



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS  
FACULTAD DE MEDICINA

IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE BLANCOS  
SÓLIDOS EN EL CICLOTRÓN DE LA UNAM

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

RODRIGO ESPARTACO GASPAR CÁRCAMO

TUTOR PRINCIPAL  
DR. MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM  
MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL  
DR. ARTURO MENCHACA ROCHA  
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM  
DRA. OLGA LETICIA ÁVILA AGUIRRE  
INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES  
DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

MÉXICO, D. F. MARZO 2013

---

## Resumen.

En este proyecto de tesis se implementó un sistema de blancos sólidos en el ciclotrón SIEMENS Eclipse HP de la Facultad de Medicina de la UNAM, para la producción de radionúclidos metálicos emisores de positrones, con las especificaciones requeridas en aplicaciones médicas.

Los capítulos 1 y 2 contienen las bases necesarias para entender el funcionamiento de los ciclotrones biomédicos compactos, la producción de radionúclidos y las características de los blancos nucleares empleados en un ciclotrón.

En el capítulo 3 de metodología se describe la instalación y los principales componentes del sistema de blancos sólidos, así como las pruebas de aceptación realizadas y el desempeño obtenido durante el proyecto de esta tesis. Además, se describen las características deseables de los materiales utilizados como sustratos para los blancos sólidos, según sus propiedades físicas, químicas y termodinámicas, y los posibles productos de activación secundarios generados por protones de 11 MeV.

En el capítulo 4 de resultados se estimó el rendimiento (actividad de saturación al final del bombardeo) de las reacciones nucleares del tipo protón-neutrón, utilizadas para la producción de  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Zr}$ . Como prueba de concepto se eligió la producción de  $^{66}\text{Ga}$ . El creciente interés en el uso de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  para la obtención de  $^{68}\text{Ga}$ , ha sentado las bases para el desarrollo de la química del galio, y es aquí donde el  $^{66}\text{Ga}$  surge como un radionúclido prometedor debido a su decaimiento y su vida media larga de 9.3 h, comparada con los 68 min de vida media del  $^{68}\text{Ga}$ , que permite el marcado de macromoléculas con farmacocinética lenta y posible potencial para terapia.

El  $^{66}\text{Ga}$  se produjo irradiando blancos de zinc de abundancia isotópica natural. Para esto fue necesario la electrodeposición del zinc natural sobre un disco sustrato de oro de ultra-alta pureza. Posteriormente el blanco fue irradiado en el ciclotrón con protones de 11 MeV. Horas después del final del bombardeo se realizó la separación radioquímica del  $^{66}\text{Ga}$  y material blanco mediante cromatografía de intercambio catiónico, obtenido el producto final

en la forma química de  $^{66}\text{Ga}[\text{GaCl}_3]$ . Finalmente se determinó la actividad específica efectiva del  $^{66}\text{Ga}$  mediante un método de titulación complejométrica, conjugándolo con el agente quelante bifuncional DOTA.

Por último, con el  $^{66}\text{Ga}$  producido se adquirieron imágenes de un maniquí miniatura tipo Derenzo en el microPET FOCUS 120 (Concorde Microsystems) y se realizaron estudios preclínicos preliminares en un modelo tumoral de glioma en ratones atómicos, con el conjugando  $^{66}\text{Ga}[\text{Ga-DOTA-[c(RGDfK)]}_2]$ , que tiene una alta afinidad por las integrinas  $\alpha_V\beta_3$ , sobre-expresadas en procesos de angiogénesis.

---

## Abstract.

In this thesis work a solid target system was implemented to the Eclipse HP cyclotron (Siemens) of the Faculty of Medicine at the National Autonomous University of Mexico (UNAM). The aim was the production of positron-emitting metallic radionuclides, with the specifications required in medical applications.

Chapters 1 and 2 contain the essential fundamentals to understand the operation of compact biomedical cyclotrons, the radionuclide production and the characteristics of nuclear targets used in a cyclotron.

Chapter 3 of methods describes the installation and the main components of the solid target system, the acceptance tests and performance of the system during this project. In addition, it describes the desirable characteristics of the materials used as substrates for solid targets, including their physical, chemical and thermodynamic properties, and the possible secondary activation products produced by 11 MeV protons.

Chapter 4 of results contains the expected yield (saturation activity at the end of bombardment) of the proton-neutron nuclear reactions used for the production of  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Zr}$ .  $^{66}\text{Ga}$  was produced as a proof of concept. The growing interest in using  $^{68}\text{Ga}$  from  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators has laid the basis for the development of gallium chemistry, and it is where the  $^{66}\text{Ga}$  emerges as a promising radionuclide due to its decay characteristics and long half-life of 9.3 h, compared to 68 min of  $^{68}\text{Ga}$ , which allows the labeling of macromolecules with slow pharmacokinetics and possible potential for therapy.

The  $^{66}\text{Ga}$  was produced by irradiating natural zinc targets. This required the electrodeposition of natural zinc on an ultra-high purity gold substrate disk. Then, the target was irradiated with 11 MeV protons in the cyclotron. Several hours after the end of bombardment the radiochemical separation of  $^{66}\text{Ga}$  and target material was performed by cation exchange chromatography, obtaining the final product in the chemical form of  $^{66}\text{Ga}] \text{GaCl}_3$ . Finally, the effective specific activity of  $^{66}\text{Ga}$  was determined using a complexometric titration method, combining the product with the DOTA bifunctional chelator agent.

MicroDerenzo phantom images were acquired in a microPET FOCUS 120 (Concorde Microsystems Incorporated) to evaluate the imaging characteristics of  $^{66}\text{Ga}$ . Preliminary preclinical studies were also performed in a glioma xenograft in athymic nude mice with the compound  $^{66}\text{Ga}[\text{Ga-DOTA-}[\text{c(RGDfK)}]]_2$ , which has a high affinity for  $\alpha_V\beta_3$  integrins, over-expressed in angiogenesis processes.

*A mis padres y hermanas,  
gracias por su apoyo incondicional.*

# Agradecimientos

Al CONACyT, la UNAM y la OIEA por el apoyo recibido de los proyectos:

- CONACYT 179218
- UNAM-DGAPA-PAPIIT TA200512
- OIEA RC16467

Al CONACyT por el apoyo recibido a través del programa nacional de becas para estudios de posgrado.

A la Unidad PET/CT-Cyclotron de la Facultad de Medicina, por el apoyo y facilidades para realizar este proyecto.

Al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP), UNAM, por el apoyo otorgado durante los años 2011 y 2012 para la asistencia a congresos nacionales.

## Agradecimientos

Al Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez por la dirección, asesoría y apoyo durante este proyecto. Por la formación que de él adquirí, sus enseñanzas en la producción de radionúclidos y radiofármacos para PET, su dedicación, paciencia y tiempo.

A los miembros de mi comité sinodal por la revisión minuciosa de la tesis: al Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez, a la Dra. Isabel Gamboa de Buen, a la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, al Dr. Arturo Menchaca Rocha y al Dr. Enrique Estrada Lobato.

A mi comité tutorial formado por: Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez, Dr. Arturo Menchaca Rocha, Dra. Olga Leticia Ávila Aguirre, Dr. Enrique Estrada Lobato, por sus recomendaciones y seguimiento a lo largo del proyecto.

A la (candidata a) Dra. Victoria López Rodríguez, por su invaluable ayuda durante mi proyecto de tesis. Por su amistad y los agradables momentos dedicados a experimentos, enseñanzas y discusión de resultados.

A todos los trabajadores, que considero amigos, de la Unidad PET/CT-Cyclotron. A los operadores del ciclotrón M. en C. Adolfo Zarate Morales y Fis. Armando López Moreno, su tiempo y dedicación fueron imprescindibles en este proyecto. Al personal de radiofarmacia, Dr. Efrain Zamora Romo, Q.F.B. Gabriela Contreras Castañón, Fís. Fernando Trejo Ballado y I.B.Q. Juan Carlos Arias Manrique, por su ayuda y consejos. Al personal del microPET M. en C. Víctor Manuel Lara Camacho y M. en C. Mallely Carolina Ávila García, por su ayuda en la adquisición de imágenes. A la L.E.O Raisa A. Rodríguez C., por su ayuda en algunos experimentos.

Al Ing. Marco Antonio Veytia, Jefe del Taller Mecánico del IFUNAM, por el maniquí microDerenzo utilizado en los estudios realizados.

A mis hermanos del posgrado Arturo, Aztlán, Dey, Nini, Carolina, la maestría no hubiera sido tan agradable sin ustedes.



# Índice general

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Aceleradores de partículas tipo ciclotrón . . . . .	1
1.1.1. Sistema de vacío . . . . .	2
1.1.2. Fuente de iones . . . . .	3
1.1.3. Campo magnético . . . . .	3
1.1.4. Electrodo y sistema de radiofrecuencia . . . . .	3
1.1.5. Sistema de extracción de iones . . . . .	4
1.2. Ciclotrones biomédicos compactos . . . . .	4
1.3. Análisis energético de reacciones nucleares . . . . .	5
1.3.1. Valor Q . . . . .	5
1.3.2. Barrera coulombiana . . . . .	7
1.3.3. Energía umbral . . . . .	8
1.4. Ecuaciones de transformación . . . . .	9
1.4.1. Factor de saturación . . . . .	9
1.4.2. Sección transversal . . . . .	10
1.4.3. Rendimiento (yield) . . . . .	11
<b>2. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS</b>	<b>13</b>
2.1. Blancos líquidos y gaseosos . . . . .	15
2.1.1. Blancos líquidos . . . . .	15
2.1.2. Blancos gaseosos . . . . .	16
2.2. Radionúclidos convencionales para PET . . . . .	17

2.3.	Blancos sólidos . . . . .	17
2.3.1.	Geometría de irradiación . . . . .	17
2.3.2.	Materiales usados como sustratos . . . . .	18
2.4.	Radionúclidos no convencionales para PET . . . . .	19
2.4.1.	Radiometales . . . . .	20
2.4.2.	Radiohalógenos . . . . .	21
<b>3.</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>23</b>
3.1.	Sistema de blancos sólidos en el ciclotrón de la UNAM . . . . .	23
3.1.1.	El carrusel . . . . .	24
3.1.2.	Sistema neumático de carga y descarga . . . . .	25
3.1.3.	Perfil del haz de protones sobre el blanco sólido . . . . .	30
3.2.	Análisis de los materiales usados como sustrato . . . . .	31
3.2.1.	Propiedades físicas y termodinámicas . . . . .	31
3.2.2.	Propiedades químicas . . . . .	33
3.2.3.	Productos de activación . . . . .	33
3.3.	Análisis de los intervalos óptimos de energía . . . . .	33
3.3.1.	Rendimiento contra energía . . . . .	34
3.3.2.	Rendimiento contra espesor másico . . . . .	36
3.4.	Producción de $^{66}\text{Ga}$ . . . . .	37
3.4.1.	Electrodeposición . . . . .	37
3.4.2.	Irradiación . . . . .	39
3.4.3.	Separación química . . . . .	40
3.4.4.	Reactividad de los productos de activación . . . . .	42
3.5.	Resolución espacial del microPET Focus 120 con $^{66}\text{Ga}$ . . . . .	44
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>45</b>
4.1.	Prueba de aceptación del sistema de blancos sólidos . . . . .	45
4.1.1.	Carga y descarga del blanco . . . . .	46

4.1.2.	Irradiación . . . . .	47
4.1.3.	Perfil del haz de protones sobre el blanco sólido . . . . .	48
4.2.	Análisis de los materiales usados como sustrato . . . . .	49
4.2.1.	Propiedades físicas y termodinámicas . . . . .	49
4.2.2.	Propiedades químicas . . . . .	51
4.2.3.	Productos de activación . . . . .	52
4.3.	Intervalos óptimos de energía para la producción de radiometales . . . . .	55
4.3.1.	Rendimiento contra energía . . . . .	55
4.3.2.	Rendimiento contra espesor másico . . . . .	58
4.4.	Producción de $^{66}\text{Ga}$ . . . . .	60
4.4.1.	Electrodeposición . . . . .	60
4.4.2.	Irradiación . . . . .	61
4.4.3.	Separación química . . . . .	64
4.4.4.	Actividad específica efectiva (reactividad) . . . . .	66
4.5.	Resolución espacial del microPET Focus 120 con $^{66}\text{Ga}$ . . . . .	67
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>69</b>
<b>A.</b>	<b>Estudios preclínicos con <math>^{66}\text{Ga}</math>.</b>	<b>71</b>

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la tecnología nuclear fue uno de los más grandes logros del siglo XX. Desde el aislamiento del polonio y radio por Marie Curie se inició la investigación en aplicaciones de radioisótopos. El descubrimiento que impulsó el uso de estos en aplicaciones prácticas fue la producción artificial de radionúclidos por Frédéric Joliot-Curie e Irène Joliot-Curie en 1934. Después de la segunda guerra mundial, los reactores nucleares cubrieron la necesidad de radionúclidos, supliendo a los aceleradores. Sin embargo, la complejidad creciente en las técnicas con radiotrazadores, hizo necesaria la producción de nuevos radionúclidos que cubrieran las necesidades de aplicaciones especializadas tanto en la industria como en la medicina.

### 1.1. Aceleradores de partículas tipo ciclotrón

El ciclotrón es un acelerador de partículas relativamente compacto que sirve, entre otras cosas, para producir radionúclidos emisores de positrones necesarios en estudios de tomografía por emisión de positrones PET (Positron Emission Tomography). Es hasta el momento imprescindible para producir la mayoría de los radionúclidos utilizados en estudios PET y representa uno de los principales componentes de una unidad integral para estudios de tomografía por emisión de positrones. El ciclotrón biomédico compacto de la unidad PET/CT-Ciclotrón de la UNAM produce un haz de protones de hasta  $60 \mu\text{A}$  ( $\sim 3.7 \times 10^{14}$  p/s),

a una energía nominal de 11 MeV para bombardear blancos líquidos, gaseosos o sólidos, y producir mediante reacciones nucleares protón-neutrón o protón-alfa el radionúclido emisor de positrones de interés.

De forma muy simplificada el ciclotrón acelera iones negativos de hidrógeno mediante campos eléctricos alternos, en una trayectoria circular forzada por un campo magnético intenso. Para ello es necesario contar con una fuente que alimente de iones, un tanque al alto vacío donde estos se acelerarán, un campo eléctrico alterno en radiofrecuencia que acelere, un campo magnético que confine la trayectoria de los iones y un sistema de extracción eficiente (figuras 1-1 y 1-2).

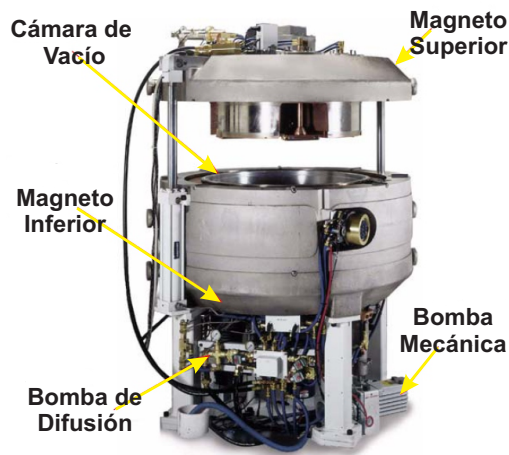


Figura 1-1: Partes externas del ciclotrón.

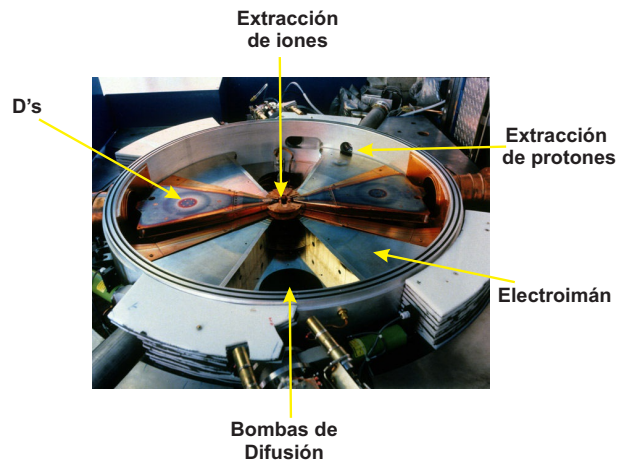


Figura 1-2: Partes internas del ciclotrón.

### 1.1.1. Sistema de vacío

El alto vacío (del orden de  $10^{-6}$  Torr) se logra mediante cuatro bombas de difusión y una bomba mecánica que drena las partículas atrapadas por las bombas de difusión. Las bombas de difusión funcionan con aceite el cual es evaporado y después condensado, completando un ciclo durante el cual las partículas de gas son atrapadas. El alto vacío es imprescindible para la aceleración, incrementa la eficiencia de extracción y disminuye la activación del tanque del ciclotrón.

### 1.1.2. Fuente de iones

La fuente de iones es alimentada por gas  $H_2$ . En la parte central de la fuente (y en el centro del tanque de aceleración) se aplica una diferencia de potencial de 3 kV que polariza el gas y crea un plasma donde se encuentran iones  $H^-$ . Los iones creados son acelerados por primera vez por un campo eléctrico constante denominado “bias” (14-16 kV) que los extrae de la fuente y los deja dentro del tanque, la zona de aceleración.

### 1.1.3. Campo magnético

El campo magnético es intenso (1.2 T) y se encarga de confinar a los iones. Su propósito es que los iones sean acelerados en trayectorias circulares dentro de un solo plano (en el ciclotrón de la UNAM el plano es horizontal). El campo magnético es creado por el paso de corriente a los dos polos magnéticos (superior e inferior), contruidos por arreglos de devanado en forma de bobina. Cada polo magnético consta de cuatro protuberancias llamadas colinas, separadas por cuatro secciones cóncavas llamadas valles. El campo magnético es aplicado de forma ortogonal al plano de aceleración, de tal forma que la fuerza de Lorentz que el ion siente apunta hacia el centro de la trayectoria, confinándolo dentro del tanque de aceleración.

### 1.1.4. Electrodo y sistema de radiofrecuencia

La manera en que son acelerados los iones es aplicando campos eléctricos de forma alternada (repulsiva y atractiva). Esto lo realizan las estructuras denominadas D's (por la forma primitiva que tenían). El ciclotrón tiene cuatro D's, en forma de rebanada de pastel, colocadas en los valles de los polos magnéticos. Estas D's son las encargadas de acelerar a los iones, alternando su polaridad para atraer a los iones cuando estos se aproximan y repeliéndolos mientras se alejan. De esta forma los iones son acelerados ocho veces en cada ciclo, alternando la polaridad del potencial eléctrico con una frecuencia cercana a los 72 MHz. Cerca de esta frecuencia se busca la condición de resonancia, donde la radiofrecuencia permite acelerar a los iones de forma continua.

El resultado es que los iones son acelerados desde el momento en que son expulsados de la

fuerza por el voltaje “bias”, hasta el momento de su extracción, describiendo una trayectoria espiral con un radio de curvatura creciente a medida que van ganando energía y la fuerza de Lorentz (predominantemente presente en las mesetas de los polos magnéticos) se hace insuficiente para seguir confinando a los iones.

### 1.1.5. Sistema de extracción de iones

El sistema de extracción se encarga de transformar los iones  $H^-$  en protones y extraerlos del tanque del ciclotrón en forma colimada y continua. El haz de iones es extraído mediante una lámina delgada de carbón. Esta lámina de carbón intercepta al haz de iones dentro del ciclotrón, arrancando a cada ion sus dos electrones orbitales, transformando la carga del ion de negativa a positiva, obteniendo un haz de protones. Al cambiar el signo de la carga, la fuerza de Lorentz modifica su sentido y pasa de ser una fuerza que confina a una que extrae a los protones del ciclotrón, manteniendo la magnitud del radio de curvatura de la trayectoria, pero modificando su dirección.

Las láminas de carbón están colocadas sobre dos carruseles, localizados enfrente de cada uno de los dos puertos de extracción. Cada carrusel es capaz de girar para permitir al operador elegir una entre de tres láminas de carbón, con la cual se desea extraer el haz de protones.

Este sistema de extracción por láminas de carbón tiene una mayor eficiencia (cercana al 100 %) comparado con un sistema de extracción que utilice deflexión por campo eléctrico. Una mayor eficiencia en la extracción no solo aumenta la eficiencia del acelerador, sino que también disminuye el deterioro y el peligro radiológico por activación del tanque del ciclotrón.

## 1.2. Ciclotrones biomédicos compactos

En las últimas décadas los avances en PET y SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) han favorecido el desarrollo de ciclotrones biomédicos compactos de “bajo costo” y diseñados específicamente para la producción de radionúclidos de vida media corta para aplicaciones médicas. Los ciclotrones pueden ser clasificados, según su energía, como:

- **Energía baja.** Aceleran un solo tipo de partícula (protón o deuterón) con una energía de hasta 11 MeV.
- **Energía intermedia.** Pueden acelerar hasta dos tipos de partículas (protón y deuterón) con una energía entre 12 y 19 MeV.
- **Energía media.** Pueden acelerar hasta dos tipos de partículas (protón y deuterón) con una energía entre 20 y 30 MeV.
- **Energía alta.** Aceleran varios tipos de partículas con una energía superior a 30, 70 o más MeV.

La elección de un ciclotrón o acelerador particular para la producción de radioisótopos depende de los objetivos que se tengan para el centro donde será instalado (puramente de comercialización, de investigación, educacionales, etc.) incluyendo el número y la actividad de los radiofármacos que se deseen producir. La tabla 1-1 muestra las principales características de algunos ciclotrones comercialmente disponibles.

