



“ESTUDIOS RADIOQUÍMICOS PARA LA PRODUCCIÓN DE GA-67”

ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA Y APLICACIONES NUCLEARES

Alumno: Ing. Leticia Santarén

Director: Lic. MSc. Celeste Fornaciari

Co Director: Lic. MSc Sandra Siri

Diciembre 2015



UNSAM
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

Índice

Resumen	2
1. Marco Teórico	3
1.1 Introducción.....	3
1.2 Galio.....	3
1.3 Aplicaciones.....	5
1.4 Métodos de producción de Ga-67.....	5
1.5 Separación Radioquímica del Galio.....	7
1.6 Objetivos.....	7
2. Materiales y Métodos	9
2.1 Instalaciones.....	9
2.2 Equipos de medición.....	17
2.3 Reactivos.....	19
2.3.1 Blanco de Irradiación.....	19
2.3.2 Separación Radioquímica.....	19
2.3.3 Resina Utilizada.....	19
2.4 Fuentes de Datos Nucleares.....	19
2.5 Metodología de las mediciones.....	19
3. Descripción del Proceso de Producción de Ga-67 en el Ciclotrón	22
3.1 Datos Nucleares.....	22
3.1.1 Datos del decaimiento de Ga-67 y de otros nucleídos de interés.....	22
3.1.2 Funciones de excitación de las reacciones de interés.....	25
3.2 Condiciones de irradiación.....	28
3.3 Blanco.....	29
3.4 Descripción Química del Proceso.....	31
3.5 Muestreo.....	32
4. Ensayos para la Caracterización del Proceso de Producción de Ga-67	34
4.1 Consideraciones generales.....	34
4.1.1 Medición.....	34
4.1.2 Nucleídos de interés.....	35
4.1.3 Análisis de Datos.....	35
4.1.4 Detalle de las irradiaciones realizadas.....	37
4.2 Análisis Cualitativo.....	38
4.3 Estudio de las condiciones de disolución del blanco.....	41
4.4 Perfil de elución del Ga-67.....	41
4.5 Rendimientos de Ga-67 y porcentaje de recuperación del citrato de galio.....	46
4.6 Pureza diferida.....	50
5. Consideraciones Finales y Conclusiones	52
6. Bibliografía	54

RESUMEN

En este trabajo se llevó a cabo el estudio y la caracterización, desde un punto de vista radioquímico, del método de producción de Citrato de Galio-67 para aplicaciones clínicas, en el Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza. La reacción nuclear que se emplea en este proceso es: $Zn-68(p, 2n) Ga-67$, sobre blancos de Zn enriquecido en Zn-68, si bien las pruebas se realizaron con zinc natural, debido a los elevados costos del primero.

El Ga-67 se utiliza en gammagrafía planar y SPECT por ser un emisor gamma cuyas emisiones son adecuadas para esta técnica. En los últimos años se ha mejorado la calidad y precisión de las imágenes debido al perfeccionamiento en el procesamiento electrónico y a la intercomparación de las imágenes tomadas individualmente con cada uno de los tres picos de máxima intensidad. Es aún un nucleído efectivo en los hospitales que no poseen un generador de imágenes PET, pero sí poseen un SPECT o equipos de gammagrafía planar siendo los costos de operación menores.

El estudio llevado a cabo estuvo orientado a abordar una gran variedad de aspectos del proceso, empleando fundamentalmente la técnica de espectrometría gamma de alta resolución mediante la medición y el análisis de muestras de las distintas etapas del proceso. Los temas considerados fueron: el análisis cualitativo de las muestras, el estudio de las condiciones de disolución del blanco, la caracterización del perfil de elución del Ga-67, el estudio tanto de los rendimientos de Ga-67 como el porcentaje de recuperación de citrato de galio y el análisis de muestras de pureza diferida.

Como resultado del análisis cualitativo de las muestras se observó que las impurezas encontradas provienen de reacciones nucleares sobre isótopos del zinc natural e impurezas del material del blanco. En las condiciones de proceso no se espera su formación, y además la separación radioquímica permite una adecuada purificación del producto. Las condiciones de disolución del blanco fueron modificadas, el medio de ataque que inicialmente era HCl 12 N fue cambiado a 10 N, lo que mejora las condiciones de operación del módulo. En cuanto a la elución del Ga-67 de la columna de separación, el porcentaje de recuperación es cercano al 80 %, en un volumen de 20 ml. Los rendimientos de Ga-67 obtenidos se encuentran en buena concordancia con los valores de literatura y los cálculos teóricos, considerando solamente la reacción nuclear y la etapa de disolución del blanco. Los rendimientos asociados a la separación radioquímica en columna en general fueron mayores al 80 %. Para la etapa de evaporación y recuperación como citrato de galio, se obtuvieron rendimientos muy variables, por lo tanto será necesario continuar trabajando en su mejora. En estas condiciones, el rendimiento global de proceso se encuentra limitado por la fase de evaporación y recuperación.

En vista del estudio y caracterización realizados, desde un punto de vista radioquímico, sobre el proceso de producción de citrato de Ga-67, se concluye que el método utilizado en el Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza es una alternativa viable para la obtención de este radionucleído con miras a sus aplicaciones clínicas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

Desde su creación en 1950, la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) ha puesto especial atención en las actividades relacionadas con la producción de radioisótopos, radiaciones ionizantes y sus aplicaciones en el campo de la Medicina Nuclear.

En el Centro Atómico Ezeiza, la Comisión Nacional de Energía Atómica dispone de instalaciones, equipamientos y grupos de trabajo únicos que convierten al país en uno de los principales productores del mundo de radioisótopos para la medicina nuclear. Allí funciona el Reactor de Investigación y Producción RA-3 y el Ciclotrón de Producción, dedicados a la producción de radioisótopos para uso médico e industrial, junto con sus instalaciones asociadas: la Planta de Producción de Radioisótopos y la Planta de Producción de Radioisótopos por Fisión. Emplazado allí también se encuentra la Planta de Irradiación Semi Industrial (PISI), el Laboratorio de Facilidad de Radioquímica (L.F.R), las instalaciones del Programa Nacional de Gestión de Residuos Radiactivos y el Instituto de Tecnología Nuclear Dan Beninson entre otros.

También funcionan allí instalaciones y laboratorios de otras organizaciones como: la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN), Combustibles Nucleares Argentinos (CONUAR), Dioxitek, y la Fábrica de Aleaciones Especiales (FAE) (CNEA, 2014).

En el Centro Atómico Ezeiza, se producen rutinariamente radioisótopos para su aplicación en medicina nuclear. También se llevan a cabo las tareas relacionadas con el desarrollo, puesta a punto y optimización de nuevos procesos de producción. En este contexto, el presente trabajo se orienta al estudio del proceso de producción de Ga-67 en el Ciclotrón de Producción.



Centro Atómico Ezeiza-Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).

1.2 Galio

El galio es un metal perteneciente al grupo III A de la tabla periódica (según la nomenclatura tradicional), en solución acuosa es trivalente y tiene tendencia a formar quelatos. Es un anfótero, en soluciones ácidas se comporta como metal y en soluciones básicas como no metal. Posee

características químicas análogas al hierro (radio iónico, potencial de ionización, afinidad electrónica) pero sin sus propiedades de óxido-reducción (Lewis, 1961). En condiciones fisiológicas el Ga-67 se comporta de una manera similar al hierro. Se une a la transferrina plasmática, atraviesa el endotelio capilar y se une al receptor de transferrina en la superficie celular. El complejo metálico unido a la transferrina y el receptor de transferrina son incorporados a la célula por endocitosis, localizándose en los lisosomas de las células tumorales y lesiones inflamatorias.

Las similitudes bioquímicas del galio y del hierro franquean su unión a las proteínas de transporte del hierro (Fe^{3+}) y las diferencias (imposibilidad de pasar de Ga^{3+} a Ga^{2+}) impiden su ingreso a la hemoglobina y los citocromos (Hoffer, 1980).

