



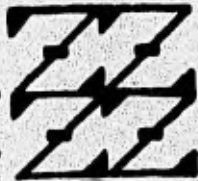
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

19  
Zey

"DISEÑO Y CONSTRUCCION DE CELDA  
PROTOTIPO PARA LA PRODUCCION  
DE MOLECULAS MARCADAS"

T E S I S  
Que para obtener el título de:  
INGENIERO QUIMICO  
p r e s e n t a :  
THELMA SELENE JIMENEZ BRAVO



LO HERANO  
EN  
DE NUESTRA REPUBLICA

México, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA**

**JEFATURA DE LA CARRERA DE  
INGENIERIA QUIMICA**

**OF/IQ/JU/082/012/96**

**C. THELMA SELENE JIMENEZ BRAVO  
P R E S E N T E.**

En respuesta a su solicitud de asignación de jurados para el Examen Profesional, les comunico que la Jefatura a mi cargo ha propuesto la siguiente designación:

**PRESIDENTE:   ING. ALEJANDRO ROGEL RAMIREZ**  
**VOCAL:           Q.I. EDILBERTO GARZA VIELMA**  
**SECRETARIO:   ING JOSE LUIS MACIAS PEREZ**  
**SUPLENTE:       ING. FRANCISCO MANDUJANO ORTIZ**  
**SUPLENTE:       ING. ARTURO MENDEZ GUTIERREZ**

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

**México, D.F., 20 de mayo de 1996**

**ING. JOSE BENJAMIN RANGEL GRANADOS**  
**JEFE DE LA CARRERA**

A MI MAMA  
POR EL APOYO Y DEDICACION A MI PERSONA

## INDICE

### CAPITULO I

#### GENERALIDADES

1.1. La radiactividad.....	2
1.1.1. Decaimiento radiactivo.....	2
1.1.2. Tipos de decaimiento radiactivo.....	3
1.1.3. Cinética de decaimiento.....	6
1.2. Interacción de la radiación con la materia.....	9
1.2.1. Efectos biológicos causados por la radiación.....	10
1.2.2. Magnitudes y unidades utilizadas en protección radiológica, para medir los efectos de la radiación.....	13
1.3. Radionúclidos.....	16
1.3.1. Medicina nuclear.....	16
1.3.2. Radiofarmacia.....	17
1.3.3. Moléculas marcadas.....	20

### CAPITULO II

#### MARCAJE DE MOLECULAS CON $^{131}\text{I}$

2.1. Marcaje de orto-Yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$ .....	25
2.2. Otros métodos de marcaje de moléculas con $^{131}\text{I}$ .....	31
2.2.1. Yodotalamato de sodio $^{131}\text{I}$ .....	32
2.2.2. Yodoalbúmina $^{131}\text{I}$ .....	32
2.2.3. Trioleína $^{131}\text{I}$ .....	34
2.3. Control de calidad de compuestos radiactivos.....	35
2.4. Selección del método para la producción de orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$ .....	37

2.4.1. Ventajas del método elegido.....	38
2.4.2. Desventajas del método elegido.....	39

### CAPITULO III

#### PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Objetivos.....	41
3.1.1. Objetivos generales del tema.....	41
3.1.2. Objetivos específicos del tema .....	41
3.2. Material para marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I... 43	
3.3. Substancias, soluciones y material radiactivo para marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I.....	43
3.4. Preparación de materiales, precauciones de manejo y seguridad para marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I.....	44
3.4.1. Preparación de materiales.....	44
3.4.2. Precauciones de manejo y seguridad.....	45
3.5. Parte experimental.....	46
3.5.1. Procedimiento experimental para la producción de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I.....	46
3.5.2. Descripción del proceso para la producción de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I.....	49
3.6. Condiciones de operación durante el procedimiento de marcaje.....	51
3.7. Diseño de piezas mecánicas para marcaje de hipurán.....	53
3.8. Equipo mecánico diseñado y equipo para marcaje de hipurán..	55
3.8.1. Equipo mecánico diseñado y construido para proceso de marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I....	57
3.8.2. Equipos e instrumentos necesarios para el proceso de marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup> I... 62	
3.9. Características de la celda para proceso.....	66
3.10. Equipo auxiliar para el proceso de producción de hipurán..	68

3.10.1. Sistema de extracción dentro de la celda.....	68
3.10.2. Sistema de iluminación.....	69
3.10.3. Sistema de extracción y ventilación del laboratorio de producción de radioisótopos.....	70
3.10.4. Sistema de transporte a las celdas.....	70
3.10.5. Celdas auxiliares para la producción.....	71
3.11. Montaje de la celda de producción de hipurán.....	71
3.12. Pruebas de operación del equipo para marcaje de hipurán...	72
3.13. Resultados del marcaje de hipurán.....	73
 <b>CONCLUSIONES</b> .....	 75
 <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	 77
 <b>APENDICE</b> .....	 80
 <b>TABLAS</b> .....	 81
1. Constantes de decaimiento específicas para isótopos del yodo	
2. Catalogo de productos y accesorios elaborados en el Departamento de Materiales Radiactivos	
3. Magnitudes y unidades utilizadas en protección radiológica	
 <b>FIGURAS</b> .....	 85
1. Esquema estructural de la celda de producción	
2. Celda de producción (dimensiones)	
3. Corte transversal de la celda de producción	
4. Vista posterior de la celda de producción	
5. Blindaje radiológico	
6. Sistema de extracción dentro de la celda	
7. Vista superior de la celda de producción	
 <b>PLANOS</b> .....	 91

## PRESENTACION

El uso de los radioisótopos en México ha creado la necesidad de desarrollar y mejorar los procesos de producción que se manejan actualmente, en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, contribuyendo así al desarrollo tecnológico de los radioisótopos importantes en la medicina nuclear.

El objetivo de este trabajo fue diseñar y construir una celda prototipo para la producción de moléculas marcadas, en particular el Orto-yodohipurato de sodio-<sup>131</sup>I, radiofármaco utilizado en gammagrafías para diagnósticos renales.

Para alcanzar este objetivo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los distintos métodos de producción, comparándose y seleccionando el más adecuado. Posteriormente el proceso se desarrolló y semiautomatizó de tal manera que se pueda producir este radiofármaco con las medidas de seguridad radiológicas necesarias durante su proceso de producción, cubriendo así la demanda nacional.



## **CAPITULO I**

### **GENERALIDADES**

## 1.1. La radiactividad

El núcleo de un átomo está constituido por neutrones y protones, entre los protones existen fuerzas de repulsión, las cuales se mantienen en equilibrio mediante fuerzas nucleares que dan estabilidad al núcleo. Si lo anterior no ocurre, el átomo se encuentra en estado excitado y tiende a buscar su estabilidad emitiendo energía por medio de diferentes mecanismos emisores (partículas y/o fotones) dependiendo del núcleo. En resumen la radiactividad se presenta en los procesos, en los cuales el núcleo decae espontáneamente o se desintegra por uno o más pasos discretos de energía de transición, hasta alcanzar la estabilidad.

### 1.1.1. Decaimiento radiactivo

El decaimiento radiactivo es la transformación del núcleo de un átomo inestable, por la emisión espontánea de partículas y/o fotones. Cuando ocurre una reacción de desintegración nuclear, se cumplen los principios de conservación:

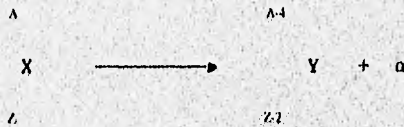
- a) Conservación de la carga eléctrica
- b) Conservación del número total de nucleones
- c) Conservación de la energía (peso y masa)

### 1.1.2. Tipos de decaimiento radiactivo

Cuando un núcleo sufre desintegración radiactiva, su estado de energía se reduce, tendiendo a alcanzar la estabilidad por medio de los diferentes mecanismos existentes:

#### a) Decaimiento alfa

El decaimiento alfa se presenta cuando, por la emisión de una partícula alfa, el núcleo pierde cuatro nucleones: dos protones y dos neutrones, formando un núcleo idéntico al del  ${}^4\text{He}$ , con carga eléctrica igual al doble del protón. Su esquema de decaimiento es el siguiente:



La emisión alfa se presenta en núcleos pesados y con alta energía.

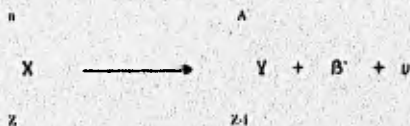
b) Decaimiento beta (negatrón)

Este proceso corresponde a la emisión de partículas beta negativas, idénticas en carga y masa al electrón en reposo, estas partículas son expulsadas del núcleo a altas velocidades, convirtiendo un neutrón en un protón y una partícula  $\beta^-$ , de acuerdo con el siguiente esquema de decaimiento:



Como aparece un protón el núcleo original se transforma en el núcleo de otro elemento.

El decaimiento beta (negatrón) se presenta en aquellos núcleos que tienen un exceso de neutrones comparado con el número de protones.



### c) Decaimiento beta (positrón)

Este tipo de decaimiento presenta la emisión de una partícula llamada positrón, idéntica al electrón, pero con carga positiva, se presenta en núclidos que tienen un exceso de protones comparado con el número de neutrones, generando a partir de un protón: un neutrón, un positrón y un neutrino, de acuerdo al siguiente esquema de decaimiento:

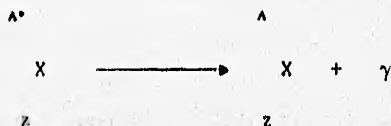


En la transformación el núcleo conserva su número de nucleones pero pierde un protón.

### d) Decaimiento gamma

Este mecanismo de decaimiento no presenta masa, pero si posee una cierta energía que es característica del núcleo emisor radiactivo, el decaimiento gamma es una radiación electromagnética de origen nuclear, de longitud de onda corta y de naturaleza similar a las radiaciones electromagnéticas tales como los rayos X, la luz visible, las ondas de radio, etc cuya diferencia estriba en la frecuencia. Los rayos gamma se conocen generalmente como fotones y se consideran como paquetes de energía con un valor constante, emitidos por un núcleo radiactivo al decaer.

Dado que la radiación gamma carece de carga y masa en reposo, el núcleo emisor y el núcleo resultante tienen el mismo número de carga y de masa, por lo tanto de neutrones, por esta razón se dice que son núcleos isómeros, cuyo esquema de decaimiento es el siguiente:



Donde el primer término de la ecuación corresponde al núcleo original con un exceso de energía y el segundo corresponde al núcleo resultante, este último puede ser o no radiactivo.

### 1.1.3. Cinética de decaimiento

El fenómeno de la radiactividad se relaciona con el tiempo, ya que es de suma importancia conocer el número de núcleos que se desintegran en un período de tiempo; esto nos lleva al concepto de actividad que es la rapidez de desintegración de los núcleos en una muestra de material radiactivo. Por otro lado, la actividad no se ve afectada por los agentes físicos o químicos comunes, tales como cambios de temperatura de presión, estado de agregación, etc. Considerando una muestra de material radiactivo, matemáticamente tenemos que:

$$A = -dN/dt \quad (1)$$

Donde: existe un número (N) de radionúclidos que se están desintegrando, haciendo que (N) vaya disminuyendo con el transcurso del tiempo (t); así tenemos que las dimensiones de la actividad son: núcleos desintegrados por unidad de tiempo.

El intervalo de tiempo que tiene que transcurrir para que la actividad se reduzca en una cierta proporción depende del radionúclido y es una característica del mismo, el intervalo de tiempo más utilizado se llama vida media o periodo de semidesintegración ( $T_{1/2}$ ), el cual corresponde al tiempo necesario para que la actividad se reduzca a la mitad de su valor inicial, los valores para todos los radionúclidos conocidos están reportados en la literatura, por ejemplo para el yodo. (Ver apéndice tabla 1)

La forma en que varía la actividad de una muestra con respecto al tiempo es lo que se llama: ley de decaimiento radiactivo. Se puede deducir partiendo del hecho, de que la actividad de una muestra radiactiva es directamente proporcional al número de radionúclidos contenidos en la misma:

$$A = \lambda N \quad (2)$$

Donde:  $\lambda$  es la constante de decaimiento característica del radionúclido,  $(N)$  corresponde a la fracción del número de radionúclidos presente en la muestra que se desintegra en la unidad de tiempo, en cualquier instante.

Combinando las ecuaciones (1) y (2) y resolviendo para  $N$ , tenemos que llegamos a la ley exponencial del decaimiento radiactivo:

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (3)$$

Donde:

$N_0$  = Número inicial de radionúclidos en la muestra

$N$  = Número de radionúclidos en el tiempo  $t$

$e$  = Base de los logaritmos naturales = 2.718281

$\lambda$  = Constante de decaimiento radiactivo

Sustituyendo la ecuación (3) en la ecuación (2) se obtiene la actividad de la muestra:

$$A = \lambda N e^{-\lambda t} \quad (4)$$

Sustituyendo la igualdad:  $A_0 = \lambda N_0$

Podemos decir que la actividad a un tiempo  $(t)$  es:

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (5)$$



## 1.2. Interacción de la radiación con la materia

La absorción o dispersión de energía son procesos mediante los cuales se transfiere energía a los átomos del medio por donde pasa. Dado que existen diferentes tipos de partículas emitidas por la desintegración de un núcleo, la interacción con la materia presenta diferentes mecanismos de acuerdo a la emisión:

a).-La partícula alfa: debido a su gran masa, su carga relativamente grande y su baja velocidad, es una partícula que sufre fuertes interacciones con la materia, penetra poco en la materia, pero tiene un gran poder ionizante.

b).-Partículas beta: la interacción de las partículas beta es mucho menor ya que esta partícula tiene la mitad de carga de la alfa y una masa mucho menor, presentan el efecto Bremsstrahlung y aniquilación de pares.

c).-Interacción electromagnética gamma: tiene una masa en reposo y carga eléctrica igual a cero, viaja con la velocidad de la luz e interacciona con la materia produciendo ionización.

Hay tres tipos de mecanismos mediante los cuales los rayos gamma pierden energía: efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares, son de suma importancia para efecto de protección radiológica

### **1.2.1. Efectos biológicos causados por la radiación**

La excitación de los átomos deja en estado inestable la estructura de la materia; la cual tenderá a un rearrreglo de su estructura, lenta o rápidamente, dependiendo del material irradiado, la complejidad de su estructura y la dinámica de ésta.

En el ser humano, donde la célula es un componente representativo, los efectos físicos de la radiación provocan en ella efectos químicos y bioquímicos, debido principalmente a la dinámica molecular.

Los efectos de la radiación en el ser humano se deben básicamente a los cambios sufridos en las células de los diferentes tejidos, que a su vez conforman los diferentes órganos.

Las células que se encuentran en el cuerpo humano difieren en su forma y función, pueden diferir incluso en su respuesta a la

radiación, por otro lado las células son capaces de reparar los daños producidos mediante sistemas de reparación celular, a esta propiedad se le denomina radiosensibilidad celular y es directamente proporcional a la capacidad reproductiva de las células e inversamente proporcional al grado de diferenciación celular.

El efecto fisiológico, depende de la dosis absorbida, de su distribución topográfica, de su cronología, de la sensibilidad del organismo que la recibe, de la duración del período de latencia y de la capacidad de recuperación del organismo. El efecto de las radiaciones puede manifestarse inmediatamente después de la irradiación o bien al cabo de un determinado período de tiempo de latencia o no presentarse. En resumen, los efectos biológicos causados por la radiación, se ven afectados por tres factores: los físicos, los ambientales y fisiológicos.

