muy pocos reactores y su demanda esperada motiva el desarrollo de nuevas fuentes de producción. Se está empleando en ensayos clínicos para cáncer de próstata y sarcomas en estadios avanzados, así como como tratamiento paliativo para las metástasis óseas. Su producción mediante deuteron en DONES mediante reacciones (d,p) ya ha sido objeto de investigación por nuestro grupo, y será objeto de un informe separado.

Los radionúclidos emisores de electrones Auger como el ^{161}Ho , ^{125}I , ^{111}In o el $^{195\text{m}}\text{Pt}$ se encuentran en vía de desarrollo y estudio. Gracias al alcance nanométrico de los electrones Auger y su baja energía, del orden de unos pocos keV, presentan una alta transferencia lineal de energía (LET) haciendo que estas partículas pueden llegar a ser realmente eficientes para la destrucción de células malignas tumorales reduciendo considerablemente los efectos secundarios en los tejidos sanos circundantes. La investigación y desarrollo de estas nuevas terapias dirigidas reducirán la exposición de los tejidos sanos a la radiación, siendo el estudio de nuevas rutas de producción de estos radioisótopos esencial para garantizar el avance en el tratamiento del cáncer.

Son factibles de ser producidos mediante deuteron en el rango de energías de DONES, un estudio preliminar realizado por nuestro grupo muestra las tasas de producción que se reflejan en la Tabla 9.

| | Reaccion | Rango de energía optima (MeV) | Tasa de producción (GBq/mA) |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| ^{161}Ho | $^{161}\text{Dy}(d,2n)$ | 15-7 | 2366 |
| ^{125}I | $^{126}\text{Te}(d,3n)$ | 35-15 | 7769 |
| ^{111}In | $^{112}\text{Cd}(d,3n)$ | 35-20 | 8576 |
| $^{195\text{m}}\text{Pt}$ | $^{\text{nat}}\text{Pt}(d,x)$ | 25-15 | 2318 |

Tabla 9. Producción estimada de los radioisótopos Auger de mayor interés en terapia.

7. CONCLUSIONES

De este estudio preliminar se han seleccionado los radioisótopos de la tabla 10 para su estudio más detallado en este proyecto (requisitos para su producción, blancos necesarios y cantidades obtenidas), en base a su interés, disponibilidad actual y aplicabilidad en medicina.

| | Reacción | Aplicación |
|---------------------------------|--|--|
| $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ | $^{69}\text{Ga}(d,3n)$ a 40 MeV | Diagnósticos PET del cáncer |
| ^{89}Zr | $^{89}\text{Y}(d,2n)$ a 40 MeV | PET metabólico |
| ^{44}Sc | $^{44}\text{Ca}(d,2n)$ a 40 MeV | Gamma-PET |
| $^{94\text{m}}\text{Tc}$ | $^{92}\text{Mo}(d,2n)$ a 40 MeV | Gamma-PET |
| ^{177}Lu | $^{176}\text{Yb}(d,p)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer diversos tumores |
| ^{90}Y | $^{89}\text{Y}(d,p)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer por radioembolización |
| ^{161}Ho | $^{161}\text{Dy}(d,2n)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer por electrones Auger |
| ^{125}I | $^{126}\text{Te}(d,3n)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer por electrones Auger |
| ^{111}In | $^{112}\text{Cd}(d,3n)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer por electrones Auger |
| $^{195\text{m}}\text{Pt}$ | $^{\text{nat}}\text{Pt}(d,x)$ a 40 MeV | Terapia del cáncer por electrones Auger |

Tabla 10. Radioisótopos seleccionados para su estudio detallado en este informe a energía de 40 MeV de deuterones.

8. REFERENCIAS

- [1] C. M. L. West, T. Jones y P. Price, The potential of positron-emission tomography to study anticancer-drug resistance, *Nature Reviews Cancer* 4, 457 (2004)
- [2] Nuclear Physics European Collaboration Committee (NuPECC), Report *Nuclear Physics for Medicine* (2014). http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nuclear_Physics_in_Medicine.pdf
- [3] Even-Sapir E *et al.*, The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: $^{99\text{Tc}}$ -MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, $^{18\text{F}}$ -Fluoride PET, and $^{18\text{F}}$ -Fluoride PET/CT, *J Nucl Med* 47, 287 (2006).
- [4] T. Carlier *et al.*, Assessment of acquisition protocols for routine imaging of Y-90 using PET/CT, *EJNMMI Research* 3, 11 (2013).

- [5] F. Arias de Saavedra, I. Porras and J. Praena, Routes for the production of isotopes for PET with high intensity deuteron accelerators, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research*, A 887 (2018) 50–53, <https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.01.048>
- [6] R. Adam-Rebeles et al., $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ production revisited: excitation curves, target preparation and chemical separation – purification. *Radiochimica Acta* <https://doi.org/10.1524/ract.2013.2057>
- [7] <https://www.isotopes.gov/node/128>
- [8] J. W. Engle, T. E. Barnhart, O. T. DeJesus, R. J. Nickles, Production of ^{34}mCl and ^{38}Cl via the (d, α) reaction on ^{36}Ar and natAr gas at 8.4MeV, *Applied Radiation and Isotopes*, 69 (2011) 75–79, <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.09.009>.
- [9] C. Alliot, R. Kerdjoudj, N. Michel, F. Haddad, S. Huclier-Markai, Cyclotron production of high purity $^{44\text{m}}\text{Sc}$ with deuterons from $^{44}\text{CaCO}_3$ targets, *Nuclear Medicine and Biology*, 42 (2015) 524–529, <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.03.002>.
- [10] Z. Randa, K. Svoboda, Excitation functions and yields of (d,n) and (d,2n) reactions on natural molybdenum, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 38 (1976) 2289–2295, [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(76\)80213-8](https://doi.org/10.1016/0022-1902(76)80213-8)