Algunos aspectos químicos del galio elemental son necesarios tener en cuenta para poder llevar a cabo la química analítica de este elemento y así poder efectuar técnicas de separación y recuperación del mismo. Este metal se disuelve muy lentamente en ácidos minerales diluidos y rápidamente en agua regia y en solución acuosa concentrada de NaOH. También se disuelve lentamente en soluciones de haluros de hidrógeno y en éter. En los compuestos de galio su número de oxidación es generalmente +3. En solución acuosa, el galio tiene coordinación octaédrica formando $[Ga(H_2O)_6]^{3+}$ y los hexaacuo complejos sufren reacciones típicas de hidrólisis ácidas. Las sales de galio, débilmente ácidas, no existen en presencia de agua por la misma razón. Hay además muchas sales de oxácidos, como sulfatos, nitratos, percloratos y también haluros hidratados. De los numerosos aniones y cationes complejos de galio los de importancia industrial son los haluros complejos tales como el anión $[GaX_4]^-$, cuyas sales oxoaniónicas tienen buena solubilidad en solventes orgánicos fuertes, propiedad que es utilizada en la extracción y purificación del metal (Bernstein, 1998).

Galio-67

El isótopo de interés en este trabajo es el Ga-67, nucleído radiactivo que tiene propiedades que lo hacen útil en medicina nuclear para diagnóstico por imágenes.

Con un período de semidesintegración de 3,2613 días, se desintegra por captura electrónica a los niveles excitados y al fundamental de Zn-67 (BIPM, 2013). En la Fig.1 se puede ver una porción de la tabla de radionucleídos donde se observan las principales propiedades del Ga-67.

Ge 66 2.3 h ε β ⁺ 0.7; 1.1... γ 382; 44; 109; 273...	Ge 67 18.7 m β ⁺ 3.0; 3.2... γ 167; 1473...	Ge 68 270.82 d ε no β ⁺ no γ σ 1.0	Ge 69 39.0 h ε β ⁺ 1.2... γ 1107; 574; 872; 1336...	Ge 70 20.38 ε α 3.0	Ge 71 11.43 d ε no γ
Ga 65 15 m β ⁺ 2.1; 2.2... γ 115; 61; 153; 752...	Ga 66 9.4 h β ⁺ 4.2... γ 1039; 2762; 834; 2190; 4296...	Ga 67 78.3 h ε no β ⁺ γ 93; 185; 300	Ga 68 67.63 m β ⁺ 1.9... γ 1077; (1833...)	Ga 69 60.108 α 1.68	Ga 70 21.15 m β ⁻ 1.7... ε γ (1040; 176)
Zn 64 48.268 α 0.74 σ _{n,α} 1.1E-5 σ _{n,p} <1.2E-5	Zn 65 244.3 d ε; β ⁺ 0.3 γ 1115... σ 66 σ _{n,α} 2.0	Zn 66 27.975 α 0.9 σ _{n,α} <2E-5	Zn 67 4.102 α 6.9 σ _{n,α} 0.0004	Zn 68 19.024 α 0.072 + 0.9 σ _{n,α} <2E-5	Zn 69 13.8 h 56 m h 439 β ⁻ 1.7... γ (1074) σ 13 γ 13
Cu 63 69.15 α 4.5	Cu 64 12.700 h ε; β ⁻ 0.6 β ⁺ 0.7 γ (1346) σ = 270	Cu 65 30.85 α 2.17	Cu 66 5.1 m β ⁻ 2.6... γ 1039; (834...) σ 140	Cu 67 61.9 h β ⁻ 0.4; 0.6... γ 185; 93; 91... ε 1077	Cu 68 3.8 m 30 s h 526 h 519 β ⁻ 1.7... β ⁻ 1.7... γ 1077 σ 13 γ 13 4.5 γ 1077 120

Fig. 1: Segmento de tabla de radionucleídos Karlsruhe Nuklidkarte 7th edition 2006 J. Magill, G. Pfennig, J. Galy

Antecedentes

En 1969 Edwards y Hayes publican la primera evaluación con relación a la utilidad del Ga-67 en linfomas. En 1996 Weiner relaciona al Receptor de Transferrina presente en las células linfomatosas con el mecanismo de captación del Ga-67 por las mismas. Se considera una relación directa entre su densidad y el grado de captación del Ga-67 por el tumor.

En 1971, Brown describe, en un trabajo en el International Journal of Applied Radiation and Isotopes, el proceso radioquímico de obtención por ciclotrón de Ga-67 libre de portador y las alternativas de separación de galio y zinc a través de diferentes tipos de resinas.

1.3 Aplicaciones

El Ga-67 se utiliza en gammagrafía planar y SPECT (en inglés Single Photon Emission Computed Tomography, en español tomografía computarizada por emisión de fotón único) por ser un emisor gamma cuyos picos de 93, 185 y 300 keV son adecuados para esta técnica. Si bien el método de adquisición no ha cambiado demasiado en los últimos treinta años se ha mejorado la calidad y precisión de las imágenes debido al perfeccionamiento en el procesamiento electrónico de éstas y a la intercomparación de las imágenes tomadas individualmente con cada uno de los tres picos de máxima intensidad (Saito et al., 2014).

A continuación se indican las aplicaciones más habituales del Ga-67 en medicina nuclear:

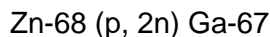
- SPECT con Ga-67 en oncología. Como el galio se comporta en el cuerpo de una manera similar a hierro se utiliza comúnmente como un compuesto de citrato de trivalente para diagnóstico por imágenes a través de la gammagrafía de medicina nuclear, y es un agente valioso en la detección y localización de ciertas neoplasias como linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, hepatoma, cáncer pulmonar, melanoma. y lesiones inflamatorias (OIEA-ARCAL, 2002).
- La gammagrafía con Ga-67 ha sido de ayuda en el diagnóstico de la miocarditis, demostrando una acumulación anormal de galio en las áreas del miocardio afectadas en la carditis de Lyme (Veluvolu et al., 1992).
- Patrones de captación postquirúrgica del Ga-67 tras esternotomía media en gammagrafía planar y SPECT (Montero, 1998).
- SPECT con galio-67 en inflamación e infección para estudios de procesos inflamatorios-infecciosos neurológicos con citrato de Ga-67 (OIEA-ARCAL, 2002).

Es aún un nucleído efectivo en los hospitales que no poseen un generador de imágenes PET, pero sí poseen un SPECT o equipos de gammagrafía planar siendo los costos de operación menores (Saito et al., 2014). El progreso tecnológico ha abierto la posibilidad de fusionar imágenes gammagráficas y tomográficas, lo que permitiría aumentar la eficacia de ambas técnicas y supondría una mejoría en la precisión diagnóstica, tanto del SPECT como de la tomografía computarizada (TC), al aplicarse conjuntamente (Tabuenca Dopico O. y Gutiérrez Mendiguchía C., 1999).

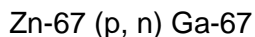
1.4 Métodos de producción de Ga-67

Diversos métodos de producción de Ga-67 han sido reportados en bibliografía. Entre ellos podemos encontrar los siguientes:

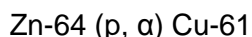
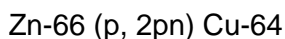
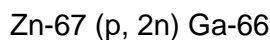
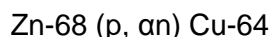
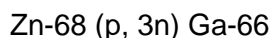
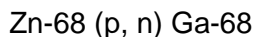
Mediante el uso de Zn enriquecido en Zn-68, irradiando con protones en ciclotrón a través de la reacción nuclear principal (IAEA, 2001 y 2009).