En función de los diferentes tipos de células que existen en el cuerpo humano, los efectos biológicos se clasifican en somáticos y hereditarios o genéticos. Cuando las radiaciones afectan células somáticas se puede inducir neoplasia (cáncer) y cuando son afectadas células germinales se puede provocar desarrollo anormal del feto, enfermedades neurológicas o la muerte temprana del individuo.

Actualmente, los efectos biológicos de la radiación se clasifican de acuerdo a su probabilidad en dos tipos: efectos determinísticos y efectos estocásticos, los efectos determinísticos se definen como aquellos que se producen a partir de una dosis umbral y aumentan con severidad con la dosis; el efecto se agudiza para dosis altas recibidas en un tiempo corto. Algunos de los efectos determinísticos típicos para dosis recibidas a cuerpo total son: cambios sanguíneos, retención de espermatogénesis, síndrome de radiación, probabilidad de muerte, muerte. Para zonas localizadas como las gónadas y cuero cabelludo son: esterilidad temporal o definitiva y caída temporal o definitiva del cabello.

Los efectos estocásticos son aquellos que aparentemente no tienen una dosis umbral a partir de la cual se manifiestan.

La probabilidad de que ocurra el efecto, independientemente de su severidad, se considera una función de la dosis. Los efectos pueden dividirse en cuatro grupos: Inducción a leucemia, inducción a cáncer, enfermedades hereditarias y acortamiento de la vida.

### **1.2.2. Magnitudes y unidades utilizadas en protección radiológica para medir los efectos de la radiación**

Toda actividad implica un riesgo y el uso de las radiaciones ionizante no es la excepción, si no se toman las medidas adecuadas pueden producir daños, pero dado que los beneficios recibidos son considerables no dejamos de recibirlos, a condición de disminuir el riesgo a un nivel aceptable y disfrutar de las ventajas que ofrecen los avances en la tecnología.

El Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y otras instituciones han realizado estudios para regular estas actividades y las ha plasmado en un documento llamado: Normas Básicas en Materia de Seguridad Radiológica, estas normas se fundamentan en el control de los riesgos individuales mediante el establecimiento de límites específicos que protegen al hombre, al medio ambiente y por ende a las demás especies, en la optimización de la protección y la justificación de todas las prácticas que entrañen exposición a las radiaciones.

La cantidad de ionización o número de pares iones producidos por las radiaciones ionizantes, en las células y tejidos suministra cierta medida de la cantidad de descomposición o daño fisiológico que puede esperarse de una cantidad o dosis dada.

La base ideal para medir la dosis de radiación, pudiera ser por lo tanto, el número de pares iónicos (o ionizaciones) que se producen dentro de la sustancia de interés, que por razones de orden práctico, la sustancia escogida para medir la exposición; es el aire.

a) Exposición: La exposición es la cantidad de carga que la radiación electromagnética gamma deposita en la unidad de aire, de esta forma la exposición es el cociente del valor absoluto de la carga total de los iones de un signo producidos en aire cuando todos los electrones (+ y -) liberados por fotones, en una masa de aire (dm) se frenan completamente. (Ver apéndice tabla 3)

$$Dx = dQ/dm$$

Sus unidades son: C/Kg, en la práctica se utiliza el roentgen (R),  $1R = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/Kg}$

b) Rapidez de exposición: Es el cociente de la exposición (Dx) entre el incremento de exposición en un intervalo de tiempo (dt).

c) Dosis absorbida: La dosis absorbida de cualquier radiación ionizante es la energía que se imparte a la materia, es decir; las radiaciones ionizantes en relación a la unidad de masa del material irradiado en el punto de interés. (Ver apéndice tabla 3)

La unidad utilizada es el Gray, puede usarse la unidad especial rad ( $1 \text{ rad} = 100 \text{ erg/g} = 10^{-2} \text{ Gy}$ ), debe enfatizarse que aunque el roentgen se aplica estrictamente a los rayos X o gamma, el rad puede utilizarse, sea cual sea el tipo de radiación ionizante o el tipo de medio absorbente.

d) Rapidez de dosis absorbida: Es el cociente de dosis absorbida entre el incremento de dosis absorbida en el intervalo de tiempo (dt).

e) Dosis equivalente: Es la relación entre la dosis absorbida y el efecto biológico que produce.

Dado que la dosis absorbida es insuficiente para predecir la severidad o la probabilidad del efecto bajo condiciones no especificadas, la dosis equivalente es la magnitud que correlaciona los efectos más importantes, en particular los efectos estocásticos tardíos y los niveles bajos de dosis útiles en protección radiológica, matemáticamente tenemos:

$$H = DQN$$

Donde (Q) es el factor de calidad y (N) es el producto de todos los demás factores modificadores, por ahora la ICRP (International committee radiological protection), le ha dado el

valor de 1, el factor de calidad (Q) pretende incluir el efecto de la distribución microscópica de la energía absorbida sobre el detrimento, se define en función del poder de frenamiento por colisión. La unidad de dosis equivalente era el rem pero ahora es el Sievert para el Sistema Internacional (S.I.). (Ver apéndice tabla 3)

### **1.3. Radionúclidos**

Hasta antes de 1934 en que Irene Curie y Federico Juliot produjeron el primer radionúclido en forma artificial, las únicas sustancias radiactivas que se utilizaban en las técnicas nucleares eran las que existen en la naturaleza, en la actualidad, el número de radionúclidos producidos de manera artificial ha aumentado considerablemente. Los usos para los cuales se destinan estos productos son numerosos y diversos. Los radionúclidos han incidido de una manera definitiva en el progreso de la medicina, la industria, la agricultura y la investigación científica, siendo el área biomédica la que indudablemente ha sido más beneficiada.

#### **1.3.1. Medicina nuclear**

En la actualidad la irradiación médica ocupa el primer lugar entre las fuentes de exposición artificial del ser humano.



Estas radiaciones médicas tienen fines de diagnóstico y terapéutico principalmente. Las dosis recibidas por los pacientes son muy variables; desde muy pequeñas como ocurre en los exámenes de diagnóstico, hasta muy altas como las que se administran en radioterapia clínica.

### **1.3.2. Radiofarmacia**

En medicina nuclear la radiofarmacia tiene por objetivo la producción y uso de compuestos radiactivos para el diagnóstico y/o terapia de diversas enfermedades, es por ello que constantemente se están sintetizando moléculas de mejores características físicas, químicas, biológicas y nucleares: los radiofármacos

Los radiofármacos son sustancias químicas que contienen un átomo radiactivo dentro de su estructura, cuya forma farmacéutica (Seguridad, estabilidad, eficacia, eficiencia, atoxicidad, esterilidad, apirogenidad) cantidad y calidad de radiación, garantiza su administración en los seres humanos y cuya aplicación en el ser humano tiene diferentes propósitos:

- a) Visualizar la anatomía de un órgano o sistema del cuerpo humano.
- b) Evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos.

- c) Analizar a través de su metabolismo (del radiofármaco) el comportamiento radioquímico.
- d) Determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos.

En el campo de la medicina hay alrededor de 45 radionúclidos utilizados principalmente para diagnóstico, terapia e investigación, generalmente los radionúclidos son usados como compuestos inorgánicos simples, como coloides o en forma de moléculas marcadas. Su elección se lleva a cabo atendiendo diversos factores como:

a) Tipo y nivel de energía de radiación de tal forma que la detección se realice fácilmente en el sistema estudiado, preferiblemente las emisiones de energía deben ser monoenergéticas, no tóxicas y biológicamente aceptable.

b) Vida media adecuada para completar el estudio sin que el radioisótopo decaiga completamente o haga necesario aplicar grandes correcciones por decaimiento.

c) Actividad específica alta como sea posible, para que permita grandes diluciones.

d) Pureza radioquímica o sea la ausencia de actividades que pudieran interferir o deformar el estudio debido a la presencia de impurezas o hijos radiactivos.

e) El procedimiento de marcaje debe ser tal que sea reproducible y el radioisótopo tenga un sitio específico, conocido en la molécula. El elemento radiactivo debe permanecer enlazado a través de los estudios realizados y no debe alterar las propiedades químicas o biológicas del compuesto original.

En la práctica es difícil satisfacer todas estas condiciones, sin embargo de acuerdo a las necesidades elegimos las más importantes a considerar en la elección.

Un radifármaco a su vez se elige de acuerdo a: su selectividad orgánica y/o participación en un proceso fisiopatológico, factibilidad de ser marcado con un radionúclido sin alterar sus propiedades biológicas y su toxicidad. En la actualidad la medicina nuclear está desarrollándose constantemente, originando nuevos radiofármacos los cuales son sometidos a diferentes estudios.

### 1.3.3. Moléculas marcadas

Una molécula marcada es un compuesto en el cual uno de sus átomos constituyentes o una unidad estructural de este, es substituido de tal forma que pueda identificarse de otros.

Un compuesto puede marcarse con isótopos estables activos, enriquecidos o con grupos químicos específicos.

Consideraciones importantes para la elección del método de preparación de moléculas marcadas son:

a) Posibilidad de intercambio entre el compuesto radiactivo y los intermedios del producto a marcar, de una forma muy simple, para que el marcaje con el radionúclido sea posible.

b) Disponibilidad de materias primas.

c) Minimizar la exposición a las radiaciones peligrosas involucradas en la manipulación del radionúclido.

Existen tres métodos generales, disponibles para la preparación de compuestos marcados:

- a) Síntesis química
- b) Biosíntesis
- c) Intercambio isotópico

a). Síntesis química

En este tipo de síntesis el compuesto se marca mediante un procedimiento químico conveniente, utilizando el radionúclido de uno de sus elementos constituyentes en lugar de un núclido estable. El compuesto marcado es purificado para remover las impurezas químicas y radioquímicas, asegurando así su amplia pureza. Es necesaria una secuencia de pasos precisos a seguir para minimizar las pérdidas ocurridas a través de cada una de las etapas de producción evitando la exposición innecesaria.

La síntesis química ha sido utilizada para la preparación de un gran número de compuestos marcados incluyendo grupos ácido amino, azúcares, pirinas, ácidos carboxílicos, ácidos grasos e intermedios simples. La síntesis química también ha sido utilizada para marcar compuestos con radionúclidos de vida media corta.

En este tipo de síntesis y en la biosíntesis, la pureza de los radionúclidos primarios utilizados como materia prima es importante.

### b). Biosíntesis

Este proceso consta de 3 etapas esenciales:

1. Administración del isótopo al organismo vivo.
2. Conversión por el organismo a la forma del producto químico deseado.
3. Aislamiento del compuesto deseado en estado puro.

El procedimiento biosintético es adaptado a la preparación de algunos compuestos marcados, los cuales son difíciles o imposibles de preparar por medios químicos. Existen limitantes en este método, ya que solo se limita a sustancias que se producen normalmente en los organismos vivos, a actividades específicas bajas, dado que el organismo tiene una limitante de radiación, además de que hay una gran pérdida del radioisótopo utilizado durante el proceso de transformación y en la purificación del producto deseado.

### c). Reacciones de intercambio isotópico

Como una alternativa a la síntesis directa se pueden llevar a cabo reacciones isotópicas de intercambio isotópico, cuya ventajas son la alta actividad específica y pureza de los productos

obtenidos, se pueden trabajar cantidades pequeñas de compuesto y elegir las condiciones de reacción, eliminando así reacciones y subproductos indeseables. Un gran número de compuestos orgánicos halogenados pueden marcarse por el proceso de intercambio, estos incluyen: grupos alifáticos simples, aromáticos y compuestos heterocíclicos.

## CAPITULO II

### MARCAJE DE MOLECULAS CON $^{131}\text{I}$



El  $^{131}\text{I}$  es utilizado ampliamente para diagnóstico clínico y terapia, se prepara a través del Telurio y como producto de fisión, por lo que no es un radioisótopo caro, su energía gamma de 364 KeV penetra bien en los tejidos siendo adecuado para imágenes gammagráficas, su período de vida media es de 8 días, período en el cual se pueden llevar a cabo la producción de radiofármacos comerciales.

Los radiofármacos comerciales del yodo comprenden: Agentes cerebrales, Agentes de gammagrafía renal y suprarrenal, así como el marcaje de moléculas, dentro de las cuales tenemos: marcaje de proteínas, marcaje de biomoléculas de bajo peso molecular, marcaje de células, marcaje de anticuerpos monoclonales, etc.

### **2.1. Marcaje de orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$**

El Orto-Yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  conocido comercialmente como hipurán, se utiliza por inyección intravenosa, para el estudio de la función individual de los riñones mediante la medición externa de la radiación gamma (gammagrafía).

Existen procedimientos para el marcaje de hipurán en diferentes países:

1) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en la India

Se pesa dentro de un frasco hipurán comercial (estable), se adiciona  $^{131}\text{I}$  (el necesario), se calienta a 60-80°C durante 6 horas en solución buffer de acetato de sodio (1 M) a pH 4-5. El producto marcado es precipitado usando HCl (5 M), centrifugado, redissuelto en NaOH (1 M) y reprecipitado usando HCl (5 M). El ciclo de precipitación se repite hasta que el producto se encuentre libre de Yodo radiactivo.

El producto es disuelto finalmente en NaOH diluido al 0.1 N, se ajusta su pH a 6-7 con solución isotónica, se filtra asépticamente. El producto es distribuido en frascos multiusos y almacenado en refrigeración.

2) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en Noruega

Todas las operaciones se llevan a cabo en una caja de guantes especial con pared de plomo.

En un frasco multiusos con solución de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  (4.0 mCi), en un volumen de 0.5 ml, se añade NaOH y solución de yoduro de sodio al (0.005 N), se adiciona en 1 ml de solución de hipurán (densidad 180 g/ml) y se añade NaOH incrementando su pH a 6, se cierra e introduce el frasco dentro de la autoclave por una hora a temperatura de 120°C. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente. Se agrega 1 ml de tiosulfato de sodio (0.1 N) ajustando el pH a 7-8.

En una columna de resina, se agrega un volumen de alrededor de 5 ml de resina (Dowex 11 a 8 malla 50-100), se lava con solución de cloruro de sodio al 0.9%, posteriormente se lleva a cabo una separación por intercambio iónico, pasando el hipurán marcado a través de la columna, la cual es lavada con salina isotónica varias veces.

Se adiciona citrato de sodio para llevar la concentración al 0.2%, finalmente la solución se filtra, esteriliza y almacena en refrigeración.

3) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en Rumania

En un frasco con 2.5 ml de solución buffer pH 6 (ácido cítrico-fosfato de sodio), se añaden 200-300 mg de ácido Orto-yodohipúrico, 0.5 ml de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  y 0.01 ml de peróxido de hidrógeno, el frasco se sella con tapón de vidrio y se calienta en baño María a 100°C por 60 minutos. Posteriormente se enfría hasta la temperatura ambiente.

Se ajusta el pH con HCl (1 N), se coloca esta solución en baño helado hasta que el ácido orto-yodohipúrico precipite, este precipitado es separado por centrifugación, lavado con bisulfito de sodio al 0.2%, disuelto con NaOH (0.1 N), tres veces.

Finalmente el precipitado es redisoluto en una solución de fosfato disódico, neutralizada con HCl (1 N) en solución isotónica y esterilizada a 100°C por 60 minutos en la autoclave.

4) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en España

Se colocan en un frasco de vidrio 250 mg de hipurán y 250 mCi de solución de  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , su pH se ajusta con solución de NaOH (1 N), se sella el frasco y se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 4 horas.

El producto es purificado por disoluciones y precipitaciones sucesivas con NaOH (1 N) y HCl (6 N) respectivamente.

