



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Producción y purificación de los emisores de
positrones Ga-66 y Ga-68 para aplicaciones
médicas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Físico

P R E S E N T A :

Miguel Valle González



**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez
2011**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hoja de Datos del Jurado

1. Datos del alumno

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre(s)

Teléfono

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Carrera

Número de cuenta.

1. Datos del alumno

Valle

González

Miguel

59 72 67 57

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Física

405092352

2. Datos del Tutor

Grado

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

2. Datos del Tutor

Dr.

Miguel Ángel

Ávila

Rodríguez

3. Datos del sinodal 1

Grado

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

3. Datos del sinodal 1

Dra.

María Ester

Brandan

Siques

4. Datos del sinodal 2

Grado

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

4. Datos del sinodal 2

Dra.

Guillermina

Ferro

Flores

5. Datos del sinodal 3

Grado

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

5. Datos del sinodal 3

Dra.

Elizabeth

Padilla

Rodal

6. Datos del sinodal 3

Grado

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

6. Datos del sinodal 3

Dra.

María Isabel

Gamboa

De Buen

7. Datos del trabajo escrito

Título

Número de páginas

Año

7. Datos del trabajo escrito

Producción y purificación de los emisores de positrones Ga-66 y Ga-68 para aplicaciones médicas.

109

2011

AGRADECIMIENTOS.

Mi mayor agradecimiento para el Dr. Miguel Ángel Ávila-Rodríguez, profesor, tutor y director de esta tesis que hoy concluyo. Por su amistad, invaluable enseñanza, valiosos comentarios, brindarme el tiempo necesario y la paciencia para dirigirme en el desarrollo de mi tesis. Gracias!!!!!!!!!!

También agradezco a los miembros integrantes del comité sinodal. A la Dra. María Ester Brandán, Dra. Elizabeth Padilla, Dra. Guillermina Ferro-Flores y a la Dra. Isabel Gamboa sus valiosos comentarios y sugerencias que hicieron que enriquecieron el contenido de esta tesis.

A los integrantes y compañeros de la Unidad PET: A los físicos Fernando y Armando, a los compañeros de radiofarmacia, Dr. Efraín, Juan Carlos y Gaby, a los compañeros de transporte Juanito, George y Alfonso por los favores y los buenos momentos vividos en mi estancia en la Unidad, al M en C. Adolfo Zarate por su amistad y ayuda, Gracias!!!.

Así mismo quiero agradecer a mis amigos de la carrera, Carlos E, Jonathan (Jhonny), Salcador (Chava), Emili, Adrian (Rigo) y a todos aquellos compañeros que de alguna u otra manera hicieron que mi paso por la Facultad de Ciencias fuera más amena y fructifera. Un agradecimiento especial a mi compañero Esteban Barrera por sus comentarios, consejos, sugerencias, por los buenos y malos momentos vividos tanto en la facultad como en la Unidad PET, Gracias.

A mis amigos de antaño, Lic. Marco Javier, Sarai y Ángeles, por haber creído en mí. A mi amigo el Ing. Cesar Pérez por ayudarme a elegir esta carrera que hoy concluyo, por motivarme a seguir en éste camino y por los consejos hechos en el momento indicado y porque todo me lo cree jajaja.

Por apoyarme incondicionalmente a lo largo de mi camino, por creer en mí, por enseñarme a no darme por vencido, por darme fuerzas y empujarme cuando he caído, por hacerme creer que puedo cumplir mis sueños y metas, por hacerme valorar las pequeñas y grandes cosas de la vida, por ser un ejemplo a seguir, por éstas y muchas cosas mas es que les dedico este trabajo...

A mis padres.

Alberto Valle Sánchez y Juana González Gómez.

A mis hermanos...

Alberto Emilio (†), Rubén, Belén y Roció.

A mi pareja, cómplice y consejera...

Joselin Yureli Rivas

A mis abuelos y demás familiares

Y a mis amigos.

Al concluir el presente trabajo espero de alguna manera dar satisfacciones a todas y cada una de las personas que creyeron en mi durante este largo, pero fructífero, camino en mi vida.

Deseo expresar mi agradecimiento a las siguientes instituciones:

A la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina, UNAM y al Laboratorio de Detectores de Radiación, Departamento de Sistemas del Instituto nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), gracias por permitirme utilizar sus instalaciones para el desarrollo de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), proyecto 121652 “Producción de nuevos radionúclidos y radiofármacos para tomografía por emisión de positrones dirigido a blancos moleculares específicos”.

A la Facultad de Ciencias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

PRODUCCIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES ^{66}Ga Y ^{68}Ga PARA APLICACIONES MÉDICAS.

RESUMEN

La Unidad PET/CT-Ciclotrón de la UNAM está en proceso de implementar la producción de radionúclidos no-convencionales para la elaboración de radiofármacos más específicos para el diagnóstico temprano de neoplasias¹ malignas mediante estudios de PET. Los radionúclidos de interés en este trabajo son los emisores de positrones ^{66}Ga y ^{68}Ga . El ^{66}Ga tiene una vida media de 9.49 h y un esquema de decaimiento (56.5% β^+ , E_{max} 4.153 MeV; 43.5% CE), también emite algunos rayos γ de alta energía, principalmente 1039 keV (36.9%) y 2752 keV (23.3%). El ^{68}Ga tiene una vida media de 68 min y un esquema de decaimiento (89% β^+ , E_{max} 1.9 MeV; 11% CE) lo cual los hace atractivos para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas.

El propósito de esta tesis fue desarrollar e implementar la producción y los métodos necesarios para la separación radioquímica del $^{66,68}\text{Ga}$, dado su aplicación cada vez mayor en los diversos campos de la ciencia. En este estudio se presenta el método de producción del Galio-66 y el Galio-68 mediante la irradiación de una lámina de zinc natural, utilizando protones de una energía efectiva de 7 MeV.

Las características físicas del ^{66}Ga y del ^{68}Ga hacen que puedan ser utilizados en un amplio rango de aplicaciones en diferentes campos de las ciencias médicas, tales como en un gran número de marcado de proteínas, anticuerpos monoclonales y péptidos. La producción del ^{66}Ga , que es un radioisótopo de vida intermedia, incrementa las aplicaciones en medicina nuclear, particularmente en las imágenes PET, y tienen potencial para aplicaciones en terapia.

Para producir ^{66}Ga y el ^{68}Ga se utilizaron las reacciones nucleares $^{66}\text{Zn}(p, n)$ y $^{68}\text{Zn}(p, n)$ respectivamente, irradiando laminillas de zinc natural (99.999% de pureza química, 0.25 mm de espesor) con un haz de protones de 7 MeV, a una intensidad de corriente de 10 μA durante 30 min (5 μAh). El bombardeo se realizó utilizando el ciclotrón Siemens Eclipse RD/HP 111 de la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina, UNAM.

¹ Una neoplasia (llamada también tumor o blastoma) es una masa anormal de tejido, producida por la multiplicación de algún tipo de células; esta multiplicación se encuentra descoordinada con respecto a los mecanismos que controlan la multiplicación celular en el organismo, y los supera.

Con el fin de cuantificar las impurezas radionuclídicas así como los diferentes radioisótopos de galio producidos durante la irradiación, éstos fueron detectados mediante espectrometría gamma utilizando un detector de germanio hiperpuro (HPGe) a diferentes tiempos después del bombardeo para determinar los radioisótopos que predominan.

La separación radioquímica del material blanco y los productos de activación se realizó mediante diferentes técnicas establecidas, tales como la cromatografía de intercambio iónico y por extracción en fase sólida utilizando un cartucho Sep-Pak C-18. La eficiencia de separación radioquímica fue >90%, obteniendo $^{66,68}\text{Ga}$ en la forma química $[\text{}^{66,68}\text{Ga}] \text{GaCl}_3$, que puede ser utilizado directamente para el proceso de marcado. Las impurezas radionuclídicas producidas (^{64}Ga y ^{61}Cu) no representaron mayores problemas ya que tienen vidas medias menores que las del producto de interés y decaen a niveles aceptables después del proceso de purificación.

Finalmente, la actividad específica (actividad por unidad de masa) se determinó mediante un método de titulación utilizando un agente quelante bifuncional, DOTA, que forma complejos estables con los radioisótopos de galio. El porcentaje de conjugado se obtuvo mediante cromatografía de capa fina. La actividad específica obtenida fue del orden de 10 mCi/ μmol .

CONTENIDO

PRODUCCIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES ^{66}Ga Y ^{68}Ga PARA APLICACIONES MÉDICAS.	1
RESUMEN	1
CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.	7
1.2 OBJETIVOS	7
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.	7
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	7
1.3 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS.	8
CAPITULO 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ACELERADORES TIPO CICLOTRÓN.	9
2.1 RESUMEN	9
2.2 INTRODUCCIÓN	9
2.3 DESARROLLO DE CICLOTRONES.	11
2.4 MAQUINAS DE IONES POSITIVOS Y NEGATIVOS.	14
2.5 MATERIALES BLANCO ENRIQUECIDOS.	16
2.5.1 ABUNDANCIA NATURAL Y ENRIQUECIMIENTO ISOTÓPICO.	16
2.5.2 DISPONIBILIDAD DE ISÓTOPOS ENRIQUECIDOS.	17
2.6 CONCLUSIONES	17
2.7 REFERENCIAS	18
CAPITULO 3. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN UN CICLOTRÓN.	19
3.1 RESUMEN	19
3.2 INTRODUCCIÓN	19
3.3 PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN UN CICLOTRÓN.	21
3.4 REACCIONES NUCLEARES.	22
3.4.1 NOMENCLATURA.	22
3.4.2 BARRERA COULOMBIANA.	22

3.4.3 VALOR Q	24
3.4.4 SECCIÓN TRANSVERSAL.	25
3.4.5 EFICIENCIA PRÁCTICA Y FACTOR DE SATURACIÓN.	27
3.4.6 ACTIVIDAD ESPECÍFICA.	28
3.5 APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS CICLOTRONES.	29
3.5.1 RADIONÚCLIDOS PARA IMAGEN.	30
3.5.2 RADIONÚCLIDOS PARA TERAPIA.	32
3.6 CONCLUSIONES	32
3.7 REFERENCIAS	33

CAPITULO 4. RADIOISÓTOPOS DEL GALIO UTILIZADOS EN MEDICINA NUCLEAR.

4.1 INTRODUCCIÓN	35
4.2 GALIO 66	37
4.3 GALIO-67 (CITRATO DE GALIO).	39
4.4 GALIO 68	40
4.5 REFERENCIAS	43
4.6 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.	45

CAPITULO 5. PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES $^{66,68}\text{Ga}$ Y DETERMINACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE ACTIVACIÓN.

5.1 RESUMEN	47
5.2 CALIBRACIÓN DEL HPGe CON RESPECTO A LA ENERGÍA.	47
5.2.1 ESPECTROMETRÍA GAMMA.	47
5.2.2 MATERIALES Y MÉTODOS.	48
5.2.3 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	50
5.3 CALIBRACIÓN DE LA EFICIENCIA DEL HPGe.	52
5.4 PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES $^{66,68}\text{Ga}$.	54
5.4.1 FUNCIONES DE EXCITACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DEL $^{66,67,68}\text{Ga}$.	54
5.4.2 PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES ^{66}Ga Y ^{68}Ga .	56
5.5 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE ACTIVACIÓN.	57

5.6 CONCLUSIONES	64
5.7 REFERENCIAS	65
5.8 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA	66

CAPITULO 6. PURIFICACIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES ^{66,68}Ga Y DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA.	67
6.1 RESUMEN	67
6.2 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.	67
6.3 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL GALIO MEDIANTE UNA TÉCNICA DE TITULACIÓN USANDO UN AGENTE QUELANTE BIFUNCIONAL (DOTA).	68
6.3.1 QUELANTE, QUELATO Y QUELACIÓN.	68
6.3.2 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA.	70
6.3.3 EXTRACCIÓN EN FASE SOLIDA.	70
6.4 MATERIALES Y MÉTODOS.	71
6.5 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA UTILIZADOS.	71
6.5.1 PURIFICACIÓN DEL ^{66,68} Ga POR CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO.	71
6.5.2 PURIFICACIÓN DEL ^{66,68} Ga POR EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA.	72
6.6 ACTIVIDAD ESPECÍFICA.	73
6.6.1 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL GALIO.	73
6.6.2 REACTIVIDAD DEL GALIO OBTENIDO POR LOS DIFERENTES MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.	75
6.6.3 MARCADO DEL DOTA Y DOTA-RGD.	76
6.6.4 REACTIVIDAD DEL GALIO PARA MARCAR EL PÉPTIDO DOTA-RGD.	77
6.7 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	78
6.7.1 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.	78
6.7.2 ACTIVIDAD ESPECÍFICA (SA) DEL GALIO.	80
6.8 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.	84
6.9 REFERENCIAS	85

APÉNDICE A.	87
CALIDAD DE IMAGEN DE LOS RADIONÚCLIDOS NO-CONVENCIONALES.	87
A.1 MATERIALES Y MÉTODO.	89
A.1.1 MANIQUÍ microDERENZO	89
A.1.2 EQUIPO microPET	89
A.2 OBTENCIÓN DE IMÁGENES.	90
A.3 CONCLUSIONES	93
A.4 REFERENCIAS	94
A.5 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.	95
APÉNDICE B.	96
ASPECTOS GENERALES DE LOS PROCESOS DE DECAIMIENTO RADIOACTIVO [1].	96
B.1 DECAIMIENTO ALFA.	97
B.2 DECAIMIENTO BETA	98
B.2.1 DECAIMIENTO β^-	98
B.2.2 DECAIMIENTO β^+ .	98
B.2.3 CAPTURA ELECTRÓNICA	99
B.3 ESPECTRO DE LAS PARTÍCULAS BETA.	100
B.4 DECAIMIENTO GAMMA.	102
REFERENCIAS	104

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés) es una técnica *no invasiva* de diagnóstico *in vivo* mediante la cual se obtienen imágenes funcionales que proporcionan información cuantitativa a nivel molecular sobre el funcionamiento de órganos y tejidos. La PET representa hoy en día la técnica más avanzada de diagnóstico médico por imagen ya que provee información fisiológica o bioquímica de los procesos bajo estudio, en comparación con las modalidades de imagen por rayos X, tomografía computarizada (CT), ultrasonido y resonancia magnética (MRI), que ofrecen principalmente información estructural o anatómica.

1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

La Unidad PET/CT-Ciclotrón de la UNAM está en proceso de implementar la producción de radionúclidos no-convencionales para la elaboración de radiofármacos específicos. Los radionúclidos de interés son los emisores de positrones ^{66}Ga y ^{68}Ga . El ^{66}Ga tiene una vida media de 9.49 h y características de decaimiento: 56.5% β^+ , $E_{\beta^+ \text{max}}$ 4.153 MeV; 43.5% CE, también tiene algunos rayos γ de alta energía, tales como 1039 keV y 2752 keV. El ^{68}Ga tiene una vida media de 68 min y un esquema de decaimiento 89% β^+ , $E_{\beta^+ \text{max}}$ 1.9 MeV; 11% CE, por lo cual, son de interés para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas.

1.2 OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis de licenciatura son:

1.2.1 OBJETIVO GENERAL.

Producir y purificar los emisores de positrones ^{66}Ga y ^{68}Ga en el Ciclotrón de la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM con las especificaciones requeridas para su uso en aplicaciones médicas.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1) Irradiar laminillas de zinc de abundancia natural con protones de energía nominal de 11 MeV para la producción de ^{66}Ga y ^{68}Ga mediante una reacción nuclear tipo (p, n).
- 2) Realizar la separación radioquímica del material blanco y los productos de activación mediante técnicas de cromatografía de intercambio iónico y por extracción de fase sólida (cartucho Sep-Pak C-18).

- 3) Determinar las impurezas radionuclídicas de los productos de activación mediante el análisis por espectrometría gamma con un detector de germanio hiperpuro (HPGe).
- 4) Determinar la actividad específica de los radioisótopos producidos mediante una técnica de titulación usando un agente quelante bifuncional (DOTA).

1.3 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS.

La presente tesis ha sido dividida en seis capítulos, agrupados en cinco partes, con lo que he pretendido llevar a cabo un proceso lógico de desarrollo del tema de investigación tratado.

En el capítulo 2 se presentan de manera breve los antecedentes y conceptos básicos en torno a los aceleradores de partículas tipo ciclotrón, en particular, su desarrollo y principios de operación.

En el capítulo 3 se expone la producción de radionúclidos en un ciclotrón, los cuales son utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET), se hace una descripción general de algunos procesos que ocurren durante las reacciones nucleares (p, n), además, se presentan algunos radionúclidos comúnmente utilizados en la obtención de imágenes así como su uso terapéutico.

En el capítulo 4 se presentan los radioisótopos del galio utilizados en medicina nuclear (^{66}Ga , ^{67}Ga y ^{68}Ga), se detallan algunas características físicas, así como sus actuales usos en técnicas de PET y SPECT.

En el capítulo 5 se explica el procedimiento de producción de los radioisótopos de interés ^{66}Ga y ^{68}Ga , así como la determinación, mediante espectrometría gamma, de las impurezas radionuclídicas producidas durante la irradiación.

El capítulo 6 presenta los procedimientos de separación radioquímica utilizados para la purificación, además se explica brevemente el proceso de determinación de la actividad específica del galio utilizando una técnica de titulación usando el agente quelante bifuncional DOTA.

Por último, se agregan dos apéndices, en uno de ellos se muestran imágenes de los radioisótopos producidos utilizando un microPET, así como su comparación con otros emisores de positrones no-convencionales, y en el segundo apéndice se describen los procesos de decaimiento radiactivo.

CAPITULO 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ACELERADORES TIPO CICLOTRÓN*.

2.1 RESUMEN

El interés de este capítulo, en la medida de lo posible, es dar una visión panorámica del uso de los aceleradores tipo ciclotrón en aspectos relacionados con las aplicaciones asociadas a la producción de radionúclidos² emisores de positrones.

La producción de radionúclidos en un ciclotrón para aplicaciones médicas está ganando mayor importancia en las técnicas de diagnóstico por imágenes molecular como el PET y SPECT. En este sentido, la producción de radionúclidos no había sido más conveniente hasta la introducción de los ciclotrones biomédicos compactos en las últimas décadas, lo que permitió el uso de radionúclidos de vida media corta en estudios *in vivo* en medicina nuclear de forma rutinaria.

En este capítulo se presenta una descripción general de las características de funcionamiento de los aceleradores tipo ciclotrón, para esto, en una primera parte se comenzara con una visión general sobre los procesos fundamentales de la aceleración de partículas así como una breve explicación de las ecuaciones básicas que gobiernan la energía de un acelerador.

2.2 INTRODUCCIÓN

La construcción de los ciclotrones en la década de 1930 marcó el comienzo en la producción de radionúclidos y su posterior utilización en la medicina, la industria, la agricultura y la investigación. Con una alta energía de las partículas cargadas y una alta corriente en el haz disponible en los ciclotrones, es posible producir cantidades abundantes de una amplia variedad de radionúclidos.

La transformación de un elemento en otro se demostró por primera vez por Rutherford en 1919, cuando dirigió partículas alfa procedentes de una muestra de polonio en gas nitrógeno y detectó los protones que se emitieron.

² Un radionúclido es aquella especie nuclear radiactiva que tiene un valor específico para el número de protones (número atómico), Z, y para el número de neutrones, N. Los núclidos con un mismo valor de Z, pero diferente N, son isótopos del elemento químico de número atómico Z.

* Referencias 1-2

El futuro de la producción de radionúclidos usando un acelerador llegó con la construcción del primer ciclotrón hecha por E. Lawrence, Edlefsen y Livingston en 1932, en Berkeley, California [3]. Con esta máquina utilizada para acelerar deuterones a velocidades muy altas, se hizo posible la creación de la inestabilidad nuclear que ahora se sabe que es un requisito previo para la radiactividad. Al dirigir un haz de deuterones de alta energía cinética a un blanco de carbono, Lawrence indujo una reacción que resultaba en la formación de un radionúclido con una vida media de 10 minutos (^{11}C). Los radionúclidos producidos en el ciclotrón se utilizaron desde la década de 1930 para la investigación biomédica, algunas investigaciones clínicas e investigación básica en bioquímica.

En los primeros años, los ciclotrones se utilizaron principalmente en la investigación en física. Los radionúclidos para aplicaciones médicas fueron una actividad complementaria. El primer ciclotrón dedicado para aplicaciones médicas se instaló en la Universidad de Washington en St. Louis, MO, (EUA) en 1941, donde se produjeron isótopos radioactivos de fósforo, hierro, arsénico y azufre.

La producción de radionúclidos en ciclotrones para aplicaciones médicas revivió en la década de 1950, tras el descubrimiento de que el ^{201}Tl podría utilizarse como un trazador ideal para la determinación de la perfusión miocárdica³. El cloruro taloso marcado con ^{201}Tl sigue siendo el estándar de oro para medir el flujo sanguíneo cardiaco a pesar de la disponibilidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ usado como agente de perfusión miocárdica. La preparación de la fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG) a mediados de la década de 1970 y su uso para el estudio del metabolismo de la glucosa fue un avance importante, lo que llevó al desarrollo de una técnica de imagen muy utilizada, llamada tomografía por emisión de positrones (PET).

El uso de ^{18}FDG junto con una cámara PET muestra una excelente calidad de imagen en estudios de cerebro (para el estudio de las anomalías funcionales), corazón (para el estudio de viabilidad funcional) [4] y tumores (para la detección de metástasis) [5].

Un gran número de otros radiofármacos marcados con ^{18}F y ^{11}C fueron desarrollados. La búsqueda de nuevos y más eficaces radiofármacos continúa en la actualidad. Las aplicaciones de los radionúclidos producidos en un ciclotrón se han expandido a un ritmo mucho más rápido en los últimos 15 años, dado el gran número de nuevos aceleradores que se han instalado.

³ La perfusión miocárdica es un estudio que se basa en el uso de radiofármacos, los cuales se concentran en el tejido miocárdico (tejido muscular del corazón). Permiten evaluar indirectamente la irrigación (perfusión) global y regional del ventrículo izquierdo y su viabilidad.

2.3 DESARROLLO DE CICLOTRONES.

Los ciclotrones son los dispositivos más utilizados para la aceleración de partículas cargadas a energías necesarias para producir las reacciones nucleares que se necesitan. Fue notable la idea de E. Lawrence de doblar la trayectoria de las partículas de un acelerador lineal en un círculo y por tanto utilizar el mismo sistema de electrodos una y otra vez para acelerar las partículas. Esta idea es la base de todos los ciclotrones modernos, y ha hecho del ciclotrón el tipo más ampliamente utilizado de acelerador de partículas [1].

Las características básicas de todos los ciclotrones son las mismas. Hay una fuente de iones, una cámara de aceleración y un imán para contener los iones en una trayectoria circular. La configuración de un ciclotrón típico se muestra en la figura. 2.1.

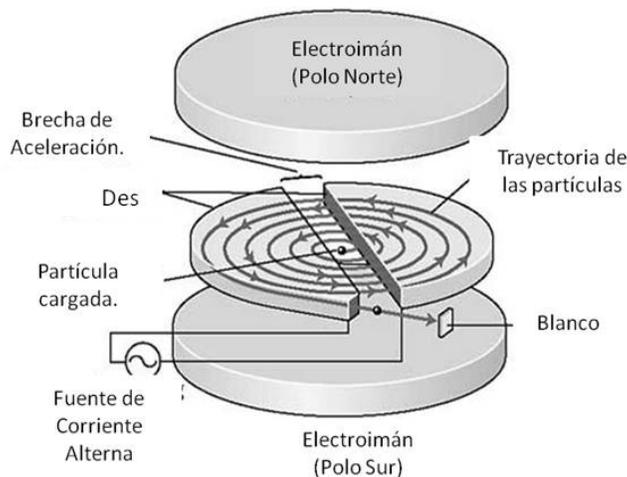


Fig. 2.1. Esquema de un acelerador tipo ciclotrón [1].

2.3.1 PRINCIPIO DE OPERACIÓN.

Un ciclotrón es básicamente una cámara cilíndrica al alto vacío en la que mediante un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un sistema de radiofrecuencia para generar un campo eléctrico alternante, es posible acelerar a energías muy elevadas (~ 10 MeV) partículas (tales como protones o deuterones) producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cavidad [6].

Estas partículas se hacen chocar con los blancos, en los que tienen lugar reacciones nucleares que llevan a la obtención de los núclidos emisores de positrones, que serán finalmente utilizados para sintetizar los diferentes radiofármacos [6].

La cámara de aceleración del ciclotrón se coloca entre los polos de un campo magnético homogéneo, como se muestra en la figura 2.2 [7].

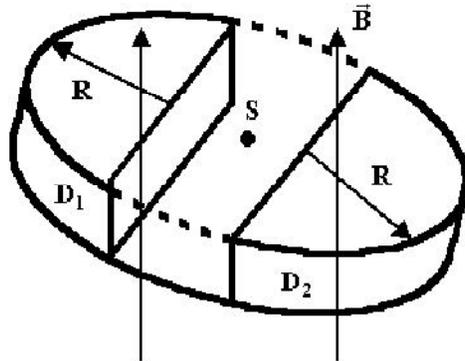


Fig. 2.2. Estructura interna de un ciclotrón.

D_1 y D_2 son dos cámaras metálicas de forma semicilíndrica huecas llamadas Des, por su similitud con la letra D. El punto S es donde se encuentra la fuente de iones situada en el centro de las Des. Las dos Des se hallan separadas una de la otra y las dos están en el seno de un campo magnético uniforme y perpendicular (normal) al plano de las Des. Las dos Des están conectadas a los extremos de un circuito eléctrico que crea una diferencia de potencial alterna de frecuencia w .

Una estructura de aceleración puede tener uno, dos, tres o incluso más Des, como se puede ver en la figura 2.3.

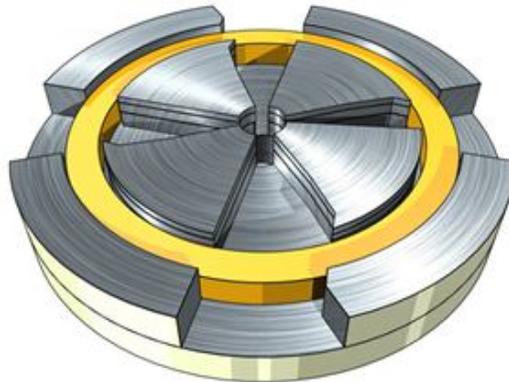


Fig. 2.3. Estructura de aceleración donde se pueden ver cuatro Des.

Los iones son producidos en una fuente de iones en el centro de la máquina y se aceleran hacia el exterior por un campo eléctrico de alta frecuencia a través de dos o más electrodos huecos, (las Des). Los iones se aceleran a medida que pasan de una D a la siguiente a través de una brecha entre éstas. Dado que la frecuencia de rotación de las partículas permanece constante cuando la energía de las partículas aumenta, el diámetro de la órbita aumenta hasta que la partícula pueda ser extraída desde el borde exterior de la máquina.

En la Fig. 2.2 se detalla el funcionamiento del ciclotrón, inicialmente la partícula cargada q entra en D_2 con velocidad V_1 debido a la aceleración que le produce el campo eléctrico existente entre las dos Des. Bajo la acción del campo magnético (B) describe una circunferencia de radio r_1 y frecuencia w (Ec. 2.1 y 2.2). Cuando q sale de D_2 se ha invertido al campo eléctrico siendo la partícula acelerada entre las dos Des, por lo cual entra en D_1 con una velocidad $v_2 > v_1$ describiendo una circunferencia de radio $r_2 > r_1$ (Ec. 2.3). Siendo R el radio de las Des, la velocidad máxima ($v_{m\acute{a}x}$) con que sale la partícula está dada por la Ec. 2.4. Su energía cinética final será tantas veces mayor que la que corresponde al voltaje aplicado a los electrodos multiplicado por el número de veces que el ion ha pasado por la región intermedia entre las Des (Ec. 2.5).

$$r_1 = \frac{m.v_1}{q.B} \quad (Ec. 2.1) \quad w = \frac{B.q}{m} \quad (Ec. 2.2)$$

$$r_2 = \frac{m.v_2}{q.B} \quad (Ec. 2.3) \quad v_{max} = \frac{R.B.q}{m} \quad (Ec. 2.4)$$

$$E_c = \frac{1}{2} m.v_{max}^2 = \frac{1}{2} \frac{q^2 \cdot B^2 \cdot R^2}{m} \quad (Ec. 2.5)$$

La fuerza magnética que opera sobre el ion es una fuerza centrípeta (Bqv) que está balanceada por el efecto de la fuerza centrífuga, esto es:

$$Bqv = \frac{mv^2}{r} \dots\dots\dots (Ec. 2.6),$$

donde:

- B es el campo magnético [T];
- m es la masa de la partícula [kg];
- q es la carga de la partícula [C];
- r es el radio de la órbita de la partícula [m], y;
- v es la velocidad de la partícula [m/s];

Para un ciclotrón dado, la máxima energía cinética que puede alcanzar un ion puede ser estimada si B y r se mantienen constantes. Dado esto, se tiene que la energía final de la partícula acelerada, está aproximadamente dada por:

$$E (MeV) \approx 4.8 \times 10^{-3} \frac{B^2 (T) \cdot r^2 (cm) \cdot Z^2}{A} \quad (Ec. 2.7)$$

donde:

- B es el campo magnético;
- Z es la carga de la partícula;
- r es el radio de la órbita de la partícula, y;
- A es la masa atómica de la partícula incidente.

2.4 MAQUINAS DE IONES POSITIVOS Y NEGATIVOS.

Casi todos los ciclotrones modernos utilizan una fuente de iones negativos. Los iones son generados al pasar gas a través de un plasma mantenido en un campo eléctrico que genera iones negativos o positivos (por ejemplo, en el caso de H_2 , los iones resultantes serán H^+ (o protones) y H^- (un protón con dos electrones)).

La ventaja de acelerar iones negativos reside en la capacidad de tener fácilmente un ciclotrón de energía variable (al cambiar de posición el radio de extracción), de casi el 100% de eficiencia de extracción y ser capaz de extraer varios haces de forma simultánea. Las tecnologías modernas desarrolladas para fuentes de iones permiten que éstas residan en el interior del ciclotrón, donde los iones se generan directamente en la región central del ciclotrón (fuentes internas de iones), o fuera del ciclotrón (fuentes externas de iones), donde los iones se inyectan en la región central para la aceleración.