Donde además tiene lugar la reacción de menor probabilidad debido a su baja abundancia isotópica:

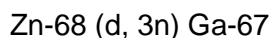
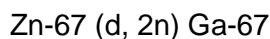
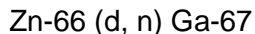


Se producen además las siguientes reacciones secundarias:

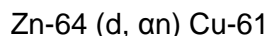
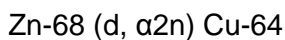
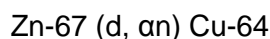
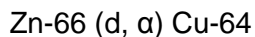


Este método está ampliamente difundido y es en el que se basa el presente trabajo, por lo tanto su descripción detallada se abordará más adelante.

Otro método conocido (Lewis J. E., 1961) es mediante el bombardeo con deuterones sobre zinc natural a través de las siguientes reacciones nucleares:

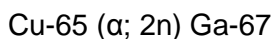


Con reacciones secundarias como



Sobre la base de la reacción nuclear inducida con deuterones sobre Zn-66, se han desarrollado métodos de producción irradiando blancos de zinc natural optimizando las condiciones de irradiación para que se puedan producir en forma paralela Cu-64 y Ga-67 (Groppi et al., 2004).

A nivel histórico se puede citar el trabajo de Yuichiro Nagame y colaboradores (1978) en el que se propone la obtención de Ga-67 irradiando con alfas un blanco de cobre mediante la reacción



Esta técnica no fue muy utilizada y su motivo es debido fundamentalmente a que pocas instalaciones disponen de ciclotrones que permitan inducir reacciones con partículas pesadas.

1.5 Separación Radioquímica del Galio

Para poder llevar a cabo técnicas de separación y recuperación de galio durante un proceso de producción, es necesario tener en cuenta los aspectos químicos del galio elemental mencionados en el apartado 1.2. Cabe aclarar que en este tipo de procesos radioquímicas se separan trazas de un componente, en este caso el galio, respecto de otro que está en exceso como es el caso del zinc.

Si bien la similitud en los radios iónicos de Ga^{3+} y Fe^{3+} (0,62 y 0,65 Å, respectivamente), y en los valores de electronegatividad de Linus Pauling (1,6 y 1,8; respectivamente) hacen que ambos iones tengan un comportamiento químico similar el Ga^{3+} no se reduce fácilmente como el Fe^{3+} , por lo que no sufren la misma acción que el Fe^{3+} en reacciones redox, permitiendo la separación (Túnez, 2009).

Para lograr una separación efectiva se recurre al uso de resinas de intercambio iónico, donde ocurre una reacción de intercambio reversible de iones entre dos fases inmiscibles. Estas resinas cuentan con una estructura molecular abierta y permeable a los iones de manera que el disolvente se puede mover libremente y el intercambio se lleva a cabo con la suficiente rapidez; así, en la cromatografía de intercambio iónico, la fase estacionaria está altamente cargada, entonces los solutos de la fase móvil frente a esta se adsorben selectivamente. Los iones retenidos son desplazados al variar el pH del medio, o cambiar la carga neta de los grupos intercambiadores (elución).

Hay varios factores que están involucrados en el proceso de intercambio iónico, en particular el efecto del tamaño de partícula, el tipo de intercambio (aniónico o catiónico), el flujo de la fase móvil y la temperatura. La capacidad de intercambio y la selectividad son las principales características de una resina, con una capacidad de intercambio expresada como una medida de la cantidad máxima de contra-iones que pueden ser intercambiados mientras que la selectividad está relacionada con los grupos funcionales, el grado de reticulación y la capacidad de intercambio real.

La resina de intercambio iónico consiste en una red polimérica tridimensional al que está conectado un gran número de grupos ionizables. La resina es considerada de intercambio catiónico si los grupos ionizables son fuertemente o débilmente ácidos (reacciona con cationes) y de intercambio aniónico si los grupos son débilmente o fuertemente básicos (reacciona con aniones).

1.6 Objetivos

Este trabajo tiene como objetivo estudiar y caracterizar, desde un punto de vista radioquímico, el desarrollo del método de producción de citrato de Galio-67 para aplicaciones clínicas, en el Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza. La reacción nuclear que se emplea en este proceso es: $\text{Zn-68} (p, 2n) \text{Ga-67}$, sobre blancos de Zn enriquecido en Zn-68, si bien durante la etapa del desarrollo las pruebas se realizan con zinc natural, debido a los elevados costos del primero.

El estudio llevado a cabo estuvo orientado a abordar una gran variedad de aspectos del proceso. Para alcanzar el objetivo mencionado, se empleó fundamentalmente la técnica de espectrometría gamma de alta resolución mediante la medición y análisis de muestras de las distintas etapas del proceso. Los temas que se identificaron como prioritarios y sobre los que se trabajó son: el análisis cualitativo de las muestras, el estudio de las condiciones de disolución del blanco, la

caracterización del perfil de elución del Ga-67, el estudio tanto de los rendimientos de Ga-67 como el porcentaje de recuperación de citrato de galio y el análisis de muestras de pureza diferida.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Instalaciones

Ciclotrón de Producción

Las irradiaciones se realizaron en el ciclotrón isócrono de iones negativos fabricado por The Cyclotron Corporation, modelo CP-42 y modificado posteriormente en Alemania por Krftanlagen Heidelberg, inaugurado en 1994 que se encuentra situado en el Centro Atómico Ezeiza (Fig. 2). Este ciclotrón permite irradiar en un rango de energía de 24 a 40 MeV y a una corriente máxima de 200 μ A.

El principio operativo se basa en la aceleración de protones que son emitidos por la fuente de iones en el centro del ciclotrón. La aplicación combinada de un campo eléctrico oscilante y otro magnético perpendicular consiguen acelerar los protones haciéndolos girar en órbitas de radio y energía crecientes, pudiendo ser el haz de protones dirigido hacia cualquiera de las estaciones de irradiación (blanco sólido, líquido y gaseoso) donde se producen las reacciones nucleares.

En el caso de los blancos sólidos, previo a la irradiación el material es electrodepositado en una base adecuada para soportar el bombardeo de los protones sin interferir en la reacción nuclear.



Fig.2 The Cyclotron Corporation, modelo CP-42 situado en el Centro Atómico Ezeiza

En marzo de 2003 comenzó la producción de 18-FDG (flúordesoxiglucosa marcada con F-18) siendo el primer radiofármaco marcado con un emisor beta positivo que permitió la utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en el área del gran Buenos Aires. Actualmente se mantiene la producción y se encuentra aprobada e inscripta en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El F-18 se produce habitualmente por reacción inducida por protones sobre O-18, empleando un blanco líquido de agua enriquecida en O-18. El F-18 generado en la estación de irradiación es enviado a la celda de síntesis donde se encuentra un módulo automatizado TracerLab FX de General Electric para la síntesis de 18-FDG.

Actualmente se encuentra en etapa de desarrollo el proceso de obtención de Ga-67 y Cu-64, realizándose varios ensayos de producción para poner a punto el método y estudiando diferentes aspectos que hacen a la obtención de estos radioisótopos, entre ellos la calidad de la electrodeposición del material blanco a irradiar, las condiciones de irradiación, el procesamiento radioquímico, y también los módulos de producción.

En el caso de la producción de Ga-67 el blanco irradiado es enviado mediante un sistema automatizado hacia las celdas de proceso donde se efectúan las operaciones radioquímicas pertinentes (ver Fig. 3).