Finalmente el precipitado es disuelto en solución de NaOH (0.01 N), se ajusta su pH (7-8) y su volumen con solución isotónica de cloruro de sodio a 25 ml, se añade alcohol bencílico (0.9% vol) como una agente bacteriostático.

5) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en Israel

100 mg de ácido para-aminohipúrico se disuelven en 0.45 ml de HCl (2.5 N) y 0.5 ml de agua destilada, se enfría en baño helado hasta los  $5^\circ\text{C}$ .

Se adicionan 0.4 ml de  $\text{NaNO}_2$ , al 10% agitando constantemente, la mezcla se mantiene de 1/2 a 1 hora en refrigeración, se adiciona en un recipiente que contiene 100 mg de  $\text{K}^{131}\text{I}$ , con una actividad de 2 mCi, el recipiente se cierra con tapón de caucho recubierto con aluminio, se deja enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se calienta durante dos horas a  $95^\circ\text{C}$  y se enfría a temperatura ambiente.

Un sedimento amarillo pálido se forma (ácido para-yodohipúrico), este se disuelve en 2 ml de solución de NaOH al 5%, la solución se centrifuga y el ácido para-yodohipúrico se reprecipita con dos gotas de HCl concentrado.

La solución se separa del precipitado, el sedimento es redisolto en NaOH (0.5 N), posteriormente se adicionan 0.1 ml de solución de KI al 15%, precipitando el ácido para-yodohipúrico con HCl concentrado, el sedimento es separado y la técnica de purificación se repite varias veces hasta la completa purificación, finalmente el ácido para-yodohipúrico es disuelto en NaOH (0.1 N), su pH ajustado a 7, la solución es filtrada y su actividad medida.

6) Procedimiento experimental para el marcaje de hipurán utilizado en México

En un frasco de 10 ml pesar 0.05 g de sulfato cúprico, añadir 10 ml de agua destilada.

En otro frasco de 10 ml pesar 0.2 g de hipurán, agregar 2 ml de alcohol etílico y agitar hasta disolver, añadir el volumen de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  necesario hasta alcanzar una actividad de 30 mCi, sellar el frasco con retapa de aluminio y medir su actividad (anotarla), añadir 1 ml de solución de sulfato cúprico al hipurán, calentar en la autoclave a 15 atm durante 20 minutos.

Dentro de la campana de flujo laminar, en un frasco de 20 ml añadir 1 ml de citrato de sodio, 1 ml de EDTA, 4 ml de propilenglicol y agitar.

Colocar una columna para filtrado de 10 ml, en el portafiltros con su aguja correspondiente. Sacar el hipurán de la autoclave, destapar el frasco en la caja de guantes y añadir dos ml de buffer de fosfatos pH 7.

Vaciar el contenido del frasco de hipurán a la columna, después de filtrar, lavar el frasco y la columna con 2 ml de solución salina, medir su actividad (anotarla), pasar dos muestras a la unidad de control de calidad (0.3 ml de hipurán en 4 ml de solución salina).

## **2.2. Otros métodos de marcaje de moléculas**

Se han descrito algunos métodos de marcaje del ortoyodohipurato de sodio, pero dado que en el Departamento de Materiales Radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), también se lleva a cabo el marcaje de otros compuestos (Ver apéndice tabla 2), a continuación se describen los métodos de marcaje de algunos de estos compuestos.

### 2.2.1. Yodotalamato de sodio $^{131}\text{I}$

El yodotalamato de sodio es un compuesto que se utiliza para estudios renales.

Procedimiento experimental para el marcaje de yodotalamato de sodio  $^{131}\text{I}$  utilizado en México

En un frasco de 10 ml pesar 0.0636 g de yodotalamato de sodio, añadir 2.5 ml de buffer de acetato de sodio pH 4.6, disolver el yodotalamato con la ayuda de un agitador de vidrio, añadir el  $^{131}\text{I}$ , sellar con retapa de aluminio, medir su actividad (anotarla), calentar en la autoclave a 15 atm durante dos horas, sacar de la autoclave y añadir 1 gota de tiosulfato de sodio, ajustar el pH a 7 con NaOH 1 (N) (0.5 ml), preparar una columna para filtrado con una jeringa de 10 ml y filtro millipore, pasar el yodotalamato de sodio  $^{131}\text{I}$  por la columna y ajustar el volumen a 15 ml con solución salina, medir la actividad, anotarla, pasar una muestra a control de calidad de 0.3 ml en 4 ml de salina.

### 2.2.2. Yodoalbúmina $^{131}\text{I}$

La yodoalbúmina  $^{131}\text{I}$  humana es utilizada para la determinación de los volúmenes de plasma y de sangre, para diagnóstico y localización de tumores cerebrales así como para determinación de tiempos de circulación.



Procedimiento experimental para el marcaje de yodoalbúmina  $^{131}\text{I}$  utilizado en México

En un frasco de 20 ml pesar 0.01 g de cloramina-T, añadir 20 ml de agua destilada. En un frasco de 10 ml, colocar 125 mg de albúmina, añadir el  $^{131}\text{I}$  necesario, medir su actividad, añadir 2.5 ml de la solución de cloramina-T, esperar 15 minutos, agitando constantemente, finalmente añadir una gota de tiosulfato de sodio.

Dentro de la campana de flujo laminar, en un frasco de 20 ml, colocar 0.5 ml de citrato de sodio, añadir 0.5 ml de EDTA, 4 ml de propilen glicol, 0.2 ml de NaOH 0.1 N. Colocar una columna de filtrado, utilizando una jeringa de 10 ml en un portafiltro.

Preparar dos columnas más con jeringas de 5 ml, colocando en el fondo de cada jeringa una capa de fibra de vidrio, posteriormente, agregar +/- 5 ml de resina a la columna hasta completar 4 centímetros de altura (la resina se lava previamente con solución salina).

Vaciar la solución de albúmina a la primera columna de resina, pasar el filtrado a través de una segunda columna de resina y filtrar finalmente en la columna con el portafiltros, ajustar el volumen de la solución filtrada a 10 ml con solución salina

isotónica estéril y libre de pirógenos, medir su actividad (anotarla), pasar una muestra a control de calidad de 0.3 ml de albúmina en 4 ml de salina.

### **2.2.3. Trioleína <sup>131</sup>I**

Esta sustancia ha encontrado una aplicación específica en la verificación del metabolismo anormal de las grasas por el intestino y la prueba de funcionamiento anormal del páncreas, en la industria se utiliza como trazador.

Procedimiento experimental para el marcaje de trioleína <sup>131</sup>I utilizado en México

Para preparar el reactivo monoclóroyodo pesar 107 mg de yodato de potasio, 150 mg de yoduro, disolver ambos reactivos en 2 ml de agua destilada, añadir gota a gota 2.4 ml de HCl concentrado agitando, añadir 5.1 ml de agua destilada, guardar en un frasco de tapón esmerilado añadiendo 2 ml de tetracloruro de carbono.

En un frasco de 15 ml añadir la cantidad necesaria de <sup>131</sup>I, añadir 2 ml de monoclóroyodo, en otro frasco de 15 ml agregar 3 ml de trioleína, 3 ml de éter etílico, agitar hasta la mezclar completamente la trioleína en el éter.

Añadir al frasco que contiene el  $^{131}\text{I}$ , la solución anterior y agitar vigorosamente. Dejar reposar en la obscuridad durante 24 horas.

### **2.3. Control de calidad de compuestos radiactivos**

Toda línea de producción de radioisótopos requiere una serie de pruebas de control, que tienen por objeto garantizar la calidad de los productos finales, para efectos comerciales.

En el caso de aquellos que se usan como fuente de radiación externa, en que la forma química no interesa, basta con asegurar la pureza radionuclida, es decir la ausencia de otros núclidos contaminantes y certificar la actividad de la muestra dentro de un rango de alrededor de 100%, +/-5% a la hora y fecha de su calibración.

Para los radioisótopos usados en procesos químicos o bioquímicos las exigencias son mayores sobre todo las de pureza radioquímica, pero los que requieren una serie de control más completa y más estricta son los radionúclidos destinados al uso de la medicina nuclear.

Muchos países a través de los organismos correspondientes, han establecido normas precisas a las que deben sujetarse los preparados radiactivos de uso clínico, tales controles se realizan en forma rutinaria y comprenden ensayos físicos, químicos, biológicos y radionúclidos.

Los ensayos radionúclidos se realizan estudiando las características físicas de las radiaciones emitidas y tienen por objeto garantizar la ausencia de otros núclidos radiactivos, los ensayos físicos se refieren a la determinación de propiedades como estado físico, volumen, apariencia, control de pH (que de ser necesario se modifica con soluciones reguladoras), tamaño de partícula en compuestos coloidales, partículas en suspensión, etc.

Los ensayos químicos están relacionados fundamentalmente con el método de obtención del compuesto y con la pureza del material irradiado. El control de pureza radioquímica sirve para estudiar la forma química del radioisótopo e investigar la presencia de otras formas químicas distintas a la indicada. Los métodos universalmente usados para este tipo de análisis son los de electroforesis, cromatografía de papel y Cromatografía de líquidos a alta presión (CLAP). Los ensayos biológicos comprenden el control de esterilidad y prueba de pirógenos, pruebas de biodistribución en animales de laboratorio y pruebas de toxicidad aguda.

Los radioisótopos inyectables están sujetos a las exigencias establecidas por las farmacopeas para los demás productos inyectables.

#### **2.4. Selección del método para la producción de Orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$**

La selección del método se basa principalmente en el análisis de la complejidad, de los diferentes métodos de producción, de las características que deben reunir las celdas de producción, de los requerimientos necesarios para una manipulación fácil durante el proceso y la seguridad radiológica del personal ocupacionalmente expuesto (POE).

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores y después de haber elegido el proceso de para la producción de orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  que se utiliza en México, se verificaron las ventajas y desventajas.

Se realizaron ensayos en el laboratorio, simulando el equipo necesario para este proceso, a partir de lo cual se establecieron los requerimientos indispensables para su manipulación práctica y demás detalles importantes para el funcionamiento mecánico del equipo.

Para la elección del método de producción se tomaron en cuenta algunas consideraciones importantes:

En los procesos que involucran la transformación química o procesos de preparación de compuestos radiactivos, el tiempo de exposición al ser humano debe de ser el mínimo posible, por lo tanto el proceso debe ser lo más corto posible y fácil de manipular, en este caso en particular, dado que todo el proceso se realiza con manipuladores dentro de una celda herméticamente cerrada.

Es importante la mínima producción de desechos radiactivos generados durante el proceso de producción o manipulación de estos compuestos, además que cualquier proceso de limpieza en áreas de producción implica la generación de más desechos radiactivos.

Por otro lado el proceso de producción implica la utilización de equipo, material y aparatos resistentes a los efectos de la radiación.

#### **2.4.1. Ventajas del método elegido**

Las ventajas de este método son de tipo práctico en el proceso de producción y de seguridad radiológica para el personal:

1. Tiene como ventaja que es un método sencillo al cual por cuestiones de diseño y optimización, fué posible realizar modificaciones de tipo mecánico para disminuir los riesgos de contaminación, manipulación y realizar de una manera más rápida el proceso.

2. Dado que el personal está familiarizado con la técnica y la experiencia que se tiene sobre el marcaje de moléculas, se minimiza la exposición (por tiempo) del personal.

3. Dado que el  $^{131}\text{I}$  utilizado en México no se produce y que dicho producto es de importación (de Canadá o E.U.) el proceso de producción del orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$ , es un proceso que se lleva a cabo mediante una reacción de intercambio isotópico entre dos compuestos, utilizando calor bajo condiciones específicas, lo cual minimiza la producción de desechos radiactivos de manera importante, al no involucrar un proceso químico de obtención y purificación.

#### **2.4.2. Desventajas del método elegido**

La desventaja de este método de producción es; que se limita la producción a una actividad no mayor de 50 mCi para Orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$ .

## **CAPITULO III**

### **PARTE EXPERIMENTAL**



### **3.1. Objetivos**

#### **3.1.1. Objetivos generales del tema**

1) Contribuir al desarrollo tecnológico en la producción de radioisótopos importantes en el área de la medicina nuclear

2) Producir el orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  necesario para cubrir la demanda nacional

3) Producir el orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  bajo las condiciones adecuadas de seguridad radiológica estipuladas por el OIEA.

#### **3.1.2. Objetivos específicos del tema**

1) Llevar a cabo una revisión bibliográfica que nos permita conocer los diferentes procesos de producción de orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  y sus características, para elegir el más adecuado.

2) Realizar los ensayos de laboratorio que permitan el conocimiento de las etapas importantes en el proceso de producción de orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$  elegido.

3) Llevar a cabo ensayos en el laboratorio que permita elegir cada parte del proceso de producción.

4) Realizar el diseño de las piezas mecánicas necesarias en la producción tomando en cuenta los requerimientos del proceso, la forma más fácil de manipular el proceso y la mínima producción de desechos radiactivos.

5) Construir un prototipo inicial para la producción inicial de orto-yodohipurato de sodio  $^{131}\text{I}$ .

6) Verificar el funcionamiento mecánico del prototipo.

7) Llevar a cabo el procedimiento de marcaje de hipurán utilizando actividades bajas

### 3.2. Material para marcaje de orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$

- 3 Frascos tipo penicilina de 10 ml
- 2 Frascos de tipo penicilina de 20 ml
- 4 Contenedores de plomo, tipo "A", ININ
- 2 Jeringas de 5 ml
- 2 Jeringas de 10 ml
- 1 Membrana millipore 20  $\mu$
- 1 Portafiltros de plástico
- 5 Tapones de hule
- 5 Retapas de aluminio
- 5 Etiquetas para frasco
- 5 Etiquetas para contenedor de plomo

### 3.3. Sustancias, soluciones y material radiactivo para marcaje de orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$

- 0.20 g Hipurán
- 10.0 ml Alcohol Etilico
- 0.05 g Sulfato Cúprico
- 1.00 ml Citrato de sodio
- 1.00 ml EDTA

4.00 ml Propilen glicol

2.00 ml Solución Buffer de fosfatos pH 7

<sup>131</sup>I la actividad requerida

solución salina

agua destilada

### **3.4. Preparación de materiales, precauciones de manejo y seguridad para marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup>I**

#### **3.4.1. Preparación de materiales**

a). Los materiales de vidrio y demás se esterilizan y despirogenizan, las jeringas que se usan son de plástico estériles y se desechan al final de la operación.

b). Los frascos utilizados en la preparación de dosis son frascos tipo penicilina de 10 y 20 ml, estériles, provistos de tapón de hule, retapa de aluminio y la etiqueta de datos correspondientes.

c). Los contenedores de plomo donde se almacenan y envían las dosis de hipurán son de plomo tipo "A" (ININ), a los cuales se les coloca los datos correspondientes en la etiqueta (dosis, volumen, .

concentración específica, actividad, fecha de calibración, isótopo, fecha de caducidad, lote). Verificar que los datos en la etiqueta del plomo correspondan con los de los frascos.

d). La preparación de soluciones (hipurán, sulfato cúprico, EDTA, propilen glicol, citrato de sodio) y la medición de los volúmenes se llevará a cabo dentro de la campana de flujo laminar, así como la verificación del buen estado de la membrana del filtro millipore a utilizar durante el proceso

e). En la celda de producción se llevará a cabo la verificación del funcionamiento adecuado de cada uno de los mecanismos utilizados durante el proceso: sistema de vacío, sistema de extracción, sistema de iluminación y cada uno de los equipos necesarios para el proceso antes de cada marcaje.