### 1.3. Análisis energético de reacciones nucleares

Para que un protón pueda entrar a un núcleo y llevar a cabo la reacción nuclear es necesario que el protón sea capaz de vencer la repulsión coulombiana del núcleo blanco y llevar energía extra suficiente como para compensar la menor masa de los reactantes con respecto a la masa de los productos.

#### 1.3.1. Valor Q

En las reacciones nucleares la conversión masa-energía es muy importante debido a que la energía involucrada está relacionada directamente con el cambio en la masa de reactantes y productos. Estos cambios de masa son representados mediante el valor Q de la reacción nuclear.



Tabla 1-1: Principales ciclotrones biomédicos compactos disponibles en el mercado.

Fabricante	Modelo	Energía (MeV)	Energía variable	I max ( $\mu$ A)	No. Blancos
Siemens	Eclipse RD	11(p)	No	80	16 (2x8)
	Eclipse HD	11(p)	No	120	8 (2x4)
General Electric (GE)	PETrace	16.5(p), 8.4(d)	No	>100	6 (2x3)
	MiniTrace	9.6(p)	No	>50	6 (1+5)
Ion Beam Applications (IBA)	Ciclone 11	11(p)	No	120	8
	Ciclone 18/9	18(p), 9 (d)	No	150	8
	Ciclone 30	30(p), 15(d), 30( $\alpha$ )	15-30	400-1500	10
	Ciclone 70	70(p), 35(d), 70( $\alpha$ )	30-70	400-1501	10
Advance Cyclotron Systems (ACS)	TR-14	14(p)	11-14	300	16(4x4)
	TR-19	19(p),9(d)	14-19	300	16(4x4)
	TR-24	24(p)	15-24	300-1000	>16
	TR-30	30(p)/15(d)	15-30	>1000	>16

El valor  $Q$  de una reacción nuclear está dado por la diferencia en la suma de la masa de los reactantes ( $X$  es el núcleo blanco y  $a$  es el proyectil) menos la suma de la masa de los productos ( $Y$  es el núcleo hija y  $b$  es el eyectil), multiplicada por el cuadrado de la velocidad de la luz en el vacío:

$$Q = \Delta mc^2 = [(M_X + M_a) - (M_Y + M_b)] c^2 \quad (1-1)$$

Si el valor de  $Q$  es positivo la reacción es exoenergética y el exceso de masa en los reactantes es liberado en forma de energía. Por otro lado, si el valor de  $Q$  es negativo la reacción es endoenergética y es necesario agregar energía (en forma de energía cinética del proyectil) para que la reacción se lleve a cabo, compensando la masa extra en los productos.

### 1.3.2. Barrera coulombiana

La barrera coulombiana se debe a la repulsión electrostática debida a la carga del núcleo blanco según el número de protones que lo forman. Para dos partículas esféricas (con radios  $R_1$  y  $R_2$ ) está definida a la distancia de contacto entre la partícula proyectil y el núcleo blanco ( $R_1 + R_2$ ), es decir:

$$V_c = \kappa \frac{Z_1 Z_2 e^2}{R_1 + R_2} \quad (1-2)$$

Donde  $\kappa$  es la constante de Coulomb,  $Z_1$  y  $Z_2$  son los números atómicos de las partículas y  $R_1$ ,  $R_2$  sus radios. Suponiendo que el radio nuclear puede ser representado por  $R = r_0 A^{1/3}$ , con  $r_0 = 1.5 \text{ fm}$ , y es  $A$  el número de nucleones, la barrera de Coulomb puede ser reescrita como:

$$V_c[\text{MeV}] = 0.96 \frac{Z_1 Z_2 e^2}{A_1^{1/3} + A_2^{1/3}} \quad (1-3)$$

Finalmente, en el caso de que el proyectil sea un protón, una aproximación razonable es que (ver figura 1-3):

$$V_c[\text{MeV}] \approx \frac{Z}{A^{1/3}}$$

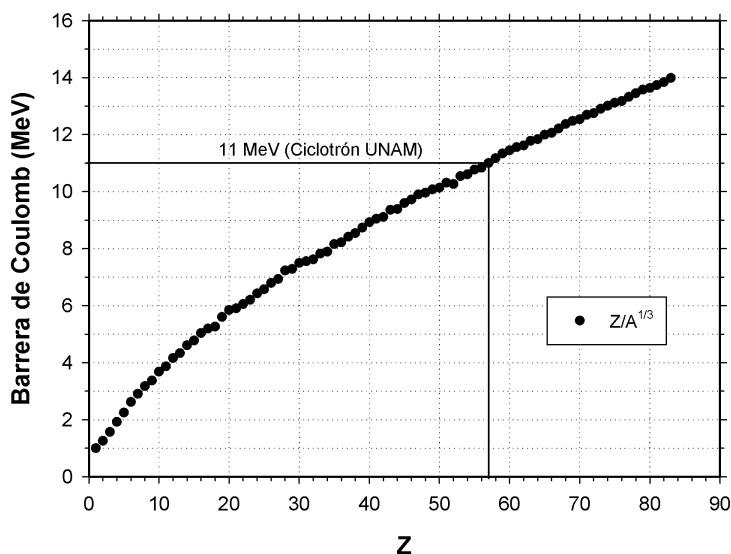


Figura 1-3: Barrera coulombiana para protones en función del número atómico del material blanco (para cada elemento se muestra el isótopo de mayor abundancia natural).

### 1.3.3. Energía umbral

Para las reacciones endoenergéticas existe una mínima energía cinética, llamada energía umbral, que la partícula incidente debe llevar para que la reacción se lleve a cabo. Sin embargo, el valor  $Q$  o la barrera de Coulomb no son directamente la energía umbral.

Debido a la conservación del momento lineal, no toda la energía cinética incidente puede usarse para proporcionar el incremento en masa de los productos. Resolviendo en conjunto la conservación de momento angular (ambas direcciones) y la conservación de energía (incluyendo el valor  $Q$ ), en un sistema  $X(a,b)Y$  (ecuación 2-1), da como resultado que la energía umbral de una reacción endoenergética tiene la forma [1]:

$$E_{th} = -Q \frac{M_Y + M_b}{M_Y + M_b - M_a} \quad (1-4)$$

Que en el caso de  $X \gg Q/c^2$  y con el hecho de que  $M_X + M_a = M_Y + M_b + Q/c^2$ , puede

simplificarse como:

$$E_{th} = -Q \frac{M_a + M_X}{M_X} \quad (1-5)$$

## 1.4. Ecuaciones de transformación

Durante el bombardeo la tasa neta de producción del radionúclido deseado depende de factores como el espesor del material blanco, la energía del haz de protones incidente, la fluencia de protones durante el bombardeo, el tiempo de bombardeo, entre otros. Por otro lado, la formación de núcleos radioactivos está regida esencialmente por dos parámetros:

- a) La tasa de formación del radionúclido  $R$ , entendida como el número de radionúclidos formados por unidad de tiempo. Está es constante.
- b) Se debe tomar en cuenta que la naturaleza propia de los radionúclidos formados hace que éstos comiencen a decaer, desde el momento de su creación, según su constante de decaimiento. La tasa de decaimiento de los radionúclidos debe restarse a la tasa de formación  $R$  para obtener la tasa neta de producción del radionúclido durante el bombardeo.

### 1.4.1. Factor de saturación

Tomando en cuenta que la tasa de formación es constante y que el radionúclido comienza a decaer desde el momento en que es formado, la ecuación diferencial que rige la producción de un radionúclido está dada por:

$$\frac{dN}{dt} = R - N\lambda \quad (1-6)$$

Donde  $N$  representa el número de átomos del radionúclido presentes durante el bombardeo al tiempo  $t$ ,  $R$  la tasa de formación del radionúclido y  $\lambda$  es su constante de decaimiento.

La solución de la ecuación (1-6) está dada por:

$$N\lambda = R(1 - \exp^{-\lambda t}) \quad (1-7)$$

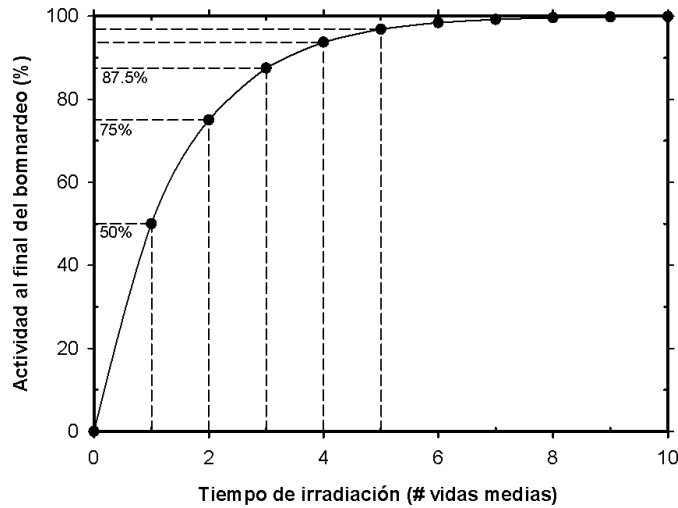


Figura 1-4: Comportamiento del factor de saturación durante una irradiación.

El término  $(1 - \exp^{-\lambda t})$  es conocido como factor de saturación y toma en cuenta el decaimiento del radionúclido desde el momento en que es producido.

Para tiempos cortos, comparados con la vida media del radionúclido formado, el factor de saturación es proporcional al tiempo de irradiación, mientras que para tiempos largos (varias vidas medias) se aproxima a un valor de 1. Esto quiere decir que cuando el tiempo de bombardeo es muy grande (comparado con la vida media del radionúclido creado), la actividad producida alcanzará un valor de saturación, donde la cantidad promedio de nuevos núcleos creados por unidad de tiempo es igual a la cantidad promedio de núcleos que decaen por unidad de tiempo (figura 1-4).

### 1.4.2. Sección transversal

Para un haz de partículas que incide en un blanco suficientemente delgado, tal que el haz es degradado únicamente de forma infinitesimal, la sección transversal  $\sigma_i$  para un proceso particular  $i$  está definida por:

$$R_i = Inx\sigma_i \quad (1-8)$$

Donde  $R_i$  representa el número de procesos  $i$  que ocurren en el blanco por unidad de tiempo,  $I$  es el número de partículas incidentes por unidad de tiempo,  $n$  es el número de núcleos blanco por centímetro cúbico,  $\sigma_i$  es la sección transversal para el proceso especificado, expresada en centímetros cuadrados y  $x$  es el espesor del blanco en centímetros. En otras palabras, la sección transversal es la constante de proporcionalidad que relaciona el número de reacciones ocurridas en un blanco con el número de partículas incidentes y el número de núcleos blanco por centímetro cuadrado. Su unidad de medida es el Barn [b], donde  $1\text{b}=1.0\times 10^{-24}\text{ cm}^2$ . La sección transversal depende del tipo de partícula proyectil, la energía cinética de éste, así como del tipo de núcleo blanco. Es una función suave (sin tomar en cuenta las resonancias) que crece a partir de energías superiores a la umbral y que regularmente comienza a disminuir aproximadamente 10 MeV después (ver figura 1-5).

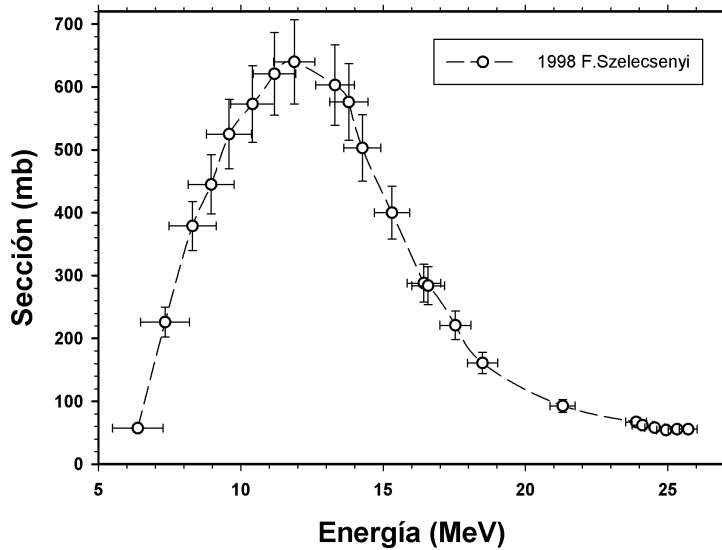


Figura 1-5: Función de excitación para la reacción  $^{66}\text{Zn}(p, n)^{66}\text{Ga}$  (tomada de [2]).

### 1.4.3. Rendimiento (yield)

Durante la irradiación, el rendimiento (yield), la actividad producida del radionúclido (al tiempo  $t$  de iniciada la irradiación), depende directamente del número de protones incidentes (corriente), del espesor de núcleos blanco (número de núcleos por área) y de la probabilidad

que tiene la reacción de llevarse a cabo según la energía de la partícula incidente (sección transversal). Tomando en cuenta que la energía de los protones irá disminuyendo dentro del material blanco según el poder de frenado de dicho material, el rendimiento está dado por:

$$Y = \frac{N_A \rho}{A_w} f I (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_1}^{E_2} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} \sigma(E) dE \quad (1-9)$$

Donde  $N_A$  es el número de Avogadro,  $A_w$  y  $\rho$  son el peso atómico y la densidad del material blanco,  $f$  es la fracción de enriquecimiento,  $I$  es la corriente en  $\mu\text{A}$ ,  $\lambda$  es la constante de decaimiento del radionúclido producido,  $t$  es el tiempo de bombardeo,  $\left(\frac{dE}{dx}\right)$  es el poder de frenado del material blanco y  $\sigma$  es la sección transversal. La ecuación 1-9 representa la tasa de producción del radionúclido (el número de radionúclidos producidos por unidad de corriente), la cual es favorecida para:

- Blancos que toleren una alta corriente de bombardeo sin un deterioro considerable.
- Irradiación a energías con una alta sección transversal.
- Alta abundancia isotópica natural o mediante enriquecimiento.
- Blancos con un bajo poder de frenado.

De forma simplificada y práctica la actividad neta producida al tiempo  $t$  puede resumirse en una expresión simple, que involucra únicamente una constante llamada actividad de saturación al final del bombardeo, la corriente, el tiempo de bombardeo y la constante de decaimiento del radionúclido creado. Esta expresión es:

$$A_{EOB} = A_{EOSB} I (1 - e^{-\lambda t}) \quad (1-10)$$

Donde:  $A_{EOB}$  es la actividad neta producida al final del bombardeo;  $A_{EOSB}$  es la actividad de saturación al final del bombardeo (generalmente expresada en unidades de  $\text{mCi}/\mu\text{A}$ ),  $I$  es la corriente de bombardeo (en  $\mu\text{A}$ ) y  $(1 - e^{-\lambda t})$  es el factor de saturación.

## Capítulo 2

# PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS

La producción de radionúclidos con fines médicos, ya sea con fines de diagnóstico (PET, SPECT) o para tratamiento, se realiza mediante el bombardeo con neutrones, protones o iones más pesados, en reactores nucleares o aceleradores.

En reactores nucleares se emplean neutrones como proyectiles para activar el material blanco. Como resultado se obtienen radionúclidos con exceso de neutrones y que preferentemente decaen mediante la emisión de una partícula  $\beta^-$ , usualmente con emisiones gamma útiles para la formación de imágenes. El bombardear con neutrones tiene las ventajas de una probabilidad alta, comparada con partículas cargadas, de llevar a cabo una reacción nuclear (sección transversal alta), además de poder producir hasta kCi de actividad.

Por otro lado en los aceleradores tipo ciclotrón se bombardean blancos líquidos, gaseosos o sólidos con protones, deuterones, núcleos de helio o incluso iones más pesados. De esta manera usualmente se producen radionúclidos emisores de positrones, para imágenes PET y en un futuro para radioterapia dirigida.

La eficiencia de las reacciones nucleares es baja, lo que incluye la activación con protones. En el bombardeo aproximadamente solo uno de cada millón de protones llevará a cabo una reacción nuclear, empleando su energía cinética en el proceso. La energía cinética del resto de los protones será transformada en forma de calor sobre el blanco lo que se ve reflejado en la necesidad de un sistema eficiente de enfriamiento para el blanco. Además las actividades que se producen son solo del orden de Ci ( $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10}$  decaimientos por segundo),



resultado de la baja eficiencia de producción (baja sección transversal) al bombardear con protones. Sin embargo el uso de aceleradores para producir radionúclidos tiene las ventajas, comparado con reactores, de producir radionúclidos con características de decaimiento más favorables (emisión, vida media), radionúclidos con actividad específica más alta y que el acceso a reactores es usualmente limitado en la mayoría de los países [3].

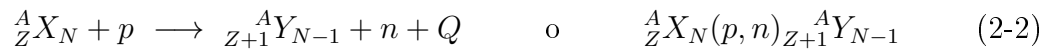
La producción de radionúclidos se realiza mediante reacciones nucleares en donde una partícula colisiona con un núcleo blanco transformándolo en un nuevo núcleo denominado hija y emitiendo uno o varios productos secundarios más ligeros (protones, neutrones, alfas, deuterones, etc.). Estas reacciones nucleares se describen de la forma:



Donde X es el núcleo blanco, Y es el núcleo hija producto de la reacción, a es el proyectil y b son el o los eyectiles. X y a son referidos como los reactantes mientras que Y y b son los productos de la reacción.

Para ciclotrones que aceleren protones con energías cercanas a 10 MeV, las reacciones más probables son:

- Reacción Protón-Neutrón



Donde el protón es absorbido por el núcleo blanco el cual instantáneamente emite un neutrón, transformándose en un nuevo núcleo hija, con el mismo número de masa pero con un número atómico mayor (un ejemplo se muestra en la figura 2-1).

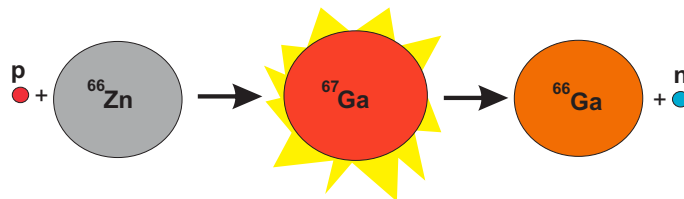


Figura 2-1: Esquema de la reacción  ${}^{66}\text{Zn}(p,n){}^{66}\text{Ga}$ .

- Reacción Protón-Alfa



En este caso el núcleo blanco absorbe al protón e instantáneamente emite un núcleo de  ${}^4\text{He}$ , transformándose en un nuevo núcleo hija, con un protón y dos neutrones menos.

## 2.1. Blancos líquidos y gaseosos

Existe una gran variedad de radionúclidos para PET que pueden ser producidos en un acelerador de partículas cargadas. El objetivo de un blanco para ciclotrón es el de mantener el material blanco sobre el haz de protones durante la irradiación para después extraer el radionúclido producido de forma rápida y eficiente. El diseño del blanco estará enfocado a cumplir dicho objetivo según el radionúclido que se desee producir. El material blanco para un ciclotrón puede ser sólido, líquido o gaseoso y es esta condición de la que depende en gran medida el diseño del blanco. Generalmente los blancos líquidos y gaseosos son cavidades que contienen el material blanco y cuyos cuerpos son enfriados por un circuito de agua helada.

### 2.1.1. Blancos líquidos

Los blancos líquidos están formados por una pequeña cavidad (algunos centímetros cúbicos) la cual contiene el material blanco; una lámina delgada llamada ventana que confina dicho material del vacío en el tanque del ciclotrón; una rejilla en forma de panal llamada “grid” que da soporte y ayuda al enfriamiento de la ventana; y un cuerpo que enfría a la vez que da volumen al blanco (ver figuras 2-2 y 2-3).

Los blancos líquidos regularmente no son llenados en su totalidad. Es necesario presurizar el material blanco con un gas inerte para evitar que éste ebulle debido al calor generado durante la irradiación. Además, debido al pequeño volumen de material blanco (algunos  $\text{cm}^3$ ), el bombardeo se realiza con un haz poco extendido utilizando una laminilla (“stripped foil”) delgada para extraer el haz.

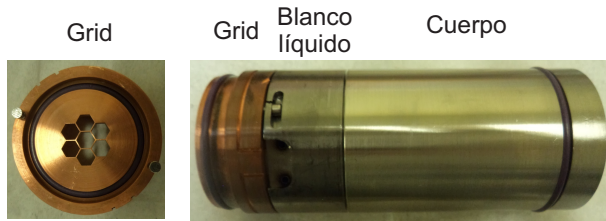


Figura 2-2: Fotografías de un blanco líquido.

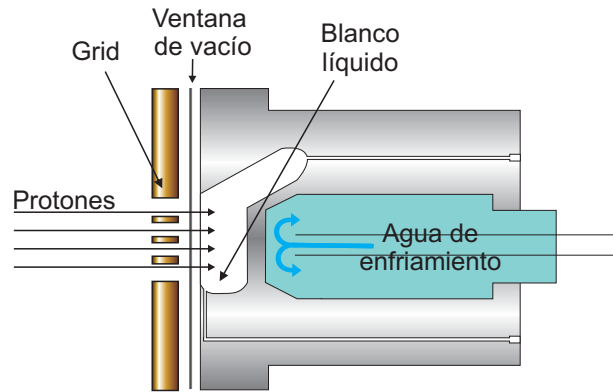


Figura 2-3: Esquema de un blanco líquido.

### 2.1.2. Blancos gaseosos

Los blancos gaseosos tienen una cavidad mayor que la de los blancos líquidos y son llenados en su totalidad presurizándolos con el gas blanco. Como los blancos líquidos, poseen una ventana delgada de vacío que mantiene el material blanco dentro de su cavidad (figura 2-4).