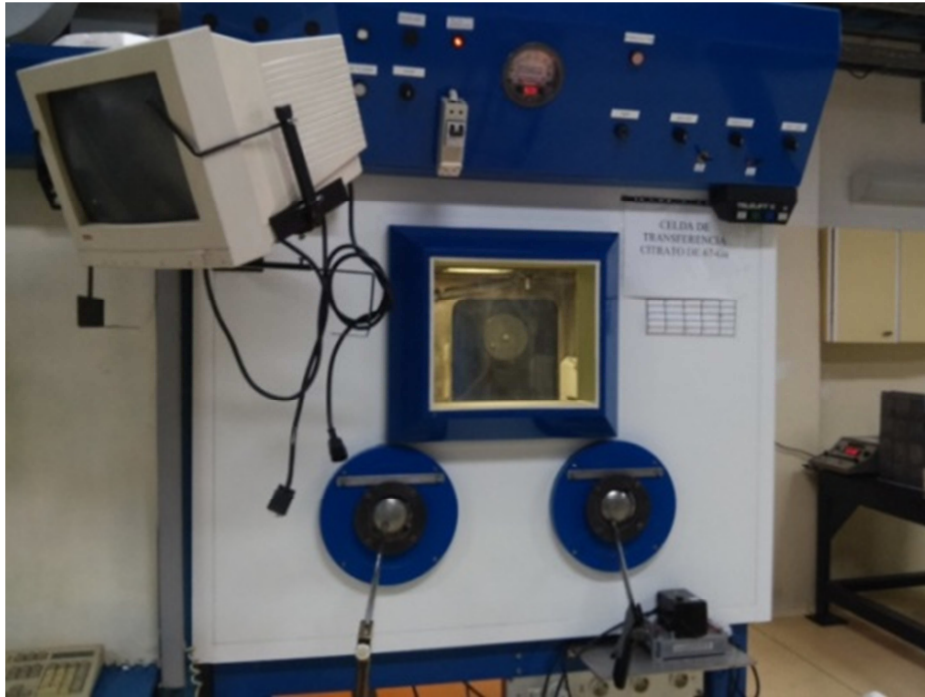


Fig.3 Celdas de Transferencia para Citrato de Galio pertenecientes al Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza
Las separaciones radioquímicas, que se realizan en el proceso de obtención de Ga-67 se llevaron a cabo en módulos especialmente diseñados y alojados en las celdas calientes del Laboratorio de Procesos Radioquímicos del ciclotrón. En las Fig. 4 y 5 se puede apreciar cómo está distribuido el módulo dentro de la celda, el cual es operado con telemanipuladores que efectúan las acciones a distancia donde los componentes de éste están especialmente acondicionados y soportan los altos niveles de actividad a la que son sometidos.



Fig. 4 Módulo de separación radioquímica para galio-67. Vista lateral a través de la ventana de la celda caliente del laboratorio de procesos radioquímicos del Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza.



Fig. 5 Módulo de separación radioquímica para galio-67. Vista frontal a través de la ventana de la celda caliente del laboratorio de procesos radioquímicos del Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza

En la Fig.6, se puede apreciar el esquema del módulo utilizado donde se desarrolla la producción de Ga-67 y Cu-64.

Mediante un sistema neumático se envía aire a los contenedores de HCl 10 y 12 N para transportarlos al disolutor y llevar a cabo las etapas de disolución y lavado del blanco. La solución resultante se carga en el montajugos y es enviada a través de una bomba peristáltica, a la columna de separación. Con el mismo sistema se eluye el galio con HCl 3,5 N. que es colectado en el reactor. En esta etapa se adiciona H_2O_2 y se realiza la evaporación, el HCl es evaporado y es retenido en una trampa fría que contiene N_2 y NaOH para neutralizar, en el reactor queda el cloruro de galio que con el agregado de citrato de sodio es recuperado en la forma de citrato de galio. Los detalles del proceso se encuentran descriptos en el apartado 3.4.

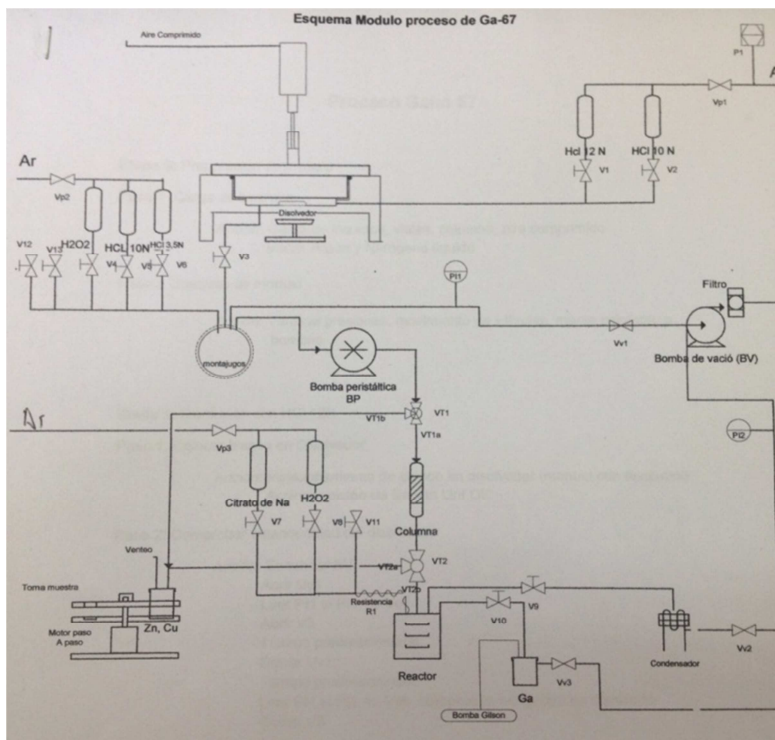


Fig.6 Esquema de módulo para el proceso de Ga-67

Laboratorio activo y sala de medición de Radioquímica Básica y Datos Nucleares

La División Radioquímica Básica y Datos Nucleares, en cuyo ámbito se realizó este trabajo, desempeña sus funciones en el Centro Atómico Ezeiza. Sus principales actividades se orientan a la Investigación y Desarrollo en líneas de trabajo propias y también participando en proyectos multidisciplinarios de CNEA. Los principales temas de trabajo prioritario son:

- Separaciones radioquímicas: desarrollo de nuevas separaciones y optimización de procesos existentes.
- Evaluación de datos nucleares: análisis crítico de valores históricos y renormalización de datos existentes.
- Determinación de datos nucleares vinculados a reacciones nucleares inducidas con neutrones: secciones eficaces, integrales de resonancia, redeterminación de datos antiguos y verificación de valores discrepantes.
- Estudio de reacciones nucleares: reacciones de orden superior (doble y triple captura neutrónica), y secundarias (inducidas por protones de dispersión y tritones).
- Espectrometría gamma: análisis cualitativo y cuantitativo de diversas muestras.
- Procesos radioquímicos vinculados a producción de radioisótopos: caracterización de los procesos, análisis de impurezas, rendimientos.

La División cuenta con un laboratorio radioquímico (LRQ) y una sala de medición licenciados como clase II según la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN), además de un laboratorio inactivo y oficinas.

En el laboratorio inactivo se realizan tareas vinculadas a la preparación de muestras a irradiar y otros trabajos sin uso de material radiactivo. Dispone de una campana de extracción de gases para poder trabajar con ácidos y otras sustancias peligrosas; además se encuentran diferentes equipos como pastilladora, centrífuga, balanzas analíticas, estufa, plancha calefactora y el droguero de la división.

En las Fig. 7 a, b y c se puede ver el laboratorio inactivo, donde se guardan además los dosímetros, ya que éstos solo deben estar expuestos a las radiaciones ionizantes cuando el personal los utilice.



Fig. 7 a Laboratorio inactivo, droguero



Fig.7 b y c Laboratorio inactivo, zona de campana y mesada de equipos.

En el LRQ se desarrollan todas las técnicas radioquímicas necesarias para el análisis de muestras activas de diferentes orígenes, cumpliendo con las normas básicas de protección radiológica. Podemos mencionar aquí el uso de guardapolvos, guantes, gafas, dosímetro de cuerpo entero y dosímetro de mano, verificación de no contaminación en mesadas al finalizar las tareas, y no contaminación del personal al retirarse del laboratorio. Para esto se cuenta con monitores de contaminación superficial alfa, beta y gamma, y monitor de vestimenta, pies y manos, como los que se ven en la Fig.8.