#### **3.4.2. Precauciones de manejo y seguridad**

a) Todas las operaciones con material radiactivo se llevan a cabo dentro de la celda de producción.

b) El personal que efectúa el proceso debe usar el equipo siguiente:

- i) Sobretudo
- ii) Guantes de plástico desechable
- iii) Cubre pelo desechable
- iv) Cubre boca desechable
- v) Cubre zapatos de plástico desechable
- vi) Dosímetro de película
- vii) Dosímetro de tórax (TLD)
- viii) Dosímetro de manos
- ix) Dosímetro de lectura directa

c) Todo el personal al escuchar la alarma (de concentración permisible en el aire 5,000 cuentas por minuto) debe abandonar las instalaciones, dirigirse al punto de reunión en caso de emergencia.

### **3.5. Parte experimental**

#### **3.5.1. Procedimiento experimental para la producción de ortoyodohipurato de sodio <sup>131</sup>I**

1. Pesar 0.05 g de sulfato cúprico en la balanza analítica dentro de un frasco tipo penicilina de 10 ml.

2. Pesar 0.01 g de hipurán en la balanza analítica, dentro de otro frasco de 10 ml.

3. Revisar dentro de la campana de flujo laminar el buen estado de la membrana millipore que se encuentra dentro del portafiltro

4. Agregar al frasco de sulfato cúprico 10 ml de agua estéril libre de pirógenos (agitar hasta disolver), medir 1 ml de solución y agregarlo en otro frasco de 10 ml, sellarlo con tapón y retapa de aluminio.

5. Agregar al frasco de hipurán 2 ml de alcohol etílico puro, agitar hasta disolver.

6. En un frasco de 20 ml dentro de la campana de flujo laminar, agregar 1 ml de citrato de sodio, 1 ml de EDTA, 4 ml de propilen glicol, sellarlo con tapón y retapa de aluminio.

7. Pasar el frasco de hipurán a la celda de dosificación de  $^{131}\text{I}$ , por la banda transportadora, añadir el volumen necesario de  $^{131}\text{I}$  hasta obtener la actividad requerida.

8. Dentro de la campana de flujo laminar, colocar el portafiltro, el frasco de sulfato cúprico, el frasco con la mezcla de EDTA, citrato de sodio y propilen glicol, dentro de una caja de lucita, sellarla herméticamente.

9. Colocar la caja en la banda transportadora para llevarla a la celda de producción de moléculas marcadas.

10. Pasar el frasco de hipurán a la celda de proceso y sacar de la caja de lucita el frasco de sulfato cúprico, colocarlos en los sitios definidos para el proceso de añadir y mezclar en el equipo de producción (portafrascos inferior y superior respectivamente).

11. Accionar los pistones, para llevar a cabo la inserción de agujas en los frascos, accionar la bomba de vacío para llevar a cabo el proceso de mezclado de hipurán con sulfato cúprico, accionar el pistón nuevamente para extraer las agujas de los frascos.

12. Extraer el frasco de hipurán, colocarlo dentro de la autoclave durante 20 minutos a presión de 15 atmósferas.

13. Sacar el frasco de la autoclave, agregar 2 ml de solución de buffer de fosfatos para obtener un pH 7, utilizando los portafrascos superior e inferior del procedimiento anterior.

14. Colocar la membrana millipore en el portafiltro y verificar su posición correcta.

15. Colocar en el portafrascos superior el hipurán, situar el portafiltro, en la posición correcta, el frasco de la mezcla de EDTA, citrato de sodio y propilen glicol en el portafrasco inferior, accionar los pistones para insertar las agujas, accionar la bomba de vacío, llevar a cabo el proceso de filtrado de hipurán y ajustar su volumen a 20 ml con solución salina libre de pirógenos.



16. Pasar el hipurán a la celda de la cámara de ionización, medir su actividad.

17. Pasar la muestra de hipurán a control de calidad (0.3 ml en 4 ml de solución salina).

18. Utilizando una bureta de dosificación, añadir en un frasco de 10 ml, el volumen necesario, de acuerdo a la actividad requerida por calibración de la dosis, ajustar el volumen a 5 ml en cada frasco de dosificado, medir la actividad de cada dosis, anotarla.

### 3.5.2. Descripción del proceso de producción de ortoyodohipurato de sodio <sup>131</sup>I

En un frasco de 10 ml pesar 0.05 gr de sulfato cúprico dentro de la campana de flujo laminar, añadir 10 ml de agua destilada, agitar hasta disolver, tomar una muestra de 1 ml, colocarla en otro frasco, sellarlo con tapón y retapa de aluminio.

Por otro lado en un frasco de 20 ml añadir 1 ml de citrato de sodio, 1 ml de EDTA, 4 ml de propilen glicol, sellar el frasco con retapa de aluminio. En otro frasco de 10 ml, pesar 0.2 g de hipurán, añadir 2 ml de alcohol etílico, agitar hasta disolver el hipurán.

Pasar el frasco de hipurán por la banda transportadora a la celda de dosificación del <sup>131</sup>I, para añadir el volumen necesario de acuerdo a la actividad requerida.

En una caja de lucita (con sellado hermético) se colocan el frasco con la solución de citrato de sodio, EDTA y propilen glicol, el filtro millipore, el frasco de sulfato cúprico (1 ml). Esta caja se lleva por la banda transportadora a la celda de producción de moléculas marcadas.

En la celda de producción se recibe el frasco de hipurán con el  $^{14}\text{C}$  por la ventana de accesos, el frasco de hipurán se sitúa en el soporte diseñado para el proceso de mezclado, dosificación y filtrado, el cual consta de portafascos: superior e inferior, portafiltro y dos pistones para llevar a cabo la inserción de agujas en cada frasco.

El frasco de hipurán se coloca en el portafascos inferior y el de sulfato cúprico en el superior, se accionan los pistones para insertar las agujas, en ambos frascos, se acciona la bomba para llevar a cabo el suministro de 1 ml de sulfato de cúprico al hipurán.

Se retira el frasco del aparato, se coloca en la autoclave a una presión de 15 atmósferas durante 20 minutos, se extrae el frasco de la autoclave, se coloca en el aparato anterior, se agregan ahora 2 ml de solución buffer de fosfatos pH 7.

Se coloca el filtro en el portafiltros, el frasco de hipurán se coloca en el portafascos superior y en el portafascos inferior se coloca el frasco de EDTA, citrato de sodio y propilen glicol, se

insertan las agujas en los frascos y utilizando el sistema de vacío se lleva a cabo el proceso de filtración de h. purán, una vez que la solución es filtrada en su totalidad, se ajusta su volumen a 20 ml con solución salina, el frasco se transporta por la banda transportadora, a la celda donde se encuentra la cámara de ionización, se mide su actividad. Se toma una muestra para control de calidad (0.3 ml en 4 ml de solución salina), en un frasco de 10 ml utilizando la bureta de dosificación dosificar agregando el volumen necesario de acuerdo a la actividad requerida para una dosis calibrada, ajustar su volumen a 5 ml (medir su actividad).

### **3.6. Condiciones de operación durante el procedimiento de marcaje**

Durante el proceso de producción se manejan diferentes equipos auxiliares, el equipo diseñado y el equipo de proceso, cada uno de estos trabaja en condiciones de operación que permitan realizar el proceso de producción en la forma mas rápida y eficiente. (Ver fig. 3)

El equipo de extracción de la celda consta de un extractor, el cual tiene un gasto másico de 220 l/min, su funcionamiento tiene un alimentación de 220 volts de corriente.

El sistema de extracción en la celda, esta conectado a un filtro de carbón activado, antes y después del filtro tiene una válvula tipo mariposa con la cual se controla la condición necesaria dentro de la celda de producción, de tener una presión negativa de 0.5 pulgadas de columna de agua.

Los sistemas neumáticos con que cuenta el equipo diseñado (pistonos) y la ventana de acceso, son accionados con aire a presión proveniente de un compresor cuyo gasto másico es de 12 l/cm<sup>2</sup>.

Se cuenta con una bomba de vacío la cual proporciona 360 mmHg con un motor de 1450 rpm, la cual se utilizará para cubrir los requerimientos del proceso de producción y se regulara con llaves de paso.

Las lámparas para el alumbrado interno y externo de la celdas, son de luz blanca, cuyo voltaje es de 110 volts, así mismo la conexión de los aparatos eléctricos (dosificador autoclave, cámara de ionización, selladora neumática).

### 3.7. Diseño de piezas mecánicas para marcaje de hipurán

En el desarrollo de un proceso químico se incluyen varias actividades, entre ellas el mejoramiento de procesos cuando se presentan problemas de operación, en tales casos la sustitución o modificación en el proceso y/o equipo es recomendable, incluyendo el diseño de nuevos equipos de proceso desarrollando así nueva tecnología.

En particular para el diseño, de las piezas prototipo del proceso de hipurán, se pasó por una serie de etapas a partir de las cuales se diseñó el equipo mecánico necesario.

1. Se eligió el método más sencillo para la producción de hipurán.

2. Se llevó a cabo la producción de moléculas marcadas utilizando el método elegido para determinar los puntos clave en el proceso de producción de moléculas.

3. A partir de los pasos anteriores y de acuerdo a las necesidades establecidas, se encontró que las operaciones

fundamentales con base en las cuales se llevará a cabo el diseño del equipo son: el filtrado, la dosificación, adición de soluciones, así como las condiciones de esterilidad que se deben mantener dentro de la celda durante el proceso, tomando en cuenta que para realizar estas actividades no se puede manipular manualmente el equipo y los reactivos.

4. De acuerdo al método y a las operaciones fundamentales del proceso, se diseñaron cada una de las piezas mecánicas que se requieren en este proceso, con base en las características esenciales de la celda de producción durante el proceso.

5. Se llevó a cabo el ensayo de la técnica sin utilizar material radiactivo, siguiendo cada uno de los pasos del método de marcaje, simulando el equipo diseñado, a partir del cual se determinó la forma, el tamaño, número, posición, etc. de las piezas necesarias.

6. Se seleccionaron los equipos e instrumentos que se utilizarán dentro de la celda, así mismo se definieron los equipos y servicios auxiliares necesarios para llevar a cabo el proceso de marcaje de moléculas.

### **3.8. Equipo mecánico diseñado y equipo para marcaje de hipurán**

El equipo para el proceso de producción (el diseñado), consta de 21 piezas particulares fabricadas y 8 piezas comerciales en el mercado necesarias para el ensamble del equipo diseñado. (Ver planos 1 y 2).

El equipo diseñado tiene como función principal llevar acabo los procesos de adición de sustancias, filtrado y ajuste de volumen; consta de dos pistones, dos portafrascos, cuatro portaguja y un portafiltros principalmente.

Se seleccionó el material de construcción de acuerdo a sus propiedades y a el uso para el que esta destinado garantizando la vida útil del equipo diseñado y construido, propiedades tales como:

Propiedades Mecánicas: Entre ellas la fuerza que opone el material a la deformación (resistencia), la resistencia de un material a ser penetrado por otro (dureza) y la propiedad del material a no modificar de manera importante sus propiedades mecánicas, hasta cierta temperatura limite (termoestabilidad).

Propiedades Físicas: Densidad y el calor.

Corrosión y protección anticorrosiva: Como la mayoría de los deterioros por desgaste y envejecimiento en las instalaciones químicas se producen por corrosión, es importante tomar en cuenta la degradación del material a partir de su superficie.

Además de los aspectos técnicos, es necesario hacer un balance entre las posibilidades y necesidades indispensables, es imprescindible emplear el material mas barato que satisfaga las necesidades técnicas por completo, evitando el prematuro desgaste o constantes reparaciones que superen el costo de compra, principalmente por que este material, se someterá a esfuerzos mecánicos (por los manipuladores), a corrosión, a su uso constante y a procedimientos de descontaminación.

Por tanto los materiales usados en la construcción de las piezas mecánicas diseñadas fueron: acero inoxidable AISI 304 y acero inoxidable AISI 316, estos materiales presentaban las propiedades mecánicas, físicas y de estabilidad a la corrosión óptimas, requeridas para su uso.



**3.8.1. Equipo mecánico diseñado y construido para proceso de marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup>I**

**1. La construcción del equipo mecánico diseñado para proceso:**

Se realizó en los talleres de la Gerencia de Ingeniería del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, los planos de cada una de las partes y los planos generales de las partes diseñadas se describen cada una en el siguiente cuadro. (Ver plano 1 y 2)

TABLA 1

Partes que componen el equipo mecánico diseñado y construido para el proceso de producción de Orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup>I

Nombre de la pieza	Función de la pieza
Base principal	Elemento que tiene como función soportar y fijar el equipo en la celda a la charola de acero inoxidable. (ver fig. 3)
Base del pistón	Tiene como función colocar y fijar el pistón en la posición adecuada para llevar a cabo el proceso de inserción o extracción de las agujas, en los frascos, evitando su desplazamiento debido a la fuerza ejercida por el accionamiento del pistón.
Pedestal	Elemento en el cual se ensamblan los dispositivos que conforman el equipo.
Tuerca	Elemento que ajusta la medida y la posición de las guías superiores con el portafrascos superior.

Soporte	Elemento que ajusta la altura y longitud del pistón superior, para la inserción de las agujas superiores en el frasco.
Guía superior	Elemento a través del cual se desplaza el portaguja superior al ser accionado el pistón superior, fijándolo a la altura deseada en el frasco superior.
Bujes	Elemento a través del cual se deslizan las guías superiores.
Portaguja inferior izquierdo	Elemento en el cual se fija la aguja que conecta a la línea de vacío con el frasco, al insertarse la aguja en él, mediante el pistón inferior.
Portaguja inferior derecho	Elemento en el cual se colocaran las agujas de diferentes líneas para la inyección de soluciones en frascos de 10 y 20 ml.
Guía	Elemento que proporciona linealidad con respecto al pedestal, proporciona el movimiento ascendente y descendente del portafiltro al accionar el pistón superior.
Tapón	Elemento que permite el cambio del resorte o balín.

Pivote	Elemento que alinea la posición de las agujas en el momento de la inserción.
Soporte de Guía	Fija la posición del portaguja superior al momento del giro del portafrascos superior.
Soporte de agujas	Elemento en el cual se encuentran colocadas las agujas de inserción para llevar a cabo la transferencia de líquidos a través de los frascos colocados verticalmente con el tapón hacia abajo, insertando las agujas por el tapón del frasco.
Seguro para frasco	La función de este seguro es garantizar la posición adecuada del frasco en el momento de la inserción (de la o las agujas), el cambio de frasco de 10 o 20 ml, evita cualquier movimiento de este y la inserción de la aguja en el lugar equivocado.
Seguro para filtro	Este seguro permite insertar la aguja del filtro en el tapón, evitando que el filtro se deslice hacia arriba o gire por la presión que ejerce el pistón en esta operación.

Portafiltro	Elemento cuya función es almacenar el filtro (intercambiable) para llevar a cabo el proceso de filtrado de hipurán, así como de fijar la posición del filtro y su aguja.
Portaguja superior	Pieza en la cual se coloca el portaguja superior, determina la posición deseada para las agujas en el tapón de hule de cada frasco.
Portafrascos inferior	Este portafrascos tiene como finalidad recibir y situar al frasco (de 10 o 20 ml) inferior en posición vertical con el tapón hacia arriba (donde por lo regular se reciben las sustancias a añadir, el hipurán después de ser filtrado).
portafrascos superior	La función de este portafrascos es colocar el frasco de 10 o de 20 ml en posición vertical con el tapón hacia abajo, para transferir la solución que se filtrará, dosificará o añadirá.

