

Producción de Radioisótopos y Radiofármacos. Comisión Nacional de Energía Atómica



Obtención de radionucleídos

- En reactores nucleares
- Bombardeando núcleos atómicos con partículas aceleradas en un ciclotrón

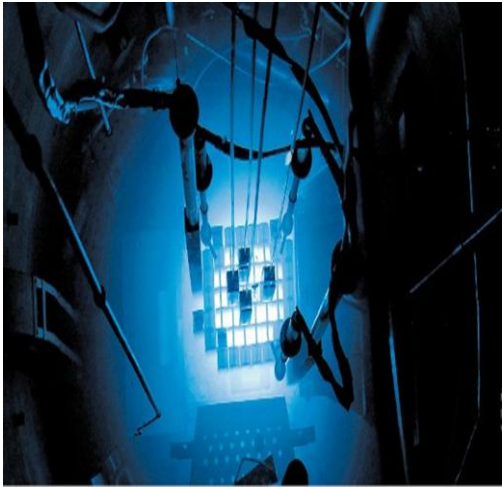


Obtención de radionucleídos

- Reactor RA-3 Centro Atómico Ezeiza
- 0,5MW-5MW
- En el año 2003---10MW.
- Producción de radioisótopos. Abastece al mercado nacional e internacional



Producción de radionucleídos en reactor nuclear



Reactor Nuclear



Material fisionable (^{235}U)



En barra intercaladas con barras modeladoras.



Ruptura de un núcleo pesado, en otros más pequeños



Liberación de neutrones + energía



Neutrones de baja energía interaccionan con núcleos diana



Hay dos reacciones fundamentales en la obtención de radionucleídos :
reacción de fisión y activación neutrónica.

Activación Neutrónica

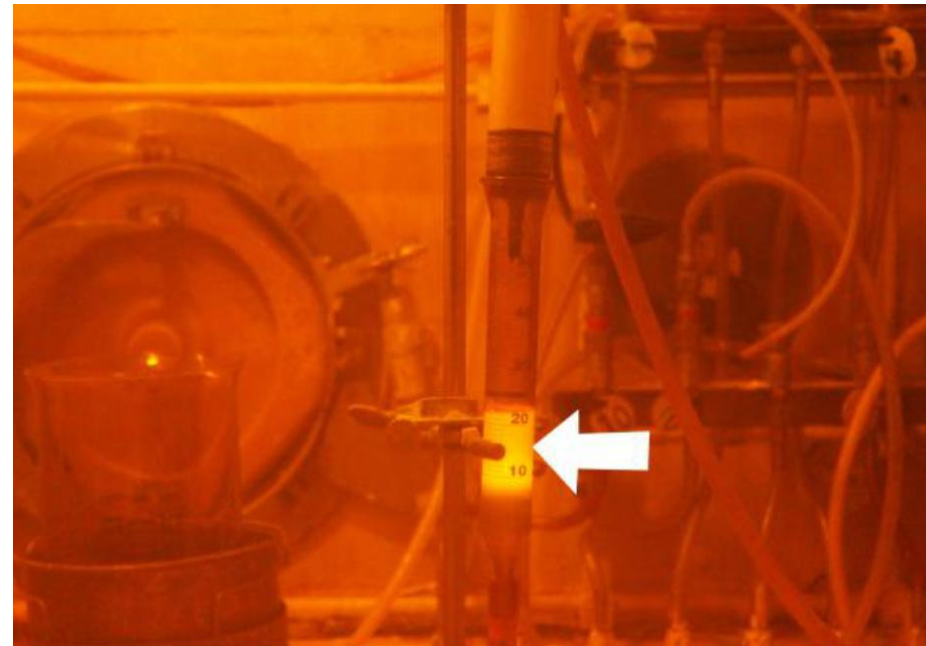
- La activación Neutrónica llamada también captura de neutrones: consiste en que los núcleos atómicos del núcleo diana captan un neutrón térmico y emiten un fotón Gama para originar un isótopo del nucleído original.
- Por captura de neutrones se obtienen :
 $152\text{-Sm} \longrightarrow 153\text{-Sm}$
Óxido de Samario \longrightarrow Nitrato de Samario
 $50\text{-Cr} \longrightarrow 51\text{-Cr}$ (Cromato de Potasio)