Fig.8 Monitores de contaminación personal y ambiental.

Dentro del LRQ se pueden ver, en las Fig. 9 a, b y c, las campanas de extracción de gases que contienen filtros especiales para retener material radiactivo, las mesadas de acero inoxidable para una mejor limpieza y descontaminación, y los castillos o búnker de plomo para la guarda de material radiactivo en uso y para guardar muestras que se gestionarán como residuos radiactivos, o simplemente donde se dejarán decaer hasta que lleguen al nivel de dispensa. Las muestras son mayoritariamente emisores gamma y cuando se trabaja con emisores beta, el LRQ dispone de lugar apropiado para su guarda.



Fig.9 a y b Laboratorio activo de la División Radioquímica Básica y Datos nucleares. (LRQ)



Fig. 9c Bunker de guarda de muestras radiactivas.

En el LRQ se desarrollan dos actividades principales, mediciones directas de muestras y separaciones radioquímicas en columna.

Medición directa de muestras

Se reciben muestras provenientes del ciclotrón y del reactor RA-3, en blindajes adecuados. El analista abre la muestra que puede estar en ampollas de cuarzo, sobres de aluminio o viales de vidrio, se la trasvasa a un recipiente apropiado, limpio y rotulado, luego se lo cierra, y se lo coloca dentro de una bolsa plástica para evitar posibles contaminaciones. Toda muestra que ingresa al laboratorio es asentada en el Libro de Registro de Muestras.

Dentro de un blindaje adecuado como se muestra en la Fig.10, el analista traslada la muestra a la sala de medición, empleando la puerta interna y realiza la medición en condiciones adecuadas contemplando tiempos de medición y distancia muestra/detector apropiados.



Fig. 10 Blindajes de plomo para transporte a sala de medición de muestras y Sala de Medición

En caso de ser necesario, las muestras se almacenan para realizar mediciones diferidas, en un bunker de guarda en el LRQ.

La gestión de residuos se realiza dentro de los lineamientos señalados por la ARN a través del Programa Nacional de Gestión de Residuos Radioactivos de CNEA. Cabe aclarar que las muestras para este trabajo recibidas desde el ciclotrón son devueltas al mismo una vez finalizados los análisis y mediciones correspondientes, y allí se encargan de su gestión.

Separaciones radioquímicas en columna

Las muestras provenientes del ciclotrón y del reactor RA-3, para ser sometidas a separaciones, son recibidas en un blindaje adecuado, se colocan en búnker de guarda en el LRQ y asienta su ingreso en Libro de Registro de Muestras.

Se abren las muestras a separar, se las trasvasa a recipientes apropiados, limpios y rotulados. Usualmente se lleva a cabo una primera medición para identificar los distintos radionucleídos que se encuentren en la muestra y, cuando las condiciones lo permiten, también para cuantificarlos.

Los pasos en la separación radioquímica son:

Disolución:

En el mismo recipiente donde se ha acondicionado la muestra, el analista realiza el ataque químico necesario para llevarla a fase líquida y, dentro de un blindaje adecuado, el analista traslada la muestra a la sala de medición, empleando la puerta interna. Realiza una medición con duración y geometría convenientes llamada "solución de carga".

Separación en columna:

El analista arma una columna conteniendo una resina de intercambio apropiada en tipo y cantidad, que acondiciona en el medio de carga. Siembra la columna con la muestra resultante de la disolución, y realiza la separación pasando el eluyente adecuado. El eluido de la columna se recoge en alícuotas de volumen prefijado, en recipientes limpios, rotulados, que luego son cerrados y colocados dentro de una bolsa plástica. Durante la recolección de cada fracción, el recipiente empleado es colocado dentro de un blindaje.

Medición de las alícuotas:

Dentro de un blindaje adecuado, el analista traslada la muestra a la sala de medición, empleando la puerta interna. Realiza una medición con duración y geometría convenientes.

Almacenaje:

En caso de ser necesario, las alícuotas se almacenan rotuladas para realizar mediciones diferidas, en un bunker de guarda en el LRQ.

Gestión de Residuos:

Se realiza de la misma forma que la gestión para mediciones directas.

Las Fig.11 a y b muestran una separación radioquímica en pleno proceso, donde se pueden apreciar las medidas de seguridad para el trabajo, tanto el uso de elementos de protección como guantes y guardapolvo así como también la protección de una pared de plomo para protección del analista, y la cubierta de plástico de la mesada para evitar contaminaciones.



Fig.11a y b Mesada de trabajo para separación radioquímica del LRQ.

2.2 Equipos de medición

Para las mediciones realizadas en este trabajo se emplearon dos equipos de espectrometría gamma de alta resolución. Ambos son detectores de radiación de estado sólido, de germanio hiperpuro (GeHP) marca ORTEC. El Detector 1, que se observa en la Fig.12, posee una resolución de 2,0 keV en el pico de 1332,5 keV de Co-60 y una eficiencia de 18% con respecto a un cristal de NaI (TI) de 3" x 3", a una distancia de 25 cm para la misma transición, con un sistema electrónico por módulos compuestos por la fuente de alta tensión ORTEC 660, el amplificador espectroscópico ORTEC 672, y el analizador multicanal ORTEC 919E. El Detector 2 (Fig.13) con una resolución de 1,78 keV y una eficiencia de 37% cuenta con un sistema electrónico integrado modelo Despec Jr 2.0 de ORTEC. Los datos se adquirieron y analizaron con el software de Gamma Vision versión 5.3, también de la firma ORTEC. Ambos equipos poseen blindaje de plomo de 10 centímetros de espesor de pared con recubrimientos internos que permiten la atenuación de los rayos X del plomo.

Diariamente se controla la calibración en energía mediante la medición de una fuente patrón de Eu-152, se toman tres puntos convenientes de energía baja, media y alta. 121,7817, 778,9045 y 1408,013 keV respectivamente (BIPM, 2014), si se observa un corrimiento de 0,5 keV en al menos uno de ellos se realiza la recalibración. Con estas mismas mediciones se construyen cartas de control utilizando los datos de FWHM y de área del pico de energía plena correspondiente. Los gráficos obtenidos son analizados para asegurar la confiabilidad de los sistemas de medición.