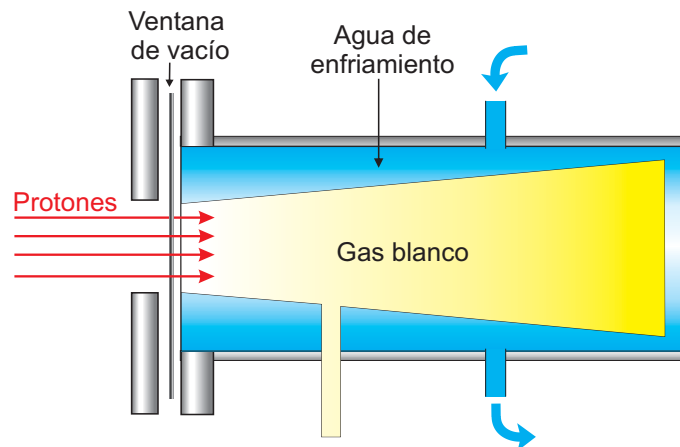


Figura 2-4: Esquema de un blanco gaseoso.

Debido a la baja densidad del gas es necesaria una cavidad más grande que contenga una mayor cantidad de material blanco para producir de forma eficiente el radionúclido. La cavidad tiene una forma cónica aumentando ligeramente su área transversal, compensando la dispersión del haz de protones conforme penetra en el gas blanco. En este caso es necesario

un haz más extendido, por lo que se utiliza una laminilla más gruesa que en los blancos líquidos.

## 2.2. Radionúclidos convencionales para PET

Actualmente los radionúclidos más utilizados para diagnóstico en PET son el  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . Sus vidas medias ( $\tau_{1/2}$ ) van de los 2 min ( $^{15}\text{O}$ ) a los 110 min ( $^{18}\text{F}$ ). Marcar con un radionúclido significa incluirlo dentro de algún compuesto bioquímico y con esto darle al radionúclido un blanco específico de distribución dentro del cuerpo dependiente del agente bioquímico utilizado. Estos radionúclidos (C, N, O y F), llamados convencionales, son muy utilizados por ser apropiados para el marcado (el 97% del peso corporal está constituido por O, C, H y N) por sustitución isotópica (en el caso del flúor, éste puede reemplazar a un hidrógeno o un grupo hidroxilo).

## 2.3. Blancos sólidos

Los blancos sólidos usualmente se componen de material electrodepositado sobre placas metálicas llamadas sustratos que son enfriadas por agua en su parte posterior. Los materiales blanco no metálicos pueden ser colocados en forma granulada o como láminas delgadas, en cavidades dentro de soportes metálicos que son enfriados por agua.

### 2.3.1. Geometría de irradiación

La figura 2-5 muestra la geometría común de un blanco sólido. Sobre la parte frontal del sustrato el material blanco es electrodepositado e irradiado. Por la parte trasera el sustrato es enfriado con agua helada.

En algunos casos el sistema permite que el blanco pueda ser irradiado de forma oblicua (figura 2-6), debido a que:

- Aumenta el espesor másico efectivo. Esto permite producir una mayor actividad del

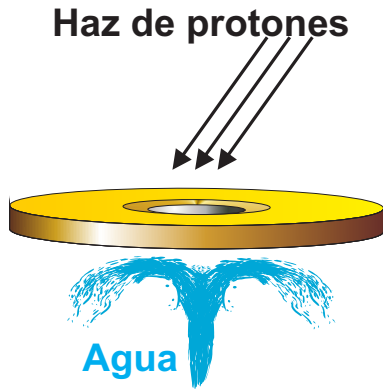


Figura 2-5: Geometría de irradiación para un blanco sólido común.

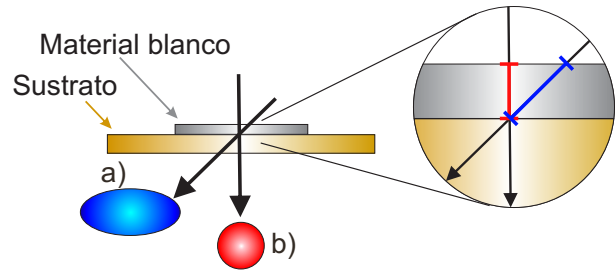


Figura 2-6: a) irradiación oblicua, b) irradiación frontal.

radionúclido para una misma cantidad de material blanco, comparado con una irradiación frontal.

- Aumenta el área transversal del material que es irradiada. La energía disipada en forma de calor se distribuye sobre una mayor área, lo que facilita el enfriamiento del blanco.

### 2.3.2. Materiales usados como sustratos

Para la producción de radionúclidos el material blanco es comúnmente electrodepositado sobre placas o discos metálicos que tiene la función tanto de dar soporte como de enfriar el material blanco. En muchas ocasiones son requeridos materiales blanco isotópicamente enriquecidos, que por su naturaleza tienen un alto costo e inevitablemente, es necesario emplear la mínima cantidad posible sin comprometer el rendimiento en la producción del radionúclido. Para no comprometer la producción del radionúclido la elección del material con el que será hecho el sustrato es esencial. Este sustrato debe poseer propiedades mecánicas y térmicas óptimas, además de presentar una baja activación por protones y una resistencia a los solventes utilizados en la preparación y purificación del blanco.

## 2.4. Radionúclidos no convencionales para PET

En recientes avances de investigación se emplean estudios PET de animales que requieren la producción de radionúclidos igualmente emisores de positrones, pero con vida media más larga. De esta manera se pueden estudiar procesos biológicos lentos durante horas o incluso días, utilizando el mismo animal que ha sido inyectado con una sola dosis del radiofármaco [4]. Estos nuevos radionúclidos, llamados no convencionales, tienen un número atómico más alto y características químicas diferentes a la de los convencionales, además de que no son candidatos a marcado por sustitución isotópica. En los últimos años se ha desarrollado una “revolución” en la forma de producción de imágenes PET y el radiomarcado mediante péptidos surgió como una nueva herramienta para diagnóstico y terapia en tumores que expresan un receptor de unión de péptidos (peptide binding receptor) y que incluyen el marcado con radionúclidos no convencionales.

El marcado con radionúclidos no convencionales se realiza comúnmente mediante agentes quelantes bifuncionales como el DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraaza ciclododecano-N,N',N'',N''' tetraacético). En estos agentes quelantes, uno de sus extremos activos es utilizado para unir el radionúclido mientras que en el otro extremo se une el compuesto que dará la especificidad al radiofármaco (ver figura 2-7).

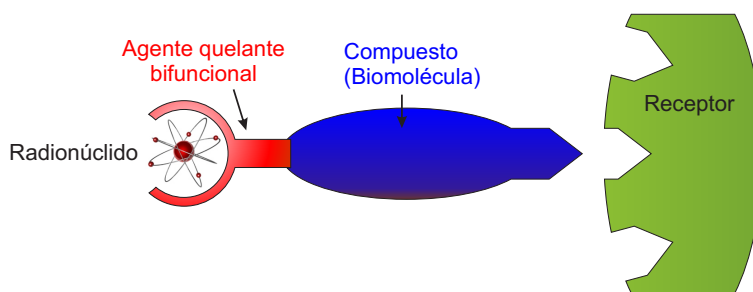


Figura 2-7: Representación del marcado mediante un agente quelante bifuncional.

Estos compuestos pueden ser péptidos, lo que abre la posibilidad de desarrollar múltiples radiofármacos nuevos. Aparte de las ventajas que podrá traer el tipo de marcado, están las ventajas que ofrece el propio radionúclido. Además de la vida media larga, existen ra-

dionúclidos no convencionales que ofrecen la posibilidad de radiotratamiento al igual que de radiodiagnóstico.

Los radionúclidos no convencionales para PET se clasifican en dos categorías: radiometales y radiohalógenos.

### 2.4.1. Radiometales

El desarrollo del SPECT ha demostrado el potencial clínico que tiene el marcado de péptidos, anticuerpos y algunas moléculas pequeñas, utilizando  $^{111}\text{In}$  y  $^{99m}\text{Tc}$ . Para uso en PET, algunos radioisótopos metálicos pueden ser producidos en ciclotrones biomédicos compactos, entre ellos isótopos de galio, indio, itrio, cobre y zirconio [4].

El cobre tiene isótopos emisores de positrones como el  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$  y  $^{64}\text{Cu}$ . El  $^{64}\text{Cu}$  tiene varias características favorables. Tiene una vida media relativamente larga de 12.7 h, además de decaer tanto por  $\beta^-$  (38.5 %) como por  $\beta^+$  (17.6 %), lo que lo abre la posibilidad de emplearlo simultáneamente para diagnóstico y radioterapia dirigida. Entre sus ventajas está la baja energía de sus positrones ( $\leq 653$  keV), lo que permite obtener imágenes con calidad comparable a las obtenidas con  $^{18}\text{F}$ ; y la emisión de electrones Auger que por su baja energía son óptimos para radioterapia dirigida.

El  $^{86}\text{Y}$  es un radionúclido prometedor para imágenes PET ( $\tau_{1/2}$  14.7 h), que puede ser utilizado en estudios de biodistribución y dosimetría previa a una terapia con un radiofármaco marcado con  $^{90}\text{Y}$ . Sin embargo, sus emisiones gamma múltiples perjudican la precisión en imágenes PET cuantitativas.

Por otro lado la vida media del  $^{89}\text{Zr}$  (78 h) lo hace ideal para estudios con anticuerpos monoclonales y péptidos de farmacocinética lenta que toman tiempos de biodistribución de 48-96 horas. Su larga vida media lo hace un mejor sustituto PET para estudios cuantitativos de radiofármacos con  $^{90}\text{Y}$  de biodistribución lenta. Además su material blanco posee un único isótopo natural ( $^{89}\text{Y}$ ), lo que lo hace un blanco económico sin necesidad de ser reciclado.

## Galio

El galio se ha convertido en un candidato prometedor como marcador para anticuerpos monoclonales, péptidos, aptámeros, oligonucleótidos, para detección tumoral e incluso radioterapia [5], [6].

El  $^{68}\text{Ga}$  tiene vida media de 67.7 min y decae 89 % por emisión de positrones, con energía máxima de 1899 keV, y 11 % por captura electrónica. Puede ser obtenido mediante un generador ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ), teniendo la ventaja de su accesibilidad sin la necesidad de un ciclotrón. Sin embargo, su corta vida media no es suficiente para realizar estudios con radiofármacos de biodistribución lenta.

El  $^{66}\text{Ga}$  posee una vida media de 9.31 horas y decae principalmente por emisión de positrones ( $\beta^+$  56 %) y captura electrónica ( $EC$  44 %). Los positrones emitidos tienen una energía máxima de 4.153 MeV, con una energía promedio cercana a los 1.9 MeV. Esta energía de emisión relativamente alta provee la principal causa de degradación en resolución espacial en una imagen, comparada con una imagen tomada empleando  $^{18}\text{F}$ . Por otra parte, las capturas electrónicas pueden dar lugar de una hasta cuatro emisiones gamma en cascada. Afortunadamente estas emisiones gamma son de energía relativamente alta (833.5, 5.89 %; 1039 keV, 36.9 %; 2752 keV, 23.3 %), por lo que su detección, como fuente de coincidencias aleatorias, está limitada por la ventana energética en la electrónica del tomógrafo PET.

### 2.4.2. Radiohalógenos

Los halógenos son elementos no metálicos altamente reactivos. El  $^{18}\text{F}$  es el elemento más reactivo y es por mucho el halógeno y radionúclido más utilizado en PET; sin embargo radioisótopos de bromo, cloro y yodo también tienen utilidad clínica y pueden ser producidos en un ciclotrón.

El  $^{75}\text{Br}$  y  $^{76}\text{Br}$  son producidos en blancos de selenio bombardeados con protones a energías relativamente altas (superiores a los 17 MeV), con blancos enriquecidos en forma química de  $\text{Cu}_2\text{Se}$ . La vida media del  $^{76}\text{Br}$  (16.2 h) lo hace idóneo para marcar anticuerpos y péptidos. Los 4 días de vida media del  $^{124}\text{I}$  y su decaimiento, lo hacen un candidato



tanto terapéutico como de diagnóstico. Su vida media permite hacer estudios dinámicos de biodistribución lenta. La volatilidad del yodo hace posible su recuperación del material blanco de telurio ( $\text{TeO}_2$ ) por destilación seca, dejando el blanco listo para su reuso.

La tabla 2-1 condensa las características de decaimiento de los radionúclidos no convencionales mencionados [7].

Tabla 2-1: Características de decaimiento de algunos radionúclidos no convencionales [7].

Radionúclido	$\tau_{1/2}$	$E_{max} \beta^+$ (MeV)	$E_{max} \beta^-$ (MeV)	Energía $\gamma$ 's (keV)
$^{61}\text{Cu}$	3.33 h	1215 (51 %)	-	511 (126 %), 656 (11 %), 1185 (4 %)
$^{64}\text{Cu}$	12.7 h	653 (17.60 %)	579 (38 %)	511 (35 %), 1346 (0.5 %)
$^{66}\text{Ga}$	9.31 h	4153 (51 %)	-	511 (114 %), 1039 (37 %), 2752 (23 %)
$^{68}\text{Ga}$	67.7 min	1899 (88 %)	-	511 (178 %), 1077 (3 %)
$^{86}\text{Y}$	14.7 h	1481 (0.44 %)	-	511 (0.88 %), 1153 (0.7 %), 1076 (0.7 %)
$^{89}\text{Zr}$	78.4 h	891 (1.4 %)	-	511 (45.5 %), 909 (99 %)
$^{76}\text{Br}$	16.2 h	3382 (26 %)	-	511 (109 %), 559 (74 %), 657 (16 %)
$^{124}\text{I}$	4.18 d	2137 (10.7 %)	-	511(45 %), 603 (63 %), 1691 (11 %)

# Capítulo 3

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. Sistema de blancos sólidos en el ciclotrón de la UNAM

El 10 de junio del 2011, se inició la actualización del puerto de extracción número dos del ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM. Ahora, con la actualización del modelo RDS 111 al modelo Eclipse HP, se cuenta con un carrusel con cuatro blancos para irradiación de alta capacidad, incluyendo uno para blancos sólidos. Las componentes que fueron reemplazadas o actualizadas fueron: el carrusel, los blancos de baja capacidad, el blanco sólido y el software que controla el ciclotrón.

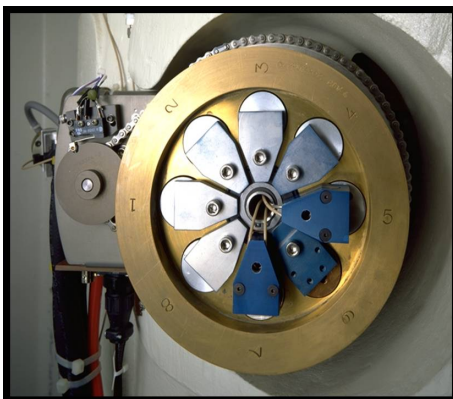


Figura 3-1: Carrusel antes de la actualización.

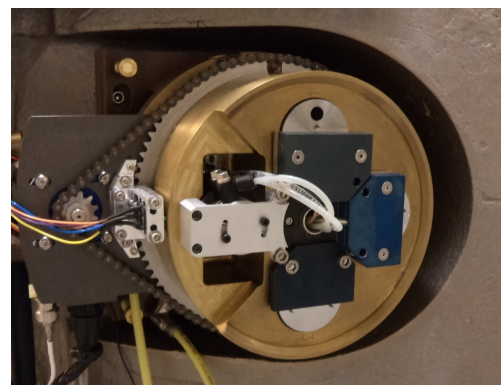


Figura 3-2: Nuevo carrusel con opción de blancos sólidos.

### 3.1.1. El carrusel

El carrusel del puerto dos de bombardeo que fue reemplazado contaba con ocho blancos de baja potencia (figura 3-1). Éste fue reemplazado por un carrusel del mismo tamaño pero con la capacidad de tres blancos de alta potencia más el blanco sólido (figura 3-2).

El carrusel está compuesto por dos partes: una base y el carrusel para blancos que es similar a un “revólver” giratorio.

#### Base

La base es una placa circular, con una protuberancia central que sostiene y permite que gire el carrusel. Esta base es sostenida por un sujetador hecho de material cerámico y que fue atornillado directamente al tanque de vacío del ciclotrón (figura 3-3a). La base tiene dos perforaciones circulares, la de mayor diámetro en la posición de bombardeo y otra pequeña en la posición de servicio. (figura 3-3c)

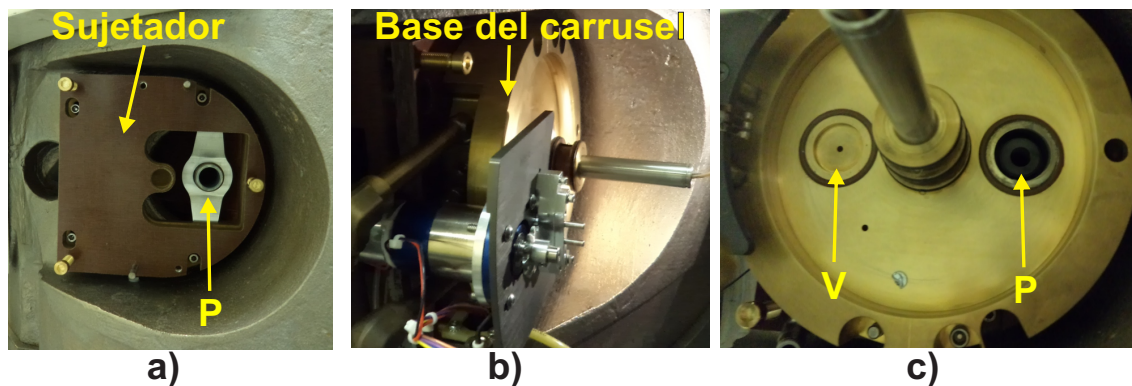


Figura 3-3: a) Se muestra el sujetador cerámico y se señala la salida de protones P) del puerto de irradiación. b) y c) Base que sostiene el carrusel, en ella se muestra la perforación V) para el pre-vacío y la perforación P) que permite el paso de protones hacia el blanco.

La perforación en la posición de bombardeo permite el paso directo de los protones hacia el blanco, mientras que la perforación en la posición de servicio permite realizar un pre-vacío en la zona comprendida entre el blanco y el tanque del ciclotrón. Sin este pre-vacío, al girar el blanco a la posición de bombardeo, el aire no removido generaría una corriente hacia el

tanque del ciclotrón que podría perjudicar el alto vacío del tanque o incluso el sistema de extracción (laminillas de carbono) del ciclotrón.

### El carrusel

El carrusel es la componente principal del puerto de irradiación. Es un cilindro sólido (de  $\sim 14$  cm de espesor) con tres perforaciones cilíndricas donde son colocados los blancos líquidos o gaseosos, más una perforación cuadrada donde fue colocado el blanco sólido. Está rodeado por un anillo dentado que se sujeta la cadena que hace girar el carrusel.

El carrusel posee, en cada una de las cavidades para blancos, perforaciones por donde circula agua helada para el enfriamiento de los blancos y del carrusel. Tanto en blancos líquidos y gaseosos como en el blanco sólido, estas perforaciones terminan en canales especiales a los lados de los blancos por donde el agua pasa directamente a éstos. Para evitar fugas de agua, estos canales están sellados por empaques tipo O-ring. La cavidad donde es colocado el blanco sólido, además de tener perforaciones de enfriamiento contiene dos ranuras por las cuales el disco sustrato puede ser cargado y descargado (ver figura 3-4).

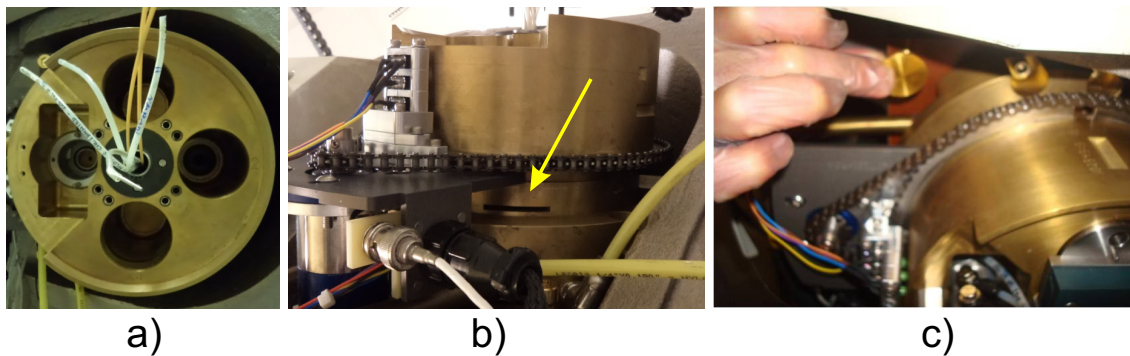


Figura 3-4: a) Carrusel sin ningún blanco instalado, b) ranura de carga del carrusel y c) carga del sustrato en el carrusel.

### 3.1.2. Sistema neumático de carga y descarga

El blanco sólido consta de tres partes: un sujetador, un inserto y un cilindro neumático, que se muestran en la figura 3-5.