Reacción de Fisión

- Consiste en bombardear un núcleo pequeño fisionable para romperlo en dos núcleos más pequeños con liberación de energía y de neutrones.
- Por ejemplo los radionucléidos obtenidos por fisión : ^{131}I -Yodo, ^{99}Mo .

Reacción de Fisión

- CNEA produce MO-99 con blancos de Uranio-235 de bajo enriquecimiento 20%. (2002).
- Producción semanal 1400Ci Mo-99 y 200Ci Iodo-131.



Producción Centro Atómico Ezeiza

PRODUCCION 2018		Actividades expresadas en mCi, excepto Mo-99 en Ci y Hf-181 en μ Ci.				
	I-131	CR-51	P-32	SM-153	MO-99 (Ci)	HF-181(μCi)
ENERO	135659					
FEBRERO	132907	83			3900	
MARZO	197770			895	6810	
1º TRIMESTRE	466336	83	0	895	10710	0
ABRIL	176668	61		912	5550	
MAYO	192350				6433	
JUNIO	151070	57,6			4260	
2º TRIMESTRE	520088	118,6	0	912	16243	0
JULIO	181240				4236	
AGOSTO	165255	67			6000	
SEPTIEMBRE	192638				5382	
3º TRIMESTRE	539133	67	0	0	15618	0
OCTUBRE	204320		847	853	4890	
NOVIEMBRE	235130				6629	
DICIEMBRE	146450	47,6			3960	
4º TRIMESTRE	585900	47,6	847	853	15479	0
TOTAL	2111457	316,2	847	2660	58050	0

Producción Centro Atómico Ezeiza RI- Iodo-131

I-131 O	I-131 G	I-131 CAPS	TOT
122259	13400	0	135659
132657	150	100	132907
157800	29150	10820	197770
412716	42700	10920	466336
147580	22200	6888	176668
162680	19150	10520	192350
110500	30350	10220	151070
420760	71700	27628	520088
123940	49650	7650	181240
112325	44650	8280	165255
144488	41650	6500	192638
380753	135950	22430	539133
106480	54150	9270	169900
151350	44650	7740	203740
99220	41650	5580	146450
357050	140450	22590	520090
1571279	390800	83568	2045647