Accesorios necesarios para el ensamble del equipo diseñado:

- 2 Pistones ADVL-25-50-A (FESTO)
- 1 Balín 1/4" acero
- 1 Resorte 7/32" ext. ac. tipo plano
- 11 Arandelas de presión estrella de 3/16"
- 4 Tornillos allen M-5 L=100 acero
- 4 Tornillos allen M-5 L=15 acero
- 1 Tornillo allen 3/16" 24UNC L=1/2" ac.
- 5 Tornillos allen 1/4" 20UNC L=1/2" ac.

**3.8.2. Equipo e instrumentos necesarios para el proceso de marcaje de orto-yodohipurato de sodio <sup>131</sup>I**

Dado que el proceso involucra diferentes accesorios, equipos e instrumentos necesarios, dentro y fuera de la celda se describen cada uno de ellos:

TABLA 2

## Equipo e instrumentos necesarios para la producción de moléculas marcadas

Equipo o instrumento necesario para marcaje	Funcionamiento del equipo o instrumento
Autoclave tipo Sybron modelo C2251	Proporciona las condiciones necesarias de presión y temperatura para el proceso de marcaje de hipurán, durante el tiempo establecido, además de esterilizar el producto.
Cámara de Ionización tipo CAPINTEC	Tiene como fin medir la actividad inicial del $^{131}\text{I}$ , al término del marcaje y después de la dosificación esta cámara esta calibrada para medir el isótopo $^{131}\text{I}$ .

<p>Campana de flujo Laminar</p>	<p>Dentro de la campana de flujo laminar la cual se encuentra fuera de la celda de producción se realizaran los procesos de preparación y medición de las soluciones así como el sellado de los frascos necesarios para realizar el proceso de marcaje dentro de la celda. Dentro de la campana se verifican las condiciones físicas de la membrana millipore interior del filtro. Los frascos de las soluciones y el filtro se colocan dentro de una caja de lucita la cual se sellará herméticamente dentro de la campana.</p>
<p>Selladora neumática para frascos tipo penicilina</p>	<p>Sellar los frascos con retapa de aluminio.</p>



<b>Caja de lucita con sellado hermético</b>	Dentro de esta caja se colocan cada uno de los accesorios y soluciones necesarias durante el proceso de marcaje, el sellado hermético tiene la función de mantener la esterilidad de los accesorios y soluciones para el marcaje, ya que esta se transportará por la banda transportadora a la celda de producción.
<b>Bureta de dosificación</b>	Mide los volúmenes exactos de solución: de orto-yodohipurato de sodio $^{131}\text{I}$ y el necesario de salina, para completar 5 ml de volumen por cada dosis, así como ajustar el volumen de hipurán a 20 ml.
<b>Banda transportadora</b>	Se encuentra en la parte posterior de las celdas, a la altura de las ventanas de accesos, lleva a cada una de las celdas, las soluciones e instrumentos necesarios, para realizar los diferentes procesos de producción, mantenimiento y preparación de la celdas.

<p>Sellador para frascos tipo penicilina manual</p>	<p>Se utiliza durante la preparación de las soluciones, con el se sellan manualmente los frascos una vez que se prepararon y midieron (sus volúmenes) dentro de la campana de flujo laminar.</p>
---	--

Los equipos e instrumentos que se encuentran dentro de la celda, son equipos que tienen las especificaciones necesarias de operación. Para la cámara de ionización y para la selladora neumática de frascos tipo penicilina hay una celda individual.

### 3.9. Características de la celda para proceso

La instalación de la celda se llevó a cabo en las instalaciones del Departamento de Materiales Radiactivos, Gerencia de Servicios Técnicos Nucleares, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, al concluir la remodelación total de las celdas de producción (de  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{131}\text{I}$ ) de dicho departamento. (Ver fig. 1)

La celda de producción tiene las siguientes dimensiones:

Altura: 880 mm

Base: 995 mm

Ancho: 900 mm

La celda consta en la parte frontal y superior de una placa de lucita (1 cm de espesor), fija a una estructura de hierro de (2 cm de espesor), con tornillos de 1/8" de cabeza hexagonal, con 10 cm de separación. En la placa frontal de lucita se tienen dos orificios de 30 cm de diámetro por los cuales se moverán los manipuladores dentro de la celda, los orificios son sellados con el cobre manipulador respectivo para mantener la hermeticidad de la celda, en la parte posterior, inferior y en ambos lados de la celda, tiene una placa de hierro de 0.5 cm de espesor soldada a la estructura, en la parte interior e inferior se cuenta con una charola de acero inoxidable sobre la cual se instalará y fijará el equipo de producción. (Ver fig. 2)

La celda tiene además, en su parte posterior una ventana de accesos por la cual se introducirán las soluciones, el filtro y cada uno de los elementos necesarios para el proceso de marcaje, se retirarán los desechos radiactivos y los equipos necesarios para efectuar el mantenimiento preventivo y/o correctivo de la celda. (Ver fig. 4)

Todas las celdas cuentan con un mecanismo de rodillos en la parte superior de la estructura que soporta las celdas, para moverlas cuando requieran mantenimiento general. (Ver fig. 4)

### **3.10. Equipo auxiliar para el proceso de producción de hipurán**

La celda de producción cuenta con cinco equipos auxiliares para su funcionamiento, los cuales consideran las condiciones de producción, de esterilidad y de seguridad radiológica:

- 1) Sistema de extracción dentro de la celda
- 2) Sistema de iluminación
- 3) Sistema de extracción y ventilación del laboratorio
- 4) Sistema de transporte a las celdas
- 5) Celdas auxiliares para la producción

#### **3.10.1. Sistema de extracción dentro de la celda**

El sistema de extracción proporciona un flujo laminar dentro de la celda durante el proceso de marcaje.

El sistema de ventilación consta de dos tubos cerrados de 6.25 cm de diámetro, con una serie de orificios (1 cm diámetro) a través de las cuales se extrae o alimenta el aire a la celda, los orificios de entrada y salida se encuentran distribuidos en la parte central del tubo, el tubo de entrada se encuentra en la parte inferior izquierda de la celda a una altura de 10 cm de la charola de acero inoxidable, el tubo de salida de aire se encuentra en la parte superior derecha de la celda. (Ver fig. 6)

El sistema de extracción de la celda se encuentra conectado a una banco de filtros (prefiltro, filtro absoluto HEPA y carbón activado) que permite la recolección del yodo libre ( $^{131}\text{I}$ ) que se pueda sublimar durante el proceso de marcaje. El aire que ingresa a las celdas es filtrado previamente en otro banco de filtros con las características anteriores, este banco de filtros es conectado a la tubería de inyección para eliminar las partículas existentes en el aire, antes de introducirlo a la celda. (Ver fig. 6)

### **3.10.2. Sistema de iluminación**

El sistema de iluminación se encuentra conectado al sistema general de iluminación de las celdas, cada celda tiene su propio interruptor en el tablero de servicios auxiliares, las lámparas se

encuentra en la parte superior fuera de la celda, por arriba de la placa de lucita, a través de la cual penetrará la luz evitando la contaminación del sistema de iluminación, consta de cuatro lámparas de luz blanca. (Ver fig. 3)

### **3.10.3. Sistema de extracción y ventilación del laboratorio de producción de radioisótopos**

El área del laboratorio de producción de radioisótopos cuenta con un sistema de ventilación fuera de las celdas a través del cual se elimina el riesgo de una posible contaminación en áreas exteriores o en los alrededores de las celdas, el sistema de ventilación se encuentra conectado a un sistema de filtros de carbón activado que permiten la eliminación del material radiactivo libre en el aire. El aire proveniente de las celdas y del sistema de ventilación se libera en el medio ambiente, previamente se comprueba la ausencia de material radiactivo en el aire.

### **3.10.4. Sistema de transporte a las celdas**

Se cuenta con una banda transportadora a la altura de las ventanas de acceso de todas las celdas, en su parte posterior, esta banda tiene desplazamiento para ambos lados (izquierda y derecha), se encuentra guiada por rodillos y cuyo control se sitúa en el panel de control en la parte frontal de las celdas.

### 3.10. 5. Celdas auxiliares para la producción

Dentro de la celda se miden: la actividad de cada uno de los productos marcados con  $^{131}\text{I}$  y la actividad de cada dosis de  $^{131}\text{I}$  para lo cual se maneja una cámara de ionización calibrada a la magnitud de energía emitida del  $^{131}\text{I}$  (364 KeV), en una celda específica para esta cámara.

Se utiliza la celda de dilución de yodo para la adición de la actividad necesaria, para el marcaje para el hipurán. Esta celda tiene como función diluir el  $^{131}\text{I}$  concentrado y la dosificación del  $^{131}\text{I}$  después del marcaje.

### 3.11. Montaje de la celda de producción de hipurán

El montaje de la celda se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, en las celdas de producción, las cuales fueron remodeladas en su totalidad.

La celda cuenta con los equipos, instrumentos, dispositivos y medidas de seguridad necesarias para llevar a cabo la producción de acuerdo a las especificaciones planteadas para esta celda.

El equipo diseñado y construido para el proceso seleccionado, con las mejoras planteadas se terminó de construir, se instaló dentro de la celda de producción de hipurán. (Ver fig. 7)

Cada uno de los equipos seleccionados para formar parte del proceso de producción se verificaron en cuanto a su buen funcionamiento previamente a la instalación.

### **3.12. Pruebas de operación del equipo para marcaje de hipurán**

El equipo construido para el proceso de marcaje de hipurán se verificó mecánicamente operando cada una de las partes que lo integran encontrándose que:

El portafrascos superior presenta fricción al fijar el seguro, que el portaguja superior requería la colocación de un aguja más para venteo en el frasco superior. Se ajustan las longitudes de las agujas para todos los portaguja, dado que se cambió el tipo de aguja utilizado. El soporte de guía y el soporte de agujas son piezas que al momento de girar el porta frascos superior, presentan un desfaseamiento lo que provoca que al regresar las piezas a su lugar encuentran una resistencia mecánica, la guía se encuentra



unida al portafiltro por una rosca que sujeta a esta pieza de tal manera que no presente movimiento alguno, esto no es así, provocando que la aguja del filtro choque en el portaguja inferior, por otro lado en los portaguja inferiores (izquierdo y derecho) necesitó del recorte en las agujas y su soldadura al portaguja. El portafrasco inferior no se encontraba centrado para la inserción de las agujas, este portafrasco se encuentra sujeto con tornillos tipo allen los cuales se ajustaron en el centro para la inserción correcta de las agujas.

### 3.13. Resultados del marcaje de hipurán

Se llevó a cabo el marcaje de 3 lotes de hipurán, cada lote con una actividad aproximada de 15 mCi, lo que permitirá obtener tres dosis de hipurán por cada lote, con una actividad de 2 mCi calibradas para 7 días.

Lote número 1 (lote L-9603)

De acuerdo al proceso de producción de hipurán, con un volumen de 0.05 ml de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  y una actividad de 15.61 mCi, se llevó a cabo el marcaje obteniéndose una actividad de 14.0 mCi en 10 ml.

Posterior al procedimiento de marcaje de hipurán se entregó a la unidad de control calidad una muestra de 0.764 mCi, en un volumen de 4 ml, a la cual se le realizó la prueba de pureza radioquímica mediante la técnica de cromatografía en papel.

Obteniendose los siguientes resultados de pureza radioquímica (en porcentajes):

0.366 % de  $^{131}\text{I}$  libre

2.206 % de ácido benzoico  $^{131}\text{I}$

97.61 % de hipurán  $^{131}\text{I}$

LOTE	ACTIVIDAD EN 0.05 ml DE $\text{Na}^{131}\text{I}$	ACTIVIDAD FINAL DEL HIPURAN $^{131}\text{I}$	% DE $^{131}\text{I}$ LIBRE	% DE ACIDO BENZOICO $^{131}\text{I}$	% DE HIPURAN $^{131}\text{I}$
1-LOTE 9003	16.6 mCi	15.1 mCi	0.366	2.206	97.61
2-LOTE 9004	15.5 mCi	14.1 mCi	0.573	1.025	98.40
3-LOTE 9005	16.1 mCi	14.7 mCi	0.418	2.552	96.99

## CONCLUSIONES

I. El análisis de las técnicas de producción de hipurán en diferentes países mostró como resultado que no se han desarrollado técnicas nuevas en los últimos 5 años, que la producción de hipurán en México, aunque no es reciente, presenta serios problemas por las condiciones inseguras al trabajar con  $^{14}\text{C}$  debido a que este sublima y dado que se trabaja con una fuente abierta en un módulo de flujo laminar, existe el riesgo tanto de inhalación como de irradiación de manos (durante el proceso de marcaje).

II. Con base en el presente trabajo se llevó a cabo la construcción de un equipo concebido, para la realización del marcaje de hipurán bajo las condiciones de seguridad radiológica necesarias para el personal ocupacionalmente expuesto, en este equipo se pueden realizar las tres operaciones fundamentales del proceso elegido (mezclar, dosificar y filtrar) para la producción de hipurán rutinaria, comprobando mecánicamente el proceso sin utilizar material radiactivo, por lo que este aparato contribuye a la realización del marcaje de hipurán de una manera semiautomática dentro de una celda de producción, bajo las condiciones de proceso establecidas de una manera fácil de manipular.

III. Se realizaron tres marcajes con bajas actividades a partir de los cuales se observó que el proceso elegido, la celda de producción, el equipo diseñado y los equipos auxiliares en su conjunto cumplen con todos los requerimientos establecidos para su operación. A partir de estos resultados se obtuvo un promedio del 97.67% de pureza para el hipurán después del marcaje dentro de la celda de producción.

IV. El mecanismo diseñado para el proceso de marcaje de hipurán, es aplicable a la producción de las moléculas marcadas con  $^{131}\text{I}$  en general (Metayodo bencilguanidina, Yodotalamato, Trioleína, etc.) radioisótopos que se producen actualmente en el Departamento del Reactor y Materiales Radiactivos, incluyendo moléculas marcadas con otros isótopos.

V. Para cubrir la demanda de moléculas marcadas (5-8%) de la producción del Departamento del Reactor y Materiales Radiactivos en condiciones seguras y dentro de una celda de producción con blindaje de plomo (10 cm de espesor) es factible el uso de este aparato, mejorando el control del proceso lo que en el futuro se reporta como un beneficio al personal ocupacionalmente expuesto y un beneficio económico al ININ.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comité científico para el estudio de las radiaciones atómicas, Informe de la Asamblea General y Anexos 1982: Las Radiaciones Ionizantes y Efectos: Fuentes y Efectos Biológicos. Primera edición, New York, Naciones Unidas, 1985.

2. Segundo ciclo de conferencias: ININ y Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN: Las radiaciones y las ciencias biológicas. Primera Edición, México D.F., Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, 1988.

3. Hercik, F; Jammet, H.: Manipulación sin riesgos de los radioisótopos (suplemento médico). Primera edición, Berna Suiza, Organismo Internacional de Energía Atómica, 1960.

4. Bacq, Alexander Zenón.: Fundamentals of radiobiology. Segunda Edición, New York, Pergamon, 1961

5. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.: Apuntes del curso: Protección radiológica para profesionistas. Primera Edición, México D.F., Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, enero de 1993.

6. Ramírez García, Fco. Pablo.; Cid Núñez, J. Cayetano.; Cortés Islas Ma. Eugenia.: Manual de seguridad radiológica. Series técnicas, volumen I, Primera Edición, México D.F., Instituto Mexicano del Petróleo, 1989.