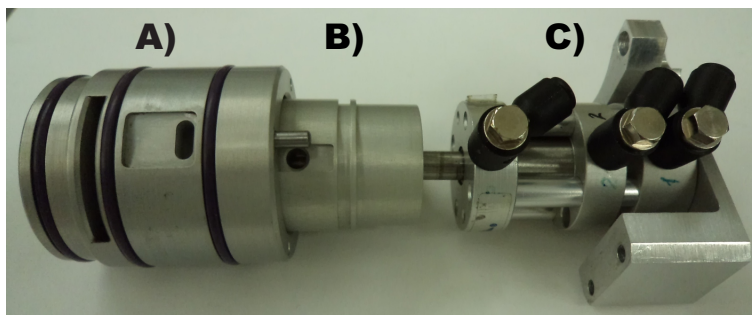


Figura 3-5: Componentes principales del blanco sólido: A) sujetador, B) inserto, C) cilindro neumático.

### Sujetador

El sujetador es un cilindro hueco hecho de aluminio. Su principal función es colocar en la posición correcta el inserto que se desliza dentro de éste. Contiene dos canales, uno superior y otro inferior, provistos de empaques O-ring que conducen el agua de enfriamiento desde el carrusel hacia el inserto. Además contiene dos ranuras por las cuales atraviesa el disco sustrato en su carga y descarga (ver figura 3-6).

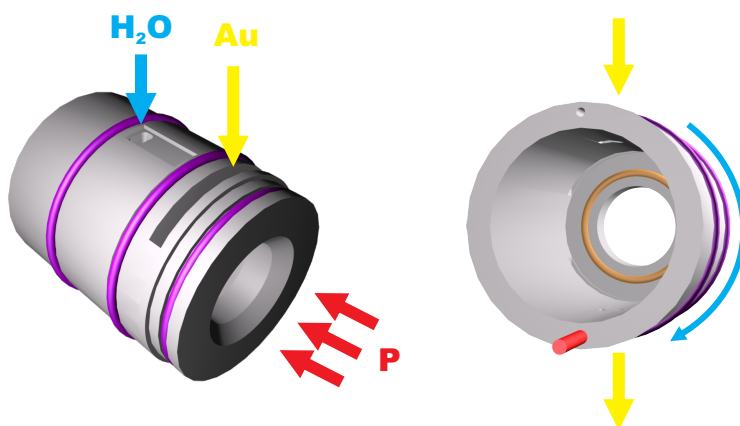


Figura 3-6: Esquema del sujetador. Con flechas azules (H<sub>2</sub>O) se muestran las ranuras de enfriamiento, con amarillo (Au) las ranuras de carga y descarga del disco sustrato y con rojo (P) el haz de protones.

## Inserto

El inserto es un cilindro de aluminio que tiene dos funciones primordiales: a) sostiene el blanco (disco sustrato) directamente sobre el haz de protones (figura 3-7) y, b) provee enfriamiento al blanco por su parte trasera (figura 3-8).

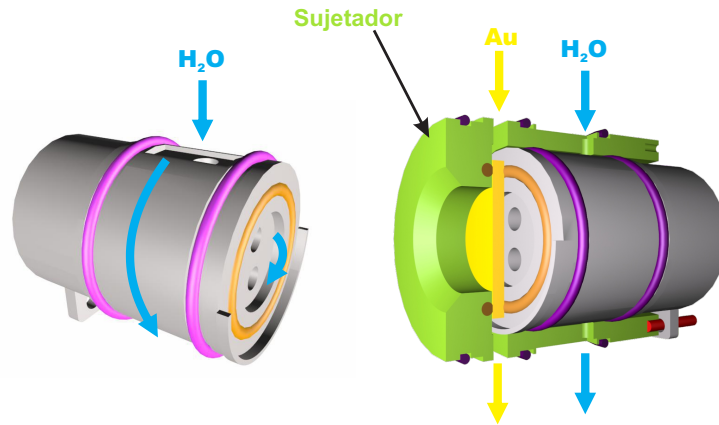


Figura 3-7: Esquema del inserto fuera y dentro del sujetador. En azul (H<sub>2</sub>O) se muestran las ranuras de enfriamiento, en amarillo las ranuras de carga y descarga del disco sustrato (Au).

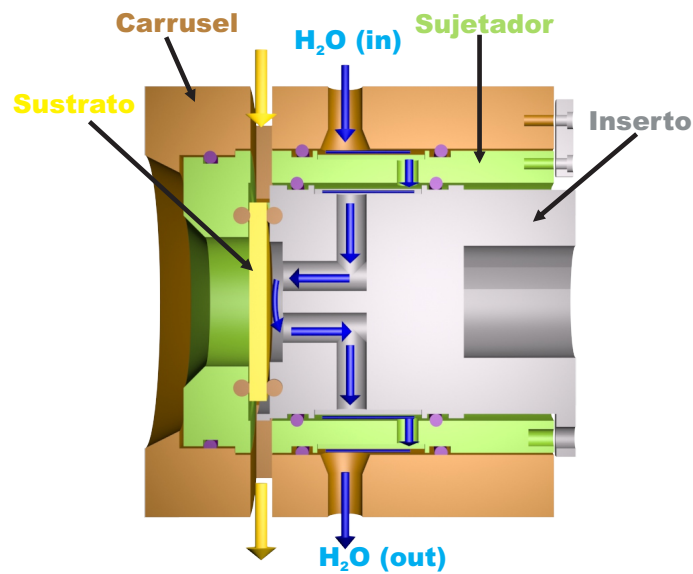


Figura 3-8: Esquema del sistema de enfriamiento en el blanco sólido. El agua llega del carrusel, enfría y atraviesa el sujetador, enfría al inserto y finalmente llega a la parte trasera del disco sustrato.

El inserto se desliza dentro del sujetador sobre un pequeño eje metálico que éste propor-

ciona y que atraviesa una pestaña horadada del inserto. Por su parte trasera el inserto va atornillado al eje del cilindro, el cual es un pistón neumático de tres posiciones. En su parte delantera el inserto posee: a) una protuberancia, en la parte inferior, en forma semicircular la cual sostiene el disco sustrato y b) una pequeña cavidad con dos perforaciones por las cuales circula el agua de enfriamiento del blanco sólido.

### Cilindro neumático

En la posición de servicio, el cilindro neumático es el encargado de posicionar al inserto para recibir, sostener y liberar el disco sustrato, durante su carga, descarga e irradiación, y es operado desde el sistema de control del ciclotrón (ver figuras 3-9 a 3-11):

- Carga.** En la función de carga para el blanco sólido, el software ajusta la extensión del pistón de forma que la protuberancia inferior del inserto cubra la ranura de salida del disco sustrato. De esta manera cuando se carga el disco sustrato desde la ranura superior, cae sobre la protuberancia del inserto quedando en su posición de bombardeo.

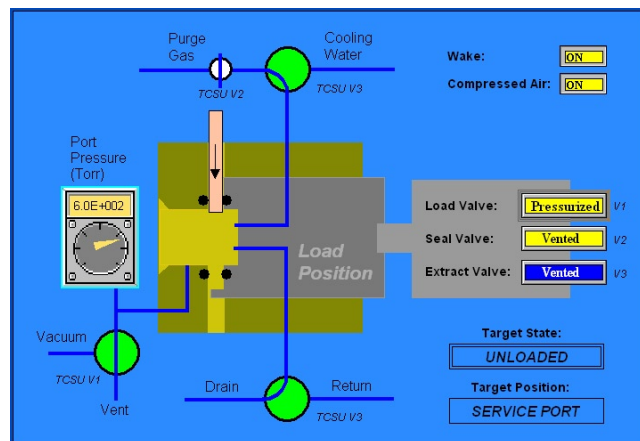


Figura 3-9: Captura de pantalla del software del blanco sólido durante la carga del disco.

- Posición de irradiación.** Una vez que el operador indica al software que el disco fue cargado, el cilindro neumático presiona por completo el disco sustrato contra el carrusel, sellando el disco por su parte anterior y posterior por medio de anillos tipo O-ring. Una bomba mecánica comienza a hacer el pre-vacío necesario en el carrusel

(~2 torr). Una vez que es alcanzado este vacío son abiertas las válvulas que permiten circular el agua de enfriamiento hacia el sustrato y el software libera el seguro que impide el giro del carrusel.

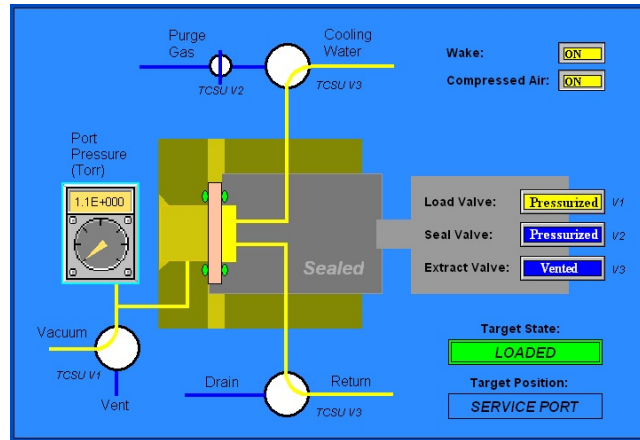


Figura 3-10: Captura de pantalla del software del blanco sólido cargado, listo para ser irradiado.

- **Descarga.** La función de descarga operada desde el software inicia cerrando el agua de enfriamiento y con periodo de secado con aire comprimido de cinco minutos, para drenar el agua remanente en el sistema de enfriamiento. Una vez que el secado termina, se “ventea” el pre-vacío del carrusel por 30 segundos después de los cuales el disco sustrato es liberado al retraer completamente el pistón neumático, dejando caer el disco sustrato por la acción de la gravedad a través de la ranura inferior del carrusel. El disco sustrato es colectado a su salida en un contenedor con blindaje de tungsteno.



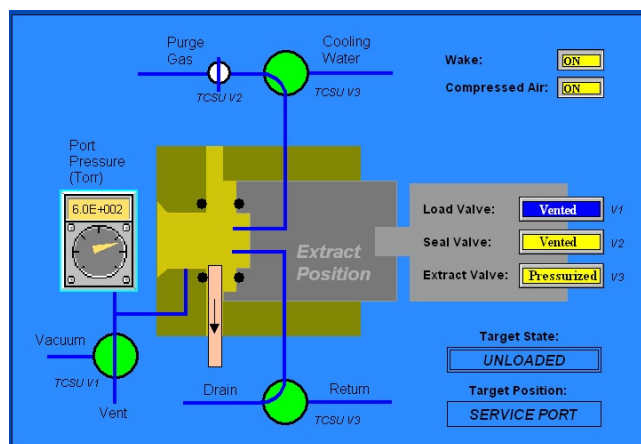


Figura 3-11: Captura de pantalla del software del blanco sólido durante el proceso de descarga del disco sustrato.

### 3.1.3. Perfil del haz de protones sobre el blanco sólido

Se irradió un disco de cobre en el ciclotrón para activarlo con el fin de exponer posteriormente sobre éste una película radiocrómica para obtener de forma indirecta el perfil del haz de protones sobre el disco sustrato (figura 3-12).

Se empleó una moneda de cobre con las mismas dimensiones que el disco sustrato de oro. La moneda fue marcada en sus orillas con ayuda de un plano polar, con el fin de conocer su orientación espacial una vez que fue colocada en el blanco sólido para ser irradiada (figura 3-12A).

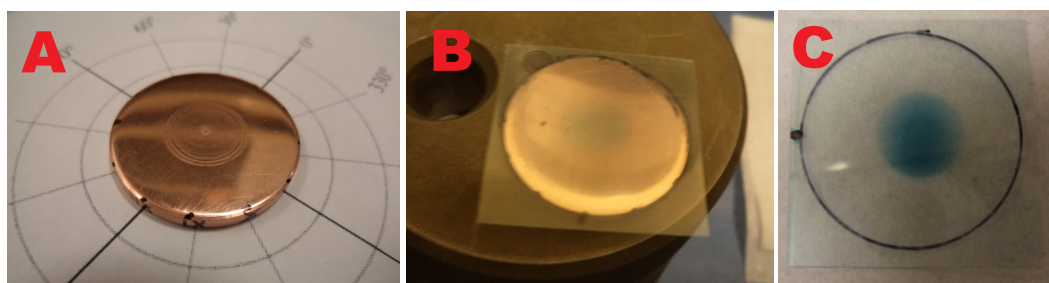


Figura 3-12: A) Marcas sobre el disco de cobre, B) Exposición de la película, C) Perfil del haz.

Sobre un pedazo de película radiocrómica EBT (International Specialty Products) se marcó la periferia de la moneda y un punto que ayudó a determinar su orientación. El disco

de cobre fue cargado en el blanco sólido, se observaron las marcas en la orilla de la moneda a través de la ranura de carga, para conocer su orientación. El disco fue irradiado durante 5 minutos con una corriente de  $5\mu\text{A}$ . Las reacciones y productos esperados se observan en la tabla 3-1.

Tabla 3-1: Productos de activación al irradiar cobre con abundancia natural y sus emisiones [7].

Producto	Vida media	Reacción	Abundancia en blanco	Tipo de decaimiento
$^{63}\text{Zn}$	38.47 min	$^{63}\text{Cu}(p, n)$	69.15 %	$\beta^+$ (92.75 %), CE (7.25 %)
$^{65}\text{Zn}$	243.9 d	$^{65}\text{Cu}(p, n)$	30.85 %	$\beta^+$ (1.4%), CE (98.6 %)

Una vez que se irradió el disco de cobre, se expuso la película de tinte radiocrómico sobre la cara irradiada de éste, se hizo coincidir la periferia y el punto previamente marcado sobre la película con la moneda (figura 3-12B). Finalmente se digitalizó la película con ayuda de un escáner de cama plana para su análisis.

## 3.2. Análisis de los materiales usados como sustrato

Se realizó un análisis exhaustivo de los posibles materiales que pueden ser utilizados como sustrato para un blanco sólido en la producción de radionúclidos metálicos. El análisis se enfocó en tres categorías: a) características físicas y termodinámicas, b) compatibilidad química y c) posibles productos de activación. Se analizaron nueve elementos (Ti, Cu, Nb, Rh, Ag, Ta, W, Pt y Au) comúnmente utilizados en la elaboración de blancos para ciclotrón.

### 3.2.1. Propiedades físicas y termodinámicas

En primer lugar se analizaron las características térmicas de los materiales que pueden ser utilizados como sustratos para un blanco sólido. Debido a la baja eficiencia de las reacciones nucleares es necesario un material que disipe y soporte de forma eficiente el calor generado durante la irradiación. Por esta razón se favorecieron los materiales con un alto punto de fusión y una buena conductividad térmica (tabla 3-2).

Tabla 3-2: Características físicas

Elemento	Punto de fusión (°C)	Conductividad térmica (W/m · K)	Barrera coulombiana $V_c$ (MeV)
Ti	1800	21.9	6.1
Cu	1083	400	7.3
Nb	2477	54	9.0
Rh	1955	150	9.6
Ag	960.5	430	9.9
Ta	3017	57	12.9
W	3370	174	13.0
Pt	1755	72	13.5
Au	1063	320	13.6

Una simulación numérica en 3D realizada en el software COMSOL 3.3, permitió predecir un perfil térmico del sustrato durante la irradiación del blanco [8]. Se resolvió la ecuación general de calor para la geometría del blanco sólido:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-k \nabla T + \rho C_p \vec{u} \nabla T) = Q \quad (3-1)$$

Se estudió el caso estacionario, es decir, el estado de equilibrio térmico que es alcanzado tiempo después del inicio de la irradiación. En este caso, la distribución espacial de la temperatura sobre el sustrato ha alcanzado el equilibrio térmico y, de forma ideal, no cambia con el tiempo. Debido a esto, el primer término de la ecuación 3-1, que implica cambio de la temperatura con el tiempo, es ignorado en el análisis, quedando solo dos términos. El primer término a la izquierda ( $-k \nabla T$ ) representa la disipación de calor por conducción e involucra la conductividad térmica del material. El segundo término ( $\rho C_p \vec{u} \nabla T$ ) toma en cuenta la convección del calor, es decir, la disipación de calor debida al movimiento de un fluido, en este caso el agua de enfriamiento. En este término está involucrada la geometría, la capacidad calorífica del material y la velocidad de flujo del agua de enfriamiento.

### 3.2.2. Propiedades químicas

Debido al uso de solventes durante la preparación y purificación del blanco, es conveniente que el material sustrato, sea compatible con los solventes comúnmente utilizados en la producción de radiometales. Se analizó la solubilidad de los distintos materiales en soluciones ácidas y alcalinas, favoreciendo a los materiales insolubles en las distintas soluciones.

### 3.2.3. Productos de activación

El material sustrato es reutilizable y sujeto a activación debido a los protones que atraviesen el material blanco, especialmente en blancos delgados. Esto representa un problema de seguridad radiológica, por lo que se analizaron los posibles productos de activación en el material sustrato debido al bombardeo de protones de energía igual o menor que 11 MeV. Como primera aproximación la barrera coulombiana (figura /refFiguraBarreracoulomb) es mayor a 11 MeV para elementos con número atómico superior a 57 (tantalio, tungsteno, platino y oro), lo que nos asegura una activación menor comparada con elementos con números atómicos menores a 57 (titanio, cobre, niobio, rodio y plata).

## 3.3. Análisis de los intervalos óptimos de energía

Con el fin de estimar el rendimiento (actividad producida durante una irradiación) de algunos radionúclidos metálicos, se integró la expresión para el rendimiento (ecuación 1-9):

$$R = \frac{N_A \rho}{A_w} f I (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_1}^{E_2} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} \sigma(E) dE$$

Bajo la suposición de un blanco compuesto por un conjunto de laminas delgadas, la integral  $\int_{E_1}^{E_2} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} \sigma(E) dE$  fue vista como una suma de Riemann sobre el número de laminillas que degradan la energía inicial  $E_1$  hasta la energía de salida  $E_2$ . Además, para laminillas con un espesor suficientemente delgado, tal que cada laminilla degrada de forma infinitesimal la

energía del haz y se cumple la ecuación 1-8, es factible:

$$\int_{E_1}^{E_2} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} \sigma(E) dE \longrightarrow \sum_{i=1}^{n(E_2)} \left( \frac{\Delta E_i}{\Delta x_i} \right)^{-1} \sigma(E_i) \Delta E$$

De esta forma el rendimiento puede ser aproximado por una suma de Riemann sobre un número suficientemente grande de laminillas. Siguiendo la definición de sección transversal (ecuación 1-8), el rendimiento puede ser aproximado como:

$$R = \frac{N_A \rho}{A_w} f I (1 - e^{-\lambda t}) \sum_{i=1}^{n(E_2)} \sigma(E_i) \Delta x_i \quad (3-2)$$

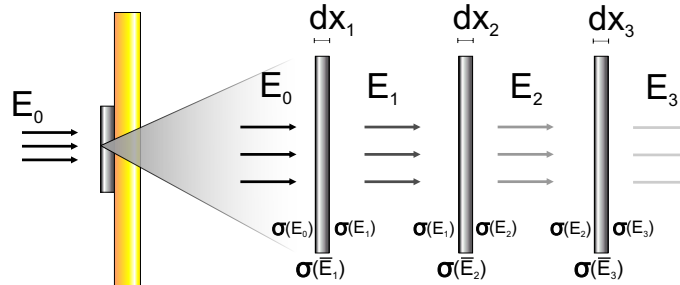


Figura 3-13: Esquema ilustrativo de la estimación del rendimiento mediante la suposición de laminillas delgadas.

### 3.3.1. Rendimiento contra energía

Se aproximó numéricamente el rendimiento (ecuación 3-2) para un blanco grueso (un blanco que detiene por completo el haz incidente) como función de la energía incidente. Se escribió un código en fortran 90 integrando con trapecios el rendimiento para las reacciones  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ ,  $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ .

#### 1. Integración.

- Se realizó la integral numérica desde la energía umbral de la reacción correspondiente hasta una energía  $E_0$  ( $E_0$  satisface:  $E_{umbral} \leq E_0 \leq 11 \text{ MeV}$ ), la energía

de entrada incidente sobre la primer laminilla.

- Se integró sobre intervalos fijos de energía (cada 10 keV), donde la energía incidente sobre la primer laminilla fue  $E_0$ , la energía de salida y la energía incidente sobre la segunda laminilla fue  $E_0 - 10$  keV, disminuyendo 10 keV en cada laminilla.

## 2. Sección transversal.

- Las secciones transversales fueron tomadas de datos experimentales reportados en el National Nuclear Data Center ([www.nndc.bnl.gov](http://www.nndc.bnl.gov)) en la sección de Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR / CSISRS) [2] .
- Se ajustó una curva (polinomial de tercer orden) a los datos experimentales encontrados (SigmaPlot 11.0) para cada tipo de reacción, de tal forma que se obtuvo una expresión de la sección transversal en función de la energía

## 3. Espesor de la laminilla

- Se tomó una tabla del alcance en función de la energía (SRIM 2011) para protones incidiendo en los distintos materiales blanco. Se ajustó un polinomio de tercer grado para obtener una expresión del alcance de protones en el material blanco como función de la energía.
- El espesor de la laminilla se aproximó como el alcance de protones en el material blanco para la energía de entrada  $R(E_i)$ , menos el alcance para la energía de salida, siempre  $E_i - 10$  keV:

$$\Delta x_i = R(E_i) - R(E_i - 10keV)$$

## 4. Unidades.

- El rendimiento fue estimado en unidades de mCi/ $\mu$ A, para un blanco con enriquecimiento isotópico del 100 %.
- La densidad y el peso atómico del material blanco se utilizó en unidades de g/cm<sup>3</sup> y g/mol, respectivamente.

- Dentro de la expresión 3-2 se transformó la sección transversal de mb a  $\text{cm}^2$  multiplicando por un factor de  $10^{-27}$ .
- El espesor de las laminillas se utilizó en cm.
- El número de protones incidentes por unidad de tiempo se estimó por la corriente incidente ( $6.24 \times 10^{12} \frac{p/s}{\mu A}$ ).