2.4.1 SISTEMA DE EXTRACCIÓN.

La extracción del haz depende de si la carga de las partículas es positiva o negativa. Si las partículas tienen carga positiva, la extracción se lleva a cabo de manera electrostática, como se muestra en la figura. 2.4.

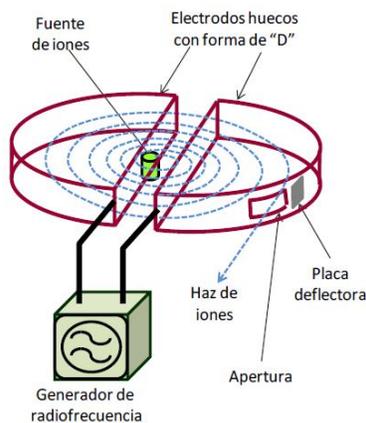


Fig. 2.4. Sistema de extracción del haz, donde se utiliza una placa deflectora para desviar las partículas cargadas [8].

Si las partículas están cargadas negativamente, la extracción se lleva a cabo arrancando los electrones de los iones cargados negativamente y permitiendo que el campo magnético invierta la curvatura de la trayectoria de las partículas resultantes de carga positiva para su posterior extracción fuera del ciclotrón, tal como se muestra en la figura. 2.5.

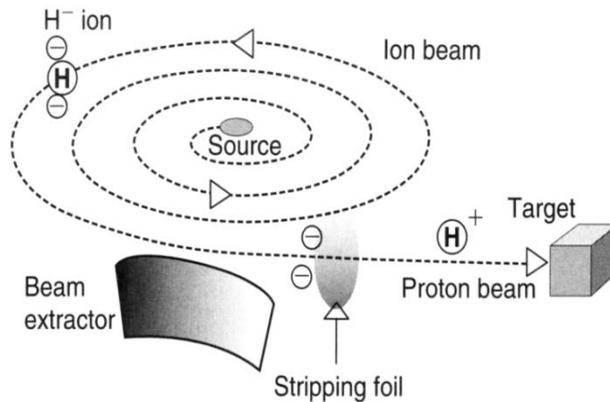


Fig. 2.5. Proceso de extracción en un ciclotrón moderno usando un “stripper foil” para una fuente de iones negativos.

Para extraer el haz, era insertado un dispositivo electrostático en un radio preciso para obtener la energía deseada y el haz era desviado de su trayectoria circular. El haz era dirigido por este campo electrostático a una posición donde había una ventana de salida en el tanque de vacío, para después, incidir en un blanco. El bajo rendimiento del sistema de deflexión significó que hasta un 30-40% del haz se perdiera por las colisiones con el deflector o materiales circundantes. Esta pérdida del haz tiene dos efectos:

- Una baja eficiencia en la producción del haz;
- La activación de los componentes del ciclotrón debido a la interacción de partículas en el interior del tanque de ciclotrón.

Con las máquinas de iones negativos, el haz se extrae al pasar los iones negativos a través de una lámina ultra delgada (normalmente grafito) que despoja al átomo de los electrones poco ligados, dando lugar a un cambio en la carga eléctrica del haz. Por lo tanto, la partícula original cargada negativamente (H^-) ahora tendrá carga positiva (H^+), y, por lo tanto, el haz girará en la dirección opuesta. Al colocar los puertos de salida de la pared del tanque del ciclotrón, el haz puede ser dirigido a los sistemas blanco adecuados.

La característica de la energía variable es lograda moviendo la lámina de extracción a diferentes radios. La extracción de varios haces se lleva a cabo insertando las laminas de extracción de modo que sólo intercepten una parte del haz, permitiendo que el haz restante continúe su aceleración a la lámina de extracción siguiente. Así, no sólo los haces simultáneos son posibles, sino también haces de diferentes energías.

2.5 MATERIALES BLANCO ENRIQUECIDOS.

Durante muchos años, los elementos enriquecidos han sido la base para la producción de radionúclidos isotópicamente más puros. En la última década, ha habido un aumento significativo en la adquisición y el uso de pequeños ciclotrones dedicados principalmente a la producción de compuestos radiomarcados o radiofármacos necesarios para la investigación biomédica. La disponibilidad y aplicación de los materiales blanco estables enriquecidos para la producción de radionúclidos biológicamente equivalentes es de suma importancia, dadas las limitaciones de la energía efectiva de los diversos aceleradores.

2.5.1 ABUNDANCIA NATURAL Y ENRIQUECIMIENTO ISOTÓPICO.

Hay dos razones principales para utilizar blancos isotópicamente enriquecidos:

En primer lugar, el blanco puede usar material isotópicamente enriquecido con el fin de producir una mayor cantidad de los isótopos de interés que de impurezas radionuclídicas.

En segundo lugar, el uso de blancos de elementos de abundancia natural a menudo resulta en la producción de subproductos no deseados, algunos de ellos de un elemento diferente, pero otros pueden ser radioisótopos del elemento de interés, esta cantidad de impurezas del mismo elemento puede hacer que, por ejemplo, se obtenga una actividad específica baja.

Un ejemplo sencillo consiste en el uso de zinc enriquecido con ^{66}Zn para la producción de ^{66}Ga . La abundancia natural del ^{66}Zn es del 27.8%. Esto significa que usando zinc de abundancia natural para la producción de ^{66}Ga no sólo podría producirse una cantidad menor de ^{66}Ga (en comparación con irradiar un blanco de ^{66}Zn enriquecido), sino que también se pueden producir cantidades considerables de, por ejemplo, ^{67}Ga y ^{61}Cu entre otras impurezas radionuclídicas (ver sección 5.4). Es necesario el uso del zinc isotópicamente enriquecido con ^{66}Zn para una alta producción de ^{66}Ga con un mínimo de impurezas radionuclídicas producidas.

2.5.2 DISPONIBILIDAD DE ISÓTOPOS ENRIQUECIDOS.

Las principales dificultades con el uso de materiales enriquecidos son que pueden ser muy costosos y que pueden no estar disponibles a tiempo. Esto, porque a menudo son necesarias separaciones para producir isótopos altamente enriquecidos a partir de un material de una baja abundancia natural. Por esta razón, los materiales con enriquecimiento isotópico necesitan ser recuperados después de cada uso y reutilizados. Esto puede requerir técnicas químicas que permitan separar el material blanco del producto de activación y una purificación del producto deseado, a fin de garantizar la pureza isotópica y química del material utilizado.

2.6 CONCLUSIONES

En este capítulo se ha ofrecido una breve introducción del ciclotrón, sus características y su utilidad práctica en la producción de radionúclidos para aplicaciones clínicas.

Una variedad de ciclotrón produce radionúclidos que cubren una amplia gama de vidas medias para que coincidan con las vías fisiológicas rápidas y lentas de procesos bioquímicos que permiten el estudio del cuerpo, utilizando técnicas de imagen molecular, como el PET y SPECT. Sólo una pequeña lista de estos radioisótopos se produce en forma rutinaria (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F , considerados "convencionales"). Sin embargo, en los últimos años se han hecho esfuerzos para mejorar la utilización de los ciclotrones médicos en la producción de radionúclidos no convencionales para aplicaciones médicas.

2.7 REFERENCIAS

- [1] IAEA, Technical reports series no. 465. "Cyclotron produced radionuclides: principles and practice". International Atomic Energy Agency. International Atomic Energy Agency Vienna, 2008.
- [2] IAEA, Technical reports series no. 468. "Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods". International Atomic Energy Agency. Vienna, 2009.
- [3] <http://www.aip.org/history/lawrence/radlab.htm>.
- [4] Alberto Ortega R. "Medicina Nuclear en Cardiología" Boletín de Medicina Nuclear Volumen 1, N° 2. 2003
- [5] Ernesto Roldán-Valadez, Iván Vega-González, Guillermo Valdivieso-Cárdenas, Alfonso Rumoroso-García, Osvaldo Morales-Santillán y Luis Osorio-Cardiel. "Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales". Gac Méd Méx Vol. 144 No. 2, 2008.
- [6] RDS 111 Operating Instructions Part Number 9300060-00 Revision D Software version 1.32, Knoxville, TN 37932 United States of America December 2000.
- [7] Ramiro Moreira. "Principios y elementos de un ciclotrón". XIV Seminario de Ing. Biomédica 2004. Univ. de la República Oriental del Uruguay 1.
- [8] Luis Rodríguez Fernández. "Aceleradores de partículas: Irradiación con iones y electrones". 6ª Escuela Mexicana de Física Nuclear, junio-julio del 2009.

CAPITULO 3. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN UN CICLOTRÓN*.

3.1 RESUMEN

En este capítulo se explican en un nivel básico, los procesos nucleares que participan en la transmutación de un núclido a otro. Hay una gran variedad de reacciones nucleares que se pueden realizar, utilizando un acelerador, para producir radiactividad artificialmente. Las partículas usadas generalmente como haz para la irradiación son protones (iones de hidrógeno), deuterones (^2H) o núcleos de helio (^3He y ^4He). Las energías utilizadas van desde unos pocos megaelectronvolts (MeV) hasta cientos de MeV.

Se explica brevemente la terminología común de las reacciones nucleares. La sección transversal de la reacción nuclear representa la probabilidad total de que un núcleo compuesto pueda formarse y que decaiga en un canal particular. Hay un mínimo de energía (energía umbral) por debajo de la cual una reacción nuclear no se producirá, salvo por la acción del efecto túnel.

También se describen los usos básicos de los radionúclidos para aplicaciones médicas, las cuales representan la gran mayoría de los usos de éstos en la medicina clínica, así como en la investigación básica.

3.2 INTRODUCCIÓN

La producción de radionúclidos para uso en procedimientos biomédicos como el diagnóstico por imágenes y/o tratamientos terapéuticos se puede lograr a través de reacciones nucleares llevadas a cabo mediante la irradiación con partículas cargadas en un acelerador [3]. En general, los radionúclidos se dividen en dos grupos básicos, los que son ricos en neutrones y los que son deficientes de éstos [4]. Los que son ricos en neutrones se producen generalmente en un reactor nuclear, mientras que los que son deficientes en éstos se producen bombardeando un blanco adecuado con protones, deuterones o núcleos de helio.

Hay varias razones para producir los radionúclidos en aceleradores [5]. Éstas son:

- Los radionúclidos, por lo general, no pueden ser producidos en reactores con alta actividad específica.

* Referencias 1-2

- Los radionúclidos producidos en un acelerador tienen características de decaimiento más favorables (emisión de partículas, vida media, rayos gamma, etc.) que los producidos en un reactor.
- El acceso a los reactores a menudo es muy limitado. El número de reactores a disposición de la comunidad científica es mucho menor que el número de ciclotrones disponibles.

Una clara ventaja que poseen los aceleradores es el hecho de que, en general, el blanco y el producto son regularmente elementos químicos diferentes. Esto hace que sea posible:

- Encontrar medios químicos o físicos adecuados para la separación;
- Obtener una alta actividad específica de preparación, debido a que el blanco y el producto obtenido son de elementos de diferentes;
- Se pueden producir menos impurezas radionuclídicas seleccionando la ventana de energía adecuada para la irradiación.

En la tabla 3.1 se muestran algunas características generales sobre la producción de radionúclidos en un ciclotrón y en un reactor.

Tabla 3.1. Producción de radionúclidos (Ciclotrón y en un Reactor) [6]

Ciclotrón		Reactor
Cargada	Partícula incidente	Neutrones
$\approx 10^{14} p/s.cm^2$	Fluencia (ϕ)	$\approx 10^{12-15} n/s.cm^2$
mb	Sección Transversal (σ)	b
mg/cm^2	Densidad Areal (ndx)	g/cm^2
mCi - Ci	Actividad producida	Ci - kCi
Emisor β^+	Producto típico	Emisor β^-

Los radionúclidos siguen desempeñando un papel importante en aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas en la medicina nuclear. Muchos de estos radionúclidos son producidos en ciclotrones y las metodologías de laboratorio correspondientes así como las tecnologías de producción están sujetas a constantes mejoras. En particular, los radioisótopos ^{66}Ga , ^{201}Tl , ^{123}I , ^{124}I y ^{103}Pd son importantes para su uso en el diagnóstico médico así como en el terapéutico y se espera que su uso se incremente en el futuro. El ^{66}Ga ya se ha producido en varios países para su uso simultáneo en imaginología PET y en el tratamiento usando sus electrones Auger [7].

La producción de radionúclidos en un ciclotrón pequeño siempre requiere de una buena optimización por la limitada energía de irradiación y los contaminantes que interfieren en la producción. La necesidad de obtener niveles bajos de impurezas radionuclídicas con frecuencia requiere blancos enriquecidos, materiales bastante caros. Es necesario conocer la función de excitación de las reacciones que contribuyen para poder realizar un cálculo de optimización y así poder reducir el número de impurezas radionuclídicas formadas durante la irradiación. El cálculo de optimización se basa en una base de datos que contenga la información relevante acerca de las reacciones nucleares implicadas en el proceso de producción.

Hay una amplia variedad de reacciones nucleares que se utilizan en un acelerador para producir los radionúclidos artificiales deseados. Las energías que se utilizan varían desde pocos MeV hasta cientos de MeV. Existe una energía mínima necesaria para superar la barrera coulombiana que hay entre la partícula incidente y el núcleo blanco. Las partículas con energías por debajo de esta barrera tiene una probabilidad muy baja de producir una reacción.

3.3 PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN UN CICLOTRÓN.

La producción de radionúclidos es la conversión de los núcleos de un elemento a los de otro elemento diferente al original (ej. reacción (p, n)) o del mismo elemento, pero diferente isótopo (ej. reacción (p, pn)). Esta conversión supone modificar el número de protones y/o neutrones en el núcleo blanco. Si un neutrón se agrega al blanco sin la emisión de partículas, entonces el núclido resultante tendrá las mismas propiedades químicas que el material blanco. Sin embargo, si el núcleo blanco es bombardeado por una partícula cargada, por ejemplo, un protón, el núcleo resultante suele ser un elemento diferente. El tipo exacto de las reacciones nucleares al que suele ser sometido un blanco depende de una serie de parámetros, incluyendo el tipo y la energía de la partícula incidente.

La energía de ligadura de los nucleones⁴ es del orden de 8 MeV, en promedio. Por lo tanto, si la partícula incidente es capturada por el núcleo y tiene más de esta cantidad de energía, la reacción resultante hará que otras partículas sean expulsadas del núcleo blanco. Mediante una cuidadosa selección del núcleo blanco de la partícula con la que se bombardea y su energía, es posible producir un radionúclido específico.

⁴ Un nucleón es toda aquella partícula constituyente del núcleo atómico: neutrones y protones.



Fig. 3.1. Ciclotrón comercial (IBA Molecular) para la producción de radionúclidos de uso en PET.

3.4 REACCIONES NUCLEARES.

Dado que las partículas cargadas energéticas interactúan a través de cualquier material, hay una cierta probabilidad de que tenga que encontrarse con un núcleo a lo largo de su trayectoria. La partícula puede ser dispersada por el núcleo o, si la energía es lo suficientemente alta cuando interactúan, se pueden combinar para formar un núcleo compuesto que se puede descomponer, dando lugar a un nuevo núcleo. La partícula entrante debe tener la energía suficiente para superar dos obstáculos: la repulsión electrostática entre las partículas con carga positiva y el núcleo con carga neta positiva, esto se conoce como barrera coulombiana; la segunda depende de si la reacción es exotérmica o endotérmica, y se conoce como el valor Q (ver sección 3.4.3).

3.4.1 NOMENCLATURA.

La nomenclatura de las reacciones nucleares que normalmente se utiliza en este trabajo tiene que ser definida. Si un núcleo de ^{66}Zn se irradia con un haz de protones para producir un núcleo de ^{66}Ga con un neutrón emitido por el núcleo compuesto, esta reacción se escribe como $^{66}\text{Zn} (p, n) ^{66}\text{Ga}$. De manera similar, si un núcleo ^{20}Ne se bombardea con un haz de deuterones para producir un núcleo de ^{18}F con la emisión de una partícula alfa, esta secuencia de reacciones se abrevia como $^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$.

3.4.2 BARRERA COULOMBIANA.

En el sentido clásico, una reacción nuclear entre una partícula cargada y un núcleo atómico no puede tener lugar si la energía de la partícula incidente es menor a la barrera de Coulomb. En el caso que se aplica a la producción de radionúclidos en un ciclotrón, esto implica que la partícula cargada incidente debe tener una energía mayor que la repulsión electrostática, a contacto, que se da por la siguiente ecuación:

$$V_{coul} = k \frac{(Z_P e)(Z_T e)}{r} \quad (\text{Ec. 3.1})$$

donde:

- V_{coul} es la barrera coulombiana;
- k es la constante de Coulomb: $8.9876 \times 10^9 \text{ N m}^2 \text{ C}^{-2}$;
- e es la carga elemental: $1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$;
- Z es el número atómico de las partículas en interacción, y;
- r es el radio de interacción.

En caso de dos partículas en contacto: $r = R_P + R_T$.

Si Z_P y Z_T están en contacto:

$$V_{coul} = k \frac{Z_P Z_T e^2}{R_P + R_T}, \quad (\text{Ec. 3.2})$$

- Z_P es el número atómico de la partícula incidente;
- Z_T es el número atómico del material blanco;
- R_P es el radio de la partícula incidente;
- R_T es el radio atómico del material blanco;
- A_P número de masa atómica de la partícula incidente;
- A_T número de masa atómica del blanco;

Asumiendo $R = r_0 A^{1/3}$, $r_0 = 1.5 \text{ fm}$; $1 \text{ J} = 1 \text{ N m} = 6.24 \times 10^{18} \text{ eV}$

$$V_{coul} (\text{MeV}) = 0.96 \frac{Z_P Z_T}{A_P^{1/3} + A_T^{1/3}} \quad (\text{Ec. 3.3})$$

En caso de que la partícula incidente sea un protón:

$$V_c \approx 1.1 \text{ MeV} \cdot \frac{Z}{\sqrt[3]{A}} \quad (\text{Ec. 3.4})$$

Así, la energía necesaria para inducir una reacción nuclear aumenta al aumentar la Z de los distintos materiales blanco y aumenta al aumentar la Z de la(s) partícula(s) incidente(s). Para muchos materiales blanco de Z baja, es posible utilizar un acelerador de baja energía, pero para materiales blanco de Z alto, es necesario aumentar la energía de las partículas.

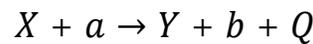
3.4.3 VALOR Q

En cualquier reacción nuclear, la energía total debe conservarse, lo que significa que la energía total que incluye la masa del resto de los reactivos debe ser igual a la energía total que incluye la masa del resto de los productos. El valor Q de una reacción nuclear puede ser positivo o negativo.

Si las masas de los productos es menor a la masa de los reactantes, el valor Q de la reacción es positivo ($Q > 0$, reacción es exoenergética o exotérmica), con la disminución de la masa en reposo se transforma en una ganancia de energía.

Si $Q < 0$ se dice que la reacción es endoenergética o endotérmica: la masa de los productos es mayor a la masa de los reactantes, entonces, se debe añadir energía (cinética) para que la reacción tenga lugar.

Para una reacción nuclear:



El equivalente de energía del déficit de masa Q está dado por:

$$Q = \Delta mc^2 \quad (\text{Ec. 3.5})$$

donde:

$$\Delta m = (m_a + M_X) - (m_b + M_Y) \quad (\text{Ec. 3.6})$$

En el que:

- Δm es el defecto de masa;
- m_a es la masa de la partícula incidente;
- M_X es la masa del material blanco;
- M_Y es la masa del núcleo hija, y;
- m_b es la masa de la partícula emitida.

La energía umbral se define como la energía mínima necesaria que debe de tener el proyectil para poder efectuar una reacción nuclear. La energía de la partícula incidente debe ser suficiente para superar la barrera coulombiana. Las partículas con energías por debajo de esta barrera tiene una probabilidad muy baja de reaccionar.

A partir del valor Q de las distintas reacciones, es posible estimar el valor del umbral de la reacción. Estas reglas generales a menudo pueden proporcionar una idea de las probabilidades de que ocurra la reacción nuclear deseada en una situación dada. De una manera similar, es posible estimar la energía necesaria para liberar uno o dos neutrones. A bajas energías en núcleos ligeros, la emisión de un neutrón por lo general ocurre a energías entre 2 y 8 MeV de la partícula incidente, y disminuye la probabilidad a energías superiores. El segundo neutrón requerirá una energía de la partícula incidente de entre 6 y 12 MeV, y para la emisión de más neutrones se necesitan energías más altas. Hay, por supuesto, algunas coincidencias entre los perfiles de emisión, pero, eligiendo cuidadosamente el rango de energía de las partículas en el material utilizado, a menudo es posible reducir al mínimo una reacción en favor de otra.

3.4.4 SECCIÓN TRANSVERSAL.

El rendimiento de una reacción nuclear viene dado por la siguiente ecuación:

$$Y_{EOB} = \frac{N_{AP}}{A_w} f \cdot I (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_E}^{E_I} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} \sigma_T(E) dE \quad (3.7).$$

Si se toma un grosor dx muy pequeño, tan pequeño que no se degrade la energía entonces el término de la integral no dependerá de la energía, y experimentalmente, la sección transversal (probabilidad de que ocurra una reacción nuclear) se puede obtener de la ecuación 3.7:

$$\sigma (cm^2) = \frac{1.6 \times 10^{-13} \cdot A_w \cdot A (Bq)}{I (\mu A) \cdot N_A \cdot f \cdot n \cdot x \cdot \rho \cdot (1 - e^{-\lambda t})} \quad (Ec. 3.8)$$

donde;

- A_w es la masa atómica del blanco;
- A es la actividad producida [Bq];
- I es la corriente de irradiación [μA];
- n es la densidad areal del material blanco [g/cm^2];
- N_A es el número de Avogadro;
- x es el grosor del blanco [cm];
- t es el tiempo de irradiación [s];
- ρ es la densidad del material blanco [g/cm^3];
- λ es la constante de decaimiento [1/s], y;
- f es la abundancia [fracción] del núclido del elemento blanco.

El tiempo de irradiación y la constante de desintegración están dados en segundos. Esto se debe al hecho de que la corriente del haz se define en microamperes (mA), que es de 6.2×10^{12} cargas eléctricas/s. La unidad de la sección transversal es el barn, donde $1 \text{ b} = 1 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$.

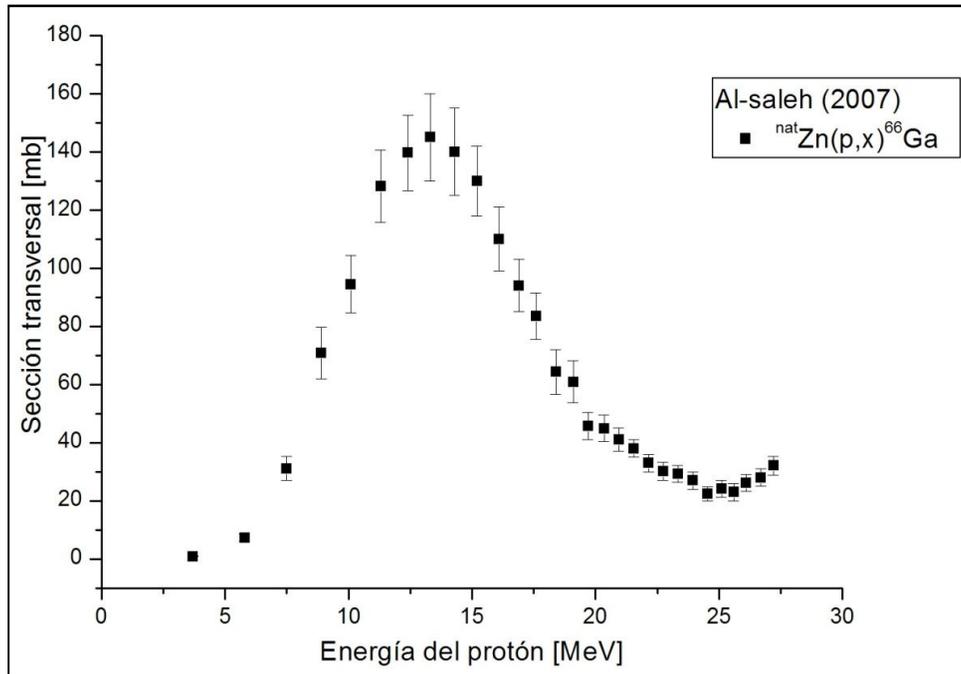


Fig. 3.3.- Función de excitación⁵ para la reacción ${}^{\text{nat}}\text{Zn}(p, x){}^{66}\text{Ga}$ [9].

En todos los casos, la sección transversal de una reacción particular, se debe tomar ya sea de la literatura o de las mediciones, ya que la estimación teórica de estos parámetros no es tan precisa como es deseable, especialmente para los núcleos ligeros.

⁵ La función de excitación es la relación que hay entre la sección transversal y la energía de la partícula incidente para una reacción nuclear. Esta función determina la cantidad de producción de un radionúclido de interés y los niveles de contaminación de otros radionúclidos debidos a impurezas en el material blanco.

3.4.5 EFICIENCIA PRÁCTICA Y FACTOR DE SATURACIÓN.

La tasa de producción es afectada por el hecho de que el núclido resultante es radiactivo y por lo tanto sometido a la desintegración radiactiva. Para núclidos de vida media corta, la competencia entre la formación y el decaimiento alcanza el equilibrio si el tiempo de bombardeo es de entre 4 y 5 vidas medias. Este punto se llama saturación, lo cual significa que no importa cuánto tiempo más la irradiación se lleva a cabo, la tasa de producción es igual a la tasa de decaimiento y la cantidad de radiactividad se mantiene constante.

La razón de producción de radionúclidos depende de una serie de factores, entre ellos, la magnitud de la sección transversal de la reacción en función de la energía, la energía de la partícula incidente, el espesor del blanco, que determinará la salida de la partícula y el flujo (en relación con la corriente del haz) de las partículas entrantes.

La razón de formación del radionúclido deseado, en este caso viene dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{dN}{dt} = R - \lambda N \quad (\text{Ec. 3.9})$$

donde:

- R es la tasa de formación de núcleos;
- N es el número de núcleos presentes en el blanco al final del proceso; y
- λ es la constante de decaimiento.

Resolviendo esta ecuación para R, queda:

$$R = \frac{N\lambda}{1 - e^{-\lambda t}} \quad (\text{Ec. 3.10})$$

Para $t \gg 1/\lambda$, $N\lambda \sim R \rightarrow (1 - e^{-\lambda t}) \equiv \text{Factor de Saturación}$.

Para un tiempo de irradiación dado, la fracción de producto producido está relacionada con el factor de saturación, el cual está dado por $(1 - e^{-\lambda t})$, donde λ es la constante de desintegración del núclido en decaimiento y t es el tiempo de bombardeo.

Este término es responsable de la competencia entre la producción de núcleos debido a la reacción de las partículas y la desintegración radiactiva de los núcleos que se han producido.

Es evidente que un equivalente de irradiación de una vida media da lugar a una actividad del 50% y para dos vidas medias se obtiene el 75%, y así sucesivamente, tal como se muestra en la figura 3.4. Por razones prácticas, rara vez superan las tres vidas medias (una saturación del 90%), excepto para radionúclidos de vida media muy corta.

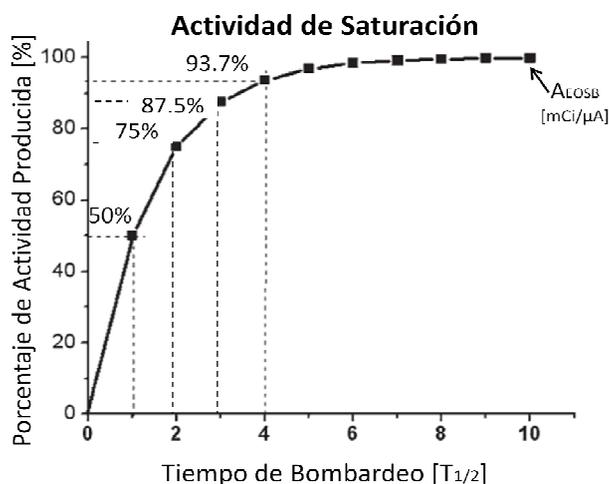


Fig. 3.4. Factor de saturación , es una función de la razón del tiempo de irradiación entre la vida media del radionúclido producido.

3.4.6 ACTIVIDAD ESPECÍFICA.

La actividad específica es una medida del número de átomos radioactivos o moléculas radioactivas en comparación con el número total de los átomos o moléculas presentes en la muestra. La actividad específica se expresa habitualmente en términos de unidad de actividad por unidad de masa. Las unidades tradicionales suelen ser Ci/mol o una fracción de las mismas (o se puede expresar como GBq/mol).

La actividad específica es una propiedad de importancia crítica especialmente en la preparación de radiofármacos para PET, que se utilizan para investigar procesos fisiológicos en que se utilizan cantidades muy pequeñas de biomoléculas. Si sólo los átomos presentes en la muestra son los de los radionúclidos, la muestra se conoce como libre de acarreadores. Por ejemplo, un compuesto marcado con ^{211}At será libre de acarreadores ya que no existen isótopos estables del ástato.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, hay pequeñas cantidades de átomos no radioactivos o moléculas que tienen un comportamiento químico similar y pueden actuar como pseudo-acarreadores. La actividad específica de un núclido es importante para determinar el producto químico y/o el efecto biológico que la sustancia puede tener en el sistema bajo investigación.

El número N de átomos radioactivos en una muestra puede ser calculado a partir de la relación:

$$dN/dt = -\lambda N \quad (\text{Ec. 3.11})$$

donde dN/dt es la tasa de decaimiento en segundos y λ es la constante de decaimiento en segundos recíprocos ($\lambda = \ln 2/t_{1/2}$).

Por otro lado, la actividad específica máxima está dada por:

$$AE_{m\acute{a}x} = N_A \lambda \quad \text{O} \quad AE_{m\acute{a}x} = \frac{1.13 \times 10^7}{t_{1/2}} \text{ [Ci}/\mu\text{mol}] \quad (\text{Ec. 3.12})$$

donde:

- N_A es el número de Avogadro [átomos/mol];
- λ es la constante de decaimiento del radionúclido [1/s]; y
- $t_{1/2}$ es la vida media del radionúclido [s].

Las principales ventajas de producir radionúclidos en los aceleradores es que se tiene una alta actividad específica que se puede obtener a través de las reacciones (p, xn) o (p, α), así como los otros tipos de reacciones que involucren partículas cargadas, que dan como resultado un elemento diferente al del blanco.