7. Secretaria de Salubridad y Asistencia, Subsecretaría de salubridad, dirección de higiene industrial.: Bases de la higiene de las radiaciones. Tomo I y Tomo II, Primera Edición, Secretaria de Salubridad y Asistencia, México D.F., 1965

8. Organismo Internacional de Energía Atómica.: Glosario de protección radiológica. Serie de seguridad vol. 76, Berna Suiza, Organismo Internacional de Energía Atómica, 1986.

9. Naciones Unidas.: Radiation doses effects risk. Primera Edición, Nairobi Kenya, United Nations Environment Programme (UNEP), 1985.

10. Browning, Ethel.: Harmful effects of ionising radiations. Primera Edición, New York, Elsevier, 1959.

11. Second report to the medical research council.: The hazards to man of nuclear and allied radiations. Primera Edición, London England, Medical Research Council England, 1960.

12. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.: Apuntes del curso: Entrenamiento para la producción temporal de generadores de tecnecio y dosis de Yodo-131, Primera Edición, México D.D., Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, diciembre de 1993.

13. Mitta, A.E.A.; Camín, L.L.: Preparación de compuestos marcados con yodo-131, Primera Edición, Buenos Aires, Argentina, Primera Conferencia Interamericana de Radioquímica, Comisión Interamericana de Energía Nuclear, 1993.

14. Mitta, A.E.A.; Camín, L.L.: Control farmacéutico de los compuestos radiactivos en la Comisión Nacional de Energía atómica de Argentina. Primera Edición, Buenos Aires, Argentina, Primera Conferencia Interamericana de Radioquímica, Comisión Interamericana de Energía Nuclear, 1993.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## APENDICE

### TABLAS

1. Constantes de decaimiento específicas para isótopos del yodo
2. Catálogo de productos y accesorios elaborados en el Departamento de Materiales Radiactivos
3. Magnitudes y unidades utilizadas en protección radiológica

### FIGURAS

Figura 1  
Esquema estructural de la celda de producción

Figura 2  
Celda de producción (dimensiones)

Figura 3  
Corte transversal de la celda de producción

Figura 4  
Vista posterior de la celda de producción

Figura 5  
Blindaje radiológico

Figura 6  
Sistema de extracción dentro de la celda

Figura 7  
Vista superior de la celda de producción

### PLANOS

Plano 1  
Plano 2



**TABLA I**

**CONSTANTES DE DECAIMIENTO ESPECIFICAS PARA ISOTOPOS  
DEL YODO**

<b>ISOTOPO</b>	<b>TIEMPO DE VIDA MEDIA</b>	<b>CONSTANTE DE DECAIMIENTO</b>
$^{124}\text{I}$	3.603 E5 s	1.924 E6 s <sup>-1</sup>
$^{125}\text{I}$	51.754 E5 s	1.339 E7 s <sup>-1</sup>
$^{126}\text{I}$	11.232 E5 s	6.171 E7 s <sup>-1</sup>
$^{128}\text{I}$	0.015 E5 s	4.621 E4 s <sup>-1</sup>
$^{129}\text{I}$	0.074 E5 s	9.367 E5 s <sup>-1</sup>
$^{131}\text{I}$	6.947 E5 s	9.978 E7 s <sup>-1</sup>

TABLA 2

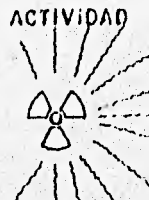


CATALOGO DE PRODUCTOS Y ACCESORIOS ELABORADOS EN EL DEPARTAMENTO  
DE MATERIALES RADIATIVOS

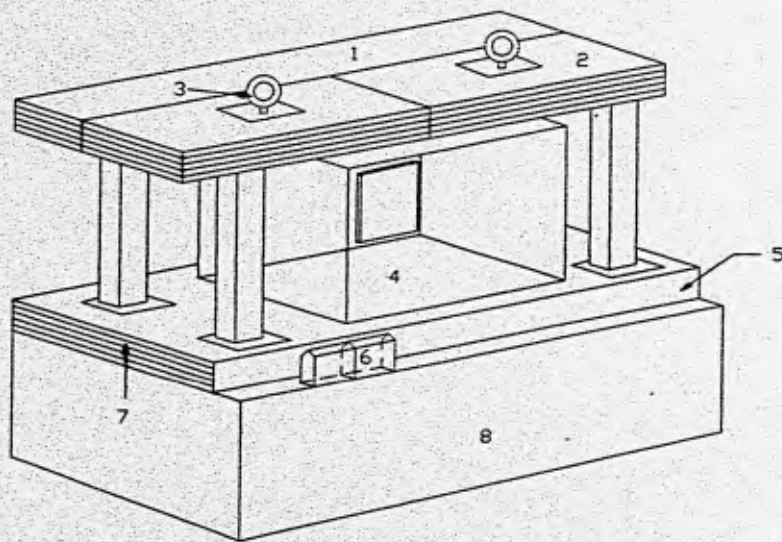
	PRODUCTO O SERVICIO	UNIDAD DE MEDIDA
1	GENERADOR DE $^{99m}\text{Tc}$ (GETEC 350)	PIEZA
2	GENERADOR DE $^{99m}\text{Tc}$ (GETEC 700)	PIEZA
3	GENERADOR DE $^{99m}\text{Tc}$ (GETEC 1000)	PIEZA
4	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 1 mCi	DOSIS
5	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 5 mCi	DOSIS
6	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 10 mCi	DOSIS
7	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 25 mCi	DOSIS
8	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 50 mCi	DOSIS
9	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 100 mCi	DOSIS
10	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 150 mCi	DOSIS
11	YODURO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 200 mCi	DOSIS
12	O-YODOHIPURATO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 1 mCi	DOSIS
13	O-YODOHIPURATO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 1.5 mCi	DOSIS
14	O-YODOHIPURATO DE SODIO $^{131}\text{I}$ 2 mCi	DOSIS
15	NUCLEO-EQUIPO DE COLOIDE DE AZUFRE (4P)	ESTUCHE
16	NUCLEO-EQUIPO DE MAA-Sn (6P)	ESTUCHE

17	NUCLEO-EQUIPO DE MAA-Sn	(12P)	ESTUCHE
18	NUCLEO-EQUIPO DE DIPA-Sn	(6P)	ESTUCHE
19	NUCLEO-EQUIPO DE EHDP-Sn	(6P)	ESTUCHE
20	NUCLEO-EQUIPO DE EHDP-Sn	(12P)	ESTUCHE
21	NUCLEO-EQUIPO DE DTPA-Sn	(6P)	ESTUCHE
22	NUCLEO-EQUIPO DE DTPA-Sn	(12P)	ESTUCHE
23	ALBUMINA <sup>131</sup> I	1 mCi	DOSIS
24	YODOTALAMATO <sup>131</sup> I	1 mCi	DOSIS
25	TRIOLEINA <sup>131</sup> I	25 mCi	DOSIS
26	TRIOLEINA <sup>131</sup> I	50 mCi	DOSIS
27	ORO COLOIDAL <sup>198</sup> Au	50 mCi	DOSIS
28	ORO COLOIDAL <sup>198</sup> Au	20 mCi	DOSIS
29	CARTUCHO CON 14 SEMILLAS <sup>198</sup> Au	5 mCi	CARTUCHO
30	BROMURO DE AMONIO <sup>82</sup> Br	5 mCi	DOSIS
31	BROMURO DE METILO <sup>82</sup> Br	5 mCi	DOSIS
32	BROMOBENCENO <sup>82</sup> Br	5 mCi	DOSIS
33	FRASCO CON SOLUCION SALINA PARA ELUCION		JUEGO/10 FCOS
34	FRASCO AL VACIO CON ELUCION		JUEGO/10 FCOS
35	YODURO DE SODIO <sup>125</sup> I	1 mCi	DOSIS
36	CROMATO DE SODIO <sup>51</sup> Cr	0.5 mCi	DOSIS
37	SOL. CLORURO DE SODIO <sup>24</sup> Na	2 mCi	DOSIS
38	NUCLEO-EQUIPO DE B2MAG-III		ESTUCHE
39	METAYODO BENCILGUANIDINA <sup>131</sup> I	1.5 mCi	DOSIS
40	FUENTE CALIBRADA <sup>32</sup> P	1 mCi	FUENTE
41	YODURO DE SODIO <sup>125</sup> I	500 mCi	FUENTE

**TABLA 3**

**MAGNITUDES Y UNIDADES UTILIZADAS EN PROTECCION RADIOLOGICA**

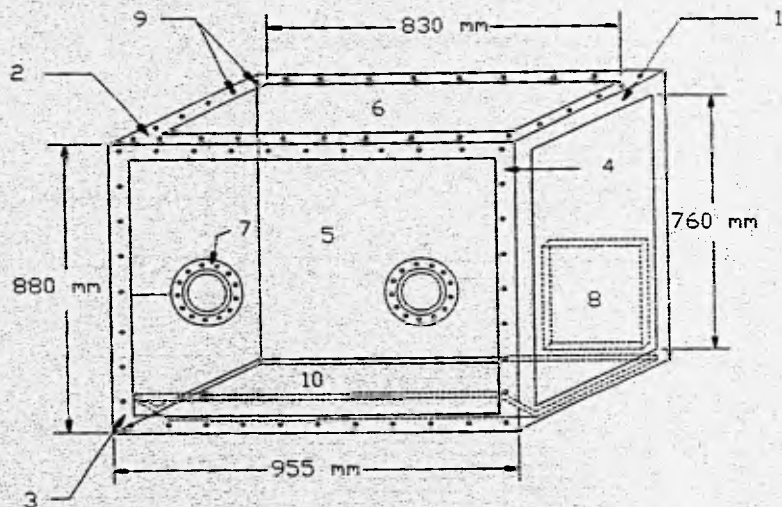
<p><b>ACTIVIDAD</b></p>  <p><b>CAMPO DE RADIAACION</b></p>	<p><b>EXPOSICION</b></p>  <p><b>IONIZACION</b></p> <p>Cargas producidas por la radiación, en la unidad de masa.</p>	<p><b>DOSIS ABSORBIDA</b></p>  <p><b>ENERGIA ABSORBIDA</b></p> <p>Energía cedida por la radiación en la unidad de masa, al producir la ionización.</p>	<p><b>DOSIS EQUIVALENTE</b></p>  <p><b>DAÑO BIOLÓGICO</b></p> <p>Daño ocasionado por la energía de la radiación absorbida por tejido orgánico.</p>	<p><b>MAGNITUDES</b></p> <p>EFFECTO DE LA UNIDAD EN LA MATERIA LAIIDE</p>
$A = \frac{dN}{dt} \frac{des}{seg}$	$X = \frac{dq}{dm} \frac{DESCARGAS}{en \text{ u. masa}}$	$D = \frac{dE}{dm} \frac{ENERGIA}{u. masa}$	$H = DNAQ$	<p>REPRESENTACION DE LA MAGNITUD</p>
$1 A_0 = \frac{1.661}{100} \frac{des}{seg}$	$X = \frac{1.661 \times 10^{19}}{kg} \text{ (Cm}^{-1}\text{)}$	$D = \frac{2.389 \times 10^4}{kg} = 1 \text{ Gray, (Gr)}$	$H = \frac{1.661}{kg} = 1 \text{ Sievert (Sv)}$	<p>UNIDADES (S.I.)</p>
$1 Ci = 37.10^{10} \frac{des}{seg}$	<p>Roentgen (R)</p> $1 R = \frac{1.836}{100} \frac{des}{cm^2} \text{ (aire) P.T. std.}$	<p>rad (Roentgen absorbed dose)</p> $1 \text{ rad} = 100 \frac{erg}{g}$	<p>rem</p> <p>(Roentgen-equivalent man)</p>	<p>UNIDADES ESPECIALES</p>
$1 Ci = 37.10^{10} \text{ des}$	$1 R = 2.58 \times 10^{-4} \frac{C}{kg}$	$1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$	$1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv}$	<p>EQUIVALENCIA</p>
	<p>Rapidez de exposición</p> $X = \frac{dX}{dt} : \text{Cm}^{-1}\text{s}^{-1}, \text{Rn}^{-1}$	<p>Rapidez de dosis absorbida</p> $D = \frac{dD}{dt} : \text{Gy s}^{-1}, \text{rad s}^{-1}$	<p>Rapidez de dosis equivalente</p> $H = \frac{dH}{dt} : \text{Sv s}^{-1}, \text{rem s}^{-1}$	<p>MAGNITUDES DERIVADAS</p>



NUM	DESCRIPCION
1	Blindaje superior fijo, de conductor caliente
2	blindaje superior remobile, placa de hierro (19 cm de espesor)
3	Argolla para remover blindaje
4	Celda de producción
5	Angulo de hierro para soportar tabiques de plomo
6	Tabiques de plomo (10x10cm)
7	Blindaje inferior fijo, placa de hierro (19 cm de espesor)
8	Base de concreto

Fig. 1

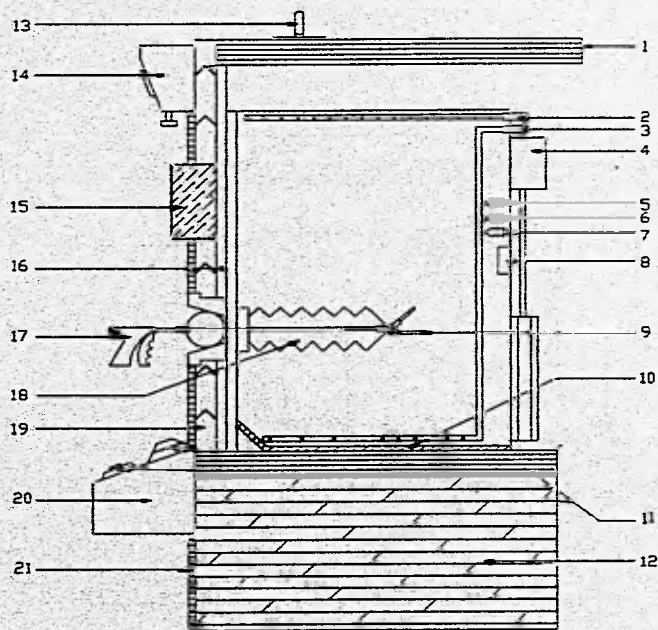
Esquema estructural de la celda de producción



NUM	DESCRIPCION
1,2	Estructura interna de la celda
3,4	(hierro de 1 cm de espesor)
5	Placa de lucita
6	Placa de lucita
7	Porta mangas del manipulador (de baquelita o nylon)
8	Ventana neumática de accesos
9	Orificios para fijar placas de lucita, o estructura de hierro
10	Charola de acero inoxidable, ca- se para equipo de proceso

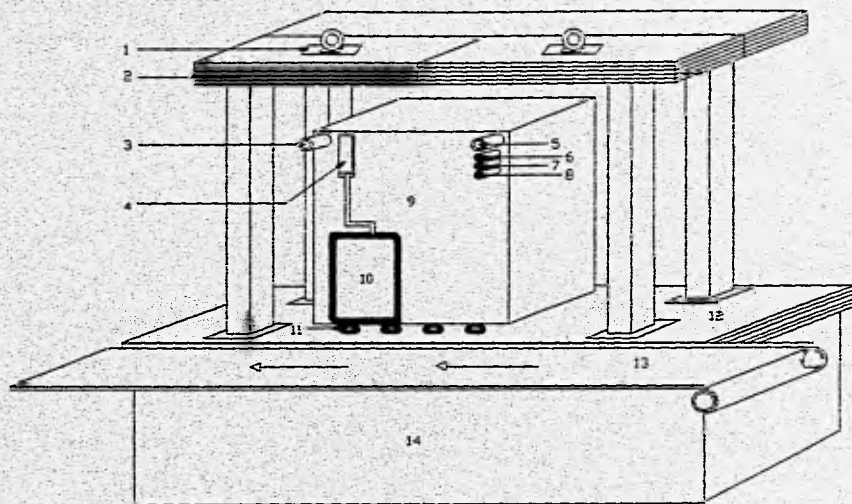
Fig. 2

Celda de producción (dimensiones)