### 3.3.2. Rendimiento contra espesor másico

Se modificó el código fuente utilizado anteriormente para poder obtener el rendimiento como función del espesor másico del material blanco. Se integró el rendimiento para un blanco delgado (un blanco que no detiene por completo a los protones incidentes), las modificaciones fueron:

#### 1. Integración.

- Se realizó la integral numérica sobre un intervalo de energía entre 11 MeV y la energía umbral.
- Se integró sobre intervalos fijos de energía (cada 10 keV), iniciando en 11 MeV y disminuyendo 10 keV hasta llegar a la energía de salida  $E_{out}$ , con  $E_{umbral} \leq E_{out} \leq 11 \text{MeV}$ .

#### 2. Espesor másico de la laminilla

- Se utilizó el ajuste utilizado (polinomio de tercer orden) para el alcance como función de la energía.
- El espesor másico de la laminilla se aproximó como el alcance de protones en el material blanco para 11 MeV  $R(11 \text{ MeV})$ , menos el alcance para la energía de salida, multiplicado por la densidad del material blanco:

$$\Delta x_i (\text{mg}/\text{cm}^2) = \rho \cdot (R(11 \text{ MeV}) - R(E_{out}))$$

### 3.4. Producción de $^{66}\text{Ga}$

Como prueba de concepto se realizó la producción de  $^{66}\text{Ga}$  que involucró un ciclo que comienza preparando el blanco. En primer lugar se electrodepositó material blanco sobre el disco sustrato o soporte del blanco. Después el blanco fue irradiado para producir el radionúclido de interés. Finalmente se llevó a cabo una purificación, donde se obtuvo el producto final listo para ser utilizado en aplicaciones de marcado. Además, al final del ciclo fueron reciclados para su reuso el disco sustrato y opcionalmente el material blanco (figura 3-14).

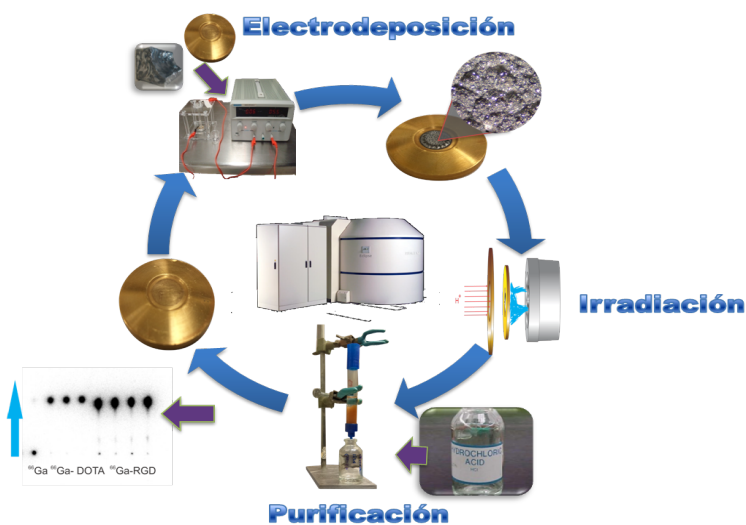


Figura 3-14: Ciclo de producción de radiometales.

#### 3.4.1. Electrodeposición

El material blanco se electrodepositó sobre un disco sustrato (disco de oro con una pureza de 99.999 %) mediante una celda electrolítica [9]. La solución de la celda electrolítica se preparó de dos formas, siempre ajustando la cantidad de material para tener de 90 a 130 mg netos de zinc:

1. Se disolvieron láminas metálicas de Zn (99.999 %, 0.25 mm, Sigma Aldrich) con HCl concentrado (99.999 %, Sigma Aldrich), esta solución fue después evaporada hasta la



sequedad. Se realizaron lavados con agua desionizada (18 M $\Omega$ -cm) hasta obtener un pH neutro. El zinc se disolvió en 2-4 mL de HCl 0.05 M. Finalmente, según el peso de la lámina disuelta, se estimó el volumen para conseguir el peso neto necesario de zinc.

2. Se empleó zinc en forma de sal (ZnCl<sub>2</sub>, 99.999 %, Sigma Aldrich), la cual fue disuelta en una mezcla de 3 mL de agua desionizada (18 M $\Omega$ -cm) y 50  $\mu$ L de HCl 0.05 M. La cantidad de zinc se ajustó con el peso del ZnCl<sub>2</sub>, conociendo que el 48 % del peso de la sal corresponde al peso neto en zinc.

La solución de zinc fue colocada en la celda electrolítica o de electrodeposición, después de haber pesado el disco sustrato. La celda electrolítica consta de una base conductora (aluminio) que sirve como soporte para el disco sustrato. Sobre el disco se coloca un empaque tipo O-ring (Ace O-rings Viton, 7.6 mm diámetro interno, Sigma Aldrich) que sella la cavidad del disco con la celda electrolítica (figura 3-15).

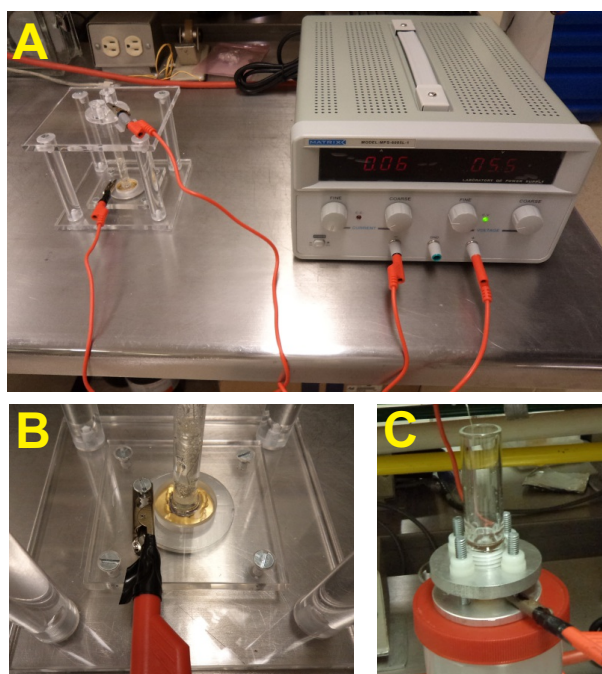


Figura 3-15: A) Celda de electrodeposición y fuente de voltaje, B) Electrodeposición en progreso, C) Segunda celda de electrodeposición.

La celda de electrodeposición se llenó con la solución de zinc y fue introducido un alambre de platino (99.99 %, 0.25 mm diámetro, Sigma Aldrich) que sirvió como ánodo de la celda. En uno de sus extremos el alambre de platino fue enrollado en forma de espiral compacta. Esto aumentó el área superficial que está en contacto con la solución, con el fin de aumentar la eficiencia del proceso. Con una fuente de voltaje se aplicó una diferencia de potencial entre el ánodo de platino y el disco sustrato (cátodo). La diferencia de potencial polariza la solución que se encuentra en forma de  $ZnCl_2$ , y en la superficie del platino son formados cationes  $Zn^{+2}$ . Debido al campo eléctrico el  $Zn^{+2}$  es atraído hacia el cátodo (disco), donde recibe dos electrones y se fija en forma de zinc metálico  $Zn^0$ .

El voltaje aplicado a la celda fue de 3 a 6 V (10 a 50 mA), por un tiempo de 45 min a 24 horas. Al término de la electrodeposición se secó el disco sustrato a 100 °C durante 30 minutos para evaporar restos de agua que pudieran estar presentes. Al final el disco fue nuevamente pesado para conocer el peso exacto del material blanco electrodepositado.

### 3.4.2. Irradiación

La irradiación se llevó a cabo en un ciclotrón Siemens Eclipse HP, el cual cuenta con un puerto especial para la irradiación de blancos sólidos.

En la irradiación, el disco sustrato con el material blanco fue cargado en el blanco sólido en la posición de servicio. Una vez que el blanco fue debidamente cargado (el disco se colocó en la posición correcta y se alcanzó el nivel adecuado de pre-vacío en el carrusel), éste fue girado a la posición de bombardeo, para ser irradiado con protones de 11 MeV, sin ninguna ventana de vacío intermedia.

Para el zinc de abundancia natural, los principales productos de activación, su abundancia en el blanco, la reacción por la que son producidos y su vida media se muestran en la tabla 3-3.

Tabla 3-3: Productos de activación al irradiar zinc con abundancia natural.

Producto	Vida media	Reacción	Abundancia en blanco (isótopo de Zn)
$^{66}\text{Ga}$	9.31 h	$^{66}\text{Zn}(p, n)$	27.8 %
$^{61}\text{Cu}$	1.65 h	$^{64}\text{Zn}(p, \alpha)$	48.9 %
$^{64}\text{Ga}$	2.63 min	$^{64}\text{Zn}(p, n)$	48.9 %
$^{68}\text{Ga}$	68 min	$^{68}\text{Zn}(p, n)$	18.6 %
$^{67}\text{Ga}$	3.26 d	$^{67}\text{Zn}(p, n)$	4.1 %

Los blancos fueron irradiados por protones con energía nominal de 11 MeV, a una corriente de 10 hasta 40  $\mu\text{A}$  por periodos hasta de 60 minutos. Una vez irradiado, el blanco fue retirado del carrusel para evitar contaminación por algún componente o sustancia propia del ciclotrón. El blanco irradiado se guardó en un blindaje de tungsteno por al menos 15 horas. Esto dio tiempo para que decayeran los productos de activación con vida media más corta ( $^{64}\text{Ga}$  y  $^{68}\text{Ga}$ ).

### 3.4.3. Separación química

La purificación se realizó por cromatografía de intercambio catiónico utilizando la resina AG 50W 4X (Bio Rad), en un procedimiento similar al reportado en [10]. La resina está compuesta por grupos funcionales de ácido sulfónico unidos a una matriz del copolímero estireno-divinilbenceno. Los contraiones en la resina son reemplazados por iones de la muestra colocada (intercambiados), para después ser eluidos introduciendo un ion con una afinidad más alta por la resina o una concentración mayor de un ion con afinidad menor o equivalente.

La purificación comenzó acondicionando (reintegrando) la columna que contiene la resina de intercambio catiónico con 20 mL de HCl 10 M. Durante este tiempo el disco sustrato fue pesado (balanza AG104, Metter Toledo) y se midió su actividad (activímetro CRC-15, Capintec, canal de  $^{66}\text{Ga}$ ), para conocer si existió pérdida de masa además de determinar el rendimiento del blanco en la irradiación.

El disco sustrato (con el material blanco) se colocó en la celda de separación para agregar de forma directa sobre el blanco 2 mL de HCl concentrado. Se favoreció la disolución del

material blanco administrando calor a la celda.

Una vez que el material blanco fue disuelto por el ácido, la solución fue colocada en la columna con resina de intercambio catiónico. Se inició eluyendo la columna con 20 mL de HCl 10 M. En esta etapa se removi6 de la columna el material blanco (zinc) y contaminantes producidos durante la irradiaci6n (principalmente  $^{61}\text{Cu}$ ). Adicionalmente se agreg6 una etapa intermedia de 20 mL de HCl 7 M para eliminar contaminantes adicionales (figura 3-16). Por 6ltimo, se agregaron a la columna 15 mL de HCl 4 M y el producto fue recuperado en 10 fracciones de 1.5 mL cada una.

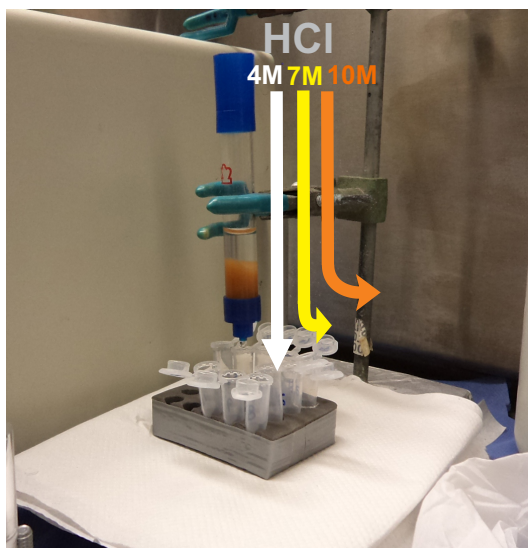


Figura 3-16: Purificaci6n en columna con resina de intercambio cati6nico.

Se midi6 la actividad de cada una de las fracciones para seleccionar y utilizar 6nicamente las fracciones con mayor concentraci6n de actividad. Estas 6ltimas fueron evaporadas hasta la sequedad en un roto evaporador (LABCONCO) y re-diluidas con 50-500  $\mu\text{L}$  de HCl 0.01 M. De esta forma el producto final ( $^{66}\text{Ga}$ ) es obtenido en forma de  $^{66}\text{Ga}[\text{GaCl}_3]$  listo para aplicaciones de marcado.

### 3.4.4. Reactividad de los productos de activación

Para determinar la reactividad química del  $^{66}\text{Ga}$ , se realizó una titulación complejométrica conjugando el galio con el agente quelante bifuncional DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraaza ciclododecano- $\text{N},\text{N}',\text{N}'',\text{N}'''$  tetraacético). La titulación complejométrica se utilizó como técnica analítica de cationes, formando un complejo entre analito ( $^{66}\text{Ga}$ ) y titulante (DOTA). El objetivo fue conocer la concentración del  $^{66}\text{Ga}$  al conjugarlo con soluciones de DOTA de concentraciones conocidas. El quelante bifuncional DOTA es un compuesto orgánico de estructura simétrica formado por cuatro grupos amino y cuatro grupos carboxilato. Tiene una alta afinidad quelando cationes di y tri valentes. El DOTA quela al Galio ( $\text{Ga}^{3+}$ ) en el centro del anillo de nitrógeno, ligándolo a través de los cuatro grupos amino y los cuatro grupos carboxilato.

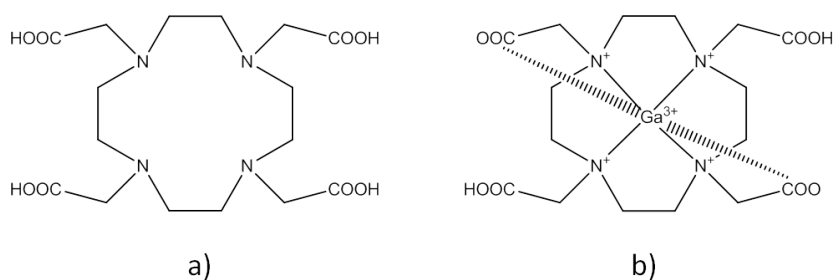


Figura 3-17: a) Agente quelante bifuncional DOTA, b) Conjugado  $^{66}\text{Ga}$ -DOTA.

Se preparó un solución de DOTA de concentración 0.1 mol/L. Conociendo el peso molecular del DOTA (404.42 g/mol) se pesó y disolvió el DOTA en la cantidad adecuada para obtener la concentración buscada. De aquí, se obtuvieron concentraciones menores ( $\times 10^{-2}$ ,  $\times 10^{-3}$ ,  $\times 10^{-5}$  mol/L) disolviendo 9:1  $\text{H}_2\text{O}$  y DOTA  $\times 10^{-n}$  mol/L, para obtener una concentración  $10^{-(n+1)}$ . La titulación se realizó mezclando distintas concentraciones de DOTA con un “mismo” volumen y actividad de galio purificado (en forma de  $^{66}\text{Ga}[\text{GaCl}_3]$ ). El contenido de las distintas soluciones se muestra en la tabla 3-4.

Tabla 3-4: Composición de las muestras utilizada en la titulación complejométrica.

Muestra	Concentración DOTA (mol/L)	Vol. DOTA ( $\mu\text{L}$ )	Vol. $\text{GaCl}_3$ ( $\mu\text{L}$ )	Vol. $\text{AcNH}_4$ ( $\mu\text{L}$ )
D1	$1.0 \times 10^{-5}$	50	15-100	100
D2	$1.0 \times 10^{-3}$	50	15-100	100
D3	$1.0 \times 10^{-2}$	25	15-100	100
D4	$1.0 \times 10^{-2}$	50	15-100	100
D5	$1.0 \times 10^{-1}$	50	15-100	100
Ga			15-100	100

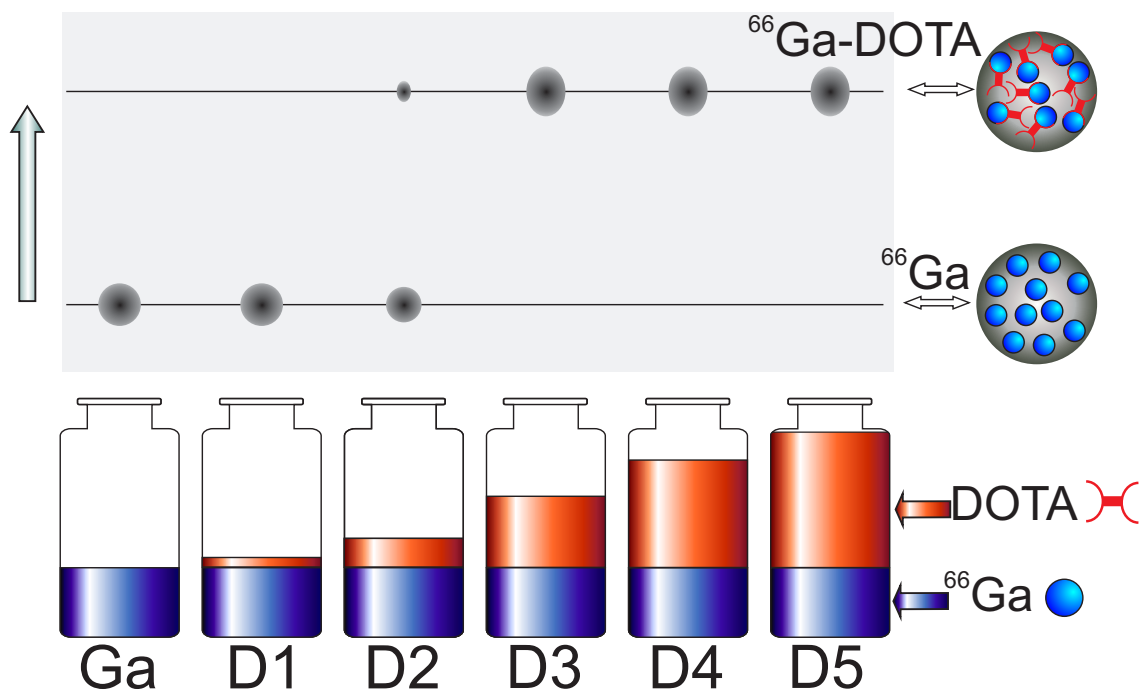


Figura 3-18: Titulación complejométrica.

Una vez que las soluciones fueron mezcladas, su actividad fue cuantificada (activímetro) para después ser incubadas a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  por 20 min. La titulación se analizó mediante cromatografía de capa fina (TLC). Se utilizaron placas TLC de poliestireno/gel de silica (PE SIL G/UV, Whatman) y fueron analizadas en un equipo de auto-radiografía (Cyclone, PerkinElmer):

1. Sobre la placa de TLC se colocaron en la línea origen: una pequeña muestra de galio

como punto de referencia, y las distintas muestras del conjugado Ga-DOTA.

2. La placa fue colocada en una cuba con fase móvil 1:1 de metanol y acetato de amonio al 10 %.
3. Una vez que la fase móvil recorrió la placa, con esta se expuso por algunos segundos una placa fotográfica que después fue leída en el equipo de auto-radiografía.

La imagen obtenida por el equipo de auto-radiografía fue analizada y se buscó la concentración de DOTA correspondiente a la quelación semi completa de menor concentración. Por último fue obtenido un perfil de esta muestra con el fin de conocer su composición de galio libre y de compuesto  $^{66}\text{Ga}$ -DOTA.

### **3.5. Resolución espacial del microPET Focus 120 con $^{66}\text{Ga}$**

Para estudiar la calidad de imágenes con  $^{66}\text{Ga}$ , se tomaron imágenes microPET a un maniquí tipo microDerenzo lleno con solución de  $^{66}\text{Ga}$  después de la purificación. Se utilizó un microPET Concorde FOCUS 120, en un estudio con tiempo de adquisición de 30 min y reconstrucción de imagen mediante retroproyección filtrada (filtro rampa).

# Capítulo 4

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Prueba de aceptación del sistema de blancos sólidos

Las pruebas de aceptación del sistema de blancos sólidos se realizaron irradiando durante dos horas con una corriente de  $40 \mu\text{A}$  el disco sustrato de oro, sin ningún material blanco electrodepositado. La tabla 4-1 muestra el producto de activación esperado ( $^{197}\text{Hg}$ ).

Tabla 4-1: Producto de activación al irradiar oro con abundancia natural.

Producto	Vida media	Reacción	Abundancia en blanco
$^{197}\text{Hg}$	64.14 h	$^{197}\text{Au}(p, n)$	100 %

El sustrato de oro no presentó ningún signo aparente de daño y tampoco una activación importante (algunos  $\mu\text{Ci}$ ). Esto se debe a la baja sección transversal del oro para protones, alcanzando un máximo menor a 50 mb cerca de 11 MeV (ver figura 4-1).