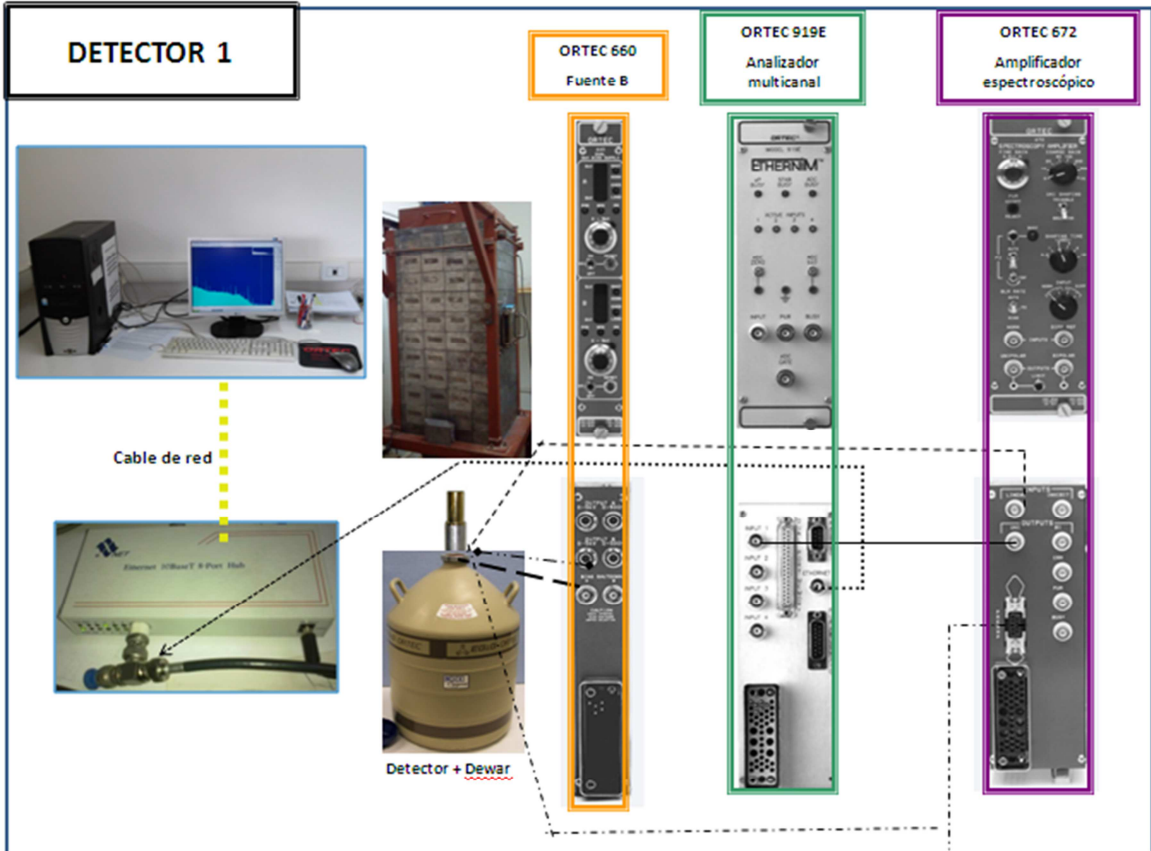


Fig. 12 Detector1 Detector de GeHP y su electrónica asociada

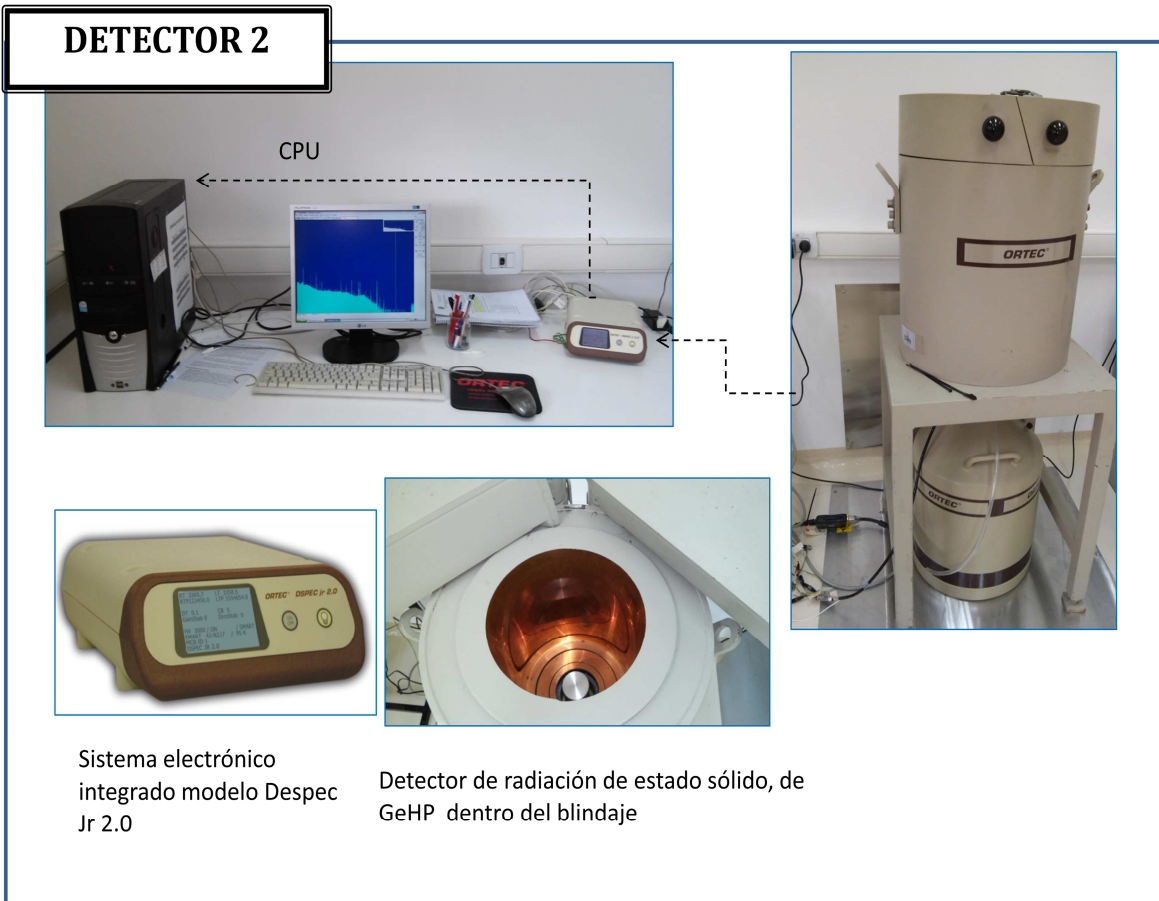


Fig. 13 Detector 2 Módulo electrónico y blindaje de plomo conteniendo al detector de GeHP.

2.3 Reactivos

2.3.1 Blanco de Irradiación

Para realizar las pruebas del desarrollo de la producción de galio-67 y cobre-64 se utilizó óxido de zinc grado analítico (PA) Cicarelli de composición isotópica natural. En pruebas posteriores y para el proceso de producción se utilizará un reactivo enriquecido en zinc-68 para mejorar el rendimiento de la reacción y minimizarla aparición de impurezas a partir de reacciones sobre otros isótopos de zinc.

Para electrodepositar el zinc y preparar el blanco de irradiación se utilizó ácido bórico PA Cicarelli y ácido sulfúrico concentrado 95-98% Cicarelli.

2.3.2 Separación Radioquímica

Se acondicionaron las columnas de separación con ácido clorhídrico ANEDRA 37% P/P. El galio se llevó a su máximo estado de oxidación con agua oxigenada 100Vol PA RAUDO y se utilizó solución de citrato de sodio dihidrato Merck al 4%.

2.3.3 Resina Utilizada

Se utilizaron resinas sintéticas sólidas catiónicas fuertes del tipo Dowex 50W X8.

2.4 Fuentes de Datos Nucleares

Los datos de las emisiones gamma, de sus respectivas intensidades absolutas y el período de semidesintegración de los radionucleídos de interés fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Decay Data Evaluation Project (DDEP): representa la mayor fuente de datos de decaimiento con 218 radionúclidos evaluados, siendo actualizada permanentemente por el Laboratoire Nationale Henri Becquerel (LNHB, Francia) y publicados por el BIPM (Bureau International des Poids et Mesures) Puede consultarse en la dirección web: www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm.

Cuando la fuente anterior no dispone de datos para un determinado radionucleído se emplea la base de datos Nuclear Database (NUDAT2), desarrollada por el National Nuclear Data Center (NNDC) del Brookhaven National Laboratory; disponible en la página: www.nndc.bnl.gov/nudat2.

Para secciones eficaces se utilizó la fuente Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR) que procede de la base de datos ENDF/B-VII disponible en: www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm

Para abundancias isotópicas, se recurrió a la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) última versión vigente disponible en la página <http://www.ciaaw.org/isotopic-abundances.htm>.

Estas fuentes fueron seleccionadas por su calidad técnica, la trazabilidad de los datos publicados y el nivel de reconocimiento internacional.