NUM	DESCRIPCION
1	Blindaje superior renovable, placa de hierro (19 cm. espesor)
2	Extracción de aire de la celda
3	Inyección de aire filtrado a la celda
4	Pistón para accionar ventana neumática
5	Alimentación de agua
6	Conexión al sistema de vacío
7	Conexión al sistema de aire
8	Contactos eléctricos
9	Pinza del manipulador
10	Charota de acero inoxidable, soporte para equipo de proceso
11	Blindaje fijo inferior, placas de hierro, 19 cm de espesor
12	Base de concreto
13	Argolla para remover blindaje
14	Tablero de control de servicios (agua, aire, vacío)
15	Ventana de vidrio planado (densidad 62 g/cm <sup>3</sup> y 20 cm de espesor)
16	Estructura interior de la celda, hierro de 1 cm espesor
17	Manipulador con articulación de bola
18	Manga protectora para manipulador
19	Blindaje radiológico, plomo de 10 cm de espesor
20	Tablero de control de sistema eléctrico y ventana neumática
21	Tubería para cableado de tableros de control

Fig. 3  
Corte transversal de la celda de producción

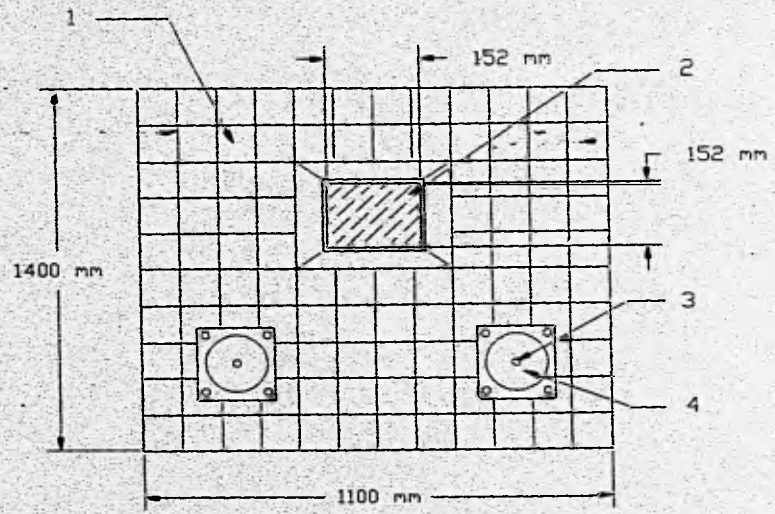


NUM	DESCRIPCIÓN
1	Argolla para renquer sonda
2	Blinda superior removible
3	Extracción de aire de la celda
4	Pistón para movimiento de ventana neumática
5	Inyección de aire filtrado a la celda
6	Alimentación de agua
7	Alimentación de vacío
8	Alimentación de aire
9	Celda de producción (parte posterior)
10	Ventana neumática de acceso
11	Coronas para movimiento de la celda
12	Blinda inferior
13	Banda transportadora o puertas de acceso
14	Base de concreto

Fig. 4

Vista posterior de la celda de producción





NUM	DESCRIPCION
1	Pared de ladrillos de plomo
2	Ventana de vidrio plomado de 6.2 g/cm y 20 cm de espesor
3	Drificio para manipulador
4	Articulación de bola
5	Ladrillo de plomo

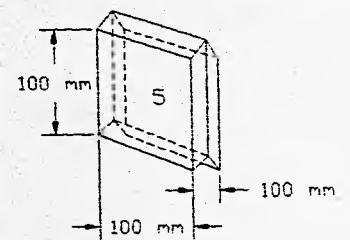
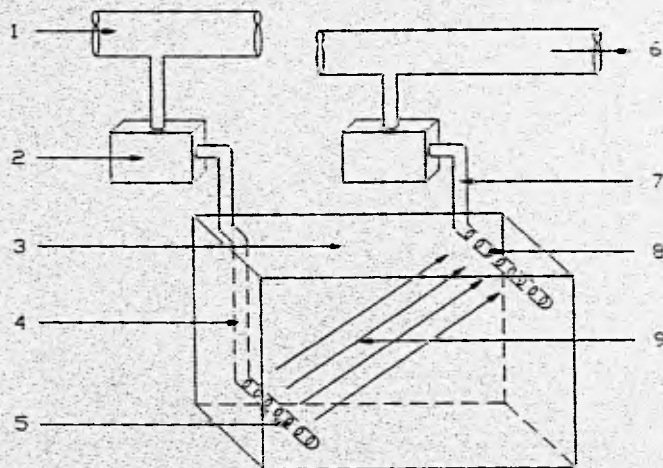


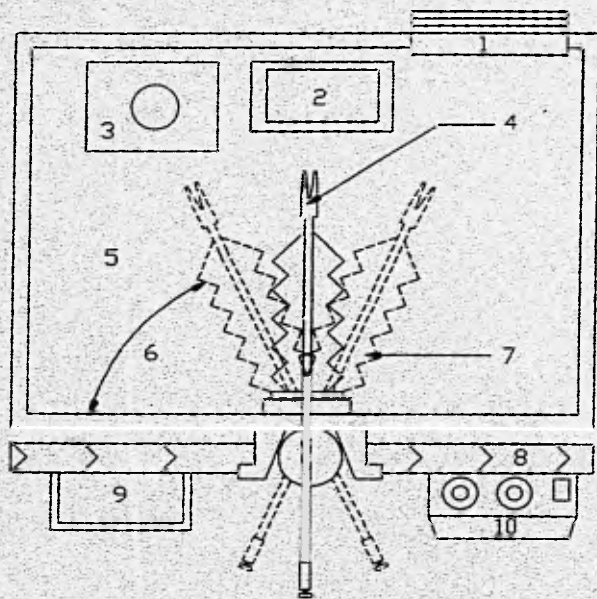
Fig. 5  
Blindaje Radiológico



NUM	DESCRIPCION
1	Aire del medio ambiente para su inyección al filtro
2	Filtro para el aire de inyección
3	Celda de producción
4	Tubería de inyección de aire filtrado a la celda de producción
5	Orificios de salida del aire interno de la celda de producción
6	Aire de las celdas hacia banco de filtros
7	Tubería de conexión
8	Orificios para extracción del aire interno de la celda de producción
9	Dirección del flujo de aire dentro de la celda de producción

Fig. 6

Sistema de extracción dentro de la celda



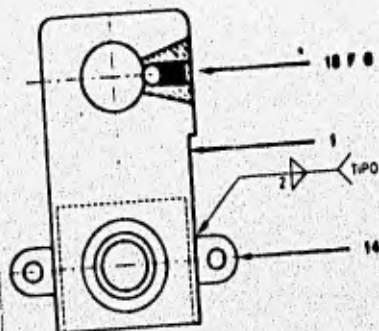
NUM	DESCRIPCION
1	Ventana neumática de accesos
2	Bureta de dosificación
3	Soporte para marcado de hipurán, Diseñado y construido
4	Pinza de manipulador
5	Charola de acero inoxidable
6	Angulo de rotación del manipulador
7	Manga protectora para manipulador
8	Blindaje radiológico, de plomo
9	Tablero para control de servicios
10	Tablero de control eléctrico y ventana neumática

Fig. 7

Vista superior de la celda de producción

NOTAS:

- 1.- TOL. NO IND. +/- 0.1
- 2.- MATAR FILAS.
- 3.- LA PIEZA DEBE QUEDAR SIN DEFORMACIONES.
- 4.- HACER ALOJAMIENTO PARA PIEZA G, EN PIEZA 18 PARA GARANTIZAR LA POSICION MOSTRADA.
- 5.- AJUSTE A PRESION DE PIEZA 18 EN POSICION INDICADA Y DEFORMARLA DESPUES DE COLOCADA PARA EVITAR DESPRENDIMIENTO.



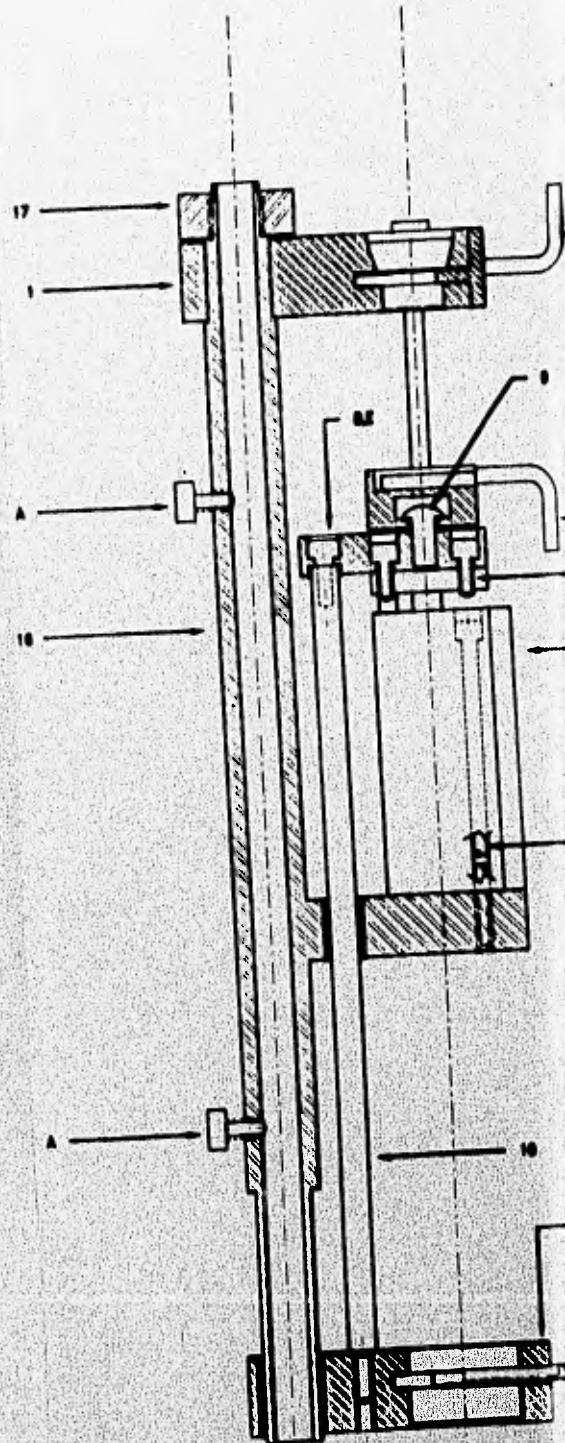
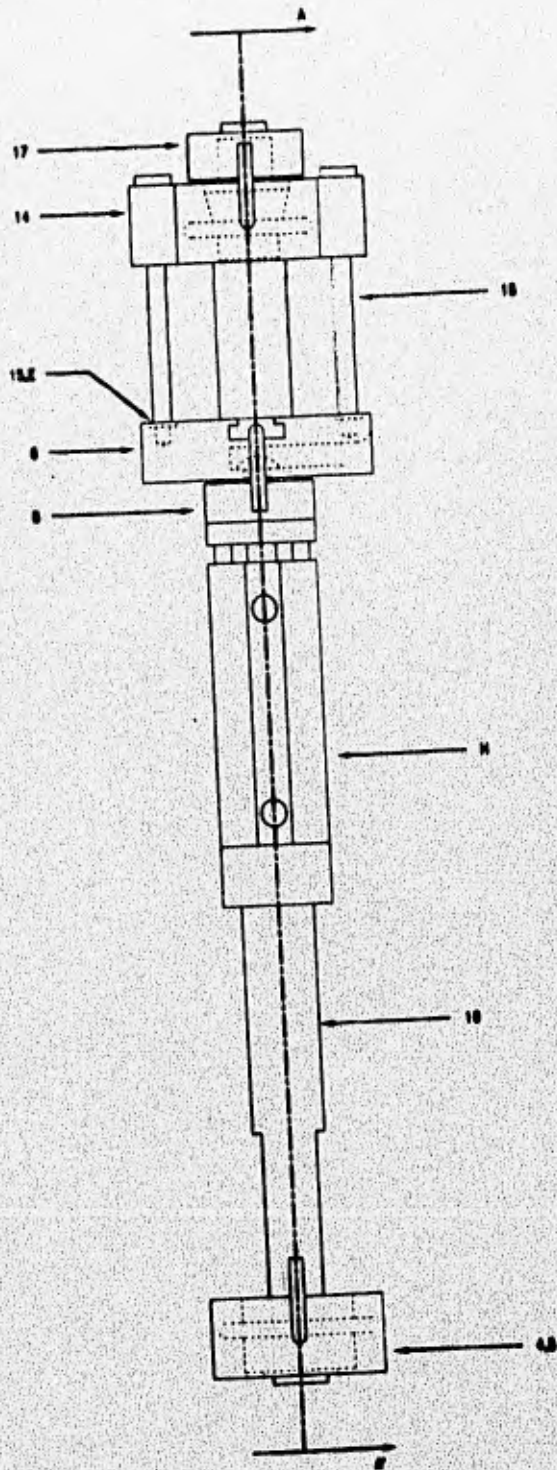
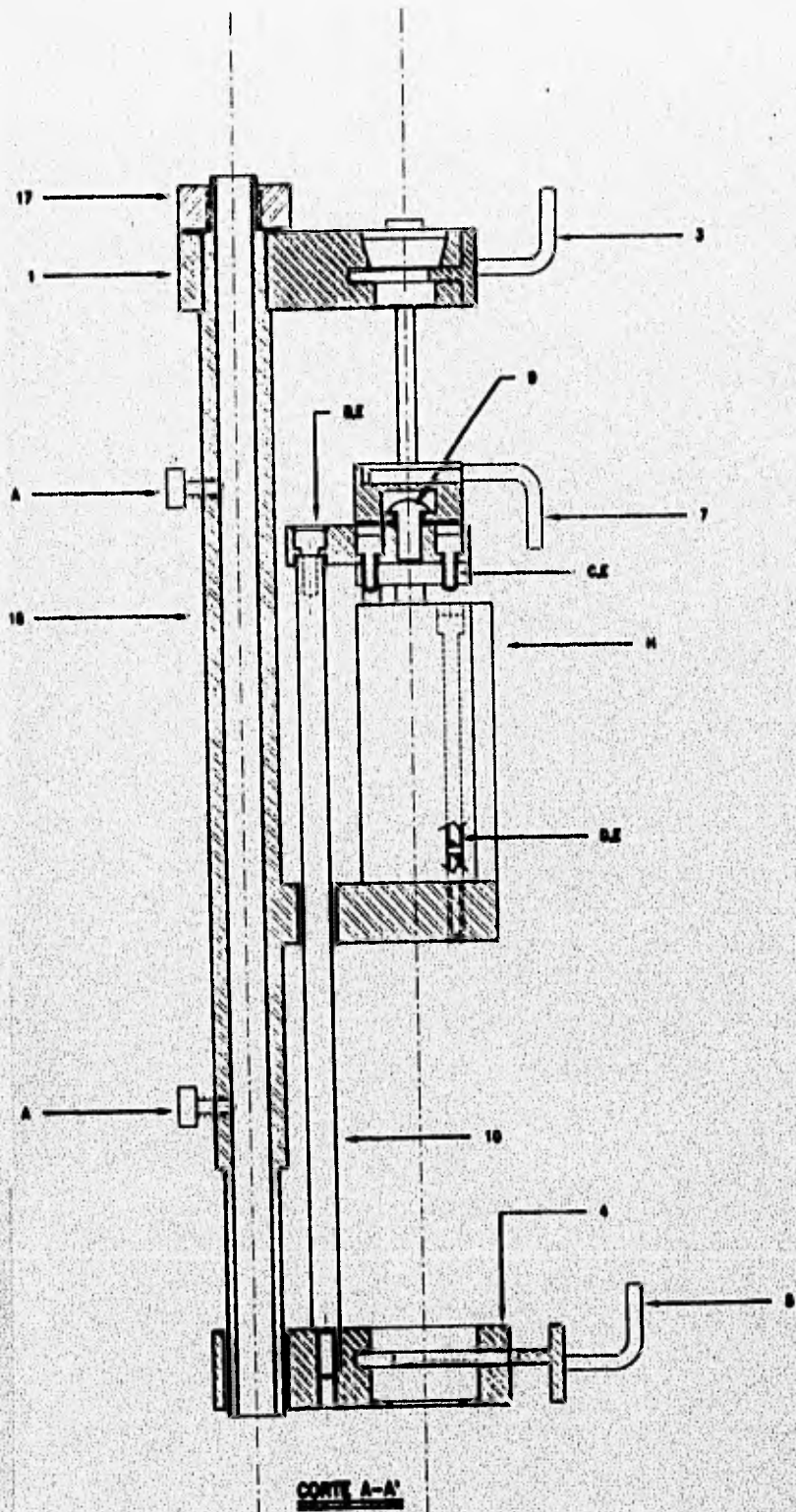
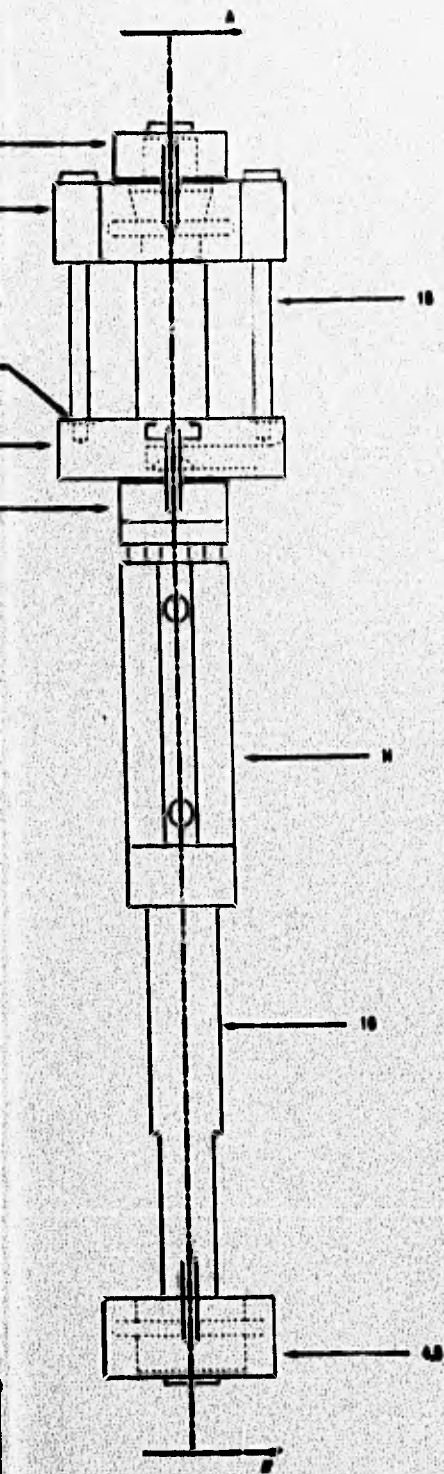
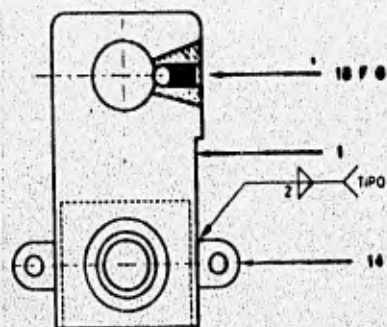