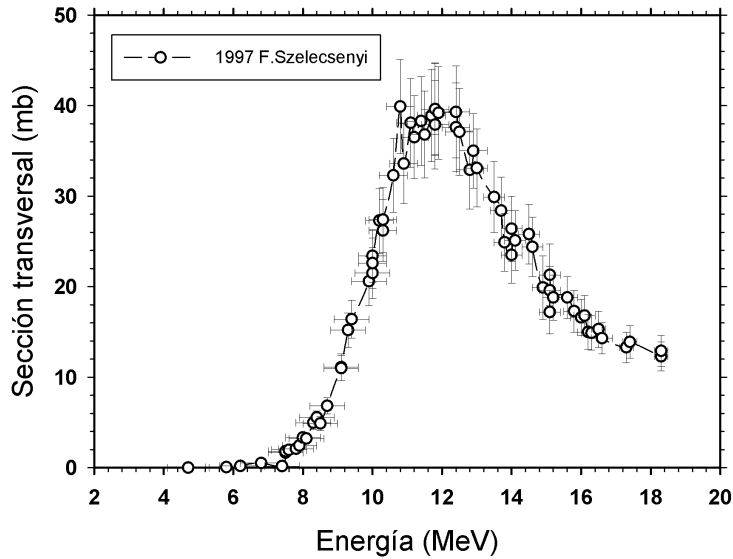


Figura 4-1: Función de excitación para la reacción  $^{197}\text{Au}(p, n)^{197}\text{Hg}$  (tomada de [2]).

#### 4.1.1. Carga y descarga del blanco

Las mayores complicaciones que se encontraron en el sistema de blancos sólidos se presentaron durante el proceso de carga y descarga del disco sustrato:

- **Carga y descarga.** En algunas ocasiones durante el proceso de carga, una posición incorrecta del inserto impide que el disco sustrato caiga en su posición correcta. En la descarga el inserto mismo puede bloquear la caída del disco.
- **Fugas de agua.** En otras ocasiones, se presentaron fugas de agua en el sistema de enfriamiento del carrusel para el blanco sólido. La presencia de agua en el disco sustrato hace que éste se adhiera al inserto, impidiendo su descarga.

Para corregir estos problemas fue necesario empujar el blanco con una espátula a través de la ranura de carga. En casos extremos se llegó a desmontar completamente el blanco sólido del carrusel. Para un blanco previamente irradiado esto representó una exposición radiológica innecesaria.

### 4.1.2. Irradiación

El material blanco no siempre permaneció intacto durante el bombardeo, presentando en distintas ocasiones signos múltiples de deterioro. Algunos blancos, después de la irradiación, presentaron: pérdida parcial o incluso total de masa (dos casos), presencia de halo de óxido, signos de combustión, y fundición parcial del material electrodepositado. Algunos ejemplos se muestran en la figura 4-2.

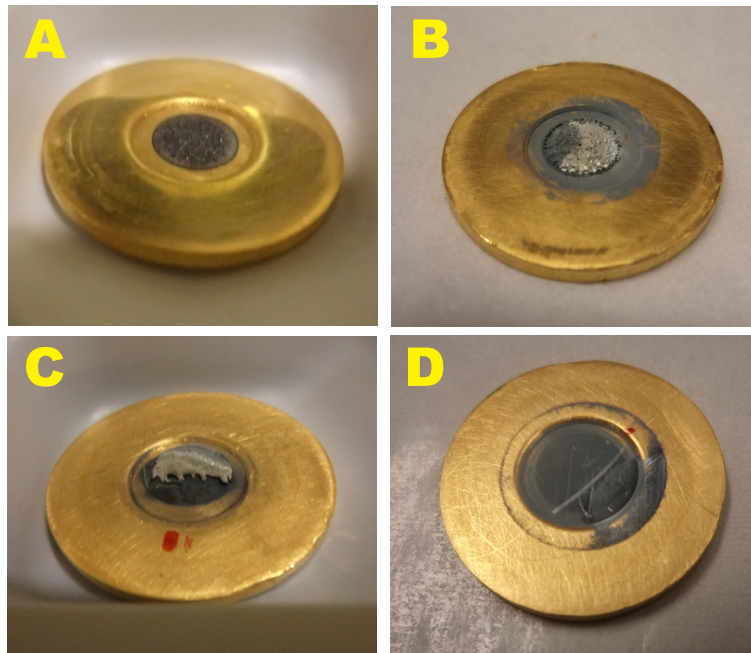


Figura 4-2: A) Blanco intacto después de la irradiación B) blanco con halo de óxido y pérdida parcial de masa, C) blanco fundido parcialmente, D) blanco con muestras de oxidación y con pérdida total de masa.

Los factores y causas que pudieron influir en el deterioro de los blancos son:

- La generación de óxido puede deberse a presencia de pequeñas cantidades de agua en el material blanco electrodepositado. Para evitarlo, previo a la irradiación, se añadió una etapa de horneado del blanco, calentando a 100 °C por 15 minutos con el fin de evaporar posibles restos de agua en el blanco. Después de esto, no se han vuelto a presentar signos de oxidación en el blanco.

- La pérdida total de masa se debe a un desprendimiento del blanco debido a una mala adherencia, que puede ser causada por contaminantes orgánicos en la superficie del sustrato. Para evitarlo, los blancos se sometieron a pruebas de adherencia y resistencia mecánica. Esta prueba consistió en dejar caer desde 20 cm el disco sustrato sobre la mesa de trabajo, tratando de identificar y descartar un blanco pobremente adherido.
- La pérdida y/o fundición parcial del blanco se atribuye mayormente a un ineficiente sistema de enfriamiento. Esta ineficiencia puede deberse a un inadecuado diseño del sistema de enfriamiento del blanco y/o a fallas en la temperatura del agua del sistema de enfriamiento del ciclotrón. Esta ineficiencia en el sistema de enfriamiento se debe a que el sistema de blancos sólidos empleado fue diseñado para la producción de  $^{64}\text{Cu}$  al irradiar blancos de níquel. El níquel tiene un punto de fusión de  $1453\text{ }^{\circ}\text{C}$  comparado con  $419\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el zinc. Como medida precautoria se disminuyó la corriente de bombardeo.

La etapa de horneado seguida de la sencilla prueba de mecánica de adherencia solucionó los problemas de pérdida de masa, el deterioro en los blancos y descartó blancos pobremente adheridos. Esto permitió aumentar de nuevo la corriente de bombardeo sin deteriorar los blancos irradiados.

### **4.1.3. Perfil del haz de protones sobre el blanco sólido**

El perfil del haz de protones medido resultó no uniforme en intensidad, pero de tamaño y forma circular bien definida. Sin embargo el área transversal de haz resultó ser mayor que el área de electrodeposición (figura 4-3).

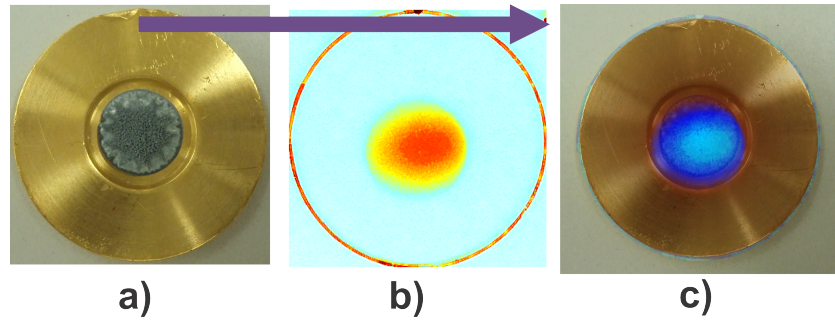


Figura 4-3: De izquierda a derecha: a) Blanco irradiado, b) Perfil del haz y c) Superposición del perfil del haz sobre el blanco.

Como primera aproximación, se supuso un perfil de haz con sección transversal circular y con intensidad uniforme. Bajo esta suposición el perfil del haz resultó ser un 35 % mayor que el área de electrodeposición, con un diámetro de perfil de haz de  $0.93 \pm 0.08$  mm y un diámetro de electrodeposición de 0.8 mm. Esta diferencia en el perfil de haz y el área del blanco representa una pérdida de corriente para el blanco durante la irradiación que debe ser tomada en cuenta (lo cual se discutirá en la sección 4.4.2).

## 4.2. Análisis de los materiales usados como sustrato

### 4.2.1. Propiedades físicas y termodinámicas

Al resolver numéricamente la ecuación 3-1 se obtuvo la temperatura máxima que alcanzaría el material sustrato para la geometría del blanco sólido, presentada en [8] (ver figura 4-4 y tabla 4-2), siendo sometido a una irradiación con potencia de  $1.5 \times 10^6$  W/m<sup>2</sup> (protones de 11 MeV a una corriente de 11 μA, un perfil de haz de 1 cm de diámetro y flujo de agua de 2 L/min a 7 °C).

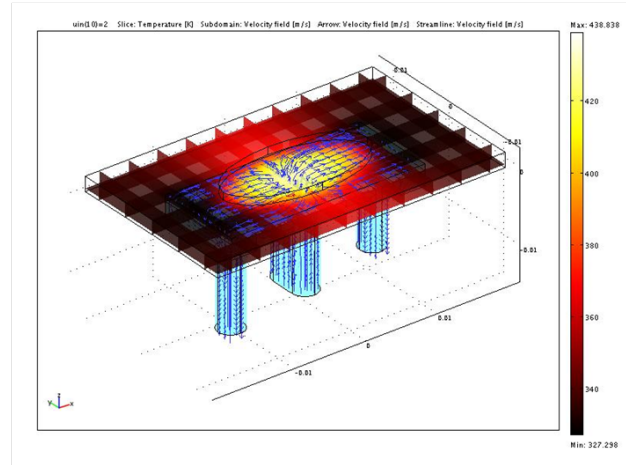
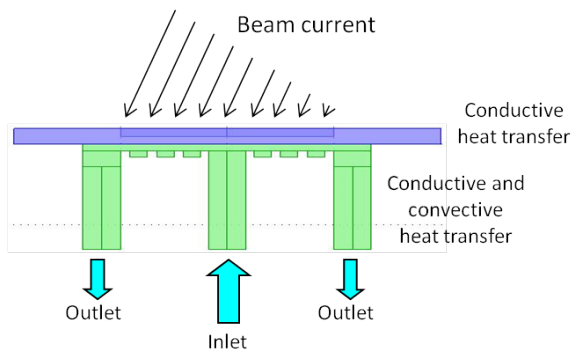


Figura 4-4: Geometría resuelta en [8] y el perfil de temperatura obtenido para un sustrato de platino en dicha geometría.

Tabla 4-2: Temperatura máxima alcanzada sobre el sustrato para un bombardeo a  $1.5 \times 10^6 \text{ W/m}^2$  con un flujo de agua de 2 L/min.

Elemento	$k$ (W/m K)	T max (°C)
Ag	429	113.9
Cu	401	115.1
Au	318	119.6
W	173	134.5
Rh	150	139.0
Pt	71.6	165.9
Ta	57.5	175.4
Nb	53.7	178.6
Ti	21.9	231.4

Se realizó una gráfica de la temperatura máxima alcanzada en función de la conductividad térmica  $k$  (figura 4-5).

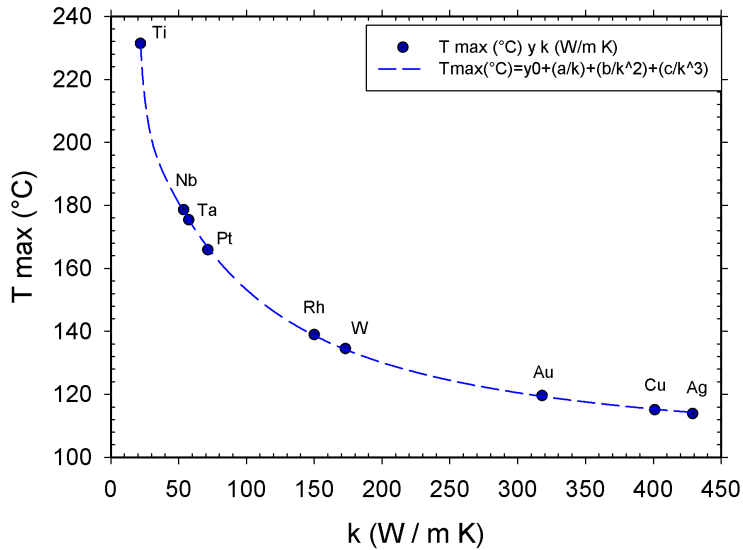


Figura 4-5: Temperatura máxima alcanzada en el sustrato en función de su conductividad térmica  $k$ .

A esta gráfica se le ajustó una curva (polinomial) que permite predecir la temperatura máxima que alcanzaría un sustrato (con la misma geometría y sometido a la misma potencia) únicamente conociendo su conductividad térmica  $k$ :

$$T_{max}(^{\circ}C) = 98.15 + (7382.14/k) + (-212562.20/k^2) + (2514197.75/k^3) \quad (4-1)$$

Según los resultados mostrados en la figura 4-5, debido a propiedades térmicas, la plata, el cobre y el oro son los mejores candidatos como material sustrato para obtener una disipación eficiente del calor en el material blanco.

#### 4.2.2. Propiedades químicas

La compatibilidad química se calificó según la solubilidad de los materiales en: agua, ácido nítrico ( $HNO_3$ ), ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ), ácido clorhídrico ( $HCl$ ), agua regia (mezcla de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) y soluciones alcalinas como hidróxido de sodio ( $NaOH$ ) o hidróxido de potasio ( $KOH$ ). La compatibilidad se calificó de la siguiente forma: i) buena

cuando el material es completamente insoluble en dicha solución, ii) regular cuando solo es soluble en ciertas condiciones como temperatura o concentración alta del solvente y c) mala cuando el material es completamente soluble en el solvente (tabla 4-3).

Tabla 4-3: Escala de compatibilidad para los materiales: ★ mala, ★★ regular ★★★ buena compatibilidad.

	Agua	HNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HCl	Agua Regia (HCl:HNO <sub>3</sub> , 75:25)	Alcalina (NaOH o KOH)
Ti	★★	★	★★	★★★	★	★★★
Cu	★★★	★	★★	★★★	★★★	★★★
Nb	★★★	★★★	★★★	★★★	★★★	★★
Rh	★★★	★★	★★	★★★	★★	★★★
Ag	★★★	★	★★	★★★	★★★	★★★
Ta	★★★	★★★	★★★	★★★	★★★	★★
W	★★★	★★	★★★	★★★	★★	★★
Pt	★★★	★★★	★★★	★★★	★	★★
Au	★★★	★★★	★★★	★★★	★	★★★

Según los resultados obtenidos, debido a la compatibilidad química obligatoria del sustrato con los solventes, el titanio, el rodio y el tungsteno no son buenos candidatos como material sustrato para la preparación y procesamiento del blanco sólido. Por otro lado el oro, el tantalio, el platino y la plata pueden ser materiales adecuados como sustrato reutilizable, debido a su alta refracción química.

### 4.2.3. Productos de activación

Debido al peligro radiológico que representa manipular el material sustrato después que ha sido irradiado, se analizaron y calificaron los posibles productos de activación del sustrato utilizando tres colores en analogía a un semáforo (tabla 4-4). El color verde se utilizó para una característica favorable en los productos de activación, el color rojo se utilizó para una

característica desfavorable y el color amarillo se utilizó para una característica intermedia. Las características calificadas fueron las siguientes:

- **Vida media.** Se favoreció una vida media corta en los productos de activación (color verde). De esta manera el sustrato puede ser reutilizado con mayor frecuencia sin comprometer la seguridad radiológica del operador.
- **Energía umbral.** Se favoreció una energía umbral alta (color verde). De esta manera la activación del sustrato sólo podrá llevarse a cabo por los protones que lleven alta energía después de atravesar el material blanco.
- **Emisiones.** Se favorecieron emisiones con baja energía (color verde). De esta manera la manipulación de un sustrato activado por irradiación requerirá, de ser necesario, un blindaje relativamente ligero.

El análisis de los productos de activación mostró al oro y al niobio como los materiales que presentan productos de activación de menor preocupación, seguidos del rodio, el tantalio, el platino y la plata. Por otro lado el tungsteno, el titanio y el cobre son los peores candidatos para materiales de sustrato debido a la vida media larga de sus productos de activación y la presencia de emisiones gamma de alta energía ( $\gtrsim 1$  MeV).

Según las tres pruebas realizadas, el oro, platino, la plata y el tantalio son materiales apropiados para la fabricación de sustratos para blancos sólidos. Por otro lado, el oro tiene la ventaja de poseer al mismo tiempo buenas propiedades térmicas, alta refracción química, así como productos de activación de relativo bajo riesgo radiológico. Además, en la compra de metales con alta pureza, el oro es más barato que el platino y sólo un poco más costoso que la plata.



Tabla 4-4: Productos de activación de los diferentes materiales usados como sustratos.

Elemento	Producto	$\tau_{1/2}$	Reacción	Abundancia (%)	E Umbral (MeV)	$E_\gamma$ keV (I%)
Ti	$^{47}\text{V}$	32.6 min	$^{47}\text{Ti}(p,n)$	7.44	3.79	511 (193)
	$^{48}\text{V}$	15.97 d	$^{48}\text{Ti}(p,n)$	73.72	4.9	983.5 (100)
	$^{49}\text{V}$	330 d	$^{49}\text{Ti}(p,n)$	5.41	1.41	EC X-ray
Cu	$^{63}\text{Zn}$	38.47 min	$^{63}\text{Cu}(p,n)$	69.15	4.22	511 (185)
	$^{65}\text{Zn}$	243.93 d	$^{65}\text{Cu}(p,n)$	30.85	2.17	1116 (50)
Nb	$^{93m}\text{Mo}$	6.85 h	$^{93}\text{Nb}(p,n)$	100	1.2	684.7 (99.9)
Rh	$^{103}\text{Pd}$	16.99 d	$^{103}\text{Rh}(p,n)$	100	1.34	EC X-ray
Ag	$^{107}\text{Cd}$	6.5 h	$^{107}\text{Ag}(p,n)$	51.83	2.22	EC, Low $\gamma$ , X-ray
	$^{109}\text{Cd}$	461.4 d	$^{109}\text{Ag}(p,n)$	48.16	1.01	EC, Low $\gamma$ , X-ray
Ta	$^{181}\text{W}$	121.2 d	$^{181}\text{Ta}(p,n)$	99.988	0.98	EC X-ray
W	$^{181}\text{Re}$	19.9 h	$^{182}\text{W}(p,2n)$	26.5	9.83	365.5 (56.5)
	$^{182}\text{Re}$	64 h	$^{182}\text{W}(p,n)$		3.6	229.3 (25.8)
	$^{183}\text{Re}$	70 d	$^{183}\text{W}(p,2n)$	14.31	9.83	1623 (23.3)
			$^{183}\text{W}(p,n)$	30.64	1.35	
	$^{184}\text{Re}$	35.4 d	$^{184}\text{W}(p,2n)$		8.8	903.3 (38.1)
	$^{184m}\text{Re}$	169 d	$^{184}\text{W}(p,n)$	2.28	1047 (13.6)	
	$^{186}\text{Re}$	3.71 d	$^{186}\text{W}(p,n)$	28.43	1.37	359.2 (71)
Pt	$^{193}\text{Au}$	17.65 h	$^{194}\text{Pt}(p,2n)$	32.967	10.28	186.2 (9.37)
	$^{194}\text{Au}$	38.02 h	$^{194}\text{Pt}(p,n)$	33.832	3.3	328.5 (60.4)
			$^{195}\text{Pt}(p,2n)$		9.44	
	$^{195}\text{Au}$	186.1 d	$^{195}\text{Pt}(p,n)$	1.01	98.9 (11.2)	
	$^{196}\text{Au}$	6.17 d	$^{196}\text{Pt}(p,2n)$	25.242	8.98	355.7 (87)
			$^{196}\text{Pt}(p,n)$	2.3		
	$^{198}\text{Au}$	2.69 d	$^{198}\text{Pt}(p,n)$	7.163	1.11	411.8 (95.6)
$^{198m}\text{Au}$	2.27 d				214.9 (77.3)	
Au	$^{197}\text{Hg}$	64.14 h	$^{197}\text{Au}(p,n)$	100	1.39	77.35 (18.7)
	$^{197m}\text{Hg}$	23.8 h				279 (70.9)

### 4.3. Intervalos óptimos de energía para la producción de radiometales

#### 4.3.1. Rendimiento contra energía

Con los resultados obtenidos se graficó el rendimiento (durante una irradiación con protones y como función de su energía) de las reacciones  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ ,  $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  y  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ , además de la sección transversal y el alcance de los protones. En todos los casos se tomo en cuenta blancos con enriquecimiento isotópico al 100 % (figuras 4-6 a 4-10).

$^{66}\text{Ga}$  y  $^{68}\text{Ga}$

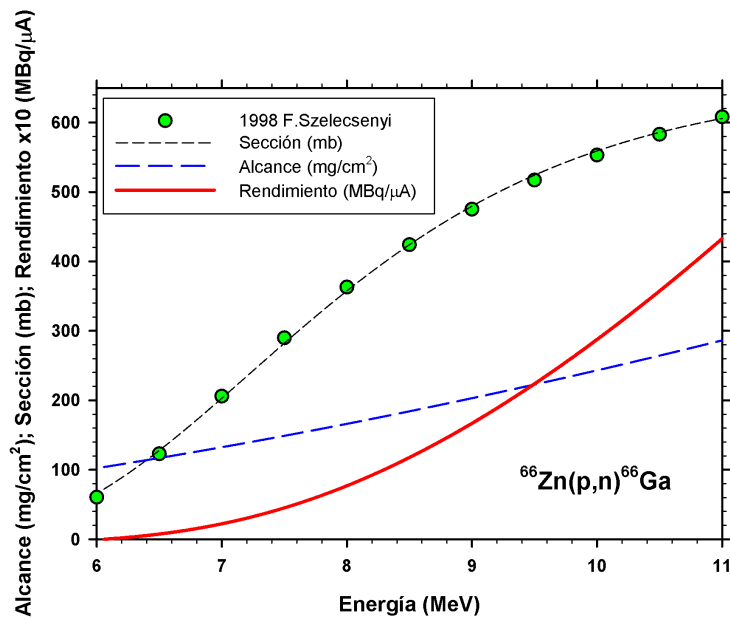


Figura 4-6: Alcance, sección transversal y rendimiento para  $^{66}\text{Ga}$ .