3.5 APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS CICLOTRONES.

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de diagnóstico clínico no-invasiva que permite obtener una imagen funcional *in-vivo* del metabolismo celular. Su importancia en especialidades como la oncología, neurología o cardiología está bien avalada por la literatura científica donde gran cantidad de datos sugieren que la PET es superior a las técnicas convencionales de imagen (CT, SPECT y MRI) en determinadas situaciones clínicas. La PET permite obtener imágenes usando compuestos biológicamente activos, sustratos, ligandos o fármacos marcados con emisores de positrones. Estos agentes marcados se administran normalmente vía intravenosa, distribuyéndose según el flujo sanguíneo y siendo asimilados independientemente de su carácter radiactivo [10-12].

Actualmente la utilización de los ciclotrones para la producción de radionúclidos de uso en PET actuales es muy sencilla, puesto que son sistemas muy automatizados. Aunque se pueden manejar de forma manual (con lo que se pueden controlar todos los parámetros de funcionamiento) lo habitual es fijar únicamente el tiempo de irradiación y la corriente requerida en el blanco, que va a condicionar la actividad que se obtendrá.

Los positrones se forman durante la desintegración radiactiva de un núcleo que tiene un número excesivo de protones para alcanzar la estabilidad nuclear. Tras sucesivas colisiones, el positrón pierde su energía y cuando está prácticamente en reposo se combina y aniquila con un electrón convirtiéndose la masa de ambas partículas (electrón y positrón en reposo) en energía, generándose dos fotones de aniquilación de 511 keV cada uno, los cuales serán emitidos simultáneamente y en sentidos opuestos.

El desarrollo de nuevos radionúclidos y radiofármacos clínicamente útiles (compuestos marcados) es uno de los factores más importante para el progreso y el crecimiento del campo de la medicina nuclear. El diagnóstico por imágenes, utilizando técnicas como SPECT y PET, se ha convertido en herramienta indispensable en la investigación clínica, en la investigación y desarrollo de nuevos radiofármacos.

Las aplicaciones médicas de los radionúclidos para su uso en procedimientos biomédicos se pueden desglosar en dos categorías generales: obtención de imagen y/o terapéuticos. Estas imágenes pueden ser divididas en SPECT y PET.

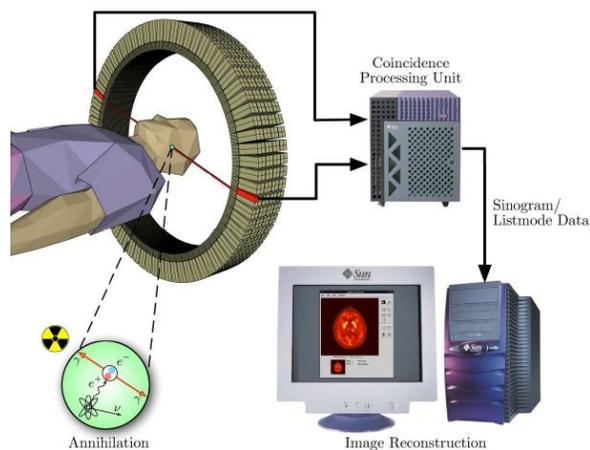


Fig. 3.5. Adquisición de imágenes en un equipo PET convencional.

3.5.1 RADIONÚCLIDOS PARA IMAGEN.

La medicina nuclear utiliza el hecho de que ciertos núclidos radioactivos emiten gammas o partículas cargadas como positrones, los cuales, al aniquilarse con un electrón, generan un par de fotones que puedan ser detectados fuera del cuerpo (ver fig. 3.5). Si estos radionúclidos se unen a moléculas biológicamente activas, los compuestos resultantes se llaman radiofármacos, los cuales pueden localizarse en determinados tejidos del cuerpo o seguir una vía bioquímica en particular. En la siguiente tabla se describen algunos radionúclidos utilizados en el campo de la medicina nuclear.

Tabla 3.2. Radioisótopos típicos y sus aplicaciones para imagen en medicina nuclear.

RADIOISÓTOPO	VIDA MEDIA	USOS
Tecnecio-99m (SPECT)	6 h, (generador $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$).	Se utiliza para la imagen del esqueleto, músculo cardíaco, cerebro, tiroides, pulmones (perfusión y ventilación), hígado, bazo, riñones (estructura y tasa de filtración), vesícula biliar, médula ósea, glándulas salivares y lagrimales, infecciones y en numerosos estudios médicos especializados.
Galio-66 (PET)	9.49 h.	El ^{66}Ga puede usarse en la proyección de imagen PET, además, utilizando la alta energía de sus positrones, se puede usar para radioterapia atándolo a anticuerpos monoclonales. La ventaja potencial en las aplicaciones de ^{66}Ga es la posibilidad de obtener imágenes PET durante el tratamiento.
Galio-67 (SPECT)	78 h.	Se utiliza para obtener imágenes tumorales y la localización de las lesiones inflamatorias (infecciones).
Indio-111 (SPECT)	67 h.	Usado por especialistas en estudios de diagnóstico, por ejemplo, para el cerebro, infecciones y el tránsito intestinal.
Yodo-123 (SPECT)	13.1 h.	Cada vez más utilizado para el diagnóstico de la función tiroidea, es un emisor gamma sin la radiación beta del ^{131}I .
Kriptón-81m (PET)	13 s. [del Rb-81 (4.6 h)]	El gas $^{81\text{m}}\text{Kr}$ puede producir imágenes funcionales de la ventilación pulmonar, por ejemplo, en pacientes asmáticos, y para el diagnóstico precoz de las enfermedades pulmonares y funcionales.
Rubidio-82 (PET)	65 h.	Conveniente agente de perfusión miocárdica para PET.
Talio-201 (SPECT)	73 h.	Se utiliza para el diagnóstico de enfermedad de las arterias coronarias y otros problemas cardíacos, como la muerte del músculo del corazón y para la localización de linfomas.
Secuencia CNOF Carbono-11 Nitrogeno-13. Oxigeno-15. Fluor-18.	20.4 min. 9.97 min. 2 min. 110 min.	Éstos son los emisores de positrones utilizados en PET para el estudio de la fisiología y la patología cerebral, en particular, para la localización de foco epiléptico, y en la demencia, la psiquiatría y los estudios de neurofarmacología. También tienen un papel importante en cardiología. El ^{18}F FDG ha sido muy importante en la detección de cánceres y en el seguimiento de los avances en su tratamiento usando la PET.

Si bien existe una amplia gama de otros radioisótopos que se utilizan en la obtención de imágenes, un número relativamente pequeño compone la gran mayoría de los estudios de SPECT y PET. Las imágenes obtenidas en medicina nuclear se diferencian de otras imágenes radiológicas en que los radionúclidos utilizados proyectan la función de un sistema de órganos o vía metabólica y, por tanto, las imágenes de la concentración de estos agentes en el cuerpo puede revelar la integridad de estos sistemas o vías.

3.5.2 RADIONÚCLIDOS PARA TERAPIA.

La idea de utilizar radionúclidos en terapia se basa en el deseo de vincular uno de éstos que tiene una alta transferencia de energía lineal (LET, por sus siglas en inglés de Linear Energy Transfer) asociado con sus productos de desintegración, como los electrones Auger [14-15], partículas β^- o α , a una molécula biológicamente activa que se pueda dirigir al sitio del tumor. Los radionúclidos emisores β^- son ricos en neutrones, tienen, en general, que ser producidos en reactores. En la tabla 3.3 se enumeran algunos de los radioisótopos que se han propuesto como posibles trazadores radioactivos tóxicos [12-13].

Tabla 3.3. Algunos radioisótopos utilizados para el tratamiento del cáncer.

Ag-111	Sm-153	Re-186/188
Pd-103	I-124	Y-90
Gd-159	Ho-166	Lu-177
Br-77	At-211	Bi-213

La eficiencia de producción de todas las reacciones para producir estos radionúclidos es muy baja, por lo tanto, la única vía práctica para su producción es a través de la captura de neutrones en un reactor (aunque algunos se producen también a través de reacciones de partículas cargadas), esto da lugar a un producto de muy baja actividad específica, lo que limita su utilidad.

3.6 CONCLUSIONES

La producción de radionúclidos en un ciclotrón es un proceso complicado, pero la comprensión de algunos de los procesos fundamentales implicados en las reacciones puede hacer que sea fácil la elección de una reacción apropiada. La cinemática de la reacción puede determinar qué radionúclidos predominarán durante la irradiación, en la que la producción de varios radionúclidos es posible. El tiempo de irradiación dependerá de la vida media del producto deseado y en las vidas medias de los posibles contaminantes. Todos estos factores deben tenerse en cuenta al diseñar un proceso de producción.

Los radionúclidos tienen propiedades muy útiles: son emisiones radioactivas fácilmente detectables. Estas propiedades conducen a muchas aplicaciones en los campos científicos, médicos e industrial.

3.7 REFERENCIAS

- [1] IAEA, Technical reports series no. 465. "Cyclotron produced radionuclides: principles and practice". International Atomic Energy Agency. International Atomic Energy Agency Vienna, 2008.
- [2] IAEA, Technical reports series no. 468. "Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods". International Atomic Energy Agency. Vienna, 2009.
- [3] S. takács. "Production of diagnostic and therapeutic radionuclides". IAEA. Technical reports series no. 432. Standardized High Current Solid Targets for Cyclotron Production of Diagnostic and Therapeutic Radionuclides. International Atomic Energy Agency. Vienna, 2004. Pp. 53-72
- [4] IAEA. TECDOC-1340. "Manual for Reactor Produced Radioisotopes". International Atomic Energy Agency. Vienna (2003).
- [5] Jorge Álvarez Cervera. "Un paseo por la radiofarmacia". 2008.
- [6] M.A. Avila-Rodriguez, A. Zarate-Morales, A. Flores-Moreno. "Cyclotron Production of Medical Radioisotopes". American Institute of Physics , AIP C.P. 2010; 1265: 371-378
- [7] Kassis. "Auger electron emitter tumor therapy". The journal of nuclear medicine. Vol. 44 No. 9, Sept 2003.
- [8] J. R. Rickards Campbell, "La física de las radiaciones en materia", Dirección General de Divulgación de la Ciencia, UNAM, 2001.
- [9] K. Gul, "Calculations for the excitation functions of 3-26 MeV proton reactions on ^{66}Zn , ^{67}Zn and ^{68}Zn ". Applied Radiation and Isotopes 54 (2001) 311-318.
- [10] IAEA. Technical reports series no. 471. "Cyclotron produced radionuclides: guidelines for setting up a facility". International Atomic Energy Agency. Vienna, 2009.
- [11] IAEA. Technical reports series no. 432. "Standardized high current solid targets for cyclotron production of diagnostic and therapeutic radionuclides". International Atomic Energy Agency. vienna, 2004, 989-1008.

- [12] IAEA-TECDOC-1228. "Therapeutic applications of radiopharmaceuticals". Proceedings of an international seminar held in Hyderabad, India, 18–22 January 1999.
- [13] Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2005). Proceedings of an International Symposium Vienna, 14–18 November 2005 Vol. 1 y 2
- [14] Kassis. "Auger electron emitter tumor therapy". The journal of nuclear medicine. Vol. 44 No. 9, Sept 2003.
- [15] Adriana Alexandre S. Tavares, João Manuel R. S. Tavares, "^{99m}Tc Auger Electrons for Targeted Tumor Therapy: A Review". Int J Radiat Biol. 2010 Apr; 86 (4):261-70.

CAPITULO 4. RADIOISÓTOPOS DEL GALIO UTILIZADOS EN MEDICINA NUCLEAR.

4.1 INTRODUCCIÓN

La mayoría de los radiofármacos⁶ utilizados en medicina nuclear se pueden clasificar en dos grupos: los que son utilizados para los estudios de dinámica funcional de ciertos órganos en el cuerpo, y los destinadas a localizar anomalías en el cuerpo.

Un amplio conocimiento, experiencia y comprensión de la química de los radionúclidos no-convencionales, (los que no pertenecen a la secuencia CNOF), permitirá desarrollar una serie de nuevos radionúclidos para imagen molecular basada en radiometales emisores β^+ . En medicina nuclear, el ^{99m}Tc sigue siendo el radioisótopo más utilizado de diagnóstico debido a sus propiedades nucleares ideales ($T_{1/2}=6$ horas y fotones de 140 keV) así como su disponibilidad, el cual es obtenido mediante un generador de Mo/Tc. En las últimas décadas, una serie de radiofármacos marcados con ^{66}Ga , ^{67}Ga y ^{68}Ga (sobre la base de quelatos, péptidos y anticuerpos) se ha desarrollado para estudios de imágenes PET y SPECT.

Para la obtención de imágenes utilizando radiofármacos se utilizan dos diferentes técnicas: Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones. Los radionúclidos utilizados para cada una de las técnicas suelen ser emisores gamma para SPECT y emisores de positrones para PET.

Las imágenes obtenidas por PET tienen varias ventajas sobre las obtenidas por SPECT, en particular, permiten la determinación cuantitativa de la captación del radiofármaco, así como una mejor resolución espacial y calidad de imagen.

La calidad de las imágenes PET y su precisión cuantitativa, puede ser degradadas por:

⁶ Un radiofármaco es un compuesto radiactivo, que consta de una molécula específica unida a un átomo radioactivo. La molécula específica determina la ruta metabólica y el elemento radioactivo, en el caso de aplicaciones de diagnóstico, permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo.

- La radiación gamma emitida en la desintegración de los radionúclidos no-convencionales.
- El alcance de los positrones (debido a su energía de emisión) deteriora la resolución de la imagen.
- Los fotones de aniquilación no son emitidos exactamente en direcciones opuestas, hay una desviación de 0.25° ($180^\circ \pm 0.25^\circ$) que corresponde a 2.8 mm para una cámara de 1 m de diámetro [15].

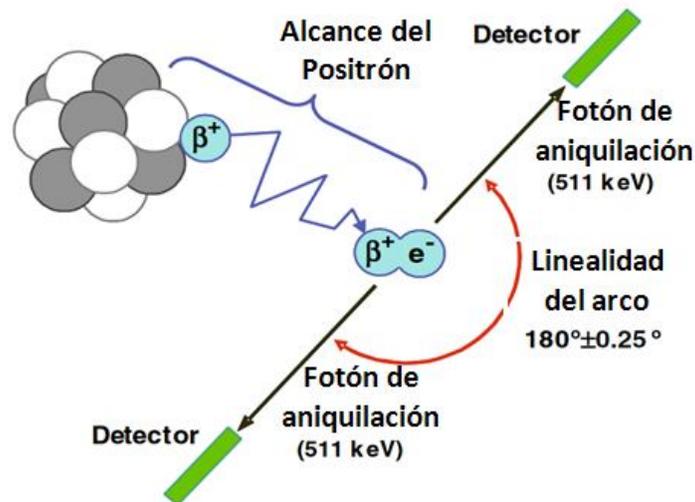


Fig. 4.2. Ilustración donde se muestran algunas características del proceso de emisión/aniquilación del positrón.

Entre los radionúclidos metálicos emisores β^+ se encuentran el ^{64}Cu ($T_{1/2}=12.6$ h), ^{66}Ga ($T_{1/2}=9.49$ h), ^{86}Y ($T_{1/2}=14.74$ h), y ^{89}Zr ($T_{1/2}=3.27$ días), los cuales son adecuados para el desarrollo de radiofármacos PET de tal manera que pueden ser enviados, desde el lugar de producción, a centros PET localizados alrededor del país (México). Para la mayoría de estos radionúclidos metálicos, se han optimizado métodos de producción utilizando ciclotrones biomédicos por medio de reacciones nucleares tipo (p, n). Además dos radionúclidos con vidas medias cortas, ^{68}Ga ($T_{1/2}=68.3$ min) y ^{62}Cu ($T_{1/2}=9.76$ min), se pueden producir con sistemas generadores sin la necesidad de un ciclotrón en el sitio. Curiosamente, los positrones que emiten los radionúclidos ^{110}In y $^{94\text{m}}\text{Tc}$ también podrían tener utilidad potencial en el desarrollo de radiofármacos específicos dirigidos para imagen molecular, similar a los agentes marcados con ^{68}Ga .

En este sentido, dos radioisótopos de interés para su uso en PET son el ^{66}Ga y ^{68}Ga . Hoy en día, los radionúclidos ^{67}Ga (para SPECT) y ^{68}Ga (para PET) son ampliamente utilizados en medicina nuclear.

4.2 GALIO 66

La demanda de radionúclidos emisores de positrones de vida media larga ha ido en aumento durante los últimos años. En este sentido, uno de los radionúclidos del galio, el ^{66}Ga , que tiene una vida media de 9.49 h, parece tener importantes aplicaciones. Sin embargo, sus características físicas están lejos de ser las de un radionúclido ideal para imagen PET. (Los radionúclidos comúnmente utilizados para la cuantificación y la obtención de imágenes PET tienen un esquema de decaimiento que involucra la emisión “pura” de positrones, es decir, con una abundancia de emisión de entre el 97% y el 100%, sin la emisión de rayos gamma adicionales).

Los positrones del ^{66}Ga tienen la más alta energía comparada con las energías de los otros candidatos considerados para obtener imágenes de PET ($E_{\beta^+ \text{max}} = 4.15$ MeV), junto con un complejo espectro de los rayos gamma. Además es uno de los emisores de positrones más difíciles, en cuanto a la resolución espacial, para la proyección de imagen PET.

El ^{66}Ga tiene un esquema de decaimiento: $T_{1/2} = 9.49$ h, β^+ : 56.5%, EC: 43.5%, $E_{\beta^+ \text{max}} = 4.153$ MeV, $E_{\beta^+ \text{prom}} = 1.7$ MeV, E_{γ} : 511 (112%), 833.5 (5.89%), 1039.3 (36.9%) y 2752 (23.3) keV, es un radionúclido emisor de positrones de vida intermedia que puede ser usado como sustituto del emisor gamma, ^{67}Ga , en un gran número de proteínas marcadas, péptidos y pequeñas moléculas para estudios biomédicos [3].

La alta energía de sus positrones (de hasta 4.153 MeV, alcance promedio 7.6 mm en tejido) y su alcance a lo largo de 21 mm en agua, producen una disminución de la resolución espacial y la presencia de algunos rayos gamma de alta energía tiende a causar más eventos de coincidencia en el sistema de detección de escáner PET [1].

Dentro de los límites descritos anteriormente, el ^{66}Ga es un isótopo apropiado para su uso en la detección y la estadificación de tumores y otras lesiones. Además, los positrones de alta energía podrían ser utilizados para posibles aplicaciones terapéuticas uniéndolo a anticuerpos monoclonales para radioinmunoterapia⁷ simultánea [4].

⁷ La radioinmunoterapia utiliza anticuerpos marcados con un radionúclido el cual suministra radiación citotóxica (agente o sustancia que daña o mata las células) a una célula blanco. La posibilidad de que el anticuerpo se una específicamente a un tumor aumenta la dosis aplicada a las células tumorales, mientras que disminuye la dosis a los tejidos normales.

Los hechos antes mencionados reducen el atractivo del ^{66}Ga para su uso en proyección de imágenes, pero aumenta fuertemente cuando se utiliza para radioterapia. La ventaja potencial en las aplicaciones de ^{66}Ga es la posibilidad de obtener imágenes PET durante el tratamiento utilizando la emisión de electrones Auger [5-6]. Aunque el ^{66}Ga emite positrones de alta energía y gammas de alta energía, se produce una mayor calidad de la imagen PET que con la disponible con ^{67}Ga -SPECT [4].

Las energías de los positrones emitidos (MeV) tienen seis componentes principales: 4.153 (51.2%) (El 90.6% de todas las emisiones β), 1.84 (0.54%), 1.4 (0.1%), 0.935 (3.03%), 0.747 (0.97%) y 0.367 (0.82%).

Además de los fotones de aniquilación, hay 61 fotones asociados con el decaimiento del ^{66}Ga que van desde 0.291 hasta 4.806 MeV. Entre ellos se encuentran cinco líneas gamma con intensidades superiores a 3.5%: 0.834 (6.03%), 1.039 (37.9%), 2.190 (5.71%), 2.752 (23.2%) y 4.296 (3.5%) MeV y ocho líneas con intensidades superiores a 1 %.

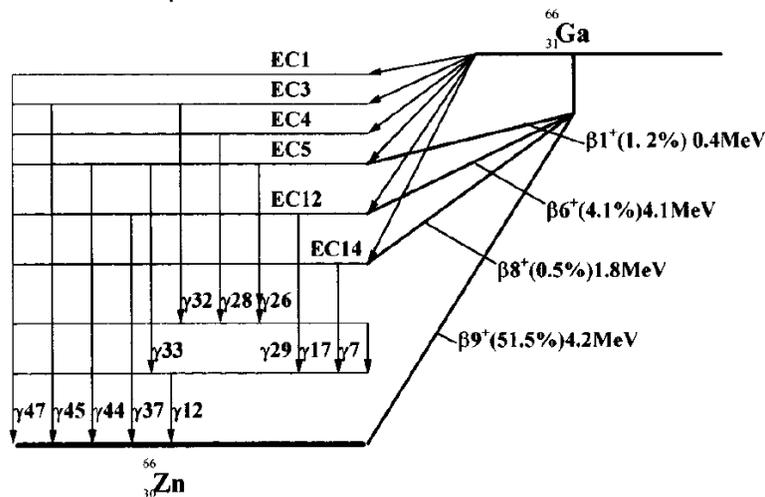


Fig. 4.3. Esquema de decaimiento simplificado del ^{66}Ga . Sólo se muestran las transiciones de más de 1% de intensidad. La transición de positrones primaria, β_9^+ , decae directamente al estado fundamental. Otras emisiones de positrones son acompañadas por un rayo gamma o una cascada de gammas. Además, el proceso de captura electrónica da lugar a fotones adicionales emitidos en cascada que podrían dar lugar a coincidencias fuera de lugar si se detectan dentro de la ventana de tiempo [1].

El proceso de captura electrónica da lugar a un número relativamente grande de procesos individuales, así como algunas cascadas dobles, triples y cuádruples. Estas emisiones de múltiples cascadas de rayos X no están correlacionados espacialmente, pero se pueden detectar en coincidencia de tal manera que pueda ser viable su contribución a un fondo efectivo de la actividad de positrones aparente debido a la coincidencia fuera de lugar. (Por cada 1,000 transiciones, hay

96 gammas individuales, 311 dobletes, 39 tripletes y cinco cascadas de cuadrupletes). El 6.8% de positrones que dejan al núcleo en un estado excitado también da lugar a posibles gammas y cascadas de gammas.

En comparación con un emisor de positrones puro, el resultado global es una mayor tasa de eventos, la adquisición adicional de coincidencias al azar, además de coincidencias falsas de múltiples gammas antes mencionadas [1]. Una gamma dispersada o no dispersada que cae dentro de la ventana de detección daría lugar a un evento fuera de lugar que puede afectar a la calidad de imagen, así como la cuantificación.

El ^{66}Ga ha sido probado para el estudio de algunos procesos dinámicos lentos [7], como el transporte linfático, y para radioinmunoterapia uniéndolo a los anticuerpos monoclonales, en la detección y la estadificación de tumores y otras lesiones después de los estudios dosimétricos utilizando sus positrones de alta energía [8]. El uso de análogos de la somatostatina marcados con ^{66}Ga como agente de imagen para receptores de somatostatina también se ha reportado [9].

Además, el ^{66}Ga ha sido estudiado para el radiomarcado de las células sanguíneas [10] y coloides de albúmina para varios propósitos de diagnóstico. También se ha reportado la viabilidad de usar ^{66}Ga para la obtención de imágenes con PET. Además ambos procesos de decaimiento, la emisión β^+ y la captura electrónica, pueden ser eficaces para radioterapia específica del cáncer [5-6].

4.3 GALIO-67 (CITRATO DE GALIO).

El ^{67}Ga ($T_{1/2} = 78$ h), es producido comúnmente en un ciclotrón mediante la irradiación con protones sobre un blanco de óxido de zinc, y decae a ^{67}Zn estable mediante captura electrónica, sus emisiones gamma con energías de mayor intensidad son de 93.3 (35.7%), 184.6 (19.7%) y 300.2 (16.6%) keV que son ampliamente utilizados en diagnóstico mediante SPECT para detectar la presencia de malignidad y el diagnóstico de enfermedades inflamatorias [11-13].

La inyección de citrato de galio puede ser útil para demostrar la presencia de las siguientes neoplasias: linfoma de Hodgkin ⁸, los linfomas y el carcinoma broncogénico (cáncer de pulmón), así mismo puede ser útil en la detección de algunas lesiones inflamatorias agudas. Tiende a acumularse en tejidos tumorales e inflamatorios, desde los que va a emitir una señal radiactiva.

⁸ Es un cáncer que se origina en el tejido linfático. Este tejido comprende los ganglios linfáticos y los órganos relacionados que forman parte del sistema inmunológico y del sistema productor de sangre del cuerpo. Los ganglios linfáticos producen y almacenan un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos, encargados de combatir las infecciones [14].

La estructura química de citrato de galio, así como su presentación comercial, se muestran en la figura 4.4.

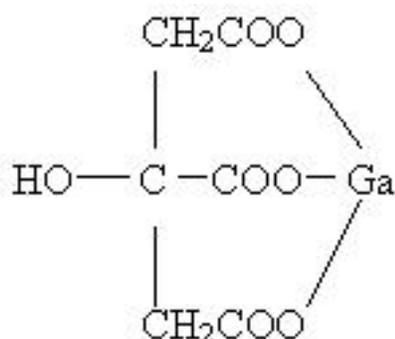


Fig. 4.4. El citrato de galio es una solución inyectable, estéril, despirogenizada y radioactiva de citrato de galio (^{67}Ga) que posee una pureza radionuclídica superior al 99%.

4.4 GALIO 68

El ^{68}Ga ($T_{1/2} = 1.14$ h, β^+ : 89%, CE = 11%, $E_{\beta^+ \text{ max}} = 1.9$ MeV, $E_{\gamma} = 0.511$ (178%), 1.077 (3.2%) MeV) se deriva principalmente del radionúclido ^{68}Ge producido mediante la reacción $^{69}\text{Ga} (p, 2n) ^{68}\text{Ge}$ que decae por captura electrónica (CE (100%), $T_{1/2}=271\text{d}$) a ^{68}Ga , el cual decae a su vez a ^{68}Zn y se conoce como generador de radionúclidos $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [2]. Aunque el ^{68}Ga se obtiene principalmente por medio de un generador, también puede ser producido en un ciclotrón mediante reacciones tipo (p, xn) (ver sección 5.4).

El ^{68}Ge que es el radioisótopo padre tiene una vida media de 270.8 días y es producido en un ciclotrón utilizando como blanco un óxido de Ga (Ga_2O_3) por reacción $(p, 2n)$, que decae por CE. Su larga vida media permite que el generador tenga una vida útil de entre 7 y 8 meses, dependiendo de la frecuencia de uso.

Uno de los aspectos más importante en el uso de un generador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para la producción de radiofármacos es la pureza, la forma y la concentración química del eluato⁹.

El generador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ es una fuente económica de ^{68}Ga en los hospitales que no están equipados con un ciclotrón. Sin embargo, la vida media corta del ^{68}Ga (1.14 h) limita su uso, pues es demasiado corta para el estudio de algunos procesos dinámicos lentos usando el PET, lo que requiere varias horas.

⁹ El eluato es la solución o sustancia obtenida por un proceso de elución



Fig. 4.5. Generadores comerciales de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: a) Generador Obninsk (10-100 mCi) y b) Generador AGG100 (10-50 mCi) suministrado por "The Eckert and Ziegler Isotope Products" (EZIP).

En las tablas 4.1 y 4.2 se resumen algunas características generales de los tres radioisótopos del galio utilizados en Medicina Nuclear, así como una comparación con los radioisótopos comúnmente utilizados en PET.

Tabla 4.1. Características generales de los isótopos del galio: ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , utilizados en medicina nuclear.

CARACTERÍSTICAS.	^{66}Ga	^{67}Ga	^{68}Ga
Energía del fotón γ (keV) y abundancia (%)	511 (β^+) (114%), 833.5 (5.89%), 1039.3 (36.9%), 2752 (23.3%)	93.3 (35.7), 184.6 (19.7%), 300.2 (16%), 394 (4.6%)	511 (β^+) (178%), 1077 (3.2%)
Energía de Emisión máxima (keV)	4153 (β^+)	84, 92 (γ)	1900 (β^+)
Vida Media.	9.49 h	78 h. (3.2614 d)	67.6 m (1.135 h)
Modo de Decaimiento.	45.3% EC a ^{66}Zn 54.7% β^+	100% EC a ^{67}Zn	11% EC a ^{68}Zn 89% β^+
Principal método de producción.	$^{66}\text{Zn}(p, n) ^{66}\text{Ga}$	$^{66}\text{Zn}(p, \gamma) ^{67}\text{Ga}$ $^{67}\text{Zn}(p, n) ^{67}\text{Ga}$	Generador $^{68}\text{Zn}(p, n) ^{68}\text{Ga}$
Abundancia Natural del Blanco.	27.8%	27.8% 4.1%	18.6%
Energía Umbral (MeV).	6.05	0 [para (p, γ)] 1.81 [para (p, n)]	3.76

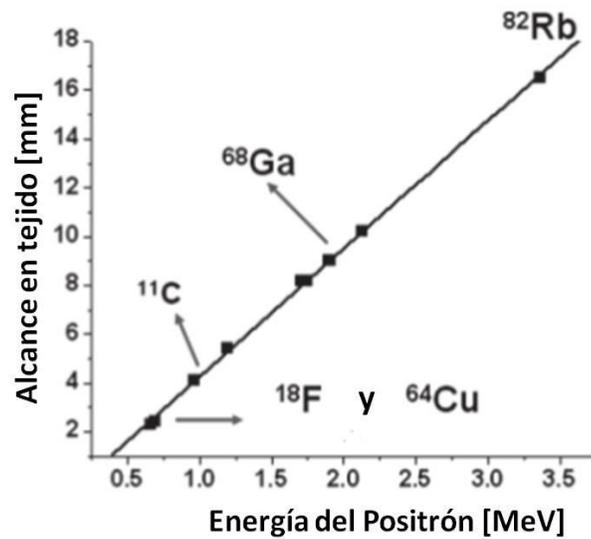


Fig. 4.6. Alcance de diferentes positrones en tejido.

Tabla 4.2. Algunas propiedades físicas y comparaciones de algunos emisores de positrones utilizados en PET.