FIG. 1-2

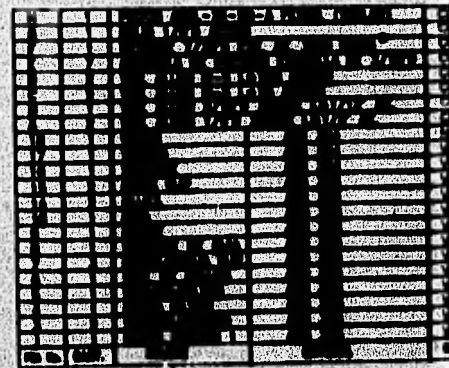
- NOTAS:  
 1.- TOL. NO IND.  
 2.- MATAR FILOS.  
 3.- LA PIEZA DEBE  
 SIN DEFORMACION.  
 4.- HACER ALOJAMIENTO  
 PIEZA 6 EN PIEZA  
 PARA GARANTIZAR  
 SUCION MOSTRADA.  
 5.- AJUSTE A PRESION  
 PIEZA 18 EN PIEZA  
 INDICADA Y DESPUES DE  
 DESPUES DE CORTAR  
 PARA EVITAR DEFORMACION.



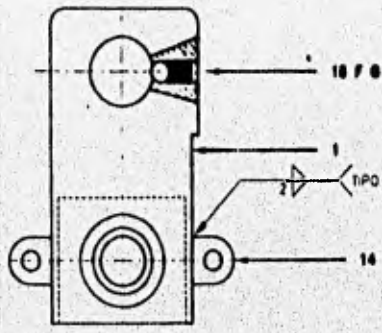
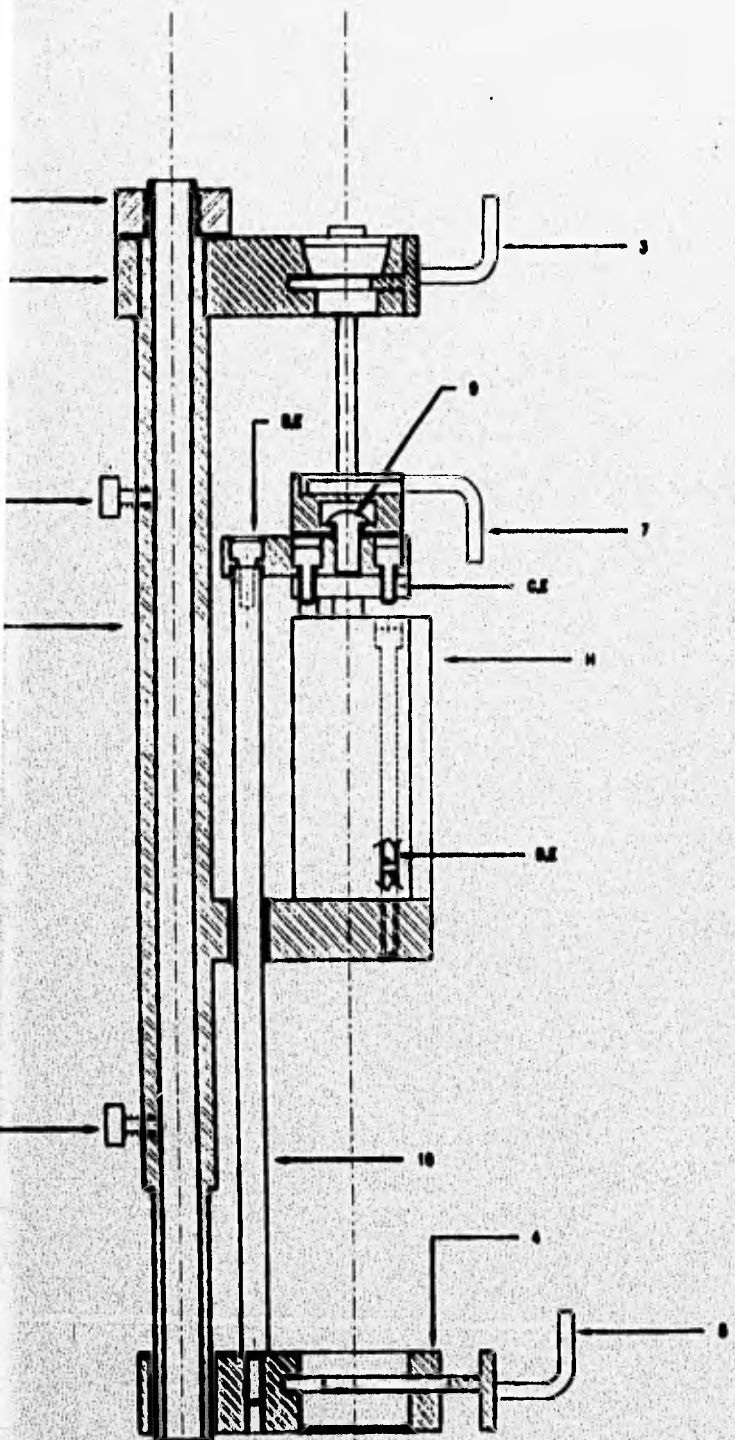
CORTE A-A'



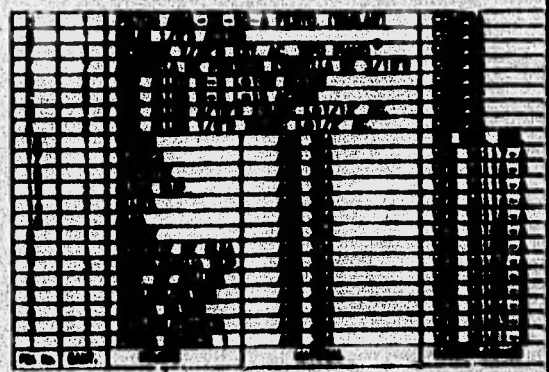
DETALLE DE ENSAMBLE  
 DE LA PIEZA 1. VER  
 NOTAS 4 Y 5



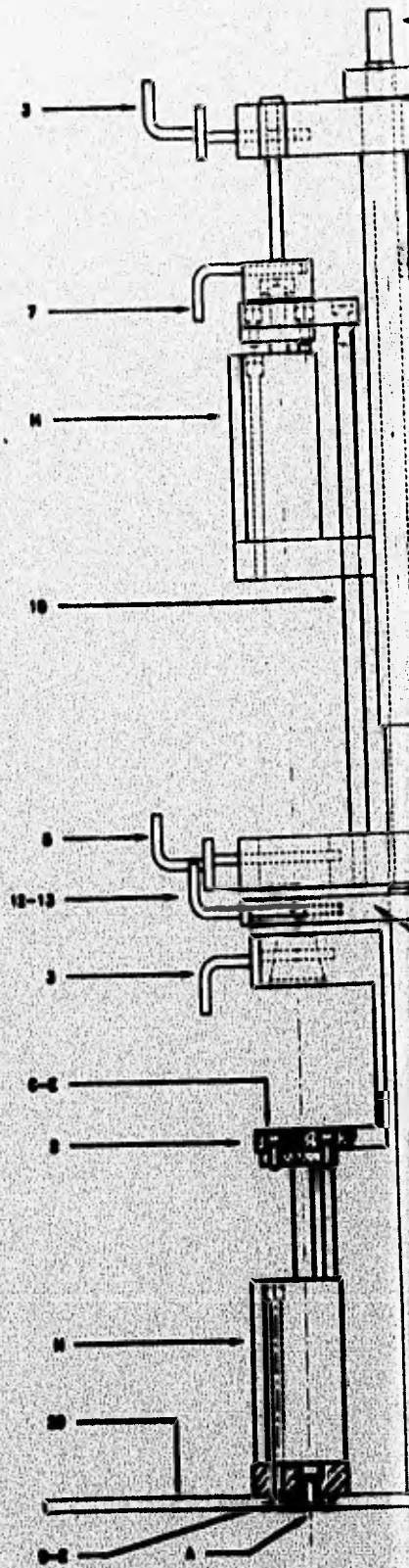
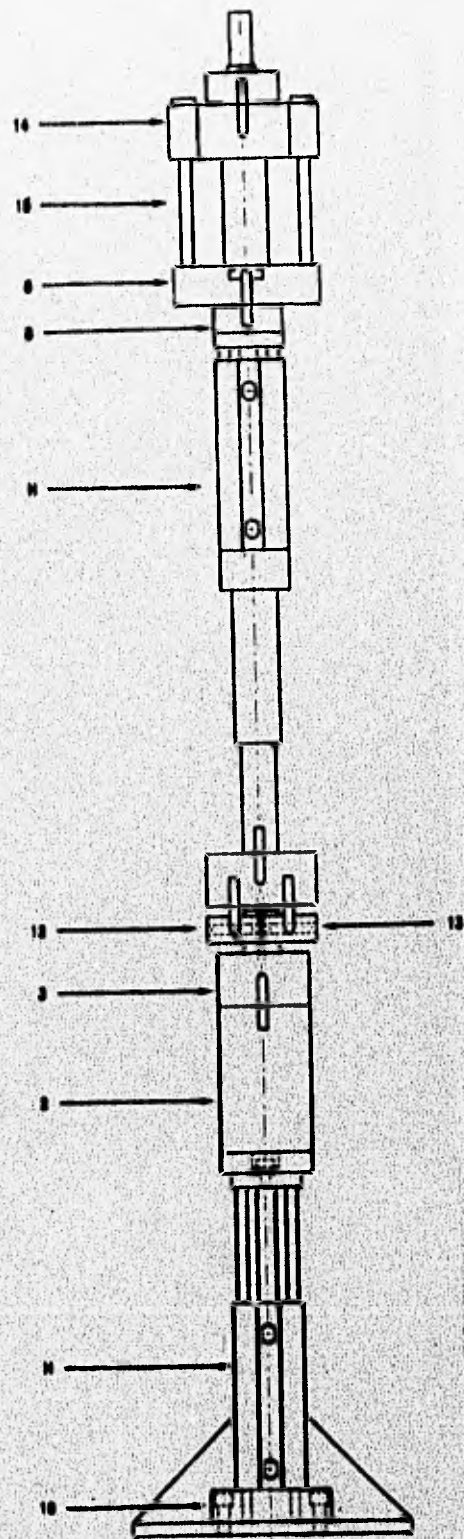
- NOTAS:  
 1.- TOL. NO IND. +/- 0.1  
 2.- MATAR FILAS  
 3.- LA PIEZA DEBE QUEDAR SIN DEFORMACIONES.  
 4.- HACER ALQUAMIENTO PARA PIEZA G, EN PIEZA 16 PARA GARANTIZAR LA POSICION MOSTRADA.  
 5.- AJUSTE A PRESION DE PIEZA 18 EN POSICION INDICADA Y DEFORMARLA DESPUES DE COLOCADA PARA EVITAR DESPRENDIMIENTO.



DETALLE DE ENSAMBLE DE LA PIEZA 1. VER NOTAS 4 Y 5



COTE A-A'









- NOTAS:  
 1.- TOL. NO IND +/- 0.1  
 2.- MATAR FROS.  
 3.- LA PIEZA DEBE QUEDAR SIN DEFORMACIONES.  
 4.- LAS PIEZAS 3, 9, 7, 12, Y 13, SON INTERCAMBIABLES, AJUSTARLAS PARA QUE SE PUEDAN QUITAR Y PONER FACILMENTE.