Ciclotrón

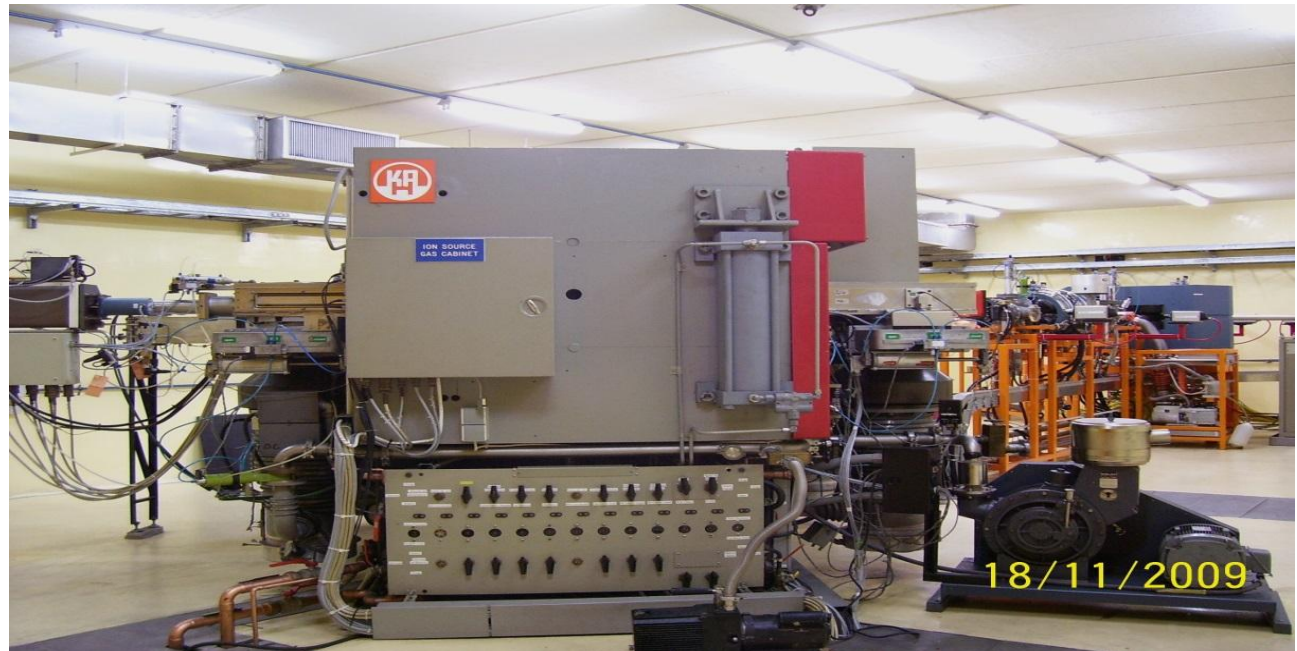
- El ciclotrón , básicamente es un aparato en el que las partículas cargadas son aceleradas en el vacío por la acción de un campo electromagnético, siguiendo una trayectoria circular. En cada giro las partículas aceleradas van ganando energía, hasta que adquieren la suficiente para lanzarlas en forma de haz sobre una diana apropiada.
- En el Ciclotrón se obtienen diversos radionucleídos de interés en radiofarmacia, tales como ^{67}Ga , ^{18}F , ^{123}I , ^{201}Tl .

CICLOTRON DE PRODUCCIÓN CAE- CNEA

El Ciclotrón, es un acelerador de protones que, alcanza hasta 42 Mev de energía corrientes de 100uA.

Estas características hacen de este ciclotrón, el más grande de la Argentina y el segundo en Latinoamérica.

Posee la capacidad de irradiar en tres salas de irradiación distintas: Blanco Sólido, Líquido y Gaseoso



Producción de RI y RF

- Iodo-131 para diagnóstico y tratamiento de pacientes con hipertiroidismo y /o carcinoma tiroideo. (certificado 56806/57459 y 58139)
- Mo-99 principio activo para la fabricación de generadores Mo99/Tc99m.
- ^{153}Sm -EDTMP paliativo del dolor.
- ^{18}F FDG para el diagnóstico de patologías cerebrales, óseas, hepáticas , pancreáticas, pulmonares , renales.(certificado 56585).
- Citrato de Galio-67 para diagnóstico de lesiones inflamatorias e infecciones. Procesos malignos fundamentalmente linfomas .(certificado57815)

Necesidad de Habilitar las Instalaciones.---- Resolución 102/1998

- Define: ***Productos para Diagnóstico uso in vivo*** como productos administrados a seres humanos con el propósito de contribuir al diagnóstico de una enfermedad u otras condiciones , incluido la evaluación del estado de salud, con la finalidad de curar, tratar o prevenir una enfermedad.
- Se incluye en esta definición a Preparaciones radiofarmacéuticas destinadas al diagnóstico por imágenes