2.5 Metodología de las mediciones

La técnica de espectrometría gamma de alta resolución consiste en la obtención y el análisis del espectro de energías de las radiaciones gamma emitidas por uno o varios radionucleídos. Se basa

en que la respuesta del detector es proporcional a la energía del rayo gamma detectado, lo que permite obtener su espectro de energías.

Para interpretar los espectros es necesario tener en cuenta los periodos de semidesintegración de los diferentes radionucleídos, ya que con el paso del tiempo muchos de ellos serán indetectables.

La medición de las muestras de cada ensayo se realizó tan pronto como las dosis y las actividades involucradas lo permitieron. Fueron medidas en viales de vidrio sellados envueltos en bolsas de polietileno para evitar la posible contaminación del sistema de detección. Se posicionaron de forma centrada y mediante geometrías reproducibles, se obtuvieron mediciones a diferentes distancias fuente-detector (geometría de medición).

La geometría de medición fue tal que permitió obtener tiempos muertos menores al 5 %. Además se tuvo en cuenta que el tiempo de medición fuera lo suficientemente largo para asegurar una buena estadística en los picos de interés (al menos 10.000 cuentas).

La actividad de cada nucleído en cada muestra o fracción se puede calcular determinando el área de un pico de energía e intensidad conocidas, se lo divide por el tiempo de medición y se obtiene la velocidad de conteo y luego se calcula la actividad corregida, por decaimiento desde fin de irradiación hasta el comienzo de la medición y el decaimiento durante la propia medición, como sigue:

$$A = \frac{C}{i \cdot \varepsilon \cdot D \cdot M} \quad D = e^{-\lambda t_{dec}} \quad M = \frac{1 - e^{-\lambda t_{med}}}{\lambda \cdot t_{med}}$$

Donde:

A = actividad de la muestra en Bq (s⁻¹) a fin de irradiación

C= Conteo, es el área del pico de energía plena dividido el tiempo de medición.

i= intensidad de la energía del pico determinado (de 0 a 1 en valor absoluto; es propia de cada transición)

ε= eficiencia del detector para la energía del pico medido

D= factor que expresa el decaimiento entre fin de irradiación (EOB: End Of Bombardment) y comienzo de medición

M= factor que expresa el decaimiento durante la medición

λ = constante de semidesintegración

t_{dec}= tiempo de decaimiento desde fin de irradiación hasta el comienzo de la medición

t_{med}= tiempo de medición

La eficiencia está relacionada con la distancia fuente-detector, las características geométricas de la fuente, la energía de la emisión, y parámetros intrínsecos del detector. Teniendo en cuenta todas las variables involucradas, es evidente que se debe determinar y ajustar una curva de eficiencia en función de la energía y habrá una nueva curva de eficiencia para cada distancia fuente - detector.

Las curvas de eficiencia se obtuvieron midiendo una fuente patrón de Eu-152 cuyas energías gamma principales van desde 121 a 1408 keV, para cada una de las geometrías de medición. Al momento de necesitar cuantificar nucleídos emisores de altas energías en presencia de actividades

mayoritarias de emisores de bajas energías una estrategia conveniente es realizar mediciones con blindajes, en este caso se realizaron curvas de eficiencia en estas condiciones.

En la Fig.14 se muestra un ejemplo de cómo se analizaron los datos obtenidos en la espectrometría gamma del Eu-152, para la obtención de la curva de eficiencia correspondiente a la geometría medida.

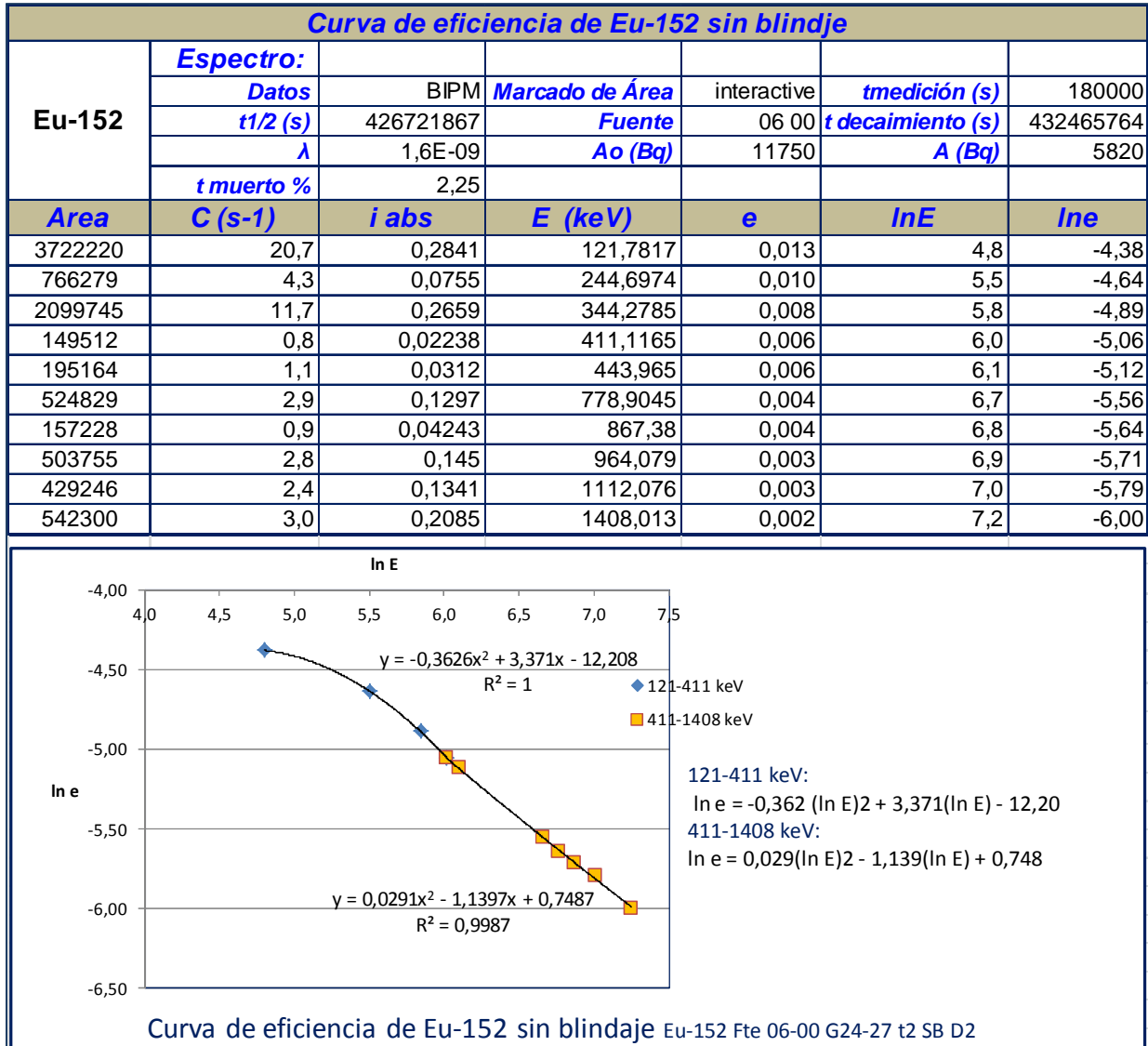


Fig. 14 Análisis de datos para obtención de curvas de eficiencia.

Donde

Ao= Actividad inicial de la muestra patrón certificada.

A= Actividad de la muestra al momento de la medición.