RADIOISÓTOPOS PET	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O	¹⁸ F	⁶⁶ Ga	⁶⁸ Ga
Energía β_{\max} [MeV]	0.96	1.19	1.73	0.69	4.15	1.9
Energía β_{prom} [MeV]	0.386	0.492	0.735	0.250	1.9	0.829
Alcance Max. del Positrón [mm]	4.1	5.4	8.0	2.4	21	8.9
Alcance Promedio del Positrón [mm]	1.1	1.5	2.5	0.5	7.6	3.1
Abundancia del Positrón [%]	99.8	99.8	99.9	97	56.5	89
Vida Media [min]	20.38	9.97	2.033	109.77	569.4 (9.49 h)	67.63

4.5 REFERENCIAS

- [1] Graham MC, Pentlow KS, Mawlawi O, Finn RD, Daghighian F, Larson SM (1997). "An investigation of the physical characteristics of ^{66}Ga as an isotope for PET imaging and quantification". *Med Phys* 24; 317–326.
- [2] Shankar Vallabhajosula. "Molecular Imaging Radiopharmaceuticals for PET and SPECT". Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009
- [3] Mathias C.J., Lewis M.R., Reichert D.E., Laforest R., Sharp T.L., Lewis J.S., Yang Zh., Waters D.J., Snyder P.W., Low Ph. S., Welch M.J., Green M.A. (2003). "Preparation of ^{66}Ga and ^{68}Ga labeled Ga(III)-deferoxamine-folate as potential folatereceptor-targeted PET radiopharmaceuticals". *Nucl. Med. Biol.*, 30: 725-731.
- [4] Zweit J., Sharma H., Downey S. (1987). "Production of gallium-66, a short-lived, positron emitting radionuclide". *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]*, 38: 499-501.
- [5] Kassis. "Auger electron emitter tumor therapy". *The journal of nuclear medicine*. Vol. 44 No. 9, Sept 2003.
- [6] Adriana Alexandre S. Tavares, João Manuel R. S. Tavares. " $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Auger Electrons for Targeted Tumor Therapy: A Review". *Int J Radiat Biol*. 2010 Apr; 86 (4):261-70.
- [7] Goethals P., Coene M., Slegers G., Agon P., Deman J., Schelstraete K. (1987). "Cyclotron production of ^{66}Ga to labeled serum albumin colloids for imaging by PET". *Nucl. Med.*, 26: 171.
- [8] Goethals P., Coene M., Slegers G., Vogelaers D., Everaert J., Lemahieu I., Colardyn F., Heyndrickx G.R. (1990). "Production of carrier-free ^{66}Ga and labeling of antimyosin antibody for positron imaging of acute myocardial infarction". *Eur. J. Nucl. Med.*, 16: 237-240.
- [9] Ugur, Kothari P.J., Finn R.D., Zanzonico P., Ruan S., Guenther I., Maecke H.R., Larson S.M. (2002). "Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe₁-Tyr₃-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatina reseptor positive tumors". *J. Nucl. Med. Biol.*, 29: 147-157.

- [10] Ellis B.L. and Sharma H.L. (1999). "Co, Fe and Ga chelates for cell labelling: a potential use in PET imaging". Nucl. Med. Commun., 20: 1017-1021.
- [11] <http://www.drugs.com/pro/gallium-citrate-ga-67.html>.
- [12] IAEA-TECDOC-1211. "Charged particle cross-section database for medical radioisotope production: diagnostic radioisotopes and monitor reactions". IAEA May. 200. 153-158.
- [13] Min-Fu Tsan and Ursula Scheffel. "Mechanism of Gallium-67 Accumulation in Tumors.". J NuclMed 27:1215-1219, 1986
- [14] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/hodgkindisease.html>
- [15] DeBenedetti, S., C.E. Cowan, W.R. Konneker and H. Primakoff. "On the angular distribution of two-photon annihilation radiation". Physical Review, 77(2):205–212, 1950.

4.6 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.

- Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al (2007). “Are radiogalliumlabelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?” *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:982–993.
- Daube-whiterspoon ME, Green SL, Plascjak P, Wu C, Carson E, Eckelman WC (1997). “PET imaging characteristics of Ga-66”. *J Nucl Med* 38:317–326.
- Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, et al (2007). “A fully automated synthesis for the preparation of ^{68}Ga -labelled peptides”. *Nucl Med Commun* 28:870–875.
- Froidevaux S., Calame-Christe M., Schuhmacher J., Tanner H., Saffrich R., Henze M., Eberle A.N. (2004). “A Gallium-Labeled DOTA- α -Melanocyte-Stimulating Hormone Analog for PET Imaging of Melanoma Metastases”. *J. Nucl. Med.*, 45: 116-123.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al (2007). “ ^{68}Ga -DOTATyr₃-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT”. *J Nucl Med* 48:508–518.
- Goethals P, Lemahieu I, Agon P (1991). “ ^{68}Ga : a promising isotope for positron emission tomography”. *Acta Radiol* 37; Suppl:60–61.
- Graham MC, Pentlow KS, Mawlawi O, Finn RD, Daghighian F, Larson SM (1997) “An investigation of the physical characteristics of ^{68}Ga as an isotope for PET imaging and quantification”. *Med Phys* 24:317–326.
- Jalilian AR, Rowshanfarzad P, Sabet M, Novinrooz A, Raisali G (2005) “Preparation of [^{68}Ga]bleomycin complex as a possible PET radiopharmaceutical”. *J Radioanal Nucl Chem* 264:617–621.
- Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J., Micke H.R., Hofmann M., Haberkorn U. (2003). “Evaluation of Positron Emission Tomography Imaging Using [^{68}Ga]-DOTA-DPhe₁-Tyr₃-Octereotide in Comparison to [^{111}In]-DTPAOC SPECT. First Results in Patients with Neuroendocrine Tumors”. *Molecular Imaging & Biology*, 5: 42-48.
- Lewis MR, Reichert DE, Laforest R *et al.* (2002). “Production and purification of gallium-66 for preparation of tumor-targeting radiopharmaceuticals”. *Nucl Med Biol* 29:701–706.
- Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U (2005). “ ^{68}Ga -labeled peptides in tumor imaging”. *J Nucl Med* 46:172S–178S.

- Roivainen A., Tolvanen T., Salomaki S., Lendvai G., Velikyan I., Numminen P., Valila M., Sipila H., Bergstrom M., Harkonen P., Lonngberg H., Langstrom B. (2004). “⁶⁸Ga-Labeled oligonucleotides for *in-vivo* imaging with PET”. J. Nucl. Med., 45: 347-355.
- Szelecsényi F, Boothe TE, Tavano E, Plitnikas ME, Tárkányi F (1994). “Compilation of cross-section/thick target yields for ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga and ⁶⁸Ga production using Zn targets up to 30 MeV proton energy”. Appl Radiat Isot 45:473–500.
- Szelecsényi F, Tárkányi F, Kovacs Z, Bergman J, Heselius SJ, Solin O (1991). “Production of ⁶⁶Ga and ⁶⁷Ga at a compact cyclotron”. Acta Radiol 376; Suppl:62–63.
- Ugur Ö, Kothari PJ, Finn RD *et al.* (2002). “Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe₁-Tyr₃-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors”. Nucl Med Biol 29: 147–157.
- Wien K. (1966). “Gamma energies of ⁶⁶Ga decay”. Phys. Lett., 23: 353-355.
- Win Z, Al-Nahhas A, Rubello D, (2007). “Somatostatin receptor PET imaging with Gallium-68 labeled peptides”. J Nucl Med Mol Imaging 51:244–250.
- Zweit J, Sharma H, Downey S (1998). “Production of gallium-66, a short-lived, positron emitting radionuclide”. Appl Radiat Isot 38:499–501.
- Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, et al (2007). “Processing of generator-produced ⁶⁸Ga for medical application”. J Nucl Med 48:1741–1748.

CAPITULO 5. PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES $^{66,68}\text{Ga}$ Y DETERMINACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE ACTIVACIÓN.

5.1 RESUMEN

El sistema de espectroscopia de rayos gamma, usando un detector de germanio de alta pureza (HPGe), es ampliamente utilizado. La eficiencia de un detector es esencialmente necesaria para determinar la radiactividad de un núcleo desconocido. La calibración de la eficiencia es, en su mayoría, realizada por técnicas experimentales. En el método experimental, se utilizan radioisótopos estándar con actividades y energías bien conocidas para poder determinar la eficiencia con una buena precisión.

En este capítulo se describe un método simple y rápido utilizado para calibrar un HPGe. Las mediciones para la calibración se realizaron con radioisótopos de fuentes estándares (^{60}Co , ^{133}Ba y ^{137}Cs) en la región que va de los 300 keV hasta los 1400 keV, para una distancia fuente-detector de 25 cm. A partir de los resultados obtenidos se pudo obtener la curva de eficiencia del HPGe utilizado. Se necesita la calibración en energía y la eficiencia del HPGe para poder determinar los productos de activación producidos al irradiar una lámina de Zn natural con un haz de protones de una energía efectiva de 7 MeV.

5.2 CALIBRACIÓN DEL HPGe CON RESPECTO A LA ENERGÍA.

5.2.1 ESPECTROMETRÍA GAMMA.

El método de análisis por espectrometría gamma consiste en la obtención de la distribución energética (espectro de energía) de las radiaciones gamma emitidas por una muestra. Para ello se cuenta con un dispositivo detector y analizador que entrega una respuesta proporcional a la energía de la radiación incidente. El detector utilizado es un detector semiconductor de germanio hiperpuro (HPGe) [1].

El sistema analizador de pulsos es del tipo multicanal (MCA); su objetivo es obtener el espectro de energía procesando los pulsos de tensión del amplificador, para lo cual cuenta con un Conversor Análogo-Digital (ADC). La distribución de amplitudes de los pulsos permite la discriminación energética de las radiaciones incidentes. Al contar el número de veces que pulsos de determinada altura son producidos y con éstos datos elaborar un histograma, el analizador obtiene y guarda el espectro de energía de la radiación [1].

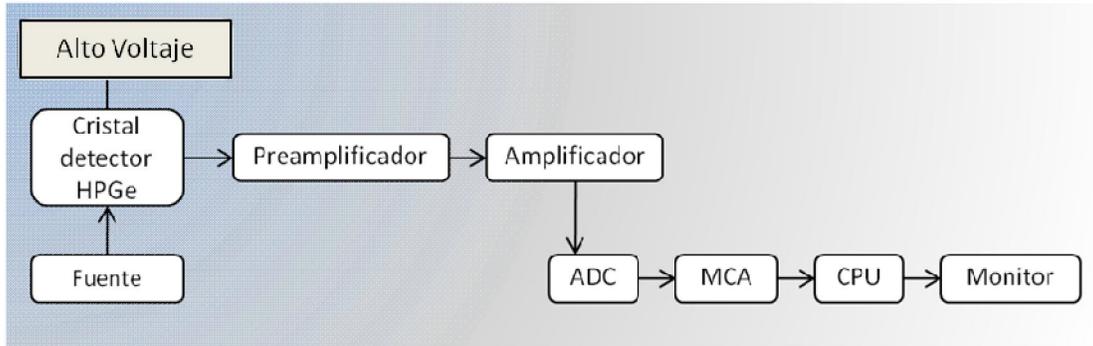


Fig. 5.1. Esquema general de funcionamiento del equipo de espectrometría usado [1].

5.2.2 MATERIALES Y MÉTODOS.

Todas las mediciones fueron realizadas en las instalaciones del laboratorio de detectores de radiación del departamento de sistemas electrónicos, en el Instituto Nacional de Investigadores Nucleares, ININ.

El sistema del espectrómetro de rayos gamma consta de un detector de germanio hiperpuro (Camberra, modelo 7229P), en una configuración vertical, refrigerado con nitrógeno líquido, con un voltaje de 2500 V (Ver Fig. 5.2). El procesador de señal integrado consiste en un sistema de análisis de altura de pulso. Se utilizó el software Maestro Versión 6.08; para Espectroscopia de Rayos Gamma.



Fig. 5.2. Arreglo experimental del sistema de espectroscopia gamma [2].

El espectrómetro de HPGe se utilizó para el análisis de las láminas de zinc natural irradiadas con protones de 7 MeV y así poder determinar la concentración de radionúclidos producidos. Este detector tiene las características adecuadas para determinar impurezas radionuclídicas dada su buena resolución energética.

Con el fin de llevar a cabo un análisis cuantitativo, la espectrometría de rayos gamma requiere muestras estándar para establecer una calibración de la eficiencia experimental que sea lo más exacta posible. Sin embargo, esto se puede complicar cuando hay diferentes tipos de geometrías, esto debido a que, por ejemplo, la tasa de conteo depende de la configuración fuente-detector. Como consecuencia de esto, es esencial que la eficiencia se determine para cada configuración propia.

Para la calibración respecto a la energía se utilizan fuentes estándares con emisiones de gammas conocidas que cubran el intervalo de energía de interés [3].

Tabla 5.1. Fuentes estándares utilizadas para la calibración del HPGe.

Radionúclido	T _{1/2}	E _γ [keV].	I _γ *
Y-88	106.6 d.	898	0.937
		1836	0.992
Co-57	271.1 d.	122	0.856
Mn-54	312 d	835	1.000
Na-22	2.6 y	1275	0.999
Co-60	5.27 y	1173	0.998
		1332	1.000
Ba-133	10.52 y	302.85	0.183
		356	0.62
Cs-137	30.08 y	662	0.851
Am-241	432.6 y	59.5	0.357

* Intensidad (probabilidad) de emisión.

La geometría utilizada fue mediante la fijación de la distancia fuente al detector, la cual fue de 25 cm, como se muestra en la figura 5.3.

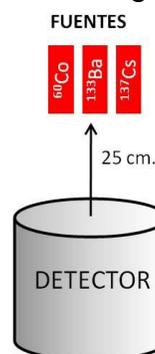


Fig. 5.3. Posición relativa Fuente-Detector.

La calibración del detector en energía y eficiencia se realizó mediante el uso de tres fuentes emisoras de gammas, las cuales emiten radiación con energías características a lo largo de toda la región de interés (entre 300 y 1400 keV). Los patrones usados son fuentes radiactivas calibradas, cuya actividad a la fecha indicada, se presenta en la tabla 5.2.

Tabla 5.2. Actividad de las fuentes utilizadas.

Radionúclido	Actividad [kBq]	Fecha
Ba-133	31.23	10 Mayo, 1993
Co-60	342.4	01 Julio, 1996
Cs-137	31.41	08 Julio, 1993

Las características generales de estas fuentes, tales como la vida media, la actividad (corregida por decaimiento al día de la calibración), así como las energías y las intensidades de sus emisiones gamma se muestran en la tabla 5.3.

Tabla 5.3. Características generales de las fuentes.

Radionúclido	Vida media	Actividad (kBq)	Energía γ (keV)	Intensidad de emisión γ
Ba-133	10.51 y	9.902	302.85	0.183
Ba-133	10.51 y	9.902	356	0.62
Cs-137	30.08 y	21.1	662	0.851
Co-60	5.27 y	35.42	1173	0.998
Co-60	5.27 y	35.42	1332	1.0

5.2.3 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Con las fuentes puestas como se señala en la figura 5.3, se obtuvo su espectro, (fig. 5.4) y se determinó la relación entre el número de canal y la energía (fig. 5.5).

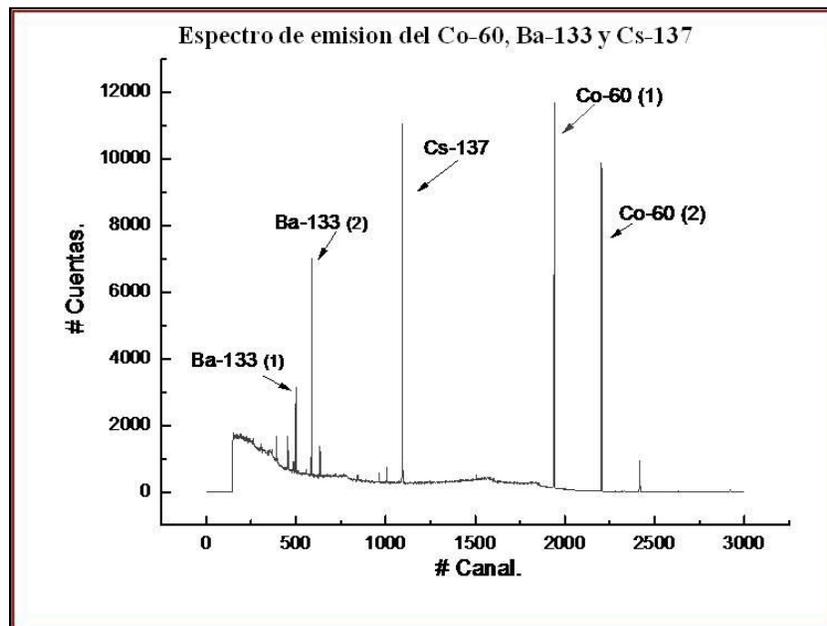


Fig. 5.4. Espectro de emisión gamma de las fuentes de ^{60}Co , ^{133}Ba y ^{137}Cs .

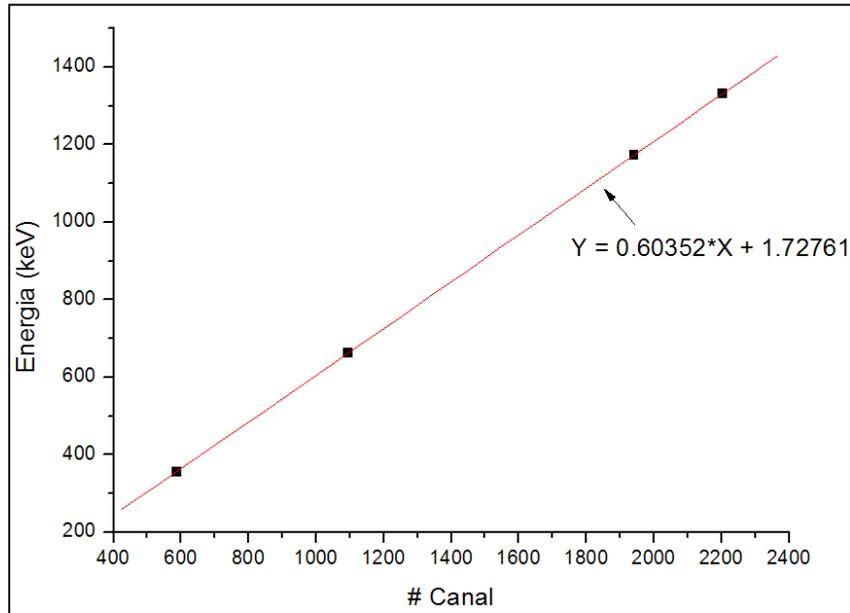


Fig. 5.5. Relación entre el No. de canal y la energía de las gammas.

Con la ecuación obtenida ($Y=0.60352 X +1.72761$) se relaciona el número de canal y la energía de emisión de las fuentes. Si “Y” es la energía de emisión y “X” es el número de canal, al poner los valores de “X” en esta ecuación, se obtiene la energía correspondiente para cada canal, tal como se muestra en la figura 5.6.

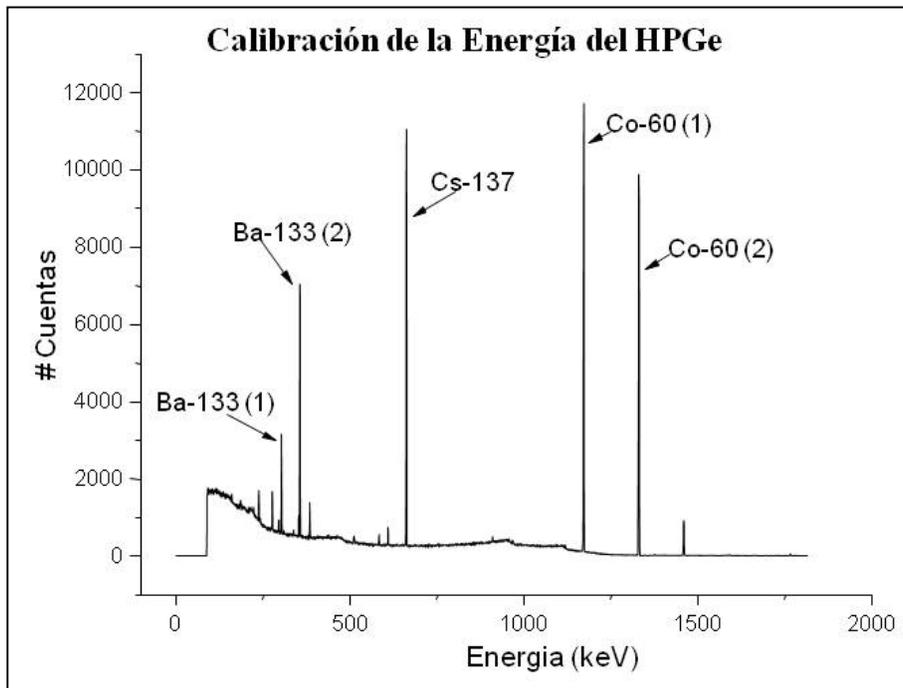


Fig. 5.6. Energía vs No. de cuentas para el espectro de emisión de las fuentes de ^{60}Co , ^{133}Ba y ^{137}Cs .

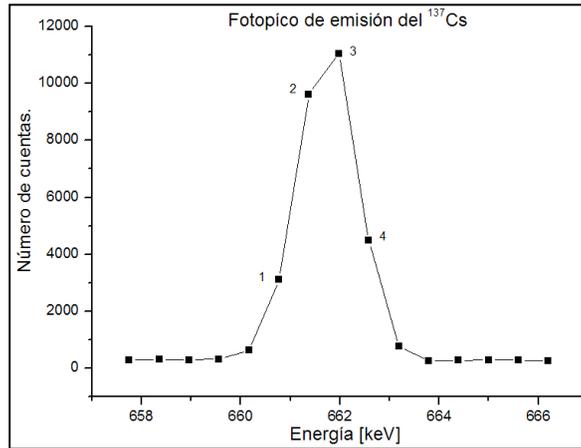


Fig 5.7. Vista ampliada del fotopico de emisión del ^{137}Cs .

El cálculo del área de los fotopico de emisión de las diferentes fuentes se obtiene a partir de la suma del número de cuentas que forman el fotopico (ej. puntos 1-4 en la fig. 5.7) restándole el promedio del fondo (debido a la dispersión Compton y a la radiación de fondo) de cada uno de los canales (1-4).

5.3 CALIBRACIÓN DE LA EFICIENCIA DEL HPGe.

En un detector ideal, se esperaría que cada fotón emitido por una fuente radiactiva fuera procesado por el detector. Sin embargo, en la práctica no todas las emisiones de una fuente producen una señal en el detector, por lo que es necesario calibrar la eficiencia de éste.

Existen dos tipos de eficiencia [4]:

Eficiencia absoluta:

$$\varepsilon_{abs} = \text{Número de pulsos registrados} / \text{Número de fotones emitidos.}$$

Eficiencia Intrínseca:

$$\varepsilon_{abs} = \text{Número de pulsos registrados} / \text{Número de fotones incidentes.}$$

Para fuentes isotópicas (un solo isótopo presente en la muestra) se obtiene que: $\varepsilon_{int} = \varepsilon_{abs}(4\pi/\Omega)$, donde Ω es el ángulo sólido que tiene el detector respecto a la fuente, ($\Omega \cong \pi r^2/d^2$).

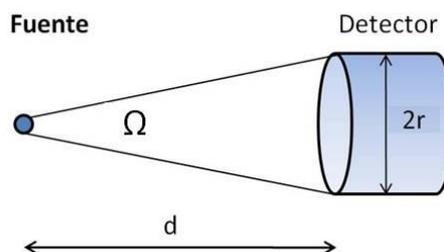


Fig. 5.8. Geometría utilizada para la obtención de la eficiencia del HPGe [4].

Por cuestiones prácticas, se obtiene la calibración:

$$\varepsilon (4\pi/\Omega) = cps / (A \cdot I\gamma) \quad (\text{Ec. 5.1}).$$

Donde **cps** son las cuentas netas por segundo registradas por el detector (cuentas/tiempo de conteo), **A** es la actividad de calibración estándar corregida por decaimiento (kBq) e **I γ** es la intensidad de emisión del fotopico. Esta eficiencia será válida solo para la geometría utilizada para la calibración.

Tabla 5.4. Cálculo de la eficiencia del HPGe

Radionúclido	Actividad (kBq)	Energía [keV]	I γ *	# Canal	# De Cuentas.	cps	(A)(I γ)	Eficiencia [cps/kBq]
Ba-133	9.9±0.5	302.8	0.183	499	4724±69	0.9±0.01	1.8±0.09	0.5±0.03
Ba-133	9.9±0.5	356	0.62	587	14866±122	2.9±0.02	6.1±0.3	0.47±0.1
Cs-137	21.1±1	662	0.851	1094	27899±167	5.4±0.03	17.9±0.8	0.3±0.01
Co-60	35.4±1.8	1173	0.998	1941	37527±192	7.3±0.04	35.3±1.8	0.2±0.01
Co-60	35.4±1.8	1332	1.0	2204	34083±185	6.6±0.04	35.4±1.8	0.18±0.01

* Intensidad de emisión gamma.

Tiempo de conteo= 5120 s.

NOTA: La desviación estándar (incertidumbre del número de cuentas) se obtiene de la raíz cuadrada del número de cuentas que forman el correspondiente fotopico.

De la tabla 5.4, si se grafican los datos de la energía vs los de la eficiencia, se obtiene la curva correspondiente a la eficiencia del detector utilizado (fig. 5.9).

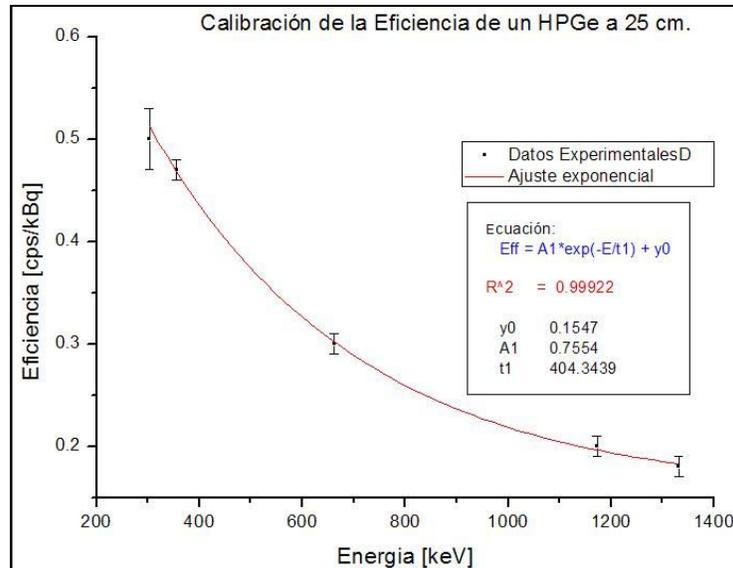


Fig. 5.9. Curva de calibración de la eficiencia del HPGe utilizado, para una distancia fuente-detector de 25 cm.

Ecuación de la eficiencia del HPGe:

$$E_{ff} = (0.7554) \exp[-E/404.3439] + (0.1547) \quad (\text{Ec. 5.2}).$$

Los resultados obtenidos tienen una buena concordancia con valores experimentales reportados en la literatura [6,11] para un rango de energía de entre 300 y 1400 keV. Para el rango de energías por debajo de los 100 keV, la discrepancia de las mediciones se hace más grande que para energías superiores a los 100 keV. Esta discrepancia es típica y se cree que es causada por la incertidumbre en las dimensiones del detector, y la falta de uniformidad del espesor de la capa del detector [6].

En la figura 5.9, se puede observar una curva de eficiencia en el rango de energía de los 45 keV a los 1836 keV en donde se muestran dos regiones de comportamiento diferente debido a distintos procesos de atenuación y absorción. La calibración de la eficiencia del detector HPGe es más complejo para las energías por debajo de ~165 keV. Por debajo de estas energías (región del efecto fotoeléctrico), la eficiencia aumenta rápidamente debido a la atenuación de las gammas de las fuentes radiactivas (debidas posiblemente a la capa del detector). Un máximo se alcanza para un valor de energía que depende de las características del detector y la fuente. Por encima de unos pocos cientos keV, la eficiencia disminuye monótonamente.

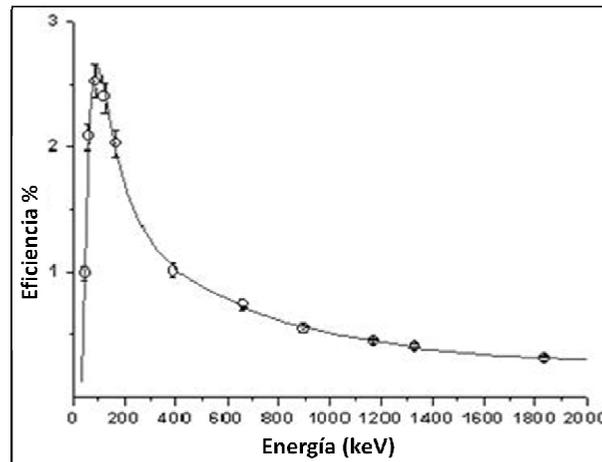


Fig. 5.10. Curva de eficiencia para un rango de energía de 45 a 1836 keV [6].

5.4 PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES $^{66,68}\text{Ga}$.

5.4.1 FUNCIONES DE EXCITACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DEL $^{66,67,68}\text{Ga}$.

El conocer la función de excitación para determinada reacción nuclear permite elegir de una manera más precisa la energía del haz para la irradiación del blanco, de tal manera que se produzca, en mayor medida, el radionúclido deseado y minimizar otras reacciones que pueden producir otros no deseados bajo la correspondiente reacción nuclear con sus diferentes canales de salida.

Tabla 5.5. Radioisótopos que se pueden producir por la irradiación de un blanco de zinc natural, así como algunas reacciones nucleares correspondientes [5].

RADIONÚCLIDO	REACCIÓN NUCLEAR	E_{thr} (MeV)	$T_{1/2}$	DECAIMIENTO [%]	ENERGÍA DE LAS GAMMAS (keV)
^{64}Ga	$^{64}\text{Zn} (p, n)$	8.072	2.62 min	β^+ (97.6), EC (2.4)	1380 (14%), 1560 (7%), 2180 (11%), 2340 (9%), 3320 (18%)
^{61}Cu	$^{64}\text{Zn} (p, \alpha)$	0.0	3.33 h.	β^+ (61.4), EC (38.6)	511 (123%), 283 (12.2%), 656 (10.8%)
^{66}Ga	$^{66}\text{Zn} (p, n)$	6.048	9.49 h.	β^+ (54.7), EC (45.3)	511 (114%), 833 (5.8%), 1039 (37%), 2748 (25%)
^{67}Ga	$^{67}\text{Zn} (p, n)$	1.809	3.26 d.	EC (100)	930 (40%), 184 (24%), 296 (22%), 378 (7%)
^{68}Ga	$^{68}\text{Zn} (p, n)$	3.758	67.6 min	β^+ (89), EC (11)	511 (178%), 800 (0.4%), 1078 (3%), 1261 (1%)

El estudio de las funciones de excitación de las reacciones inducidas por protones en zinc es importante para la producción de radionúclidos deseados, por ejemplo, para los radioisótopos del galio, ^{66}Ga , ^{67}Ga y ^{68}Ga . Varios experimentos para medir la función de excitación para estas reacciones se han reportado [7-8].