Habilitación- objetivo

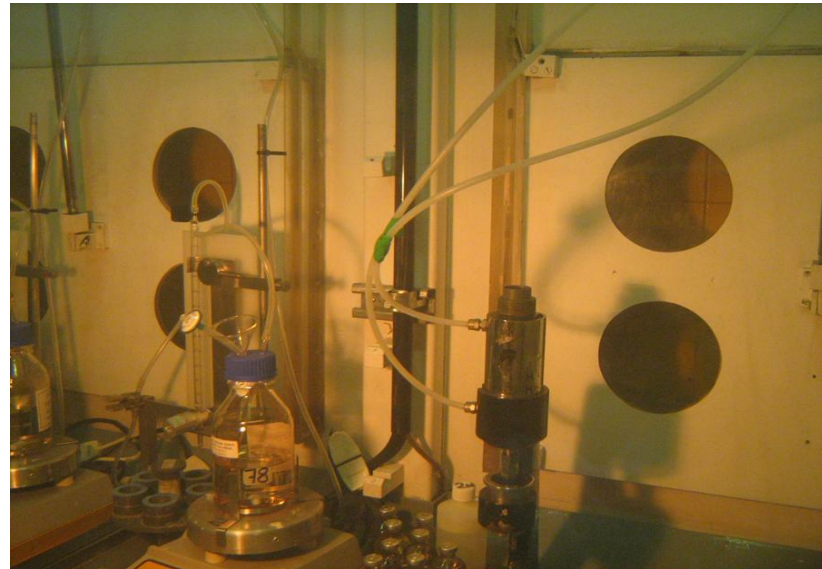
En el año 2006, comenzamos con un plan de mejoras, para poder comercializar los radioisótopos como producto terminado y cumplir con las normativas nacionales ANMAT



Normativas ANMAT- Disposición 3602/2018

Establece los lineamientos en buenas prácticas para elaboradores , importadores y exportadores de medicamentos de uso humano.

ANEXO 19 (Fabricación de Radiofármacos)



Normativas ANMAT- Disposición 3602/2018

- Sistema de Calidad Farmacéutico
- Locales y Equipos
- Personal
- Documentación
- Producción
- Control de Calidad
- Reclamos y retiro de Productos
- Autoinspección

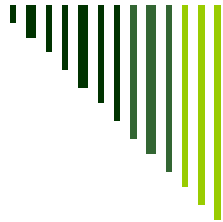
Normativas ANMAT- Disposición 3602/2018

- Los locales deben ser diseñados para garantizar un flujo lógico de materiales y del personal.
- Las salas de descanso y refrigerio deben estar separadas de las áreas de elaboración y control.
- Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción. Siempre que las partes y herramientas sean almacenadas en las áreas de producción, estas deben ser guardadas en cuartos o armarios reservados para tal uso.
- Las áreas de depósito deben ser de capacidad suficiente para permitir un almacenamiento ordenado de varias categorías de materiales y productos con correcta separación y segregación.