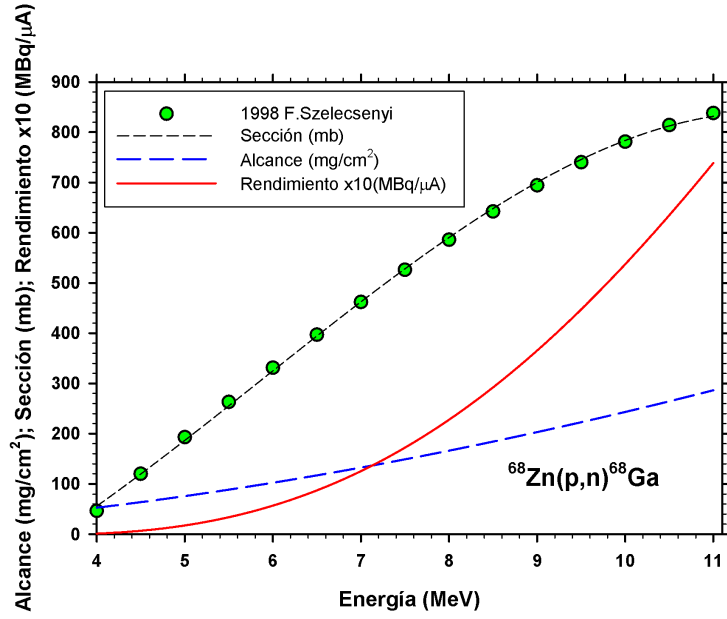


Figura 4-7: Alcance, sección transversal y rendimiento para  $^{68}\text{Ga}$ .

$^{61}\text{Cu}$  y  $^{64}\text{Cu}$

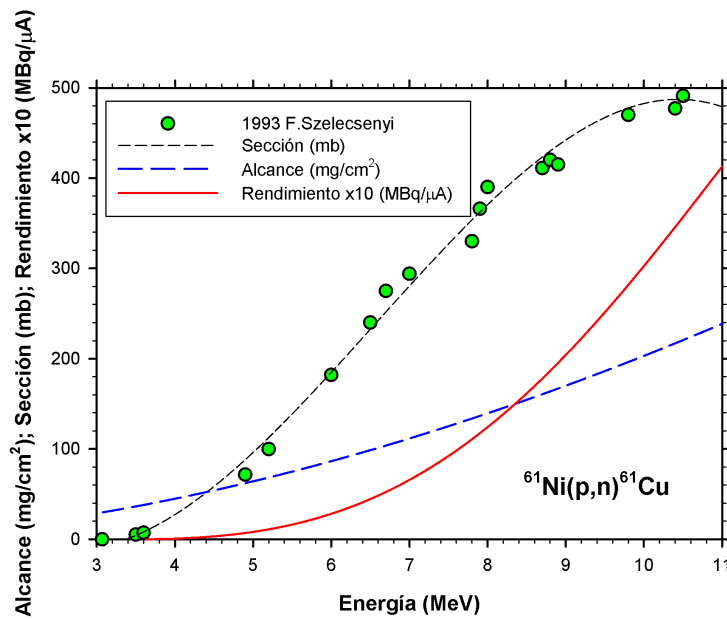


Figura 4-8: Alcance, sección transversal y rendimiento para  $^{61}\text{Cu}$ .

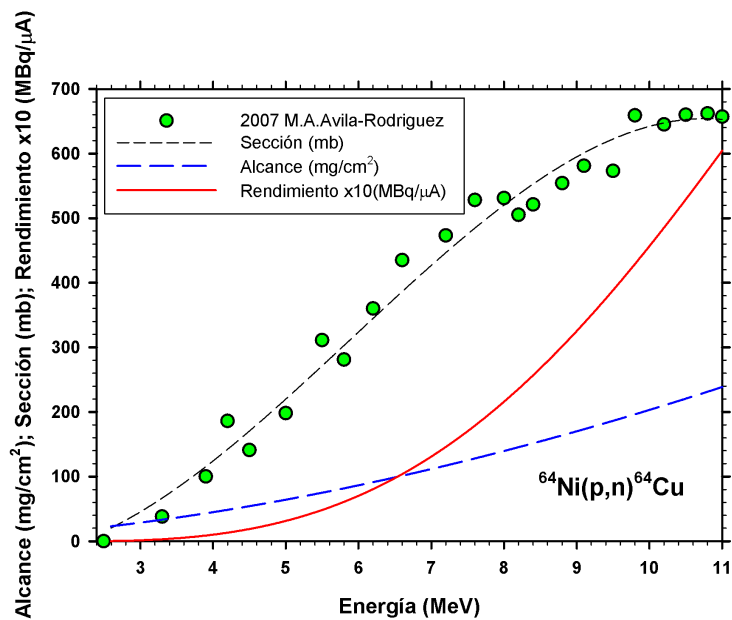


Figura 4-9: Alcance, sección transversal y rendimiento para  $^{64}\text{Cu}$ .

$^{89}\text{Zr}$

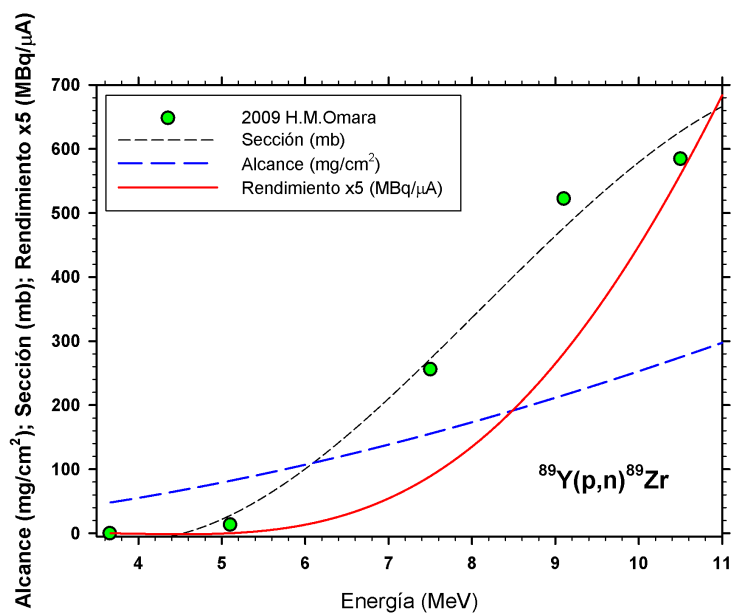


Figura 4-10: Alcance, sección transversal y rendimiento para  $^{89}\text{Zr}$ .

### 4.3.2. Rendimiento contra espesor másico

También se obtuvieron las gráficas del rendimiento como función del espesor másico del blanco. En todos los casos la irradiación es con protones de 11 MeV sobre blancos con enriquecimiento isotópico del 100 % (figuras 4-11, 4-12 y 4-13).

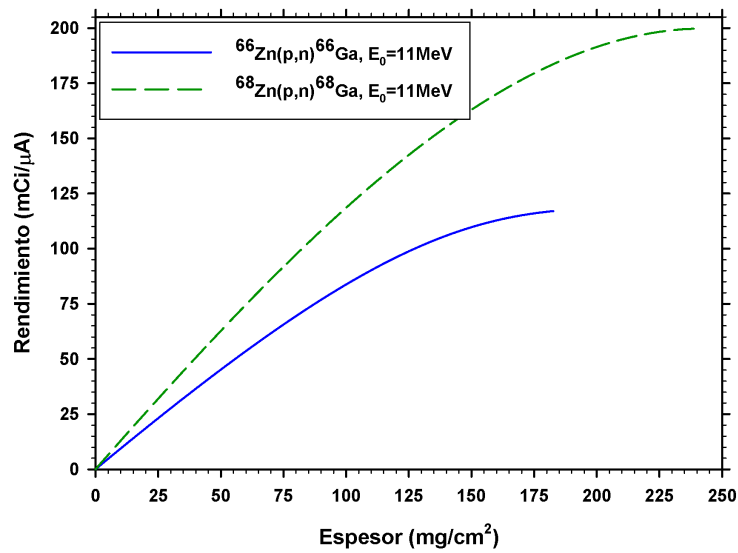


Figura 4-11: Rendimiento en función del espesor másico del blanco para  $^{66}\text{Ga}$  y  $^{68}\text{Ga}$ .

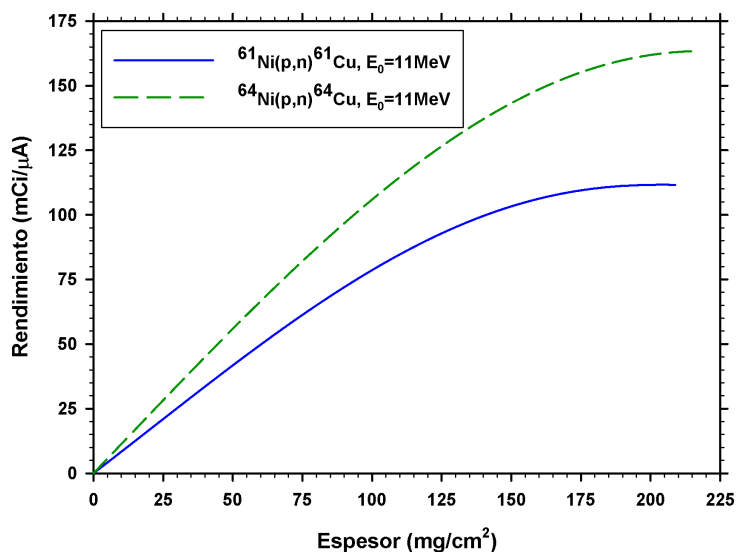


Figura 4-12: Rendimiento en función del espesor másico del blanco para  $^{61}\text{Cu}$  y  $^{64}\text{Cu}$ .

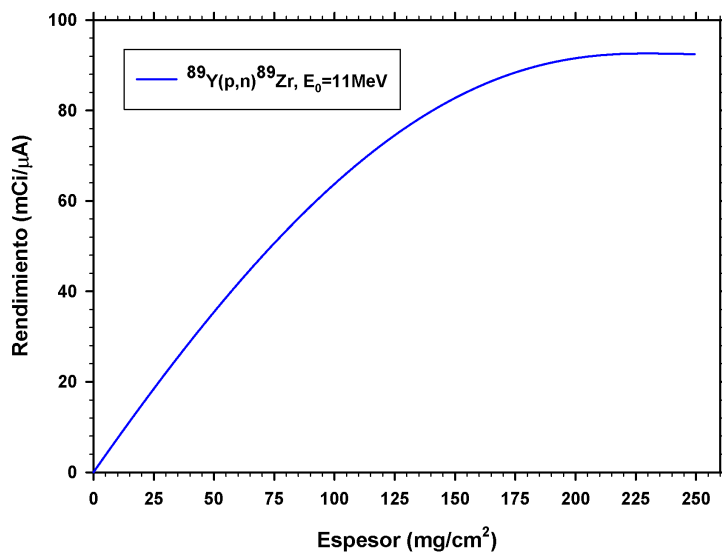


Figura 4-13: Rendimiento en función del espesor másico del blanco para  $^{89}\text{Zr}$ .

Por último, en la tabla 4-5 se muestran los rendimientos obtenidos experimentalmente reportados en [11] y los estimados al integrar la ecuación de rendimiento (ecuación 1-9). Los rendimientos estimados concuerdan con los datos experimentales, a excepción del rendimien-

to para el  $^{64}\text{Cu}$ , que fue reportado erróneamente en [11] y se tomó el valor reportado en [12] para protones de 11.4 MeV.

Tabla 4-5: Rendimientos (actividades de saturación al final del bombardeo) para blancos gruesos con 100 % de abundancia isotópica, para protones de 11 MeV. Se muestran los resultados publicados en [11] y los calculados en este trabajo. \*Publicado en [12] para protones de 11.4 MeV.

Producto	Reacción	$A_{EOSB}$ Reportada (mCi/ $\mu\text{A}$ )	$A_{EOSB}$ estimada (mCi/ $\mu\text{A}$ )
$^{66}\text{Ga}$	$^{66}\text{Zn}(p,n)$	105	117
$^{68}\text{Ga}$	$^{68}\text{Zn}(p,n)$	177	199.7
$^{61}\text{Cu}$	$^{61}\text{Ni}(p,n)$	76	111.6
$^{64}\text{Cu}$	$^{64}\text{Ni}(p,n)$	159*	163.4
$^{89}\text{Zr}$	$^{61}\text{Zr}(p,n)$	100	92.4

## 4.4. Producción de $^{66}\text{Ga}$

### 4.4.1. Electrodeposición

Se realizaron más de treinta experimentos exitosos de electrodeposición de zinc. Se lograron eficiencias superiores al 90 % en electrodeposiciones con duración de hasta 20 horas. Se experimentó modificando los parámetros en la electrodeposición, principalmente el voltaje, el tiempo y el pH:

- Voltaje/corriente.** El voltaje aplicado resultó proporcional a la corriente en la electrodeposición y con ello a la velocidad de la misma. Un voltaje mayor aumentó en la mayoría de los casos la adherencia del material electrodepositado, pero perjudicó el acabado final del blanco.
- Tiempo.** El tiempo necesario para realizar una electrodeposición resultó ser afectado por la corriente e influyó principalmente en el acabado del material electrodepositado. Con tiempos cortos de electrodeposición a corriente alta (20-40 minutos, 70-120 mA) la adherencia del material blanco fue mayor, la eficiencia de electrodeposición fue baja (30-50 %), y el acabado de la misma fue inhomogéneo. Para tiempos de electrodeposición largos con corriente baja (12-20 horas, 10-30 mA) se lograron eficiencias

superiores al 90 %. Esto gracias a que el acabado fue homogéneo y compacto, lo que permitió depositar una mayor cantidad de material blanco dentro de la cavidad del disco sustrato.

- **pH.** El pH influyó en la adherencia del material blanco. Empleando una solución con pH ácido (diluyendo con HCl 0.05M) se logró una mejor adherencia que con un pH neutro (disolviendo en agua).

La diferencia en los acabados obtenidos, en términos de homogeneidad, para electrodeposiciones cortas y largas se observa en la figura 4-14. Las imágenes fueron tomadas con un microscopio óptico VELAB VE-M3 a una amplificación 10×. Las electrodeposiciones cortas presentan múltiples protuberancias en la superficie del material blanco mientras que las electrodeposiciones de mayor duración presentan una superficie homogénea. Sin embargo los blancos electrodepositados en tiempos largos resultaron más propensos a deteriorarse durante la irradiación.

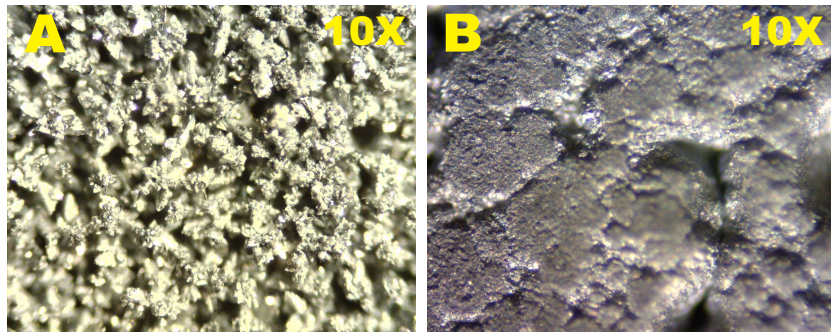


Figura 4-14: Imágenes a microscopio de los acabados en electrodeposiciones de zinc: A) Electrodeposición corta, B) Electrodeposición larga.

#### 4.4.2. Irradiación

Con el peso del disco y la actividad medida en el activímetro se estimó el espesor másico del blanco y la actividad de  $^{66}\text{Ga}$  al final del bombardeo. Después, con el tiempo y la corriente a la que fue bombardeado el blanco se calculó la actividad de saturación al final del bombardeo (ecuación 1-10) para el espesor másico utilizado. Los resultados se muestran en



la tabla 4-6. De izquierda a derecha se muestra la hora al final del bombardeo ( $T_{EOB}$ ), la corriente ( $I$ ) y el tiempo empleados en el bombardeo ( $Tiempo$ ), la actividad de  $^{66}\text{Ga}$  estimada al final del bombardeo ( $A_{EOB}$ ), el espesor másico del blanco y la actividad de saturación al final del bombardeo ( $A_{EOSB}$ ) corregida al 100 % de enriquecimiento de  $^{66}\text{Zn}$  en el blanco.

Tabla 4-6: Parámetros de las irradiaciones de blancos de zinc natural para producir  $^{66}\text{Ga}$ .

$T_{EOB}$	$I$ ( $\mu\text{A}$ )	Tiempo (min)	$A_{EOB}$ (mCi)	Espesor másico (mg/cm <sup>2</sup> )	$A_{EOSB}$ al 100 % (mCi/ $\mu\text{A}$ )
08/08/2011 17:29	40	60	57.5	189.0	71.8
15/08/2011 17:24	40	60	40.9	118.7	51.0
12/09/2011 18:29	40	40	41.1	133.9	76.1
06/10/2011 16:56	30	60	37.3	129.5	62.1
06/01/2012 09:37	20	60	40.5	200.9	101.3
06/01/2012 09:37	20	60	24.9	200.9	62.1
12/01/2012 08:21	20	60	30.2	238.6	75.5
14/05/2012 15:17	10	60	15.0	97.7	74.8
30/05/2012 08:06	10	60	8.0	100.5	39.8
21/06/2012 13:52	10	60	10.9	84.1	54.6
26/06/2012 15:31	10	60	10.8	0.0	53.8
16/07/2012 17:12	10	60	13.7	91.0	68.4
19/07/2012 15:45	10	60	11.3	114.1	56.3
18/09/2012 13:05	10	60	16.2	86.4	81.1
04/10/2012 13:19	20	60	24.8	105.1	61.9
16/10/2012 12:31	25	45	24.2	94.4	63.8
18/10/2012 13:42	25	45	24.7	87.7	65.3
25/10/2012 16:37	25	45	21.4	90.0	56.4
05/11/2012 16:44	25	45	26.3	95.0	69.3
13/11/2012 15:27	15	45	24.9	104.8	65.7
21/11/2012 12:27	25	60	30.8	95.2	61.5

Tomando en cuenta las medidas hechas del perfil del haz, se realizó una corrección es-

timada de la actividad de saturación al final del bombardeo debida a la corriente perdida por los protones que no inciden sobre el blanco electrodepositado. Se estimó una pérdida de corriente del 35% asociada directamente a la mayor área transversal del haz de protones (suponiendo una fluencia uniforme en el haz, ver sección 4.1.3).

Las actividades de saturación al final del bombardeo obtenidas experimentalmente se compararon con las predicciones teóricas en función del espesor másico depositado (figura 4-15). Se muestran los datos experimentales obtenidos (puntos azules) y su corrección debida a la pérdida de corriente en el blanco (puntos verdes).

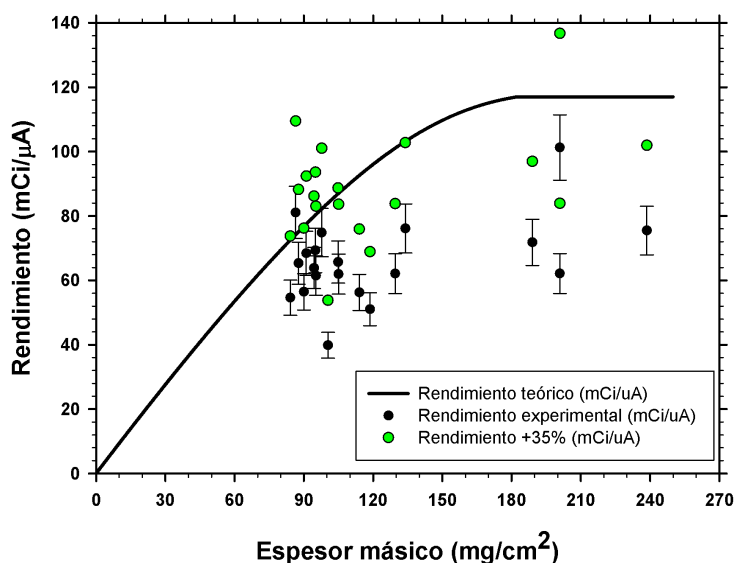


Figura 4-15: Rendimiento teórico, datos experimentales y datos experimentales corregidos por la pérdida de corriente en el blanco.

Los datos experimentales se encontraron por debajo de la línea de cálculos teóricos y presentan fluctuaciones entre sí. Las posibles causas pueden ser:

- El tiempo transcurrido desde el final del bombardeo hasta el momento en el que se midió la actividad en el blanco fue diferente. Esto implicó que la proporción de contaminantes ( $^{61}\text{Cu}$  y  $^{67,68}\text{Ga}$ ) fue distinta al medir la actividad en cada experimento, provocando las fluctuaciones vistas en la figura 4-15.

- La falta de homogeneidad en el espesor del blanco electrodepositado afecta la producción del radionúclido y contribuye a que los puntos experimentales se encuentren por debajo de la predicción teórica.