En la figura 5.11 se muestran algunas funciones de excitación, para las reacciones nucleares producidas en un blanco zinc natural, para un rango de energía de 0-30 MeV: $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{66}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{67}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{68}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{62}\text{Zn}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{65}\text{Zn}$ [7-8].

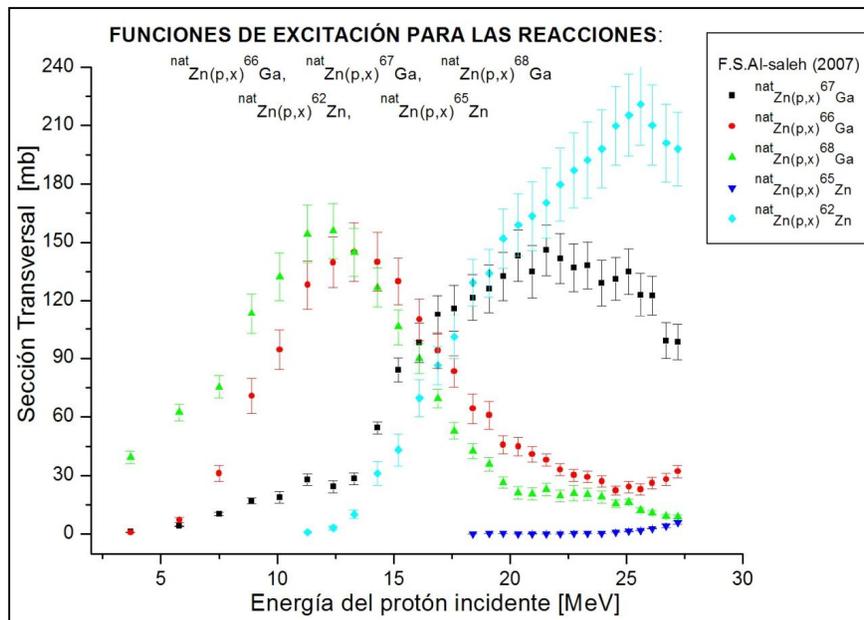


Fig. 5.11. Funciones de excitación para la reacción $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{66}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{67}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{68}\text{Ga}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{65}\text{Zn}$, $^{nat}\text{Zn} (p, x) ^{62}\text{Zn}$.

5.4.2 PRODUCCIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES ^{66}Ga Y ^{68}Ga .

Para la producción de los emisores de positrones ^{66}Ga y ^{68}Ga mediante reacciones nucleares del tipo (p, n), las irradiaciones se llevaron a cabo con un haz de protones, de energía efectiva de 7 MeV en el ciclotrón biomédico compacto (Siemens Eclipse RD/HP 111), de la unidad PET/CT-Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM.

Como material blanco se utilizaron laminillas de zinc con abundancia isotópica natural (48.6% ^{64}Zn , 27.9% ^{66}Zn , 4.1% ^{67}Zn , 18.8% ^{68}Zn , 0.6% ^{70}Zn , pureza de 99.999%) por lo que se produjeron diferentes isótopos de galio, sin embargo, unos cuantos minutos después del bombardeo predominó el isótopo ^{68}Ga y unas cuantas horas después el ^{66}Ga , dado sus respectivas vidas medias [9].



Foto 5.12. Vista exterior del ciclotrón utilizado para la producción de los emisores de positrones ^{66}Ga y ^{68}Ga .

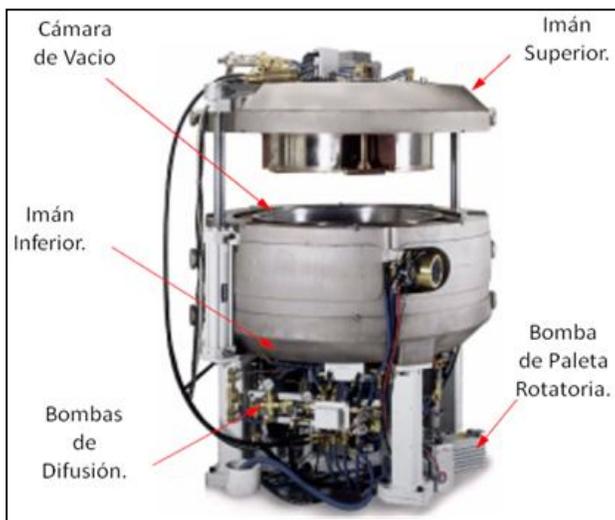
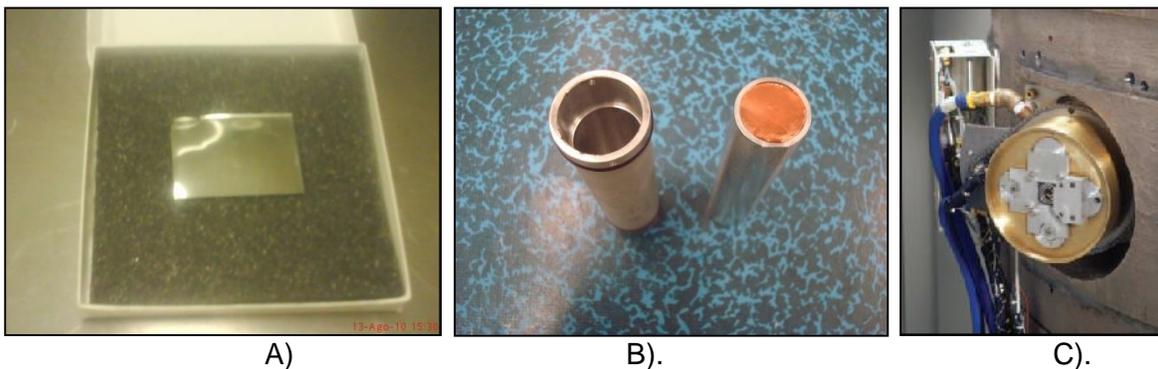


Foto 5.13. Vista interior del ciclotrón utilizado. (Siemens Eclipse RD/HP 111 de la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina, UNAM) [10].

Las características generales de este acelerador son las siguientes:

- Ciclotrón Siemens Eclipse RD/HP 111
- Acelera iones negativos (H^-)
- Campo magnético de 1.9 T
- Radiofrecuencia: 72 MHz
- Radio de extracción: 40 cm
- Energía nominal: 11 MeV
- Corriente: 40 μA (RD) y 60 μA (HP).

Dado que la energía del ciclotrón es fija y como aun no se encuentra adaptado para poder irradiar blancos sólidos, las irradiaciones se realizaron utilizando un degradador de energía de aluminio ($\sim 400 \mu m$ de grosor). La lámina de zinc natural (0.25 mm de grosor) fue colocada sobre la parte frontal del degradador, posteriormente ésta se montó sobre el carrusel de irradiación. El blanco de zinc fue irradiado a una corriente de $10 \pm 0.2 \mu A$, con un tiempo de irradiación de 30 minutos, (3 intervalos de 10 minutos).



5.5 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS DE ACTIVACIÓN.

La actividad de los productos de activación de la lámina de Zn irradiada se determinó por espectroscopía gamma con un HPGe previamente calibrado en eficiencia y energía.

En los casos en que la vida media de los radionúclidos sea mucho mayor al tiempo de conteo, la tasa de conteo (cps) será dada por el número de cuentas registradas divididas entre el tiempo de conteo (cuentas netas/tiempo de conteo).

Si la vida media del radionúclido es similar o comparable al tiempo de conteo, la tasa al principio de conteo, (N_{BOC} , por sus siglas en inglés) estará dada por [4]:

$$N_{BOC} = \frac{\lambda C}{[1 - e^{-\lambda T_c}]} \quad (\text{Ec. 5.3}).$$

donde:

- λ es la constante de decaimiento (1/s);
- C son las cuentas netas registradas por el detector, y;
- T_c es el tiempo de conteo (s).

Una vez obtenida la tasa de conteo (cps), y usando los factores de calibración de eficiencia correspondiente, la actividad de cada radionúclido al principio del conteo (A_{BOC} por sus siglas en inglés) se puede determinar usando la ecuación [4]:

$$A_{BOC} = \frac{N_{BOC}}{FC_{eff} \cdot I\gamma} \quad (\text{Ec. 5.4}).$$

Donde:

- FC_{eff} es la eficiencia del detector para la energía de un fotopico dado [cps/kBq]
- $I\gamma$ es la intensidad de emisión del rayo gamma correspondiente.

Una vez obtenida esta actividad, se corrige por decaimiento para determinar la actividad de los radionúclidos producidos al final del bombardeo (A_{EOB} por sus siglas en inglés). Esto es:

$$A_{EOB} = A_{BOC} e^{\lambda t} \quad (\text{Ec. 5.5}).$$

Donde t es el tiempo transcurrido desde el final del bombardeo hasta el principio del conteo.

Para determinar los productos de activación producidos al irradiar la lámina de Zn, con una corriente de de $5.5 \mu\text{A}$, irradiada durante 10 min, ésta se colocó siguiendo la misma geometría utilizada para la calibración del HPGe. Las lecturas con el detector se realizaron como se indica en la figura 5.15.

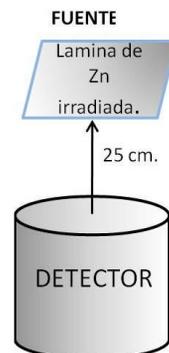


Fig. 5.15. Arreglo experimental del detector y la lámina de ^{nat}Zn para determinar los productos de activación.

Dado que el detector ya fue calibrado en energía, el espectro obtenido de la lámina de Zn irradiada se muestra en la figura 5.16. (El tiempo de conteo para la obtención del espectro de emisión fue de 4038 segundos).

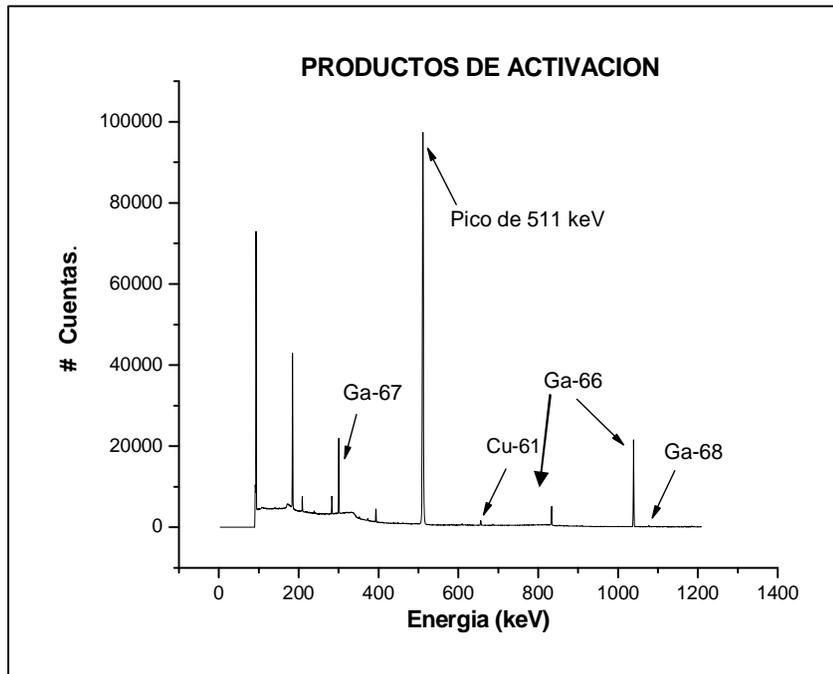


Fig. 5.16. Espectro de los productos de activación de la lámina de Zn (10.6 h después de EOB) irradiada durante 10 min, a una corriente de 5 μ A.

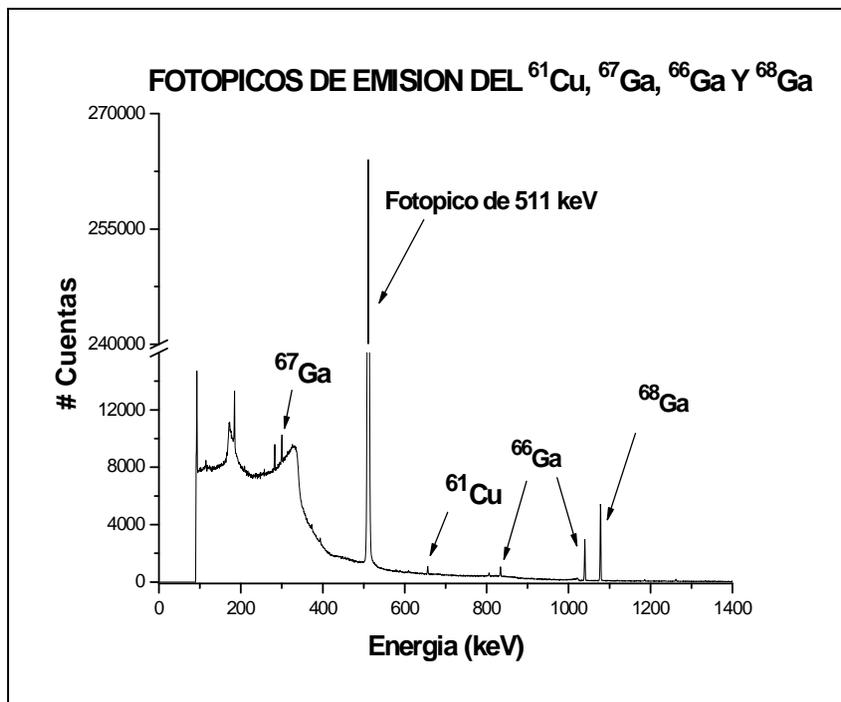


Fig. 5.17. Fotopicos de emisión del ⁶¹Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁶Ga Y ⁶⁸Ga, para un tiempo de irradiación de 5 min, a una corriente de 1.36 μ A (2.2 h después de EOB).

NOTA: El espectro de emisión de la fig. 5.16, bajo estas condiciones de irradiación solo se obtuvo para tener mediciones cualitativas de los productos de activación, no se utilizó para obtener mediciones cuantitativas de éstos.

Dado que se conoce la energía de cada uno de los fotopicos en el espectro de emisión, se puede observar a que radionúclido corresponde cada uno de éstos, (de antemano se conocían los posibles radionúclidos que se podrían formar durante la irradiación de la lámina de Zn natural).

Tabla 5.6. Radionúclidos formados al irradiar la lámina de Zn natural.

Radionúclidos	Energía [keV]	I_γ^*	$T_{1/2}$ (h)	Cuentas
Cu-61	656	0.108	3.33	2908±54
Ga-66	833.5	0.059	9.49	12462±112
Ga-66	1039	0.369	9.49	66504±258
Ga-67	300.2	0.166	78.28	36452±191
Ga-68	1077	0.032	1.128	1073±33

* Intensidad de emisión gamma

Para obtener la tasa de conteo (N_{BOC}) para cada uno de los radionúclidos, se utiliza la ecuación 5.3 y los datos en la tabla 5.6. Para obtener la eficiencia de cada uno de los productos de activación, dado que se tiene su energía respectiva, se puede utilizar la ecuación de la energía vs eficiencia obtenida anteriormente (Ec. 5.2). Este valor, el valor de la tasa de conteo (N_{BOC}), el de la actividad al final del conteo (A_{BOC}) y la actividad al final del bombardeo (A_{EOB}), obtenidas de las ecuaciones 5.4 y 5.5, respectivamente, se muestran en la tabla 5.7.

Tabla 5.7. Actividad (EOB y EOSB) de los productos de activación.

Radionúclido	Tasa de conteo (N_{BOC}).	Eficiencia [cps/kBq]	A_{EOB} (kBq)	A_{EOSB}^* ($\mu\text{Ci}/\mu\text{A}$)
Cu-61	0.83±0.01	0.3±0.01	226.1±3.21	32.6±0.46
Ga-66	3.2±0.03	0.25±0.01	474.1±3.85	192.5±1.56
Ga-66	17.6±0.07	0.21±0.01	476.6±3.85	193.6±1.56
Ga-67	9.1±0.05	0.51±0.01	116.8±2.87	389.2±9.56
Ga-68	0.37±0.01	0.21±0.01	38563.4±215.21	1947.5±10.87

* La actividad de saturación al final del bombardeo (A_{EOSB} por sus siglas en inglés).

En la tabla 5.7, se obtuvo la actividad de saturación al final del bombardeo (A_{EOSB}), de la siguiente ecuación:

$$A_{EOSB} = \frac{A_{EOB}}{(1-e^{-\lambda t_b}) I} \quad (\text{Ec. 5.6}).$$

donde:

- A_{EOB} es la actividad al final del bombardeo (kBq);
- λ es la constante de decaimiento (1/s);
- t_b es el tiempo de bombardeo (s);
- I es la corriente de irradiación (μA).

Como se observó anteriormente, las impurezas radionuclídicas que se produjeron al bombardear la lámina de zinc natural tienen las características presentadas en la tabla 5.8.

Tabla 5.8. Relación de actividades de los productos de activación.

RADIONÚCLIDO	ABUNDANCIA DEL BLANCO	T _{1/2}	REACCIÓN NUCLEAR	A _{EOB} (kBq)	A _{EOSB} ($\mu\text{Ci}/\mu\text{A}$)	ACTIVIDAD NORMALIZADA*
⁶⁴ Ga	48.6 %	2.6 min	⁶⁴ Zn (p, n)	Nd	Nd	Nd
⁶⁶ Ga	27.9 %	9.49 h	⁶⁶ Zn (p, n)	476.6±3.85	193.6±1.56	1.00
⁶⁷ Ga	4.1 %	78 h	⁶⁷ Zn (p, n)	116.8±2.87	389.2±9.56	0.25
⁶⁸ Ga	18.8 %	68 min	⁶⁸ Zn (p, n)	38563.4±215.21	1947.5±10.87	80.9
⁶¹ Cu	48.6 %	3.4 h	⁶⁴ Zn (p, α)	226.1±3.21	32.6±0.46	0.47

* Definido como el cociente de actividad y la actividad del ⁶⁶Ga al final del bombardeo (EOB).
Nd= No determinado.

En las figuras 5.18 se puede observar el decaimiento de una muestra de lámina de Zn irradiada, en la cual se encuentran presentes los productos de activación: ⁶⁴Ga, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga y ⁶¹Cu.

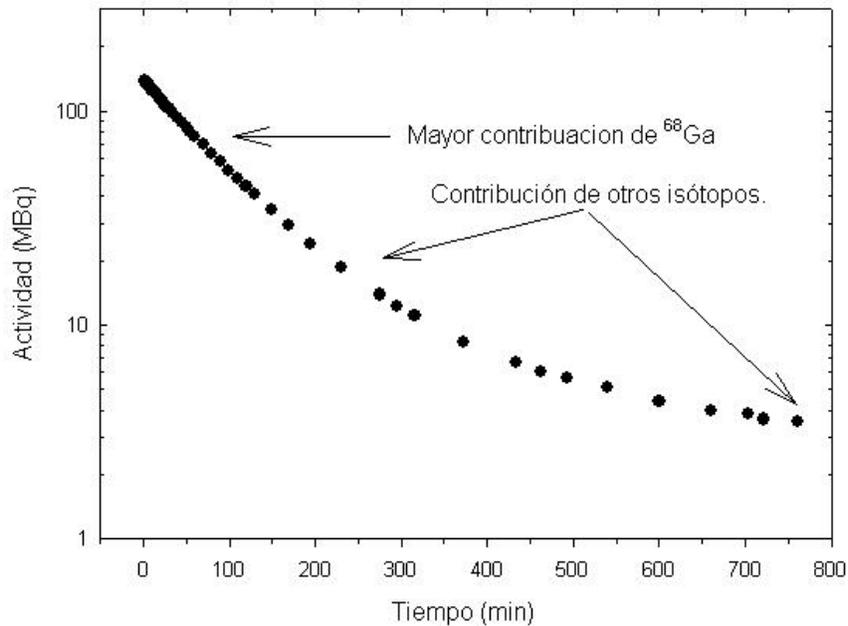


Fig. 5.18. Decaimiento radiactivo de la lamia irradiada.

De la anterior figura se puede observar que durante los primeros 100 minutos de decaimiento de la muestra, la mayor contribución de la actividad es proporcionada por el ^{68}Ga , esto debido a que al final del bombardeo, se produce 81 veces más ^{68}Ga que ^{66}Ga , (el segundo radionúclido de mayor abundancia).

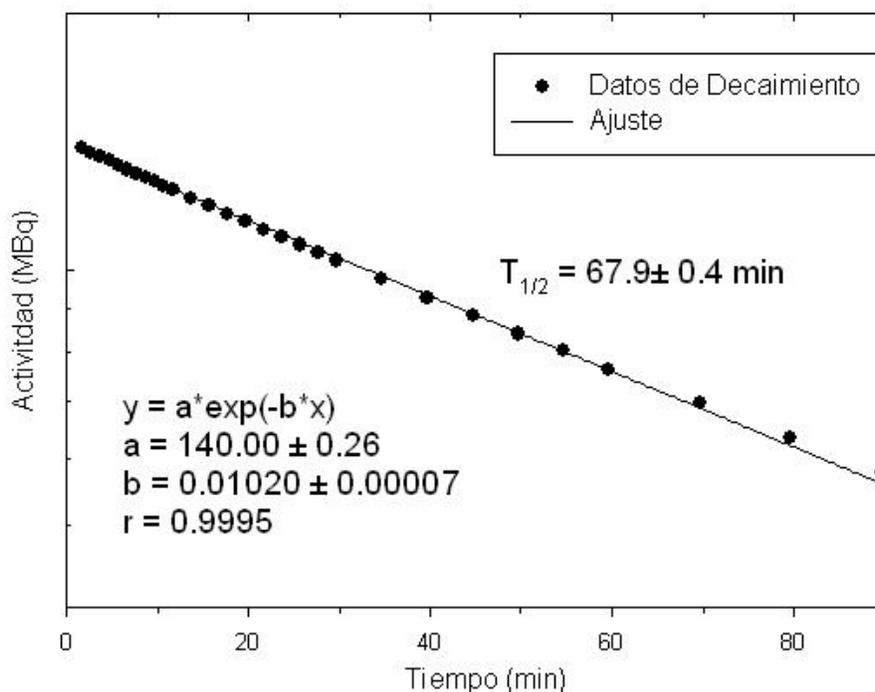


Fig. 5.19. Ajuste del cual se puede obtener la vida media del ^{68}Ga .

Si se hace un acercamiento a la región de los primeros 100 minutos de decaimiento (fig. 5.18), y se ajusta una ecuación, podemos obtener que la vida media obtenida experimentalmente es justamente la del ^{68}Ga (68 min). Por lo tanto, eligiendo adecuadamente la energía de irradiación (7 MeV) se puede obtener ^{68}Ga utilizando una lámina de Zn natural sin la necesidad de usar un blanco isotópicamente enriquecido con ^{68}Zn .

Si se quisiera saber, por ejemplo, cuánta actividad se puede obtener de cada radionúclido formado, si se irradia la muestra a un cierto tiempo, a una determinada corriente, se puede obtener el resultado de la ecuación 5.6.

Por ejemplo, los resultados de la actividad de los radionúclidos producidos al irradiar la lámina durante 1 hora, a una corriente de 1 μA utilizando la ecuación 5.6, se muestran en la tabla 5.9.

Tabla 5.9. Actividad producida de cada radionúclido al irradiar la lámina de Zn natural a una corriente de 1 μ A por un tiempo de 1 h.

RADIONÚCLIDO	A (1h, 1 μ A) [μ Ci]
Cu-61	6.0 \pm 0.08
Ga-66	12.9 \pm 0.1
Ga-66	12.8 \pm 0.1
Ga-67	3.2 \pm 0.08
Ga-68	841.3 \pm 4.7

En la figura 5.20 se presenta el decaimiento a través del tiempo, se puede observar que después de aproximadamente 25 h, el cobre (^{61}Cu , $T_{1/2}=3.33$ h) formado de la reacción $^{64}\text{Zn} (p, \alpha)$ habrá decaído casi por completo. De los isótopos del galio, se puede ver que, como la vida media del ^{67}Ga es de 78 h, éste tardará bastante tiempo en decaer, de los dos radioisótopos de interés, se puede observar, de la figura 5.20 y de la tabla 5.9, que se produjo 81 veces más ^{68}Ga que ^{66}Ga .

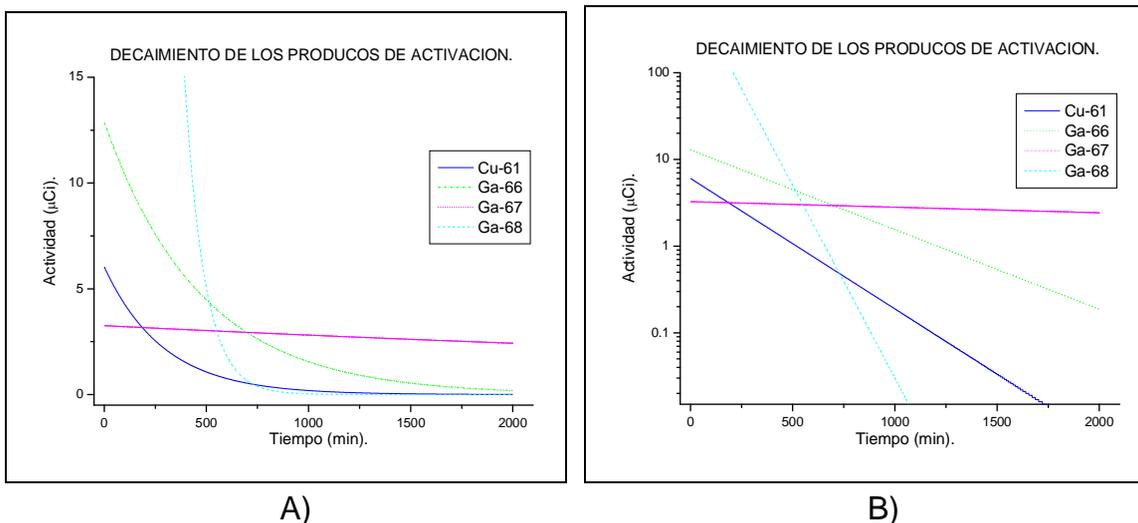


Fig. 5.20. A y B). Decaimiento de los productos de activación para una irradiación de 1 h, a una corriente de 1 μ A.

5.6 CONCLUSIONES

Tal como se presenta en la sección de resultados, se encontró que la producción de ^{66}Ga y ^{68}Ga , utilizando un ciclotrón biomédico compacto, a partir de un blanco de zinc natural ha demostrado hasta ahora ser satisfactoria.

La vida media del ^{66}Ga es larga (9.49 h) comparada con el ^{68}Ga (68 min), permitiendo el uso de radiofármacos marcados con galio-66 que tengan procesos dinámicos lentos. El uso de ^{66}Ga permitiría obtener imágenes de tumores blanco a un tiempo de por lo menos 40 h post-inyección, y la calidad de las imágenes PET del ^{66}Ga serían superiores a aquellas obtenidas por SPECT con ^{67}Ga (ver apéndice A).

Los productos de activación formados durante la irradiación se determinaron mediante el examen del espectro de rayos gamma obtenido con un detector HPGe previamente calibrado.

Al irradiar la lámina de Zn natural con protones de energía efectiva de 7 MeV, a una corriente de $10 \pm 0.2 \mu\text{A}$, durante 30 min, se produjo el radionúclido ^{61}Cu , y 4 radioisótopos del galio (^{64}Ga , ^{66}Ga , ^{67}Ga y ^{68}Ga). La eficiencia de producción fue de $208.2 \mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ para el ^{68}Ga y de $2.6 \mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ para el ^{66}Ga .

Por otra parte, como se muestra en la tabla 5.8, se puede observar que se produjo 81 veces más ^{68}Ga que ^{66}Ga al final del bombardeo, esto se logró eligiendo adecuadamente la energía de irradiación (7MeV), de tal manera que se maximizara la producción de ^{68}Ga , pero que a su vez se minimizara la producción de los otros radionúclidos, esto sin la necesidad de utilizar un material blanco isotópicamente enriquecido.

Además del ^{66}Ga y ^{68}Ga , la impureza radionuclídicas producida por el bombardeo de Zn natural fueron los emisores de positrones ^{64}Ga de vida media corta (2.4 min), ^{61}Cu ($T_{1/2}=3.33$ h), y el emisor gamma ^{67}Ga .

El ^{64}Ga no representa mayor problema ya que tiene vida media menor que la del producto de interés y el ^{61}Cu puede ser separado mediante técnicas radioquímicas.