Normativas ANMAT Locales



Normativa ANMAT-Disposición 3602/2018

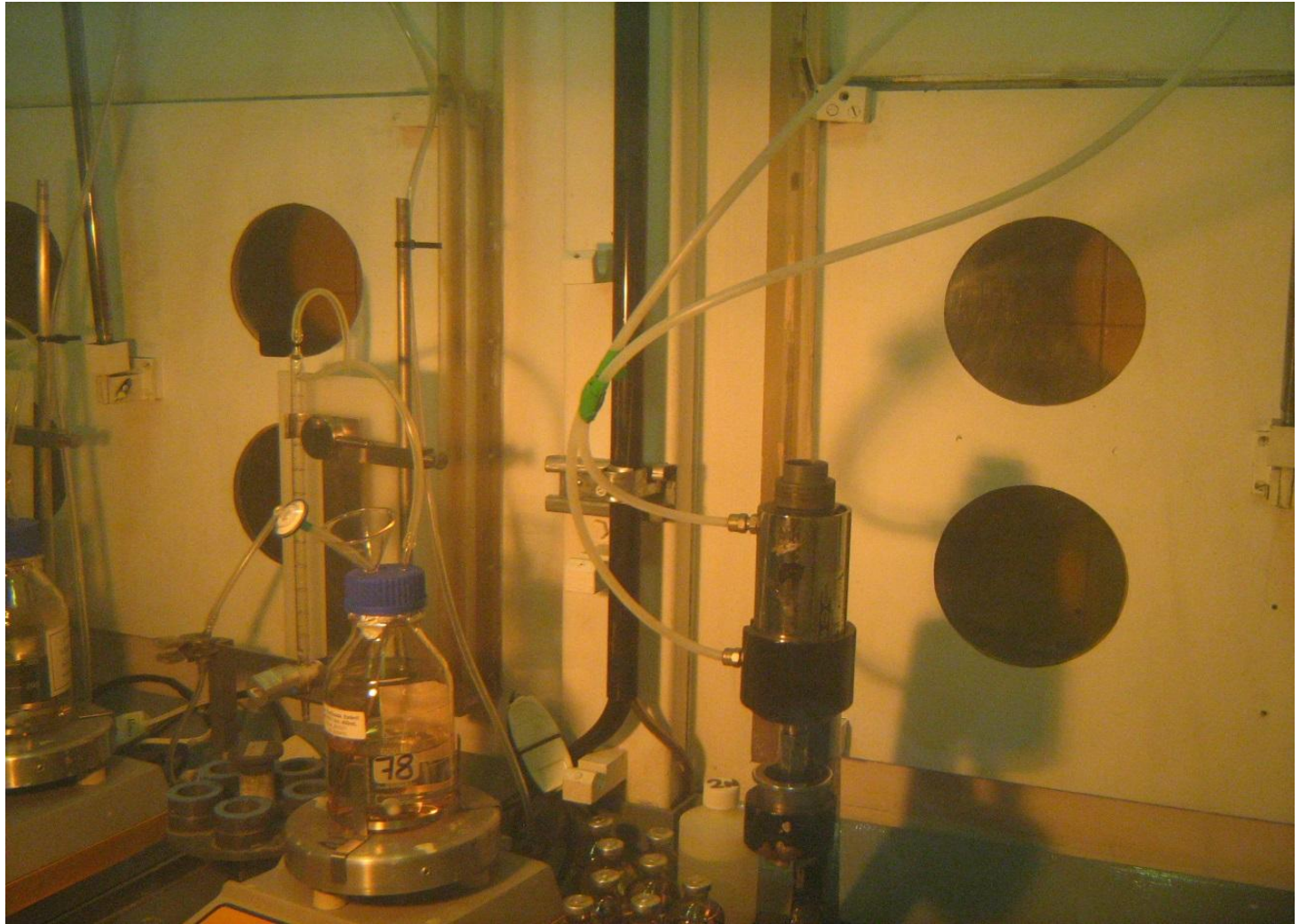


Sistemas de Producción

Incluye todas las medidas y actividades tomadas para:

- ❖ Controlar la producción
 - ❖ Muestreo
 - ❖ Control de procesos
 - ❖ Validación de los procesos
 - ❖ El establecimiento, seguimiento y performance documentada de los procedimientos de manufactura
-

CELDA FRACCIONAMIENTO IODO-131



Normativas ANMAT- Disposición 3602/2018

Documentación - Implementación

- El sistema de documentación debe seguir los lineamientos generales, contemplados en las B.P.F
- Preparación de registros para la recepción, almacenamiento y uso de los insumos.
- Asignación de No de lote y codificación de insumos y productos.
- Redacción de registros de lote que deben incluir la historia completa de fabricación de cada lote, demostrando que el mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.
- Generación de procedimientos operativos estándares.
- Conformación de Dossier para el registro de Medicamentos ante ANMAT (monografías).