### 4.4.3. Separación química

En la figura 4-16 se muestra un perfil de elusión de la columna con resina AG 50W 4X formado por muestras de 1.5 mL cada una. En los primeros 15 mL de HCl 10 M (10 primeras fracciones) se muestra la elusión del  $^{61}\text{Cu}$  formado por la reacción  $(p,\alpha)$  sobre  $^{64}\text{Zn}$  (ver tabla 3-3). También en estas fracciones es eluido el material blanco ( $^{nat}\text{Zn}$ ). Las fracciones de HCl 7 M (utilizadas como una etapa intermedia adicional) presentan una actividad relativamente pequeña debida a contaminantes no eluidos en la fracción HCl 10 M. Finalmente la elusión del galio se observa en las 10 fracciones finales de HCl 4 M. La actividad de estas fracciones se muestra a un décimo de su valor real para poder observar la elusión del  $^{61}\text{Cu}$ .

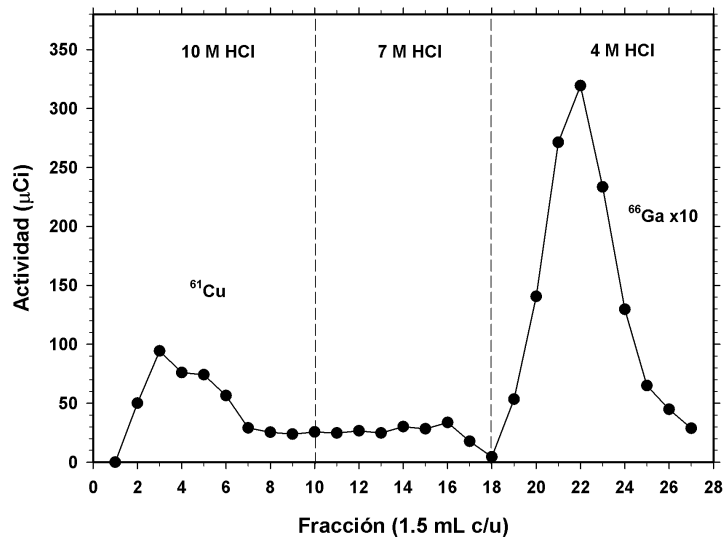


Figura 4-16: Perfil de elusión de la separación de Zn-Cu-Ga.

La figura 4-17 muestra el espectro de una fracción de  $^{66}\text{Ga}$  después de la purificación y 19.5 horas después del final del bombardeo. El espectro fue medido en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares con un detector de germanio hiperpuro (HPGe) previamente

calibrado. El bombardeo se realizó por 40 minutos a una corriente de  $40\mu\text{A}$  el 12 de septiembre del 2011 (reportado en la tabla 4-6).

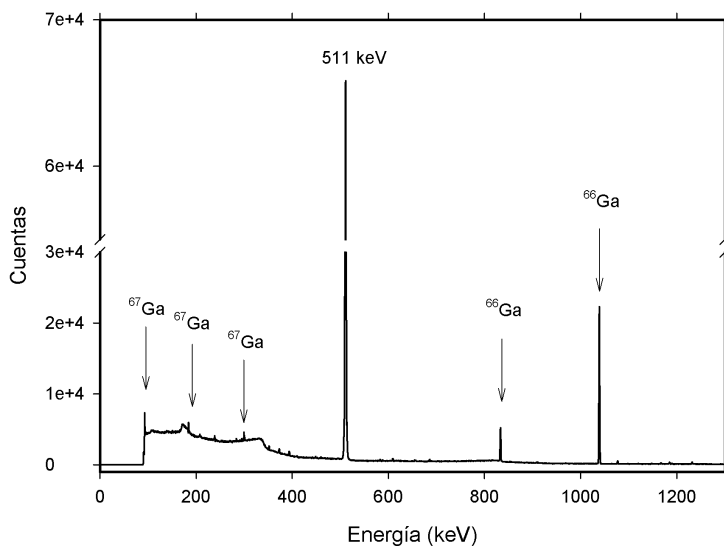


Figura 4-17: Espectro de las emisiones gamma de una muestra del producto final  $[^{66}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ .

El espectro demuestra un proceso de purificación exitoso ya que sólo se observaron emisiones de isótopos de galio (tabla 4-7). Se observan las emisiones debidas al  $^{66}\text{Ga}$  y una cantidad despreciable de emisiones correspondientes al  $^{67}\text{Ga}$  de vida media más larga (78.3 h comparada con 9.3 h del  $^{66}\text{Ga}$ ).

Tabla 4-7: Emisiones gamma presentes en una fracción purificada.

Isotopo	energia (keV)	Probabilidad de emisión
$^{66}\text{Ga}$	511	114 %
	1039	37 %
	833.5	6 %
$^{67}\text{Ga}$	93.3	39 %
	184.6	21 %
	300.2	17 %

#### 4.4.4. Actividad específica efectiva (reactividad)

La figura 4-18 muestra la imagen auto-radiográfica de una titulación complejométrica.

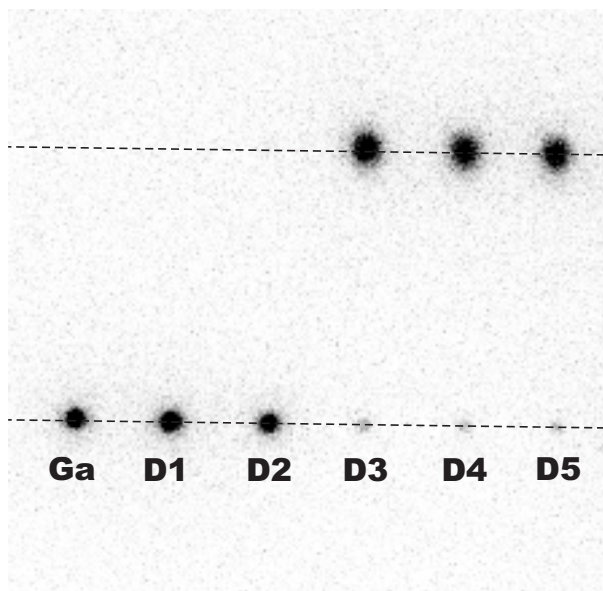


Figura 4-18: Imagen auto-radiográfica de una titulación complejométrica.

La actividad específica corregida al final del bombardeo fue determinada utilizando la quelación semi completa de menor concentración de DOTA, utilizando la siguiente expresión:

$$AE_{EOB}(mCi/\mu mol) = f \left( \frac{A_{EOB}(mCi)}{\text{Concentración DOTA (mol/L)} \cdot \text{Volumen(L)} \times 10^6} \right) \quad (4-2)$$

Donde  $f$  es la fracción de DOTA que fue quelada (de 0 a 1),  $A_{EOB}$  es la actividad (corregida al final del bombardeo) debida al  $^{66}\text{Ga}$  en forma de  $\text{GaCl}_3$  que se agregó a la muestra, la concentración de DOTA corresponde a la concentración de solución DOTA utilizada y volumen se refiere al volumen agregado de la solución DOTA.

Se obtuvieron de forma rutinaria actividades específicas de cientos de  $\text{mCi}/\mu\text{mol}$ . En casos excepcionales se obtuvieron actividades específicas altas del orden de  $\text{Ci}/\mu\text{mol}$  y actividades específicas bajas del orden de  $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$ .

La figura 4-19 muestra el desempeño obtenido en la actividad específica, desde agosto del

2011 hasta Octubre del 2012. La alta frecuencia en actividades específicas bajas es resultado de la curva de aprendizaje y los errores cometidos.

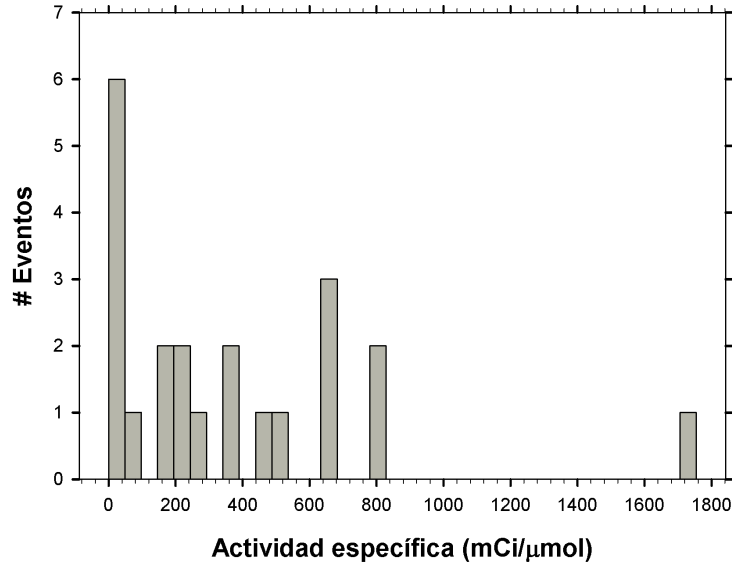


Figura 4-19: Histograma de la actividad específica obtenida a lo largo de este trabajo de tesis.

#### 4.5. Resolución espacial del microPET Focus 120 con $^{66}\text{Ga}$

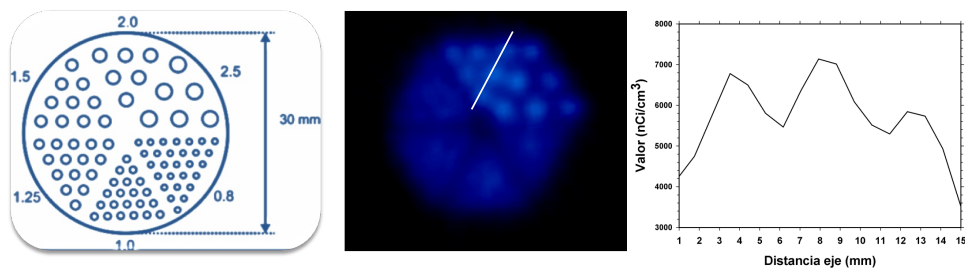


Figura 4-20: Estudio microPET de maniquí tipo microDerenzo con  $^{66}\text{Ga}$ . Se tomó un perfil lineal a lo largo de los cilindros con diámetro de 2 mm.

En las imágenes PET obtenidas del maniquí microDerenzo fue posible identificar los cilindros del maniquí con diámetro mayor o igual 2 mm (figura 4-20). Si tomamos en cuenta

que con el  $^{18}\text{F}$  se identifican los cilindros de hasta 1.25 mm ([13]), la resolución espacial transversal resulta relativamente buena. Esto pese a la desfavorable alta energía de sus positrones y sus emisiones gamma (revisadas en la sección 2.4.1).

# Capítulo 5

## CONCLUSIONES

Se puso en marcha el sistema de blancos sólidos instalado en junio del 2011 en el ciclotrón biomédico compacto de la UNAM. El blanco sólido cumplió satisfactoriamente y sin problemas todas las pruebas de aceptación. Al medir el perfil del haz de protones, se encontró que el área transversal del haz excede en un 35 % el área ocupada por el material blanco. Esto significa una pérdida en el número de protones que inciden sobre el blanco.

El oro resultó ser el mejor candidato como material sustrato para blancos sólidos, debido a sus buenas propiedades térmicas, alta refracción química y productos de activación de bajo riesgo radiológico. Además, como material ultra puro, su costo es similar al de otros metales empleados en la construcción de blancos para ciclotrón.

Las estimaciones numéricas del rendimiento coincidieron con las reportadas experimentalmente con una diferencia cercana al 10 %. Con ellas es posible realizar estimaciones del rendimiento para blancos delgados e intervalos óptimos de energía para su irradiación.

Como prueba de concepto se produjo  $^{66}\text{Ga}$  al irradiar zinc con abundancia natural mediante la reacción nuclear  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$ . Se presentaron algunas dificultades que derivaron en medidas preventivas y optimizaciones para la producción eficiente de radionúclidos metálicos.

Se alcanzaron eficiencias de electrodeposición superiores al 95 %. Sin embargo, este tipo de electrodeposiciones comprometieron el producto debido a una menor adherencia, comparadas con electrodeposiciones de corto tiempo y baja eficiencia. Después de tomar en cuenta la pérdida de corriente en el blanco, los rendimientos obtenidos durante la irradiación



se ajustaron de forma aceptable a la curva predicha numéricamente.

La separación química empleada permitió obtener actividades específicas muy altas, nunca antes reportadas, además de cantidades insignificantes de contaminantes en el producto final. El método de producción y separación empleado resultó sencillo y económico, y el principal costo se debió a la compra de materiales ultra puros.

Las imágenes adquiridas del maniquí microDerenzo fueron de una resolución espacial razonable en estudios PET. Se realizaron estudios microPET preliminares en murinos empleando el  $^{66}\text{Ga}$  producido. Irradiando zinc con abundancia natural se pudo obtener actividad suficiente para realizar varios estudios en animales pequeños. El uso de material enriquecido aumentaría de forma significativa la actividad producida y, si se desarrolla un método eficiente de reciclado para el material blanco, no representaría un aumento significativo en el costo de producción.

# Apéndice A

## Estudios preclínicos con $^{66}\text{Ga}$ .

En este apéndice se muestran imágenes  $\mu\text{PET}$  de dos estudios preclínicos realizados en ratones utilizando el  $^{66}\text{Ga}$  producido.

Al finalizar la separación química (sección 3.4.3) se empleó el  $^{66}\text{Ga}$  obtenido en forma de  $[^{66}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$  para marcar un compuesto con la secuencia RGD (DOTA-c(RGDfK)<sub>2</sub>, ABX). Las condiciones de marcado fueron las mismas que para el agente quelante bifuncional DOTA.

La figura A-1 muestra los cortes transversal, coronal y sagital de un estudio  $\mu\text{PET}$  *in vivo* realizado a un ratón atímico Balb/c inyectado con 313  $\mu\text{Ci}$  del compuesto  $^{66}\text{Ga}$ -DOTA-c(RGDfK)<sub>2</sub>. El ratón presentaba un tumor inoculado con células de glioma (C6). En las imágenes se observa una hipercaptación en la región tumoral.

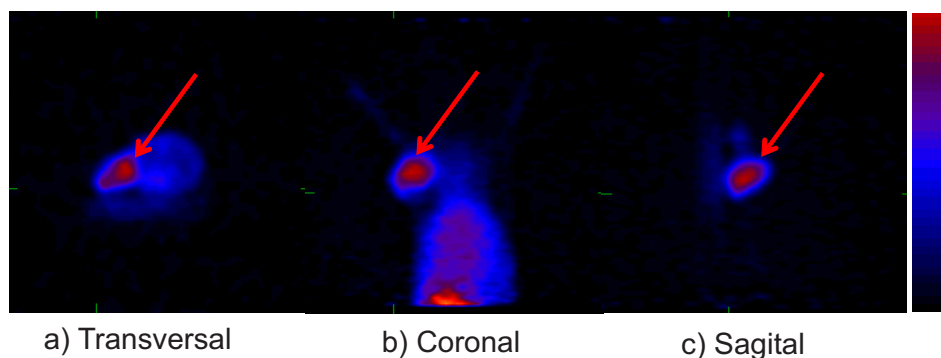


Figura A-1: Cortes de estudio  $\mu\text{PET}$  *in vivo* con el compuesto  $^{66}\text{Ga}$ -DOTA-c(RGDfK)<sub>2</sub> con una biodistribución de 3 h.

El estudio se realizó tres horas después de la inyección (biodistribución de 3 horas), la adquisición de datos fue de forma estática durante 60 minutos.

En la figura A-2 se muestra una serie de imágenes microPET *in vivo*, de un segundo estudio, adquiridas a diferentes tiempos (1, 3, 20 y 24 horas) post-administración del compuesto  $^{66}\text{Ga}[\text{Ga-DOTA-}[\text{c}(\text{RGDfK})]_2$ . El ratón atómico Balb/c presentaba un tumor de glioma (C6). La actividad inyectada fue de  $83.6 \mu\text{Ci}$  y la adquisición de datos fue estática durante: 30 minutos para una y tres horas de biodistribución, de 45 minutos para 20 horas y de 75 min a las 24 horas después de la inyección.

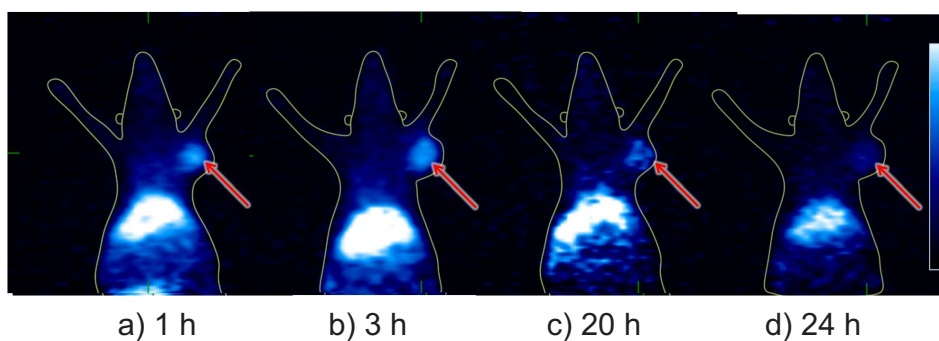


Figura A-2: Imágenes  $\mu\text{PET}$  *in vivo* con el compuesto  $^{66}\text{Ga-DOTA-c}(\text{RGDfK})_2$  a distintos tiempos de biodistribución.

Debido a la vida media del  $^{66}\text{Ga}$  (9.3 h) y a la especificidad del radiofármaco, las imágenes muestran una hipercaptación en la región tumoral aún a las 24 horas después de la inyección.

# Referencias

- [1] Evans, Robley D. The atomic nucleus, McGraw-Hill, 1955.
- [2] National Nuclear Data Center - Brookhaven National Laboratory. Nuclear reaction experimental data, CSISRS alias EXFOR. <http://www.nndc.bnl.gov/exfor/exfor00.htm>
- [3] TRS 465, Ciclotron produced radionuclides: principles and practice. International Atomic Energy Agency, 2008.
- [4] Ávila-Rodríguez, M. A.; McQuarrie, S. A. The role of non-standard PET Radionuclides in the development of new radiopharmaceuticals, AIP Conference Proceedings, Vol. 1032 (2008), pp. 25
- [5] M. C. Graham et al. An investigation of the physical characteristics of  $^{66}\text{Ga}$  as an isotope for PET imaging and quantification, Medical Physics, Vol. 24(2), 1997, pp. 317-326
- [6] Wester, H. J. Pharmaceutical Radiochemistry (I), SCINTOMICS, 2010.
- [7] National Nuclear Data Center - Brookhaven National Laboratory. Chart of Nuclides. <http://www.nndc.bnl.gov/chart/>
- [8] Avila-Rodríguez, M.A. et al. 3D modeling and simulation of the thermal performance of solid cyclotron targets. COMSOL Conference Proceedings , 2007
- [9] Engle, J. W. et al. Very high specific activity  $^{66/68}\text{Ga}$  from zinc targets for PET, Applied Radiation and Isotopes, Vol. 70(8), 2012, pp. 1792-1796

- [10] Lewis, M. R. et al. Production and purification of gallium-66 for preparation of tumor-targeting radiopharmaceuticals, *Nuclear Medicine and Biology*, Vol. 29(6), 2002, pp. 701–706
- [11] Nickles, R. J. The production of a broader palette of PET tracers , *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, Vol. 46(1), 2003, pp. 1–27
- [12] Avila-Rodriguez, M.A. et al. Simultaneous production of high specific activity  $^{64}\text{Cu}$  and  $^{61}\text{Co}$  with 11.4 MeV protons on enriched  $^{64}\text{Ni}$  nuclei, *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 65(10), 2007, pp. 1115–1120
- [13] Trejo Ballado, F. et al. Evaluación de desempeño del microPET Focus 120 con los radionúclidos  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  y  $^{18}\text{F}$ , *Revista Mexicana de Física*, Vol. 56(6), 2010, pp. 482-48
- [14] TRS 432, Production fo diagnostic and therapeutic radionuclides. International Atomic Energy Agency, 2004.
- [15] Van Hagen, P.M. et al. Evaluation of radiolabelled cyclic DTPA-RGD Analogue for tumor Imaging and radionuclide therapy, *International Journal of Cancer*, Vol. 90(4), 2000, pp. 186-198
- [16] Mahsheed Sabet, et al. Production and quality control of  $^{66}\text{Ga}$  radionuclide, *Nukleonika*, Vol 51(3), 2006, pp. 147–154
- [17] Sattari A. et al. Production of Ga-66 from natural zinc, *Alasbimn Journal*, Vol. 8(31), 2006.
- [18] Mathiasa, C. J. et al. Preparation of  $^{66}\text{Ga}$ - and  $^{68}\text{Ga}$ -labeled Ga(III)-deferoxamine-folate as potential folate-receptor-targeted PET radiopharmaceuticals, *Nuclear Medicine and Biology*, Vol. 30(7), 2003, pp. 725-731
- [19] Jalilian, A. R. et al. Preparation of  $^{66}\text{Ga}$ ]bleomycin complex as a possible PET radiopharmaceutical, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Vol. 264(3), 2005, pp. 617-621

- [20] Ugura, Ö. et al. 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, *Nuclear Medicine and Biology*, Vol. 29(2), 2002, pp. 147-57
- [21] Al-Saleha, F.S. et al. Excitation function measurements and integral yields estimation for  $^{nat}Zn(p, x)$  reactions at low energies, *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 65(10), 2007, pp. 1101–1107
- [22] Folkman, J. Angiogenesis, *Annual Review of Medicine*, Vol. 57, 2006, pp. 1-18
- [23] Plow F. E., Thomas A. Haas, Li Zhang. Ligand Binding to Integrins, *Journal of biological chemistry*, Vol 275(29), 2010, pp 21785-21788