5.7 REFERENCIAS

- [1] Stella Veloza S. "Curso de protección radiológica, practica de espectrometría gamma". 2005.
- [2] <http://www2.uca.es/grup-invest/radiactividad/paginas/Laboratorios.htm>
- [3] IAEA Co-ordinated Research Program. 1991. "X-ray and gamma-ray standards for detector Calibration". IAEA-TECDOC-619.
- [4] Ávila-Rodríguez M. A. "Práctica de Espectrometría gamma y medición experimental de sección eficaz ". Curso de Producción de Radionúclidos y Radiofármacos para PET.
- [5] Sabet. M, Rowshanfarzad. P, Jalilian. A. R., Ensaf. M. R, Rajamand. A. "Production and quality control of ^{66}Ga radionuclide". NUKLEONIKA 2006;51(3):147-154.
- [6] S. Harb, K. Salahel Din, A. abbady. "Study of Efficiency Calibrations of HPGe Detectors for Radioactivity Measurements of Environmental Samples". Proceedings of the 3rd Environmental Physics Conference, 2008, Egypt.
- [7] <http://www.nndc.bnl.gov/exfor/servlet/X4sSearch5>
- [8] F.S. Al-Saleh, K.S. Al Mugren, A. Azzam. "Excitation function measurements and integral yields estimation for $^{nat}\text{Zn}(p,x)$ reactions at low energies". Applied Radiation and Isotopes 65 (2007) 1101–1107.
- [9] Kozirowski, R.D. Finn, K.S. Pentlow, A. Löqvist, Y. Sheh, M. McDevitt and S.M. Larson. "Preliminary results on the production of ^{66}Ga , non-conventional positron emitter". 8th Workshop on Targetry and Target Chemistry, Washington University, St. Louis, MO. 1999.
- [10] Cyclotron Solutions Synthesizing the Science of PET Siemens. Siemens Medical Solutions USA Molecular Imaging, IL USA 2008.
- [11] Tidatrut Vichaidid, Thongchai Soodprasert and Teerasak Verapaspong. "Calibration of HPGe Gamma-Ray Planar Detector System for Radioactivity Standards". Kasetsart J. (Nat. Sci.) 41 : 198 - 202 (2007)

5.8 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ali Gültekin, Gökay Kaynak, Orhan Gürler. "Determination of full energy peak efficiency of HPGe detector from 59.5 to 1332.5 keV". Indian Journal of Pure & Applied Physics; 2006; 44: 281-286.
- C. Su Park, G. Min Su, H.D. Choi. "Experimental and Simulated efficiency of a HPGe Detector in the Energy Range of 0.06-11 MeV". Journal of the Korean Nuclear Society, 2003; 35: 234-242.
- Dasgupta A.K., Mausner L.F., Srivastava S.C. (1991). "A New Separation Procedure for ^{67}Ga from Proton Irradiated Zn". Int. J. Appl. Radiat. Isot. 42: 371-376.
- Knoll, Glenn F. Radiation Detection and Measurement. 3^{ra} edición. Pp. 441-451.
- Kopecký P. (1990). "Cross sections and production yields of ^{66}Ga and ^{67}Ga for proton reactions in natural zinc". Int. J. Appl. Radiat. Isot. 41: 606.
- Little F.E. and Lagunas-Solar M.C. (1983). "Cyclotron production of ^{67}Ga . Cross section and thick-target yields for the ^{67}Zn (p, n) and ^{68}Zn (p, 2n) reactions". Int. J. Appl. Radiat. Isot. 34: 631-637.
- Vichaidid Tidatrut, Soodprasert Thongchai, Verapaspong Teerasak. "Calibration of HPGe Gamma-Ray Planar Detector System for Radioactivity Standards". Kasetsart J. (Nat. Sci.) 2007; 41: 198-202.
- http://www.inin.gob.mx/mini_sitios/documentos/MRNI-507D0.pdf.

CAPITULO 6. PURIFICACIÓN DE LOS EMISORES DE POSITRONES $^{66,68}\text{Ga}$ Y DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA.

6.1 RESUMEN

El tratamiento del blanco después de la irradiación es uno de los pasos más críticos en la producción de radionúclidos. Para los blancos sólidos [1-2], como en este caso, el problema generalmente es extraer el radionúclido deseado del blanco de manera eficiente. Las técnicas utilizadas pueden ser de difusión térmica, extracción de solventes, separación con resinas de intercambio iónico o la separación electroquímica, entre otras.

Otro aspecto importante del procesamiento del blanco es la recuperación del isótopo enriquecido utilizado para hacer el blanco. Ésta recuperación puede tener importantes repercusiones económicas, ya que los blancos isotópicamente enriquecidos pueden ser muy caros y muy pocos centros pueden darse el lujo de desperdiciarlos. Para los líquidos y gases, esto a menudo significa una simple extracción con resinas. En el caso de los blancos sólidos, puede ser requerida una elaborada recuperación electroquímica.

6.2 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.

Se han utilizado varios métodos para la separación del galio y cobre del material blanco (Zn), entre los cuales se encuentran:

1. Extracción de solventes [3].
2. Cromatografía de intercambio iónico [3, 4, 5-6].
3. Difusión térmica [7-8].
4. Cromatografía de intercambio iónico y extracción de solventes [9]
5. Precipitación-filtración [10].
6. Extracción en fase sólida (cartucho Sep-Pak C-18) [11]

En este trabajo se utilizaron 2 métodos diferentes de separación radioquímica para la extracción de alta eficiencia y la purificación del galio de los productos de activación y el material blanco, llevadas a cabo por medio de técnicas establecidas de cromatografía de intercambio iónico y por extracción en fase sólida utilizando un Cartucho Sep-Pak, C-18, para obtener una mayor pureza química del producto final.

6.3 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL GALIO MEDIANTE UNA TÉCNICA DE TITULACIÓN USANDO UN AGENTE QUELANTE BIFUNCIONAL (DOTA).

Los métodos de valoración o titulación son métodos analíticos que se utilizan para determinar la concentración desconocida de un reactivo conocido; la cantidad de analito se determina a partir de la cantidad de reactivo estándar que se necesita para reaccionar completamente con el analito¹⁰. Un reactivo llamado “valorante” o “titulador”, de volumen y concentración conocida (solución estándar) se utiliza para que reaccione con una solución del analito.

La actividad específica (mCi/ μ mol) es importante para los estudios de imagen molecular basados en PET, ya que es una medida del número de moléculas radiomarcadas comparadas con el número total de moléculas. La actividad específica es una propiedad de importancia crítica en la preparación de radiofármacos para PET, donde el radionúclido es incorporado a una molécula (péptido, anticuerpo monoclonal, etc.) que se utiliza para investigar un proceso fisiológico dado.

Al llevar a cabo estudios como la determinación del número de receptores o la concentración de una enzima, la masa total del compuesto inyectado es importante. Hay un límite máximo de actividad específica, que se obtiene cuando sólo los átomos radioactivos o moléculas radiomarcadas están presentes en la muestra (actividad específica máxima, ver sección 3.4.6). En general, la actividad específica de casi todos los radionúclidos emisores β^+ es mayor que la de los radionúclidos correspondientes para SPECT.

6.3.1 QUELANTE, QUELATO Y QUELACIÓN.

La quelación es la habilidad de un compuesto químico para formar una estructura en anillo con un ion metálico resultando en un compuesto con propiedades químicas diferentes a las del metal original. (El quelante impide que el metal siga sus reacciones químicas normales). El nombre quelato se deriva de la palabra griega "chela", que significa pinza, puesto que el anillo formado entre el quelante y el metal es similar en apariencia a los brazos de un cangrejo con el metal en sus pinzas, como se muestra en la figura 6.1 [12].

¹⁰ Analito es el componente (elemento, compuesto o ion) de interés analítico de una muestra. Son especies químicas cuya presencia o concentración se desea conocer. El analito es una especie química, de concentración desconocida, que puede ser identificada y cuantificada, (es decir, determinar su cantidad y concentración en un proceso de medición química).



Fig. 6.1. Quelación de un metal por un quelante.

En los 70's, los ligandos o quelatos conocidos como agentes quelantes bifuncionales (BFC) se introdujeron para quelar radiometales como ^{111}In y ^{67}Ga . Varios BFC se han diseñado y sintetizado en los últimos años para desarrollar una amplia variedad de radiofármacos basados en radiometales.

Un ligando (o quelato) es una molécula neutra o un ion que tiene un par de electrones libres los cuales pueden ser donados para formar un enlace con un ion metálico. Un quelante es un ligando polidentado (ligando que se une al metal por más de un extremo) que se coordina a un ion central por dos o más átomos. La formación de quelatos polidentados da por resultado un compuesto mucho más estable que cuando el metal se une solamente con un átomo ligante (monodentado) [12].

Los agentes quelantes de la figura 6.2 contienen átomos de N y O que pueden formar enlaces covalentes coordinados con iones metálicos centrales.

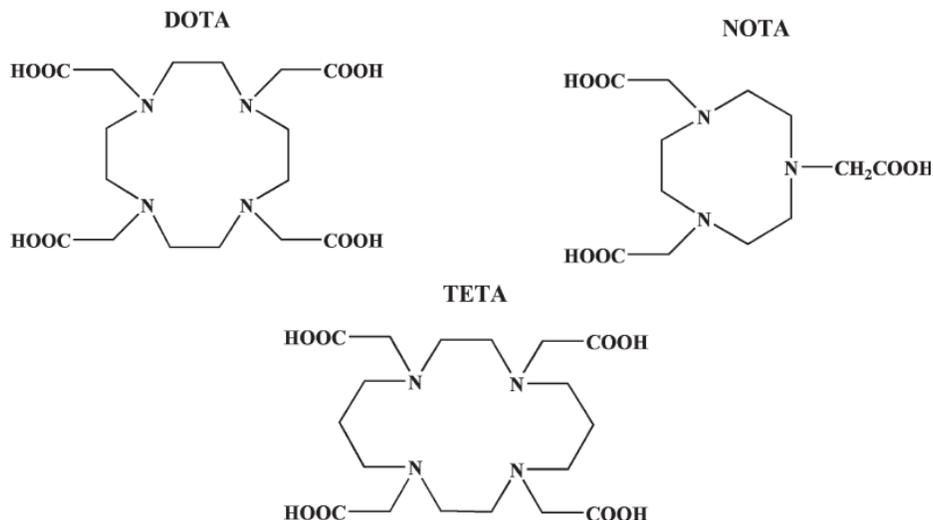


Fig. 6.2. Algunos agentes quelantes bifuncionales (NOTA, DOTA y TETA) utilizados para la quelación con radionúclidos metálicos [12].

6.3.2 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA.

La cromatografía se basa en la separación de una mezcla de dos o más compuestos por distribución entre dos fases. Todas las técnicas cromatográficas dependen de la distribución de los componentes de la mezcla entre dos fases inmiscibles: una fase móvil, llamada también activa, que transporta las sustancias que se separan y que progresa en relación con la otra, denominada fase estacionaria. La fase móvil puede ser un líquido o un gas y la estacionaria puede ser un sólido o un líquido [13].

La cromatografía de capa fina (TLC por sus siglas en inglés) es un procedimiento que se utiliza para separar moléculas relativamente pequeñas. Al igual que otras cromatografías, el principio de funcionamiento es el mismo: la sustancia de interés se adherirá a la fase estacionaria o se moverá con la fase móvil, viajando una distancia que es inversamente proporcional a la afinidad por la fase estacionaria.

La fase estacionaria puede ser variada. Puede ser de papel, de celulosa o de un gel de silicato unido a una superficie sólida (una placa de vidrio, aluminio, plástico o papel). Esta superficie sólida puede ser rígida o flexible. La fase estacionaria consiste de un solvente que puede ser agua, un solvente orgánico o una mezcla de ambos [13].

6.3.3 EXTRACCIÓN EN FASE SOLIDA.

La extracción en fase sólida (SPE por sus siglas en inglés) es una técnica preparativa que el analista utiliza para “limpiar” la muestra previa la cuantificación y/o para futura concentración del analito que está presente en la muestra. El término “extracción en fase sólida” es debido a que el material de soporte utilizado es un sólido, a través del cual pasa un líquido o un gas. Los analitos son absorbidos en el soporte y luego eluidos de acuerdo a sus diferentes afinidades entre el material absorbente y la fase móvil utilizada. El componente de interés resulta retenido en una fase sólida mientras que los contaminantes de la matriz se eluyen [14-15].

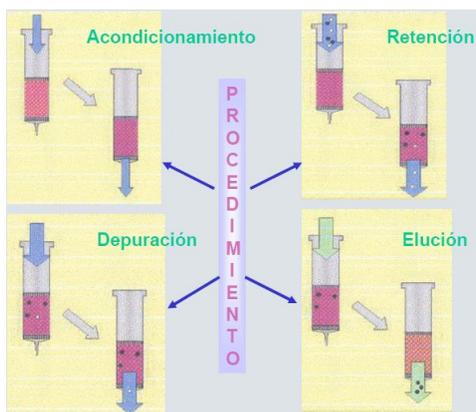


Fig. 6.3. Proceso de elución en extracción en fase sólida [14].

6.4 MATERIALES Y MÉTODOS.

Los productos químicos de alta pureza fueron adquiridos en Sigma-Aldrich (99.999% HCl, Acetato de Amonio [NH₄OH]). Para los métodos de separación radioquímica se utilizó un cartucho C-18 (Sep-Pak, Waters) y una resina de Intercambio Iónico (AG 50W-X4, BIO-RAD). El proceso de purificación de los péptidos marcados se realizó utilizando un cartucho Oasis HLB (Waters, Milford, MA, EE.UU.). En la determinación de la actividad específica mediante una técnica de titulación se utilizó el agente quelante DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, Sigma-Aldrich).

6.5 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA UTILIZADOS.

6.5.1 PURIFICACIÓN DEL ^{66,68}Ga POR CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO.

Después del proceso de irradiación se procedió a la separación radioquímica utilizando la cromatografía de intercambio iónico. El blanco fue disuelto en 2 ml de HCl 10 M, y la solución resultante fue aplicada a una columna AG 50W-X4 previamente condicionada con HCl 10 M. La columna fue lavada con 20-25 ml de HCl 10 M para remover los iones de cobre y zinc, el galio permaneció en la columna (fig. 6.4 A).

Los cationes de galio fueron eluidos con 10-15 ml de HCl 4 M. Las fracciones del galio se colectaron en viales de 1.5 ml, posteriormente se midió la actividad en cada una de ellas y se concentraron los volúmenes que contenían la mayor actividad (fig. 6.4 B). Este volumen se evaporó a una temperatura de 100 °C, utilizando un rotoevaporador (fig. 6.5), posteriormente se reconstituyó con 0.5 ml de 0.1 M HCl.

El [$^{66,68}\text{Ga}$] GaCl_3 preparado de esta manera fue usado en los experimentos de marcado con el DOTA para determinar la actividad específica del galio.

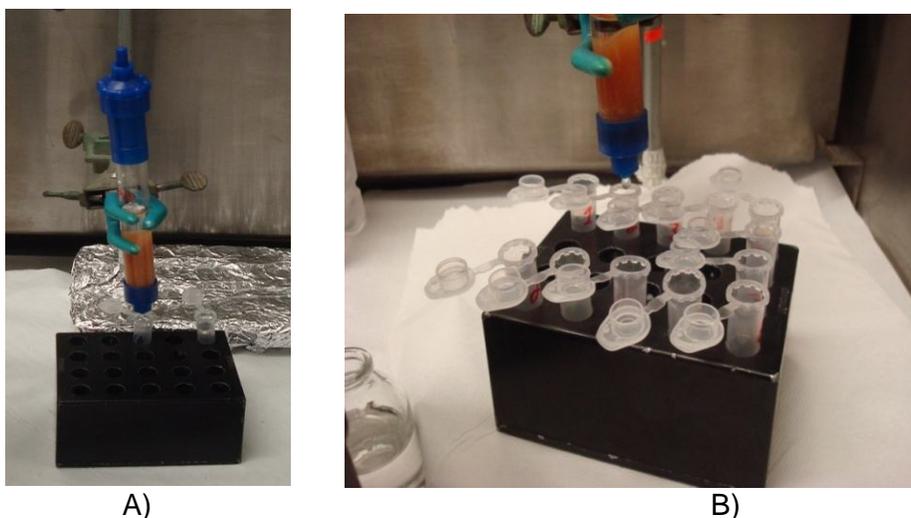


Fig. 6.4. A) Columna de intercambio iónico utilizada para la separación radioquímica del galio del material blanco. B) Elución del GaCl_3 colectado en viales de 1.5 ml c/u.



Fig. 6.5.- Dispositivo utilizado para la evaporación del HCl previamente eluido de la columna.

6.5.2 PURIFICACIÓN DEL $^{66,68}\text{Ga}$ POR EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA.

Después de la irradiación, para la separación radioquímica por extracción en fase sólida utilizando un cartucho Sep-Pak C-18 (Figura 6.6 A), el blanco fue disuelto en 2 ml de 10 M HCl, y después de evaporar por completo el ácido, el residuo fue reconstituido en 2 ml de agua. Para extraer el galio de la solución, ésta se pasó a través de un Cartucho C-18 condicionado previamente con 10 ml de HCl 0.1 M y después con 10 ml de agua inyectable.

El cartucho se lavó con dos fracciones de 10 ml de agua para eluir eficientemente el resto de zinc (figura 6.6 B). Para eluir los cationes del galio del cartucho se hizo pasar una concentración de HCl 0.1 M y se recolectaron en diferentes viales, tras lo cual se midió la actividad de cada una de las muestras para posteriormente concentrar las que tenían una mayor actividad. La solución final se obtuvo como $[^{66,68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ la cual se utilizó para el proceso de marcado con el DOTA para determinar la actividad específica del galio.

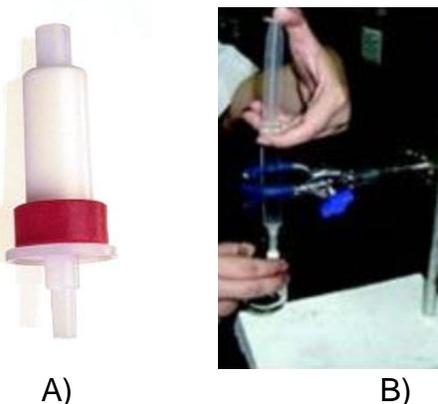


Figura 6.6. A) Cartucho Sep-Pak C-18 utilizada para la separación radioquímica del galio del material blanco. B) Elución del GaCl_3 colectado en diferentes viales.

6.6 ACTIVIDAD ESPECÍFICA.

6.6.1 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL GALIO.

Para la obtención de la actividad específica del galio utilizando el agente quelante bifuncional DOTA (peso molecular 404.42 g/mol) mediante una técnica de titulación previamente descrita (sección 6.3.1), se colocaron 5 viales, los cuales contenían 100 ± 2.0 μl de acetato de amonio 0.25 M (solución buffer), 25 ± 0.5 μl del GaCl_3 obtenido previamente de la separación con la columna de intercambio iónico, y 50 ± 1.0 μl de cada una de las muestras de DOTA, tal y como se muestra en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Viales con diferentes muestras de DOTA para un mismo volumen de GaCl_3 .

VIAL	CONCENTRACIÓN DE DOTA	MOLES DE DOTA	MASA DE DOTA	ACTIVIDAD (EOB) [μCi]
A	0	0	0	512.0 ± 0.6
B	1.21 ± 0.0036 μM	64 ± 2.4 pmol	25.9 ± 0.97 ng	535.5 ± 0.6
C	12.1 ± 0.036 μM	640 ± 24 pmol	259 ± 9.7 ng	552.2 ± 0.6
D	121 ± 0.36 μM	6.4 ± 0.24 nmol	2.59 ± 0.097 μg	585.5 ± 0.6
E	1.21 ± 0.036 mM	64 ± 2.4 nmol	25.9 ± 0.97 μg	718.8 ± 0.6

Las muestras se incubaron por 25 minutos a una temperatura de 95°C (ver fig. 6.7). Para el proceso de la obtención de la actividad específica, se utilizó la cromatografía de capa fina, para lo cual se colocaron $0.5 \pm 0.005 \mu\text{l}$ de cada una de las muestras del complejo Ga-DOTA sobre una placa cromatográfica (fig. 6.8). Las muestras se colocaron a un centímetro del borde en uno de los extremos de la placa y se introdujeron en un tanque de desarrollo previamente condicionado con la fase móvil (5 ml de acetato de amonio al 10% y 5 ml de metanol) y se dejó correr por un determinado tiempo (fig. 6.9). El solvente subió por capilaridad y fue arrastrando la muestra, la cual se movió según la afinidad que mostró por la fase estacionaria.



Fig. 6.7. Proceso de incubación a 95°C del complejo Ga-DOTA durante 25 min.

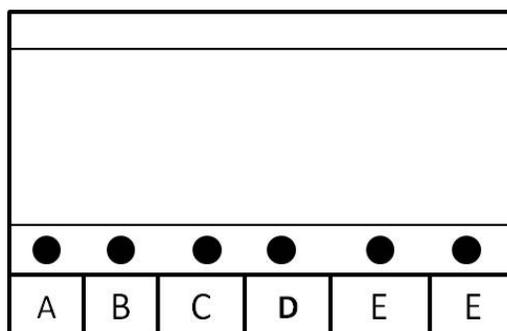


Fig. 6.8 Colocación de las diferentes muestras del complejo Ga-DOTA (tabla 6.1).



Fig. 6.9. Tanque de desarrollo con la placa cromatográfica (TLC).

Para la lectura de la placa, ésta se colocó sobre una película de autorradiografía digital [16] por un lapso de 5 minutos (Fig. 6.10) y así poder determinar la actividad específica mediante el porcentaje de formación de complejo Ga-DOTA de cada una de las muestras.



Cyclone Plus Storage Phosphor System

Fig. 6.10. Equipo utilizado para la obtención de la imagen mediante autorradiografía digital para la determinación de la actividad específica de cada muestra.

6.6.2 REACTIVIDAD DEL GALIO OBTENIDO POR LOS DIFERENTES MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.

Para la determinación de la actividad específica y la reactividad del galio purificado por ambas técnicas (cromatografía de intercambio iónico y el cartucho C-18), se utilizaron 9 viales, a 4 de ellos (viales B) se les agregó un volumen de $50 \pm 1.0 \mu\text{l}$ de GaCl_3 obtenido del cartucho C-18 y a los otros 4 (viales A), un volumen igual de GaCl_3 obtenido de la columna. Además se les agregó, a cada uno de los viales, $150 \pm 1.5 \mu\text{l}$ de acetato de amonio (0.25 M) como solución buffer, a los viales 1-4 se les agregó un volumen diferente de una muestra de DOTA ($1.21 \pm 0.036 \text{ mM}$).

Tabla 6.2. Viales con diferentes concentraciones de DOTA.

VIAL	VOLUMEN DE DOTA [μl]	MASA DEL DOTA [μg]	ACTIVIDAD. (EOB) [μCi]	VIAL	VOLUMEN DE DOTA [μl]	ACTIVIDAD. (EOB) [μCi]
1A	12.5 ± 0.5	6.12 ± 0.001	230.8 ± 0.3	1B	12.5 ± 0.5	197.2 ± 0.3
2A	25 ± 1.0	12.23 ± 0.002	232.2 ± 0.3	2B	25 ± 1.0	239.0 ± 0.3
3A	37.5 ± 1.5	18.35 ± 0.003	218.5 ± 0.3	3B	37.5 ± 1.5	204.7 ± 0.3
4A	50 ± 2.0	24.47 ± 0.004	218.5 ± 0.3	4B	50 ± 2.0	239.0 ± 0.3
Ga	0	0	71.4 ± 0.3			

Las muestras se incubaron por 25 minutos a una temperatura de 95°C (ver fig. 6.7). Posteriormente se colocaron $0.5 \pm 0.005 \mu\text{l}$ de cada una de las muestras sobre una placa cromatográfica (fig. 6.11). Para el proceso de la obtención de la imagen se siguen los pasos del experimento anterior (ver fig. 6.9 y 6.10).

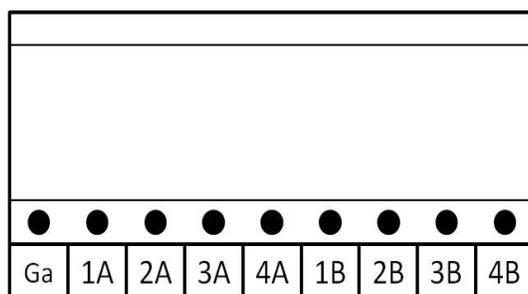


Fig. 6.11. Colocación de las diferentes muestras del complejo Ga-DOTA, (tabla 6.2).

6.6.3 MARCADO DEL DOTA Y DOTA-RGD.

En este experimento para determinar la actividad específica del Ga se utilizó el agente quelante DOTA y para observar la reactividad del mismo, se utilizó un péptido conjugado (DOTA-Glu-[Cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)]₂, que se abreviara como DOTA-RGD), para lo cual se utilizaron 11 viales, a 4 de ellos (viales A) se les agregó 25±0.5 µl de GaCl₃ obtenido de la columna y a los otros 4 (viales B) se les agregó el mismo volumen de GaCl₃ obtenido del cartucho C-18.

Al vial P1 que contenía 50±1.0 µg de DOTA-RGD se le añadieron 300±4.0 µl GaCl₃ obtenidos de la columna, de igual manera al vial P2 que contenía 50±1.0 µg de DOTA-RGD se le agregó el mismo volumen de GaCl₃ obtenido del cartucho C-18. A todos los viales se les agregaron 100±2.0 µl de acetato de amonio (0.1 M). A los viales 1-4 se les agregaron diferentes volúmenes de una muestra de DOTA (0.6 mM), tal y como se indica en la tabla 6.3.

Tabla 6.3. Viales con diferentes masas de DOTA.

VIAL	VOLUMEN DE DOTA [µl]	MASA DEL DOTA [µg]	ACTIVIDAD. (EOB) [µCi]	VIAL	VOLUMEN DE DOTA [µl]	ACTIVIDAD. (EOB) [µCi]
1A	25±0.5	6.12±0.001	126.6±0.3	1B	25±0.5	126.6±0.3
2A	50±1.0	12.23±0.002	126.6±0.3	2B	50±1.0	126.6±0.3
3A	75±1.5	18.35±0.003	126.6±0.3	3B	75±1.5	126.6±0.3
4A	100±2.0	24.47±0.004	126.6±0.3	4B	100±2.0	126.6±0.3
P1	50 µg de DOTA-RGD		1532±2.7	P2	50 µg de DOTA-RGD	1553±2.7
Ga	0	0	126.6±0.3			

Las muestras se incubaron por 25 minutos a una temperatura de 95°C. Posteriormente se colocaron 0.6±0.005 µl de cada una de las nueve muestras sobre una placa cromatográfica (fig. 6.12). Para la obtención de la imagen mediante autoradiografía digital se siguen los pasos del primer experimento (ver fig. 6.9 y 6.10).

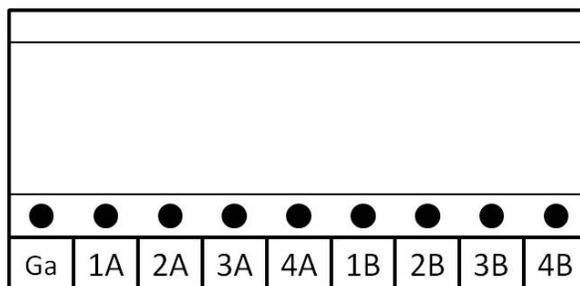


Fig. 6.12. Colocación de las nueve diferentes muestras sobre una placa cromatográfica para la obtención de la imagen (Tabla 6.3).

6.6.4 REACTIVIDAD DEL GALIO PARA MARCAR EL PÉPTIDO DOTA-RGD.

Para evaluar la reactividad del Ga en la quelación con el complejo DOTA-RGD se llevaron a cabo dos procesos de marcado, P2 (50 µg DOTA-RGD) con 300±4.0 µl del GaCl₃ obtenido del C-18 y P1 (50 µg DOTA-RGD) con 300±4.0 µl de GaCl₃ obtenido previamente de la columna. A P1 y P2 se les agregaron 250±3.5 µl de acetato de amonio (0.25 M).

Para la purificación de los péptidos marcados (Ga-DOTA-RGD) se utilizaron dos cartuchos HLB (Hidrophilic-Lipophilic-Balanced) preconditionados con 1 ml de etanol al 25% y 1 ml de agua (5 veces).

Un volumen de ~430 µl del vial P1 (50 µg de DOTA-RGD y el GaCl₃ de la columna) se vierte en un cartucho HLB, el péptido se quedó en la resina del cartucho, posteriormente se enjuagó con 1 ml de agua (3 veces), para obtener el Ga-DOTA-RGD. Éste se eluyó con 300±4.0 µl de etanol al 25%. Para el péptido P2 (50 µg de DOTA-RGD, GaCl₃ del C-18) se realizó lo mismo que para el P1.

Para la cromatografía de capa fina, la configuración se presenta en la fig. 6.13.

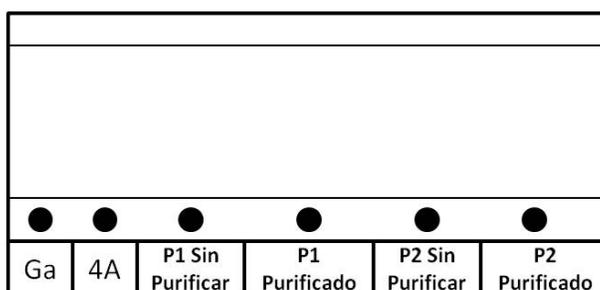


Fig. 6.13. Colocación de las muestras del Ga-DOTA y Ga-DOTA-RGD.

Todas las eluciones se colectan en un solo vial para ambos casos (P1 y P2). Se siguen los pasos del experimento 1 (ver figuras 6.9 y 6.10) para la obtención de la imagen.

6.7 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

6.7.1 MÉTODOS DE SEPARACIÓN RADIOQUÍMICA.

6.7.1.1 PURIFICACIÓN DEL $^{66,68}\text{Ga}$ POR CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO.

Después de haber disuelto la lámina de zinc irradiada, de haber pasado la solución por la columna y eluir el material blanco y el galio de la columna con diferentes concentraciones de HCl, se obtuvieron las actividades de las diferentes fracciones, en la fig. 6.14 se muestra la curva de elución para cada una de ellas.

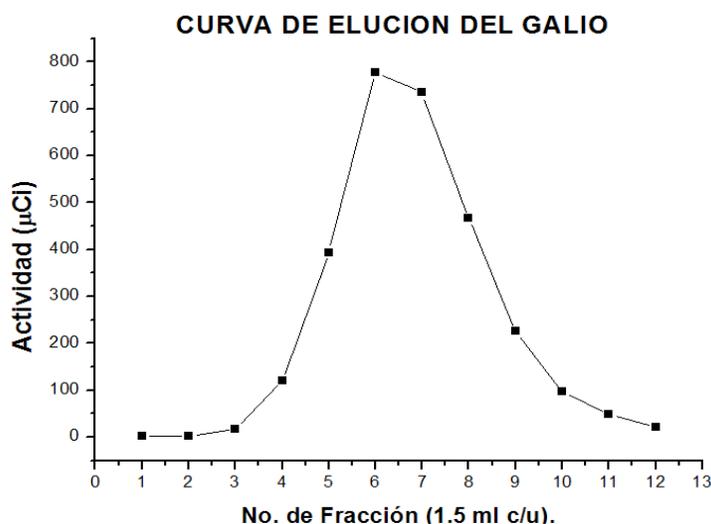


Fig. 6.14. Curvas de elución del Ga de la resina AG 50W-X4. Fracciones de 1.5 ml en cada una de las muestras.