Control de Calidad- GMP

★ **Control de insumos** → **Material de empaque**
→ **Materia Prima**
→ **Soluciones utilizadas**
en

el proceso



Control del Producto Terminado



Control de Proceso



Control ambiental



Calificación de equipos



Validación de áreas clasificadas



Validación de métodos

Control de Calidad

● Control de Producto Terminado

- Identificación radionucleídica
- Pureza radionucleídica
- Pureza radioquímica
- Pureza química

Control de Producto Terminado

- Control microbiológico

CARACTERÍSTICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS

- ***Especificidad:*** asegura que el radiofármaco sea captado por órgano blanco. Se garantiza con estudios de biodistribución en animales.
- ***Estabilidad:*** asegura que el producto retienen sus propiedades físicas, químicas y biológicas originales.
- ***Pureza química:*** asegura la ausencia de sustancias nocivas.

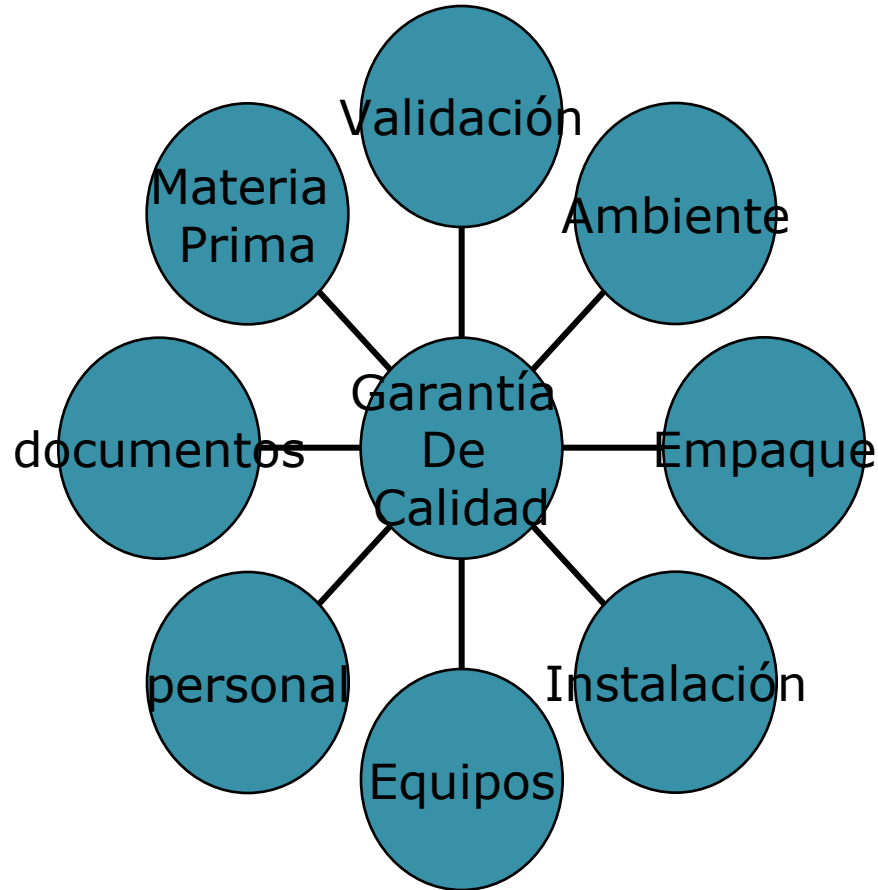
CARACTERÍSTICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS

- ***Pureza radioisotópica:*** asegura la ausencia de todo otro radionucleído.
- ***Pureza radioquímica:*** el radionucleído se halla formando parte de la molécula de interés.

CARACTERÍSTICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS

- ***Apirogenidad:*** ausencia de sustancias pirogénicas.
- **Esterilidad:** ausencia de microorganismos en las formulaciones inyectable y ausencia de microorganismos patógenos en formulaciones orales.

Factores que contribuyen a la calidad de los productos



Gracias por su atención!!!