De acuerdo a esta curva de elución, se colectaron los viales que concentraron una mayor actividad (viales 6, 7 y 8). La muestra (aproximadamente 4.5 ml) se evaporó a una temperatura de 100 °C, utilizando un rotoevaporador (tiempo estimado de evaporación, 30 min) (ver fig. 6.4). Después de la evaporación, los residuos de galio fueron recobrados en aproximadamente 400 µl de 0.1 M HCl. La solución final se obtuvo como $[^{66,68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$. El tiempo acumulativo del proceso de separación radioquímica por el método de intercambio iónico fue de aproximadamente 1 h, y se obtuvo una eficiencia de elución >90%.

El GaCl_3 fue usado en los experimentos de marcado del DOTA y del DOTA-RGD, para determinar la actividad específica y la reactividad del Ga.

6.7.1.2 PURIFICACIÓN DEL $^{66,68}\text{Ga}$ POR EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA UTILIZANDO UN CARTUCHO C-18.

Para este segundo método de purificación del galio, la curva de elución se muestra en la fig. 6.15.

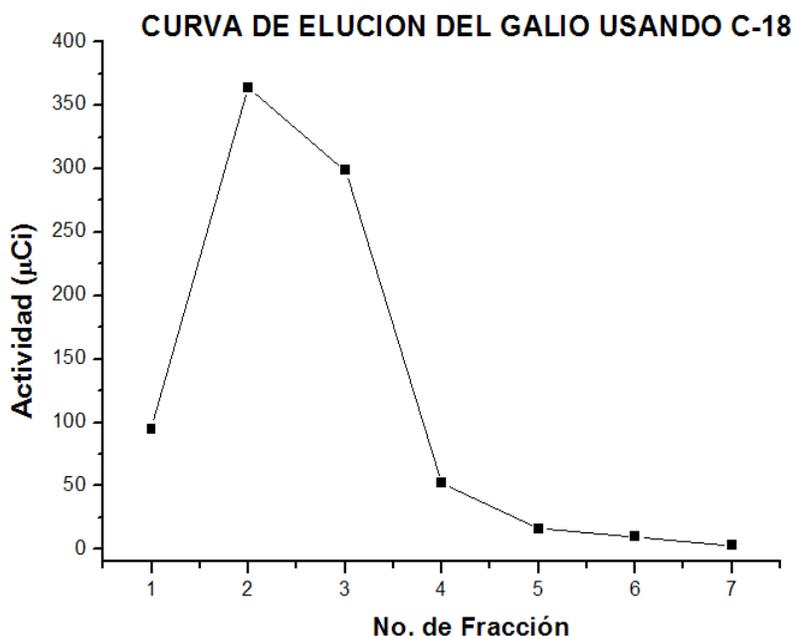


Fig. 6.15. Curva de elución del Ga obtenido mediante el cartucho C-18. Fracción en volumen de ~ 0.2 ml cada una.

Las eluciones con mayor actividad (1, 2, 3 y 4) se recolectaron en un volumen de aproximadamente 475 µL. La solución final se obtiene como $[\text{}^{66,68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ que se utilizó en los experimentos de marcado del DOTA y del DOTA-RGD, para determinar la actividad específica y la reactividad del galio.

El tiempo acumulativo del proceso de separación radioquímica utilizando el cartucho C-18 fue de aproximadamente 25 min, y la eficiencia de elución fue de aproximadamente 70-80%.

De estos resultados se pudo observar que el $^{66,68}\text{Ga}$ purificado por el cartucho C-18 fue superior al procesado por cromatografía de intercambio iónico en términos de tiempo de procesamiento, además de tener una eficiencia de elución superior al 70%. El método de extracción en fase sólida es rápido, menor que 30 min de procesamiento, el cual es adecuado para utilizarlo con el ^{68}Ga de vida media corta.

6.7.2 ACTIVIDAD ESPECÍFICA (SA) DEL GALIO.

6.7.2.1 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL Ga.

La determinación de la actividad específica del galio (ver sección 3.4.5), se realizó de la siguiente manera:

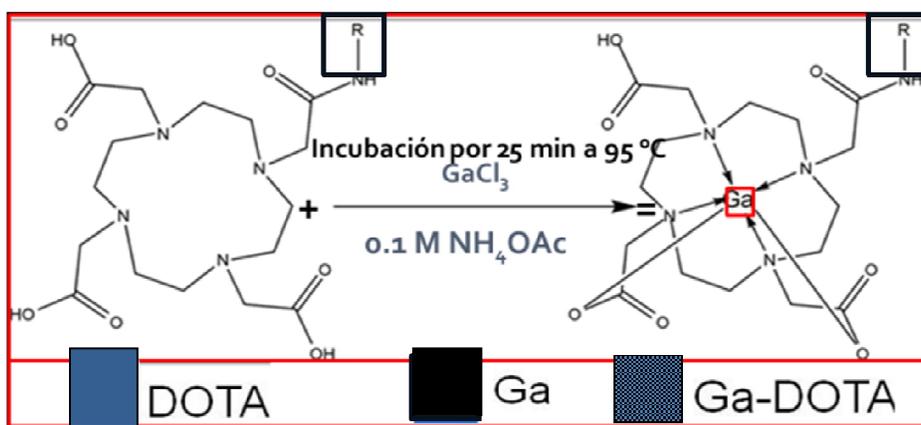


Fig. 6.16. Quelación del galio con el DOTA bajo las especificaciones indicadas.

El método de valoración o titulación consiste en que el reactivo llamado titulador, de volumen y concentración conocida **[DOTA]** se utiliza para que reaccione con una solución del analito **[Ga]** de concentración desconocida que puede ser identificado y cuantificado (es decir, determinar su cantidad y concentración).

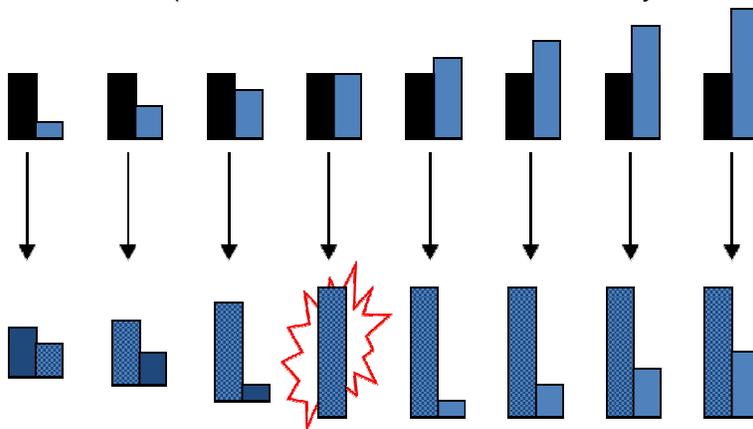


Fig. 6.17. Relación estequiométrica (proporción entre reactivo-reactivo) entre el Ga y DOTA es 1-1.

Después de la lectura de la placa cromatográfica mediante autorradiografía digital, se obtuvo la imagen que se muestra en la fig. 6.18.

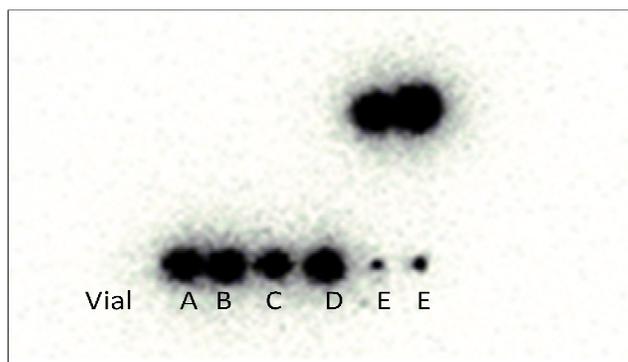


Fig. 6.18. Imagen obtenida mediante autorradiografía digital, bajo las especificaciones de la tabla 6.2.

El análisis respectivo de esta imagen, tomando en cuenta los valores de la tabla 6.2, se muestran en la fig. 6.19.

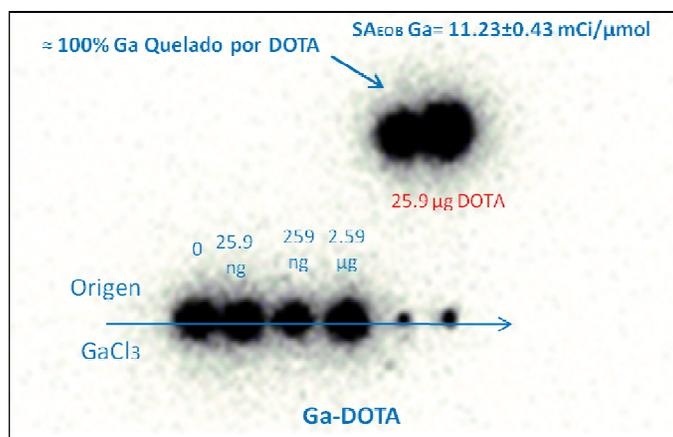


Fig. 6.19. Análisis de la imagen obtenida para las diferentes muestras de DOTA y el valor de la actividad específica obtenida.

Al hacer el análisis correspondiente, se puede observar que para una masa de $25.9 \pm 0.97 \mu\text{g}$ de DOTA ($64 \pm 2.4 \text{ nmol}$) se obtuvo casi el 100% de la quelación con el galio, para esta muestra se tenía una actividad (EOB) de $718.8 \pm 0.6 \mu\text{Ci}$. Dado que la **actividad específica es actividad por unidad de masa**, se obtiene una **$SA_{(EOB)} = 11.23 \pm 0.43 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$** .

6.7.2.2 REACTIVIDAD DEL GaCl_3 ELUIDO DE LA COLUMNA Y DEL C-18 CON EL DOTA.

Para la determinación de la actividad específica y la reactividad del galio purificado por ambas técnicas (cromatografía de intercambio iónico y extracción en fase sólida), se obtuvo la imagen de la placa cromatográfica mediante autorradiografía digital (similar a la figura 6.18), su análisis respectivo se muestra en la fig. 6.20.

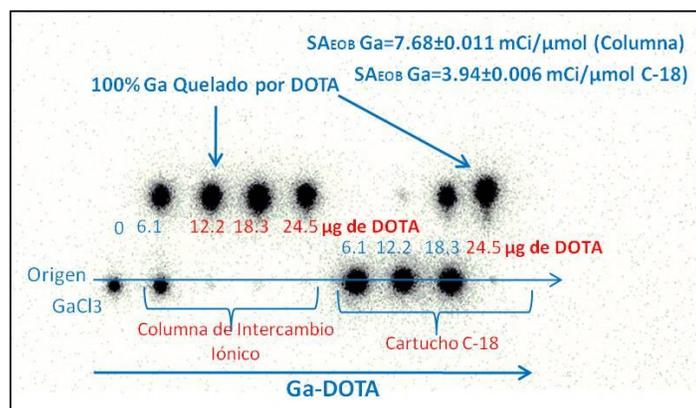


Fig. 6.20. Análisis de la imagen obtenida para las diferentes concentraciones de DOTA, utilizando los datos de la tabla 6.3 de los diferentes métodos de separación radioquímica.

De esta imagen se puede observar que el galio obtenido de la columna fue quelado con el DOTA para una masa de éste de $12.23 \pm 0.002 \mu\text{g}$, por otro lado, también se puede observar de la imagen, que para el caso del galio purificado con el C-18, la quelación se observó para una masa de $24.47 \pm 0.004 \mu\text{g}$ de DOTA.

Esto nos indica que el galio purificado con la columna fue más reactivo que el obtenido con el C-18, lo cual podría deberse a que al eluir el galio también pudo haberse eluido una concentración considerable de zinc, el cual también fue quelado por el DOTA, pero este Zn-DOTA no proporciona respuesta en cuanto a actividad.

La actividad específica del galio para cada uno de los métodos de purificación, como se muestra en la figura 6.18, es de $SA_{(EOB)} = 7.68 \pm 0.011 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$ para el galio eluido de la **columna** y de $SA_{(EOB)} = 3.94 \pm 0.006 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$ para el obtenido del **cartucho C-18**.

6.7.2.3 REACTIVIDAD DEL DOTA Y DOTA-RGD.

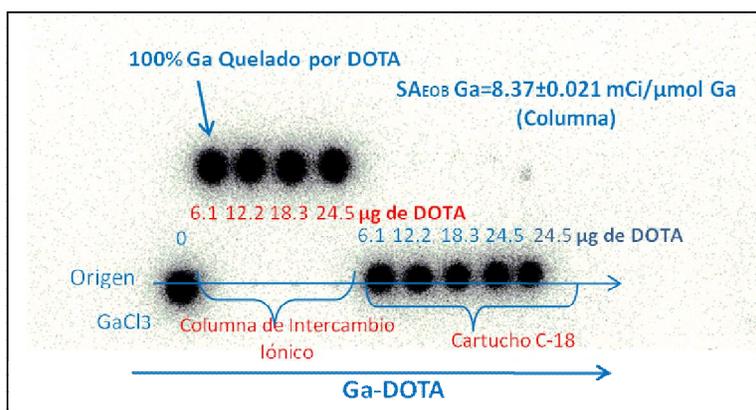


Fig. 6.21. Análisis de la imagen obtenida para las diferentes muestras de DOTA, utilizando los datos de la tabla 6.4 para los diferentes métodos de separación radioquímica.

Para corroborar la reactividad del galio eluido del C-18, se utilizaron las mismas muestras de DOTA que en el experimento anterior. De igual manera, la imagen (similar a la obtenida en la fig. 6.17) de la placa cromatográfica se obtuvo por autorradiografía digital, el respectivo análisis de ésta se muestra en la fig. 6.21.

En esta imagen se puede observar que el galio obtenido de la columna fue quelado al 100% para una masa de $6.1 \pm 0.001 \mu\text{g}$ (15.1 nmol) de DOTA, mientras que el galio obtenido del cartucho C-18, no fue quelado el DOTA, esto es, no reaccionó el galio con el DOTA, tal y como se quería corroborar.

Con estos resultados obtenidos se puede descartar la separación radioquímica del galio del material blanco utilizando el método del cartucho C-18, puesto que el galio eluido no es reactivo para fines del marcado.

La actividad específica del galio obtenida fue de $\text{SA}_{(\text{EOB})} = 8.37 \pm 0.021 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$. Para el caso del galio eluido del cartucho C-18 se observa que no reaccionó con el DOTA, por lo cual no se pudo obtener la actividad específica.

6.7.2.4 REACTIVIDAD DEL GALIO PARA EL MARCADO DEL PÉPTIDO DOTA-RGD.

Para poder observar la reactividad del galio con el péptido DOTA-RGD, como se describió anteriormente (sección 6.6.4), después de la obtención de la imagen mediante autorradiografía digital, el análisis se realizó como se muestra en la fig. 6.22.

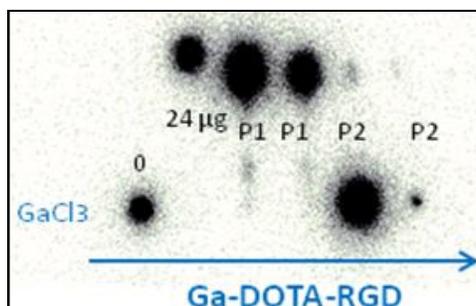


Fig. 6.21. Análisis de la imagen obtenida para observar la reactividad del galio con los péptidos DOTA-RGD.

En este último experimento se utilizó el péptido DOTA-RGD para marcarlo con el galio eluido por ambos métodos (experimento descrito en la sección 6.6.4); como se puede observar de la imagen anterior, el péptido marcado con el galio obtenido de la columna (P1) fue quelado completamente en ambos casos (péptido (P1) purificado con el cartucho HLB y el que no fue purificado). Sin embargo, también se puede observar que los péptidos marcados con el galio obtenido del C-18 (P2), en ambos casos (purificado y sin purificar) no fueron quelados, y así una vez más se corrobora que el galio purificado con el C-18 no es reactivo, por lo cual no quela al DOTA y al DOTA-RGD.

6.8 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

El tratamiento del blanco después de la irradiación es una parte crítica del proceso de producción de radionúclidos. La separación eficiente del producto del material utilizado es fundamental para el éxito de la producción. El tiempo de procesamiento es de interés considerable para minimizar la exposición del personal durante la purificación del galio, pues emite no sólo positrones de alta energía (hasta de 4.15 MeV para el ^{66}Ga), sino además fotones de alta energía (de hasta 4 MeV para el ^{66}Ga).

La purificación del galio utilizando el cartucho C-18 fue superior a la realizada por la cromatografía de intercambio iónico, en términos de tiempo de procesamiento, no así para el caso de la eficiencia del marcado del agente quelante DOTA y la reactividad con el péptido DOTA-RGD. Mientras que el método de intercambio iónico ofrece una eficiencia de recuperación mayor de galio.

Si se utilizara material isotópicamente enriquecido ($^{66,68}\text{Zn}$) para la producción de $^{66,68}\text{Ga}$ se tendría que desarrollar un método para recobrar el material blanco dado el costo del mismo; además, la producción del galio podría ser más rentable si se recicla el material del blanco con un alto porcentaje de recuperación. Trabajos previamente publicados sugieren que el Zn enriquecido puede ser recobrado por electrodeposición en la preparación de los blancos [17-18].

Para el caso de la obtención de la actividad específica utilizando la técnica de titulación con el DOTA, se pudo observar que el GaCl_3 obtenido por los métodos de separación radioquímica utilizando un cartucho C-18 y una columna de intercambio iónico, difieren considerablemente. Al hacer el análisis correspondiente, para las diferentes imágenes obtenidas se puede observar que para una masa de entre 6 y 24.2 μg de DOTA se obtuvo casi el 100% de la quelación con el galio eluido de la columna, que corresponde a una actividad específica (EOB) del orden de 10 $\text{mCi}/\mu\text{mol}$. Para el caso de la actividad específica utilizando el galio eluido del cartucho C-18, de las imágenes obtenidas se pudo observar que la quelación con el DOTA varió considerablemente, desde no obtener quelación hasta haber obtenido una actividad específica de aproximadamente 5 $\text{mCi}/\mu\text{mol}$.

Resultados similares se obtuvieron para el proceso de quelación del GaCl_3 con el conjugado DOTA-RGD, para el cual se observó una mayor reactividad utilizando el galio eluido de la columna que con el obtenido del cartucho C-18. Esto podría deberse a que durante la separación radioquímica, a la par de la elución del galio también se eluye una cantidad considerable del material blanco, Zn, el cual también quelaría al DOTA, lo que causaría la baja actividad específica obtenida con el C-18.

6.9 REFERENCIAS

- [1] L. Tang, D.E. Reichert, D.W. McCarthy and M.J. Welch. "Remote and Automated Solvent Extraction of Gallium-66". Proceedings of the Ninth International Workshop on Targetry and Target Chemistry Turku, Finland, 2002
- [2] M.R. Lewis, R. Laforest, D.E. Reichert, W.H. Margenau, R.E. Shefer, R.E. Klinkowstein, B.J. Hughey, and M.J. Welch. "Comparison of gallium-66 purification methods for the development of automated processing systems". 8th Workshop on Targetry and Target Chemistry. St. Louis, Missouri, USA. 1999
- [3] Lewis MR, Reichert DE, Laforest R, Margenau WH, Shefer RE, Klinkowstein RE, Hughey BJ, Welch MJ. "Production and purification of gallium-66 for preparation of tumor-targeting radiopharmaceuticals". Nucl Med Biol. 2002 Aug; 29 (6):701-6.
- [4] Sattari, A. Shadanpoor, N. Aslani, G. "Production of Ga-66 from natural zinc". Alasbimn Journal 8(31): January 2006. Article N°AJ31-5
- [5] K. Aardaneh, B. Shirazi. "Radiochemical separation of ⁶⁷Ga from Zn and Cu using the adsorbent resin Amberlite XAD-7". Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Vol. 265, No. 1 (2005) 47-51
- [6] K.M. El-Azony, Kh. Ferieg, Z.A. Saleh. "Direct separation of ⁶⁷Ga citrate from zinc and copper target materials by anion exchange". Applied Radiation and Isotopes 59 (2003) 329–331
- [7] Patrícia de A. Martins, Ideli M. de Oliveira, Neuza T. O. Fukumori, Margareth M.N. Matsuda and João A. O. Jr. "Preliminary studies of separation of ⁶⁷Ga from electroplated Zn targets". 2009 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2009 Rio de Janeiro, Brazil, 2009.
- [8] Vladimir Tolmachev and Hans Lundqvist. "Rapid Separation of Gallium from Zinc Targets by Thermal Diffusion". Appl. Radiat. Isot. Vol. 47, No. 3, pp. 297-299, 1996.
- [9] P. Rowshanfarzad, A.R. Jalilian, M. Sabet, M. Akhlaghi. "Production and quality control of ⁶⁶Ga as a PET radioisotope". Iran. J. Radiat. Res., 2004; 2 (3): 149-158

- [10] M. Sadeghi L. Mokhtari. "Rapid separation of $^{67,68}\text{Ga}$ from ^{68}Zn target using precipitation Technique". J Radioanal Nucl Chem (2010) 284:471–473.
- [11] Jensen, Mikael. Clark, John. "Direct production of Ga-68 from proton bombardment of concentrated aqueous solutions of [Zn-68] Zinc Chloride".
- [12] "Todo sobre los Quelatos". WALCO S.A. V.1.0; 27-VII-1997
- [13] <http://www.textoscientificos.com/quimica/cromatografia/capa-fina>
- [14] <http://www.ucm.es/info/ucmp/cont/descargas/documento15962.pdf>
- [15] <http://www.teknokroma.es/UserFiles/Filtracion/682.pdf>
- [16] Esteban Barrera García. "Caracterización de un sistema de radiografía digital para estudios de autorradiografía con radionúclidos emisores de positrones". Tesis de licenciatura, Fac. Ciencias, UNAM, México, 2011.
- [17] T. Kakavand, M. Sadeghi, L. Mokhtari, A. Majdabadi. "Zinc electrodeposition on copper substrate using cyanide bath for the production of $^{66,67,68}\text{Ga}$ ". J Radioanal Nucl Chem (2010) 283:197–201
- [18] L. Tang, D.E. Reichert, D.W. McCarthy and M.J. Welch. "Remote and Automated Solvent Extraction of Gallium-66". Proceedings of the Ninth International Workshop on Targetry and Target Chemistry. Turku, Finland, 2002.

CALIDAD DE IMAGEN DE LOS RADIONÚCLIDOS NO-CONVENCIONALES.

La tomografía por emisión de positrones se realiza generalmente utilizando los emisores de positrones ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F , que decaen solamente por emisión de positrones sin la emisión de gammas adicionales. Una variedad de emisores de positrones "sucios" ha adquirido gran importancia para su uso en PET [1] dadas sus diferentes características de decaimiento (ver tabla A.1). Sin embargo, gammas coincidentes de los núcleos hija son indistinguibles de los fotones de aniquilación de 511 keV si éstas caen dentro de la ventana de energía del tomógrafo, ya sea inicialmente o por medio de la dispersión Compton. Como resultado, el escáner determinará la línea de respuesta incorrecta de algunos decaimientos (Fig. A.1), y sufrirá una baja resolución espacial [3].

Como se puede observar de la tabla A.1, algunos radionúclidos listados poseen esquemas de decaimiento complejos que conducen a la emisión de positrones de alta energía y distintos rayos gammas "prompt" (rápidos o inmediatos).

Tabla A.1. Propiedades de algunos emisores de positrones y sus métodos de producción

RADIONÚCLIDO	VIDA MEDIA	MODO DE DECAIMIENTO	ABUNDANCIA GAMMAS [keV]	β_{\max} [MeV]	β_{prom} [MeV]
Cu-61	3.33 h	β^+ (61%) EC (39%)	283 (12.2%), 511 (123%), 656 (10.8%)	1.215	0.499
Cu-64	12.7 h	β^+ (17.4%) EC (39%) β^- (43.6%)	511 (38.6%), 1350 (0.6%)	β^+ 0.65 β^- 0.58	β^+ 0.28 β^- 0.19
Br-76	16.2 h	β^+ (54.7%) EC (45.3%)	511 (109.5%), 559 (74%), 657 (16%), 1854 (14.7%)	3.94	1.18
Y-86	14.74 h	β^+ (31.9%) EC (%)	511 (64%), 627 (32.6%), 1077 (82%), 1115 (30.5%)	3.141	0.664
Zr-89	78.48	β^+ (23%) EC (77%)	511 (45.5%) 909 (99%)	0.9	0.395
I-124	4.176 d	β^+ (23%) EC (77%)	511 (140%), 603 (61%), 1691 (10.4%)	2.138	0.819
Ga-66	9.49 h	β^+ (54.7%) EC (45.3%)	511 (114%), 833.5 (6%), 1039 (37%), 2752 (23.3%)	4.153	1.9
Ga-68	68 min	β^+ (89%) EC (11%)	511 (178%) 1077 (3.2%)	1.9	0.829

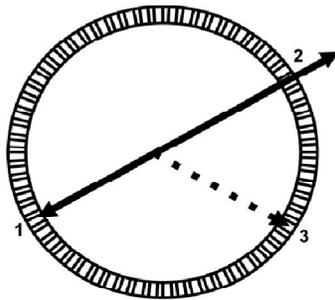


Fig. A.1. Esquema de la sección transaxial de un escáner PET en el que se ilustra el problema de la detección en coincidencia de un tercer gamma. El fotón de aniquilación 1 es detectado en coincidencia con la gamma de desexcitación del núcleo hija 3, por lo que la línea de respuesta registrada es de 1-3 y no 1-2 [3].

En la fig A.2 se puede observar la calidad de la imagen PET para diferentes radioisótopos no-convencionales emisores de positrones, la degradación se debe principalmente a:

- La radiación gamma emitida en la desintegración de estos isótopos y;
- El alcance de los positrones que deteriora resolución de la imagen.

Especialmente, el último puede convertirse en un problema con la próxima aplicación de la cámara de alta resolución espacial de PET, con resoluciones en el orden de milímetros [2].

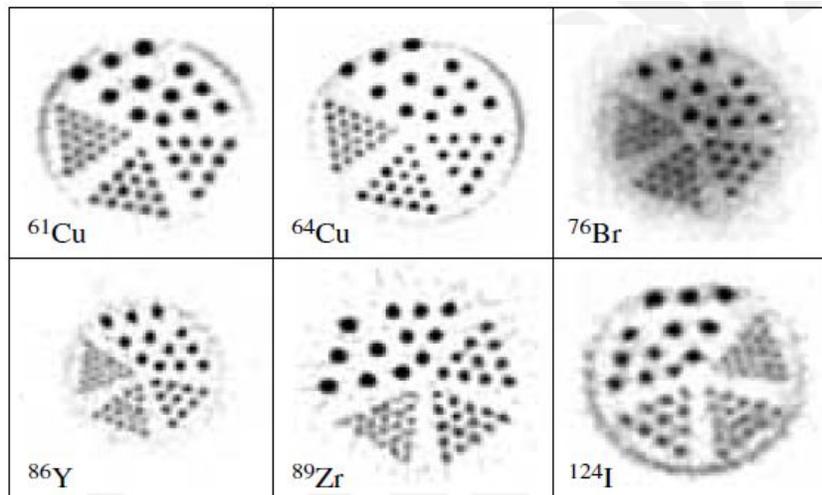


Fig. A.2. Imagen de un maniquí Derenzo con ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{124}I , en la cual se puede observar la calidad de imagen de las diferentes muestras dadas sus diferentes características de decaimiento. (Las imágenes fueron reconstruidas con retro-proyección filtrada 2D) [2].

A.1 MATERIALES Y MÉTODO.

A.1.1 MANIQUÍ microDERENZO

Para obtener las imágenes fue utilizado un maniquí microDerenzo. El cual tiene, en su parte central de 30 mm de diámetro y 13 mm de longitud, cavidades cilíndricas de diferentes diámetros (0.80, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, y 2.50 mm), agrupadas en 6 segmentos. El maniquí se puede llenar, con un volumen de aproximadamente 10 ml. En las figuras A.3 A) y B) se muestran las fotografías del microDerenzo completo y de la parte central [4].



Fig. A.3. Fotografías del maniquí microDerenzo: A) vista completa y, B) vista central [4].

A.1.2 EQUIPO microPET

El microPET Focus 120 cuenta con detectores de Ortosilicato de Lutecio (LSO) posee un software para la adquisición de datos que permite variar la ventana de energía en un rango de 0-814 keV y variar la ventana temporal (2, 6, 10 y 14 ns), también cuenta con algoritmos de reconstrucción tales como Retroproyección Filtrada en 2D (FBP, Filtered Backprojection) y OSEM en 2D y 3D (Ordered Subset Expectation Maximization) y es capaz de corregir por atenuación, tiempo muerto, decaimiento y movimiento (respiración y latidos del roedor). Otras de las características de este equipo de microtomografía se muestran a continuación.

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS:

- Cristales de Ortosilicato de Lutecio (LSO).
- Tamaño de los elementos del cristal: $1.5 \times 1.5 \times 10 \text{ mm}^3$.
- Arreglo de los cristales: 12 x 12.
- Resolución espacial: 1.4 mm.

- Consiste en 96 detectores.
- El número total de cristales es de 13,824.
- Número de anillos: 48.
- Diámetro de los anillos: 15 cm.
- Campo de visión axial: 7.6 cm.
- Campo de visión transaxial: 10 cm.



Fig. A.4. Sistema de microtomografía por emisión de positrones (microPET) Focus 120 Concorde Microsystems, Inc.

A.2 OBTENCIÓN DE IMÁGENES.

Las imágenes con $^{66,68}\text{Ga}$ fueron obtenidas utilizando el escáner microPET de la Unidad PET/CT-Ciclotrón, con un maniquí microDerenzo antes descrito. Estos radionúclidos fueron evaluados para su futura aplicación en PET. Esto es especialmente difícil en el caso del ^{66}Ga , cuyos positrones tienen un gran alcance (21 mm en agua) además de la presencia de radiación gamma (prompt) que se encuentra tanto en ^{66}Ga como en ^{68}Ga .

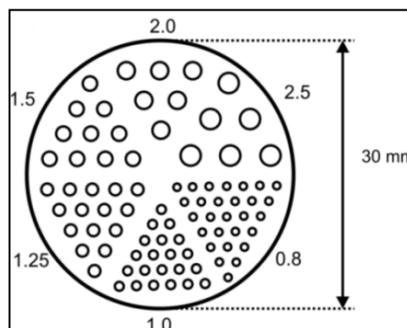
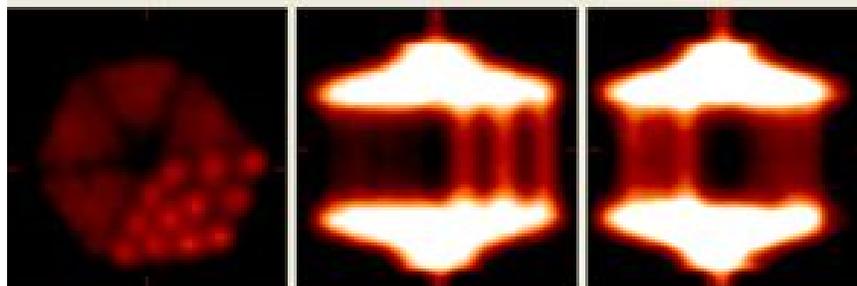
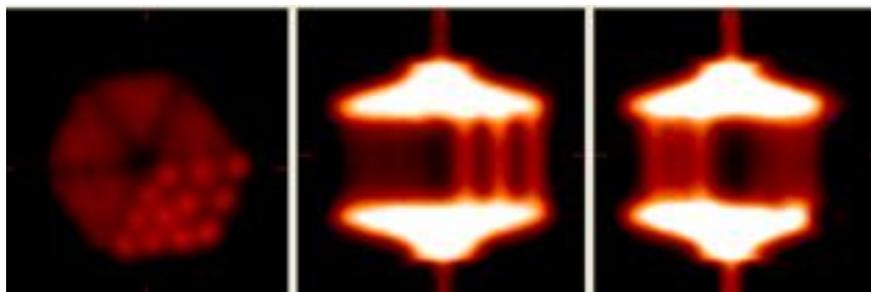


Fig. A.5. Diagrama esquemático del maniquí microDerenzo, este maniquí consiste en barras (hot rods) de diámetros específicos.

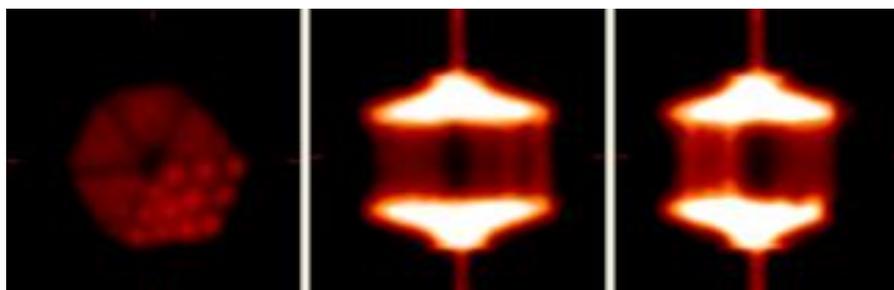
En las siguientes figuras se muestran imágenes con la secuencia de adquisición para diferentes tiempos. El maniquí se llenó con una solución de $^{66,67,68}\text{GaCl}_3$ previamente obtenida al disolver la lámina irradiada de zinc en HCl.



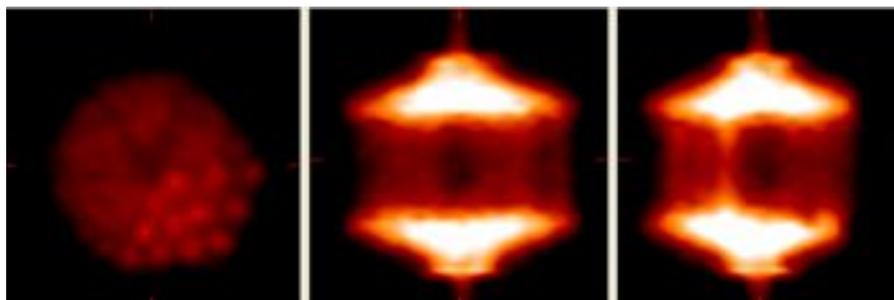
Duración de adquisición: 30 minutos (inició 1.1 h después del EOB)



Duración de la adquisición: 1.76 h (inició 3 h después del EOB).

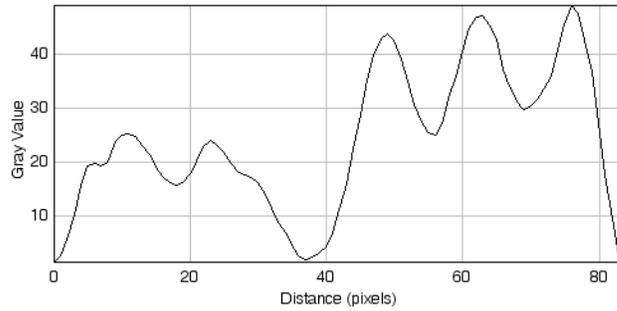
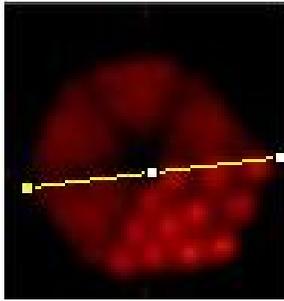


Duración de la adquisición: 2.96 h (inició 5 h después del EOB).

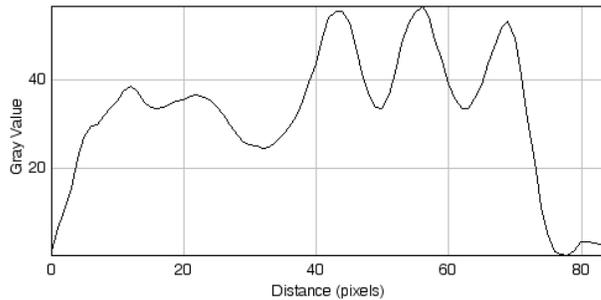
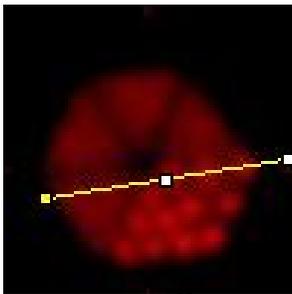


Duración de la adquisición: 16.16 h (inició 8 h después del EOB).

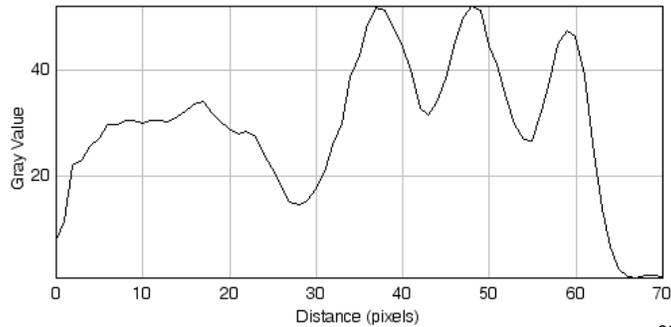
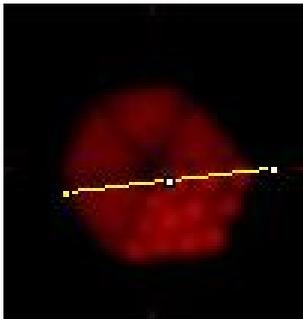
Perfil de línea para cada una de las adquisiciones.



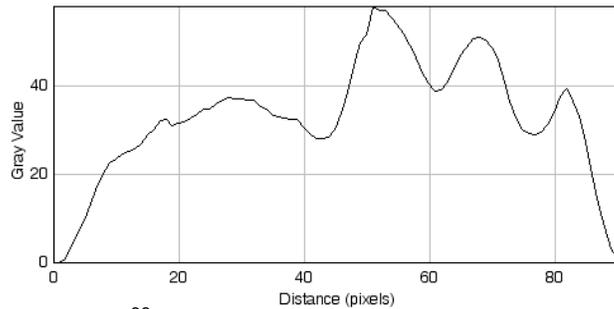
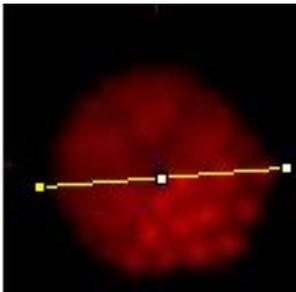
Primero: Contribución principal del Ga-68.



Segundo: Dos $T_{1/2}$ del ^{68}Ga después de la primera adquisición, contribución considerable del ^{68}Ga



Tercera: Siete $T_{1/2}$ del ^{68}Ga después de la primera adquisición, poca contribución del ^{68}Ga y una contribución considerable del ^{66}Ga .



Tercera: Mayoritariamente contribución del ^{66}Ga , en la que se puede observar una mayor degradación de la calidad de la imagen respecto a la primera, donde predominó el ^{68}Ga .

A.3 CONCLUSIONES

Los radionúclidos no-convencionales no son particularmente ideales para la obtención de imágenes PET debido al alcance de sus positrones, así como a las numerosas emisiones de rayos gamma emitidas en cascada.

Los experimentos realizados muestran que la disminución en la resolución espacial del ^{66}Ga y ^{68}Ga es atribuible al mayor alcance de los positrones con mayor energía para el caso del ^{66}Ga . Las limitaciones cuantitativas del ^{66}Ga para las aplicaciones en PET se deben principalmente a la alta energía de sus positrones 4.15 MeV. Los rayos gamma emitidos en cascada también aumentan la detección de eventos en coincidencia y por lo tanto se puede esperar que una baja actividad pueda saturar el escáner [1].

Sin embargo, podemos concluir que aunque existen grandes discrepancias en la sensibilidad de estos radioisótopos del galio, que se explica por el alcance de sus positrones, ninguna de las imágenes obtenidas indican una posible limitación en el uso de obtención de imágenes PET.

A.4 REFERENCIAS

[1] Welch MJ, Laforest R, Lewis JS. "Production of non-standard PET radionuclides and the application of radiopharmaceuticals labeled with these nuclides". Ernst Schering Res Found Workshop. 2007; (62):159-81.

[2] Hugo W.A.M. de Jong, Lars Perk, Gerard W.M. Visser, Ronald Boellaard, Guus A.M.S van Dongen and Adriaan A. Lammertsma. "High Resolution PET imaging characteristics of ^{68}Ga , ^{124}I and ^{89}Zr compared to ^{18}F ". 2005 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.

[3] Alexander K. Converse, Jonathon A. Nye, Todd E. Barnhart, David W. Dick, Miguel A. Avila-Rodriguez, Ramya Sundaresan, Corinne B. Dallas, Robert J. Nickles, Ned H. Kalin, Andrew D. Roberts. "MicroPET Performance in the Presence of the Third Gamma". Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE. Pp. 1797 - 1799 Vol.3

[4] Alva Sánchez, Héctor. "Diseño, construcción y estudio del desempeño de un tomógrafo por emisión de positrones para animales pequeños". Tesis de Doctorado. PCF, UNAM. 2009, Pp. 92-93

A.5 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.

- Hohn, K. Zimmermann, E. Schaub, P. A. Schubiger, R. Schibli. "Production and separation of "non-standard" PET nuclides at a large cyclotron facility: the experiences at the Paul Scherrer Institute in Switzerland". The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008; 52:145-50.
- J. S. Lewis, M. J. Welch, L. Tang. "Workshop on the production, application and clinical translation of "non-standard" PET nuclides: a meeting report". The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008; 52:101-6.
- L. Tang. "Radionuclide production and yields at Washington University School of Medicine". The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008; 52:121-33.
- Michael E. Phelps, Edward J. Hoffman, Sung-Cheng Huang, and Michel M. Ter-Pogossian. "Effect of positron range on spatial resolution" *jnm/instrumentation and physics*. Jan. 22, 1975. Volume 16, Number 7.
- Monica Shokeen and Carolyn J. Anderson. "Molecular Imaging of Cancer with Copper-64 Radiopharmaceuticals and Positron Emission Tomography (PET)". *Accounts of chemical research*. 832-841. July 2009. Vol. 42, No. 7
- Qaim. S. M. "Decay data and production yields of some non-standard positron emitters used in PET". 2008; 52: 111-20.
- R. Laforest, X. Liu. "Image quality with non-standard nuclides in PET". The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008; 52:151-8.
- Y. Fujibayashi, K. Suzuki, T. Fukumura, T. Mori, S. Kasamatsu. "Non-standard radionuclide production for PET in Japan". The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008; 52:140-4.

ASPECTOS GENERALES DE LOS PROCESOS DE DECAIMIENTO RADIATIVO [1].

Los radionúclidos, ya sean naturales o producidos artificialmente por reacciones nucleares, son inestables y se esfuerzan por llegar a configuraciones nucleares más estables a través de diversos procesos de desintegración radiactiva espontánea que impliquen la transformación en un núclido más estable y la emisión de partículas energéticas.

Hay diversos modos de desintegración radiactiva espontánea que un núcleo inestable puede experimentar en su búsqueda de llegar a una configuración nuclear más estable. En una escala microscópica los seis modos de desintegración radiactiva más importantes son:

1. Decaimiento α .
2. Decaimiento β^-
3. Decaimiento β^+
4. Captura Electrónica
5. Decaimiento gamma
6. Conversión Interna.

La desintegración β en realidad se compone de tres procesos de decaimiento (β^+ , β^- y captura electrónica) y el decaimiento γ abarca dos procesos (decaimiento γ y conversión interna).

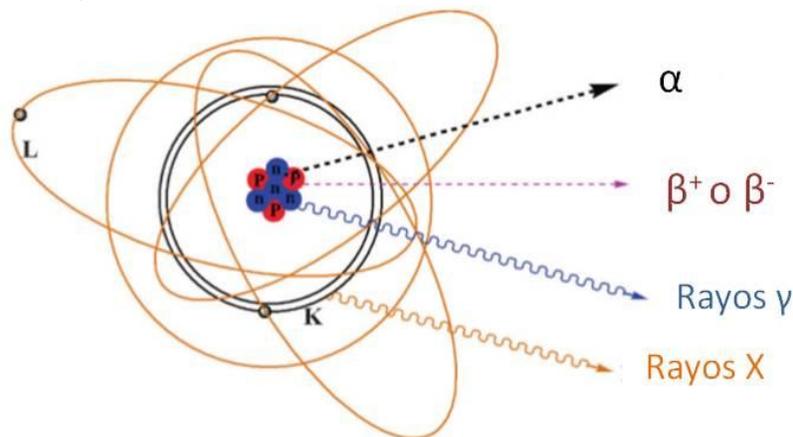
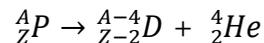


Fig. B.1. Principales tipos de emisión radiactiva originada de un núcleo inestable o radionúclido: α , β (\pm) y γ . Hay otros modos de decaimiento, como la captura electrónica y también hay rayos X característicos originados de las capas internas de las orbitas electrónicas [2].

B.1 DECAIMIENTO ALFA.

El decaimiento alfa (α) fue el primer modo de decaimiento radiactivo detectado e investigado durante la década de 1890. También desempeñó un papel muy importante en los primeros experimentos de física moderna, que llevó al modelo atómico actualmente aceptado de Rutherford-Bohr y se caracteriza por una transformación nuclear en la que un núcleo inestable padre P alcanza una configuración nuclear más estable (hija D) a través de la expulsión de una partícula α . Esta partícula α es un núcleo de helio-4 que tiene una energía de enlace de 7 MeV/nucleón, la cual le da una configuración muy estable.

En el decaimiento α el número de protones y neutrones se conserva mediante la producción de un núcleo de ${}^4_2\text{He}$ (partícula α) y la reducción del núcleo padre por $A-4$ y $Z-2$, es decir:



- Cuando una partícula α se emite por el núcleo padre (Z, A), el número atómico del padre se reduce en 2 y arroja dos electrones orbitales de su capa más externa para convertirse en un átomo neutro hija ($Z-2, A-4$).
- La energía de la partícula α disminuye su movimiento a través del medio absorbente y capta dos electrones de su entorno para convertirse en un átomo neutro de helio.
- Las energías cinéticas típicas de las partículas α liberadas por los radionúclidos naturales están entre 4 y 9 MeV, que corresponden a un alcance en el aire de alrededor de 1 a 10 cm, respectivamente, y en el tejido de alrededor de 10^{-3} y 10^{-2} cm, respectivamente.

La barrera coulombiana que una partícula α experimenta sobre la superficie del núcleo padre es del orden de 30 MeV, por lo que clásicamente una partícula α con una energía cinética de 4 a 9 MeV no puede traspasar esta barrera. Sin embargo, el efecto túnel descrito por la mecánica cuántica da a la partícula α una cierta probabilidad finita para hacer un túnel a través de la barrera de potencial y así escapar del núcleo matriz P que se transforma en el núcleo de su hija D . Por lo tanto, el valor positivo de la energía Q_α de desintegración y el efecto túnel cuántico hacen que la emisión de la partícula α sea posible.

B.2 DECAIMIENTO BETA

El término de la desintegración β abarca los modos de desintegración radiactiva en la que el número atómico Z del núcleo cambia en una unidad (± 1), mientras que el número de masa atómica A permanece constante. Así, el número de nucleones y la carga total se conservan en los procesos de desintegración β , y la hija (D) se puede denominar como una isóbara del núcleo padres (P).

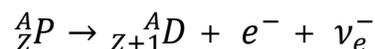
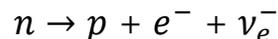
Hay tres procesos que entran en la categoría del decaimiento β :

B.2.1 DECAIMIENTO β^-

Varios radionúclidos que decaen por emisión β^- son utilizados en medicina para radioterapia externa y braquiterapia. El núcleo padre decae por β^- en un nucleído hija que de forma instantánea o a través de un proceso de desintegración metaestable decae en su estado fundamental y emite energía de excitación en forma de fotones de rayos gamma. Estos fotones también pueden ser utilizados para radioterapia.

El decaimiento β^- tiene las siguientes características: $Z \rightarrow Z + 1$, $A = \text{cte}$.

Un núcleo radiactivo rico en neutrones transforma un neutrón en protón y expulsa un electrón y un antineutrino. Los neutrones libres pueden decaer en protones a través del proceso de decaimiento β^- , con una vida media de 10.24 min. Este decaimiento es posible ya que la masa en reposo del neutrón es superior a la del protón.

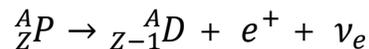
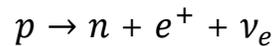


B.2.2 DECAIMIENTO β^+

La desintegración β^+ se caracteriza por la emisión de positrones. Al igual que en el decaimiento β^- , la energía cinética de retroceso del núcleo hija que decae en β^+ es esencialmente insignificante. Los radionúclidos que decaen por emisión β^+ a menudo son llamados emisores de positrones y se utilizan para la proyección de imagen funcional, con la técnica de imagen PET.

Los radionúclidos utilizados en los estudios de PET se producen por el bombardeo con partículas cargadas, generalmente protones, de un blanco estable, en un ciclotrón lo que produce radionúclidos emisores de positrones que posteriormente se adjuntan a los marcadores biológicos de utilidad clínica.

El decaimiento β^+ tiene las siguientes características: $Z \rightarrow Z - 1, A = \text{cte.}$:



Un núcleo radiactivo rico en protones transforma un protón en un neutrón y expulsa un positrón y un neutrino. Un protón libre no puede decaer en un neutrón a través de un proceso de desintegración β^+ debido a que la masa en reposo del protón es menor que la del neutrón.

B.2.3 CAPTURA ELECTRÓNICA

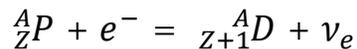
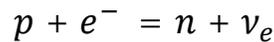
La captura electrónica puede ocurrir cuando un electrón atómico que se encuentra en las proximidades del volumen nuclear, es capturado por un protón, y desencadena que el protón se transforme en un neutrón. De todos los electrones atómicos, los de la capa más interna (capa K) tienen la mayor probabilidad de entrar en el proceso de captura electrónica. Las proporciones típicas para las capas atómicas más internas en el proceso de captura electrónica (capa K)/ (capa L) son del orden de 10:1.

La captura de electrones puede ocurrir en los núcleos padre ricos en protones, esto es, cuando la masa $M(Z, A)$ del núcleo padre combinada con la masa de un electrón, supera la masa del núcleo hija $M(Z - 1, A)$.

La captura electrónica es un proceso que compite con el decaimiento β^+ , sin embargo, las condiciones para la captura electrónica en lo relativo a masas atómicas de los padres y la hija son menos restrictivas que las impuestas por el decaimiento β^+ . La condición en el decaimiento de la captura electrónica es que la masa atómica del padre $M(P)$ sólo supera a la masa atómica de la hija $M(D)$, mientras que la condición en el decaimiento β^+ es que la masa atómica de los padres sea superior a la de la hija en un mínimo de dos veces la masa de los electrones.

Cuando la condición $Q_{EC} > 0$ se cumple, pero Q_{β^+} es negativo, la desintegración β^+ no va a suceder porque es energéticamente prohibido y solo va a ocurrir el decaimiento de captura electrónica. Cuando $Q_{\beta^+} > 0$, entonces Q_{EC} es siempre positiva y ambos decaimientos (β^+ y CE) pueden ocurrir.

El decaimiento β^+ tiene las siguientes características: $Z \rightarrow Z - 1$; $A = \text{cte}$.



En muchos casos, el decaimiento β de un núcleo padre no conduce directamente al estado fundamental del núcleo hija, sino que conduce a una inestabilidad o incluso a estados metaestables excitados de la hija. El estado excitado se desexcita mediante la emisión de rayos gamma o por medio de emisión de electrones de conversión interna. Por supuesto, las vacantes orbitales producidas por la captura de electrones o el proceso de conversión interna serán ocupadas emitiéndose fotones discretos característicos. El decaimiento beta sólo puede tener lugar cuando la energía de enlace del núcleo hija $E_b (D)$ es superior a la energía de enlace del núcleo padre $E_B (P)$.

B.3 ESPECTRO DE LAS PARTÍCULAS BETA.

La emisión del positrón conlleva la estabilización del nucleído generado, ya que éste está más cerca de la línea de estabilidad. La emisión de un neutrino (ν) en cada desintegración β^+ hace que la energía de la emisión del positrón (β^+) sea variable, al contrario de lo que ocurre con las emisiones gamma, que tienen una energía fija para un radionúclido dado debido a que se deben a transiciones entre dos estados energéticos con valores definidos. Se habla por lo tanto de energía máxima y de energía media de emisión del positrón para cada radionúclido. Tras la emisión del positrón, éste recorre una distancia (que será mayor cuanto mayor sea la energía de emisión del mismo) antes de chocar con un electrón y producirse la aniquilación. En este fenómeno la masa de ambas partículas se transforma en energía según la ecuación $E=mc^2$. La distancia recorrida por el positrón (alcance del positrón) hasta su aniquilación es de unos pocos mm (en un medio acuoso, similar básicamente a un tejido) y ocurre en un tiempo muy corto desde la desintegración (en torno a 10^{-9} s).

La energía de desintegración β se define únicamente por la diferencia de masa-energía entre el padre y los núcleos hijas. Sin embargo, en contraste con el decaimiento α , donde también está definida la energía de las partículas α emitidas, las partículas emitidas en la desintegración β no son monoenergéticas, sino que muestran una distribución continua en su espectro de energía cinética con la energía cinética máxima $(E_k)_{\beta_{max}}$ que corresponde a la energía de desintegración β .

Las formas típicas de los espectros β^- y β^+ se muestran en la figura B.2. Las formas de los espectros β^- y β^+ difieren a bajas energías cinéticas debido a la carga de las partículas β : Las partículas β^- (electrones) se sienten atraídas por el núcleo, dado las cargas opuestas entre el núcleo y la partícula β^- ; en el caso de la emisión β^+ (positrones), éstos son repelidos por el núcleo.

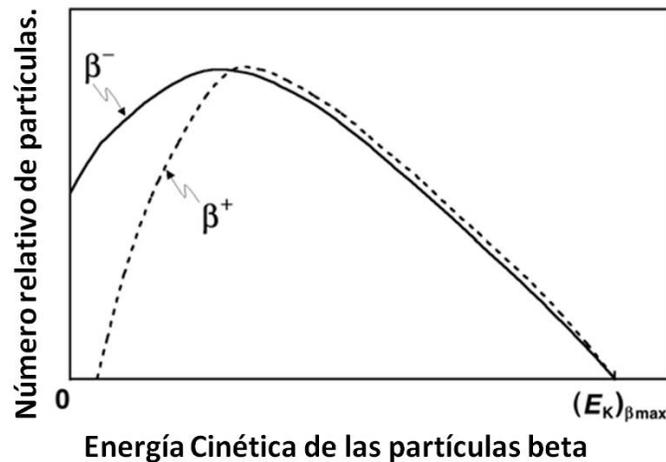


Fig. B.2. Espectros de energía típicos del decaimiento de las partículas beta (β^- y β^+) normalizados a la máxima energía de la partícula β .

Para el uso en los cálculos de dosimetría interna de fuentes β , la energía promedio $(E_{\beta^{\pm}})_{prom}$ de los espectros de las β es generalmente estimada como sigue:

$$(E_{\beta})_{prom} \cong \frac{1}{3} (E_{\beta})_{max} \quad (Ec. B. 1)$$

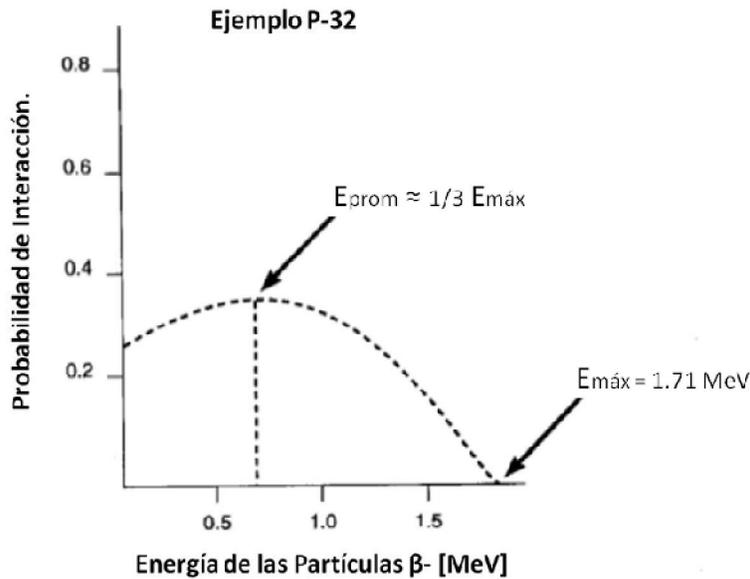


Fig B.3. Espectro de energía típico del decaimiento de las partículas beta del P-32.

B.4 DECAIMIENTO GAMMA.

En la desintegración α , así como en los tres modos de decaimiento beta se puede producir un núcleo hija en un estado excitado. El núcleo hija llegará a su estado fundamental (es decir, se desexcita) a través de uno de los siguientes dos procesos:

- Se emite la energía de excitación en la forma de un fotón gamma (decaimiento gamma puro).
- Transferencia de la energía de excitación a uno de los electrones orbitales en un proceso llamado conversión interna.

En ciertos decaimientos α o β , el núcleo hija que queda en un estado excitado no decae a su estado base de manera instantánea, sino que se desexcita con un retardo de tiempo.

- El estado excitado de la hija se conoce como un estado metaestable y el proceso de desexcitación se llama una transición isomérica.

Los estados metaestables se caracterizan por su propia vida media $T_{1/2}$.

- El núcleo en un estado metaestable se identifica con una letra m junto a la designación de masa atómica (por ejemplo, ^{99m}Tc con una vida media de 6.01 horas).

- El término isómero se utiliza para designar a los núcleos que tienen el mismo número atómico Z y el mismo número de masa atómica A, pero difieren en los estados de energía.

En un sentido general, el decaimiento gamma representa una desexcitación, ya sea por emisión de un fotón de rayos gamma o mediante la conversión interna. En un sentido más estricto, el decaimiento gamma sólo implica la emisión de fotones gamma. La energía de los rayos γ emitidos por un radionúclido en particular se determina por la estructura de nivel de energía del radionúclido y puede ir desde un valor relativamente bajo de 100 keV hasta unos 3 MeV.

El proceso de decaimiento gamma puede ser representado de la siguiente manera:

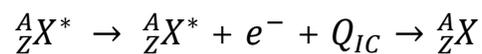


Donde:

- ${}^A_ZX^*$ es el estado excitado del núcleo A_ZX ;
- Q_γ es la diferencia de energía entre los dos estados nucleares excitados.

B.4.1 CONVERSIÓN INTERNA

La desexcitación nuclear en la que se transfiere la energía de excitación desde el núcleo casi en su totalidad a un electrón orbital del mismo átomo se llama conversión interna (CI). El proceso se representa como sigue:



Donde:

- ${}^A_ZX^*$ es el estado excitado más probable alcanzado como resultado del decaimiento α o β ;
- ${}^A_ZX^*$ es el estado ionizado del átomo A_ZX que sigue al decaimiento de conversión interna;
- Q_{IC} es la energía de decaimiento de la conversión interna.

La energía cinética de los electrones de conversión interna es esencialmente monoenergética a excepción de pequeñas variaciones que resultan de las energías de enlace de las capas de la cual los electrones vienen de la conversión. La mayoría de los electrones de conversión proceden de la capa K, ya que los electrones de esta capa tienen la mayor probabilidad para aventurarse en el espacio nuclear.

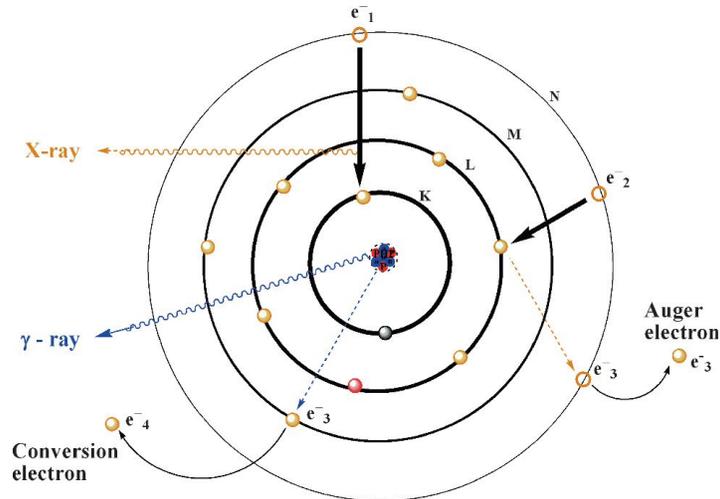


Fig. B.4. Emisiones radiactivas originadas de un núcleo inestable o radionúclido, en esta figura se pueden observar las emisiones de rayos X (procedentes de las capas electrónicas) y rayos gamma (procedentes de las capas nucleares), además de estos procesos también se puede apreciar el proceso de Conversión Interna y la emisión de electrones Auger [2].

REFERENCIAS

- [1] E. B Podgorsak. Radiation physics for medical physicists. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Biological and medical Physics biomedical Engineering. Germany 2006. pp. 337- 363
- [2] Shankar Vallabhajosula. "Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT". Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009