C= Conteo, es el área del pico de energía plena dividido el tiempo de medición.

i= Intensidad de la energía del pico.

e= Eficiencia del detector para esa energía, calculada como:

$$e = \frac{C}{i \cdot A}$$

Los datos calculados de $\ln E$ y $\ln \epsilon$ (logaritmo neperiano de la energía y de la eficiencia respectivamente) son representados en un gráfico, y sobre éste se realiza una función de ajuste polinómica de grado 2, dividida en el caso de curva de eficiencia sin blindaje en dos rangos de energía, con un ajuste independiente para cada rango. En el caso de las curvas con blindaje el rango de energía es más pequeño, ya que las energías bajas resultan atenuadas y entonces es posible realizar un ajuste mediante una única función. El intervalo de calibración para curvas sin blindaje varía entre 121 y 1408 keV; en el caso de emplear un blindaje el rango es diferente para cada uno de los detectores, siendo para el Detector 1 de 411 a 1408 keV y para el detector 2 de 778 a 1408 keV.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE GA-67 EN EL CICLOTRÓN

3.1 Datos Nucleares

3.1.1 Datos del decaimiento de Ga-67 y de otros nucleídos de interés

En la Tabla 1 se indica el período de semidesintegración y las radiaciones gamma características con sus intensidades porcentuales, obtenidos de la bibliografía consultada, señalada en el capítulo anterior.

Nucleído	Período de semidesintegración	Radiación gamma	intensidad
		keV	%
Ga-67	3,2613 d	91,263	3,09
		93,307	38,1
		184,577	20,96
		208,939	2,37
		300,232	16,6
		393,528	4,59
		494,143	0,0666
		703,11	0,0113
		794,4	0,0528
		887,676	0,01492

Tabla 1. Propiedades nucleares de Ga-67. Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data, vol.7 (BIPM,2013)

La Fig. 15 muestra el esquema de decaimiento del Ga-67, éste se encuentra en un sistema de coordenadas, donde en el eje de ordenadas se representa la energía, incrementándose en dirección ascendente, y en el de abscisas el número atómico, incrementándose de izquierda a derecha. Las flechas indican el tipo de partícula o energía emitida. Para el decaimiento gamma (flechas verticales), se indica la energía de los fotones gamma; para la desintegración beta (flechas oblicuas), la energía máxima que puede adquirir la partícula.

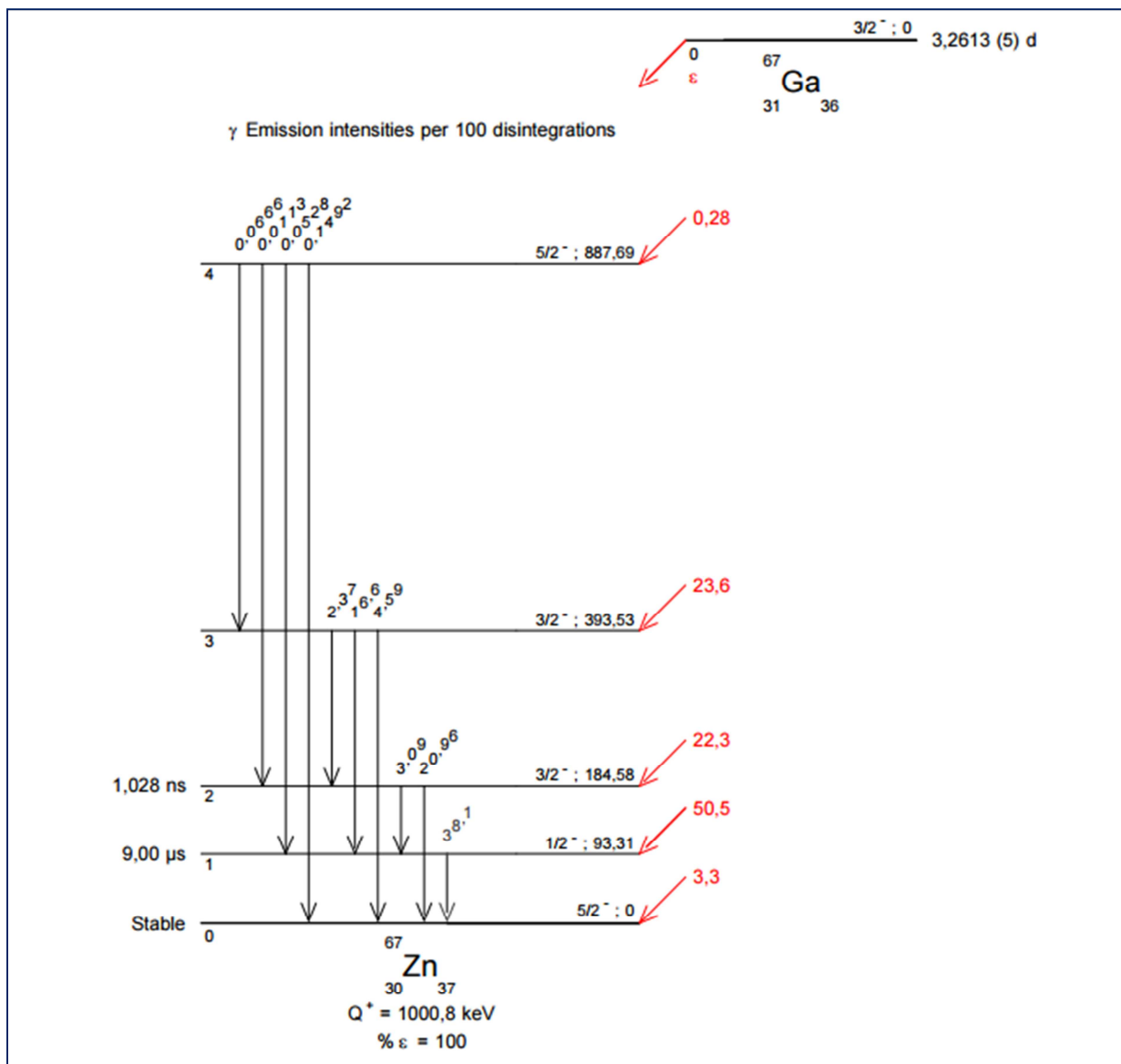


Fig. 15 Esquema de decaimiento de Ga-67. Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data, vol.7 (BIPM, 2013)

A continuación se muestran, en las siguientes tablas, las emisiones gamma junto al periodo de semidesintegración de los radionucleidos de interés estudiados durante este proceso

Nucleído	Período de semidesintegración	radiación gamma keV	Intensidad %
^{65}Zn	244,01 d	344,95	0,00254
		511	2,842
		770,64	0,00269
		1115,539	50,22

Tabla 2. Propiedades nucleares de Zn-65. Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data, vol.3 (BIPM, 2013).

Nucleído	Período de semidesintegración	Radiación gamma	Intensidad
		keV	%
⁶⁶ Ga	9,49 h	448,73	0,107
		459,683	0,088
		686,08	0,252
		833,5324	5,9
		856,527	0,111
		1039,22	37
		1190,287	0,128
		1232,264	0,5
		1333,112	1,17
		1356,32	0,122
		1357,25	0,16
		1418,754	0,61
		1508,158	0,55
		1898,823	0,39
		1918,329	1,99
		2189,616	5,3
		2213,181	0,131
		2393,129	0,23
		2422,525	1,88
		2751,825	22,7
2780,095	0,123		
2933,21	0,213		
3228,8	1,51		
3380,85	1,46		
3432,309	0,288		
3791,004	1,09		

Tabla 3. Propiedades nucleares de Ga-66 para emisiones con intensidades mayores a 0,1 %. Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data, vol.1. (BIPM, 2013).

Nucleído	Período de semidesintegración	radiación gamma	Intensidad
		keV	%
⁶⁴ Cu	12,7004 h	511	35,04
		1345,77	0,4748

Tabla 4. Propiedades nucleares de Cu-64. Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data, vol.6 (BIPM, 2013).

3.1.2 Funciones de excitación de las reacciones de interés

La reacción nuclear sobre la que se basa la producción de Ga-67 es Zn-68 (p, 2n) Ga-67 y requiere el empleo de un blanco de zinc enriquecido en el isótopo de número másico 68; la función de excitación puede verse en la Fig. 16a.

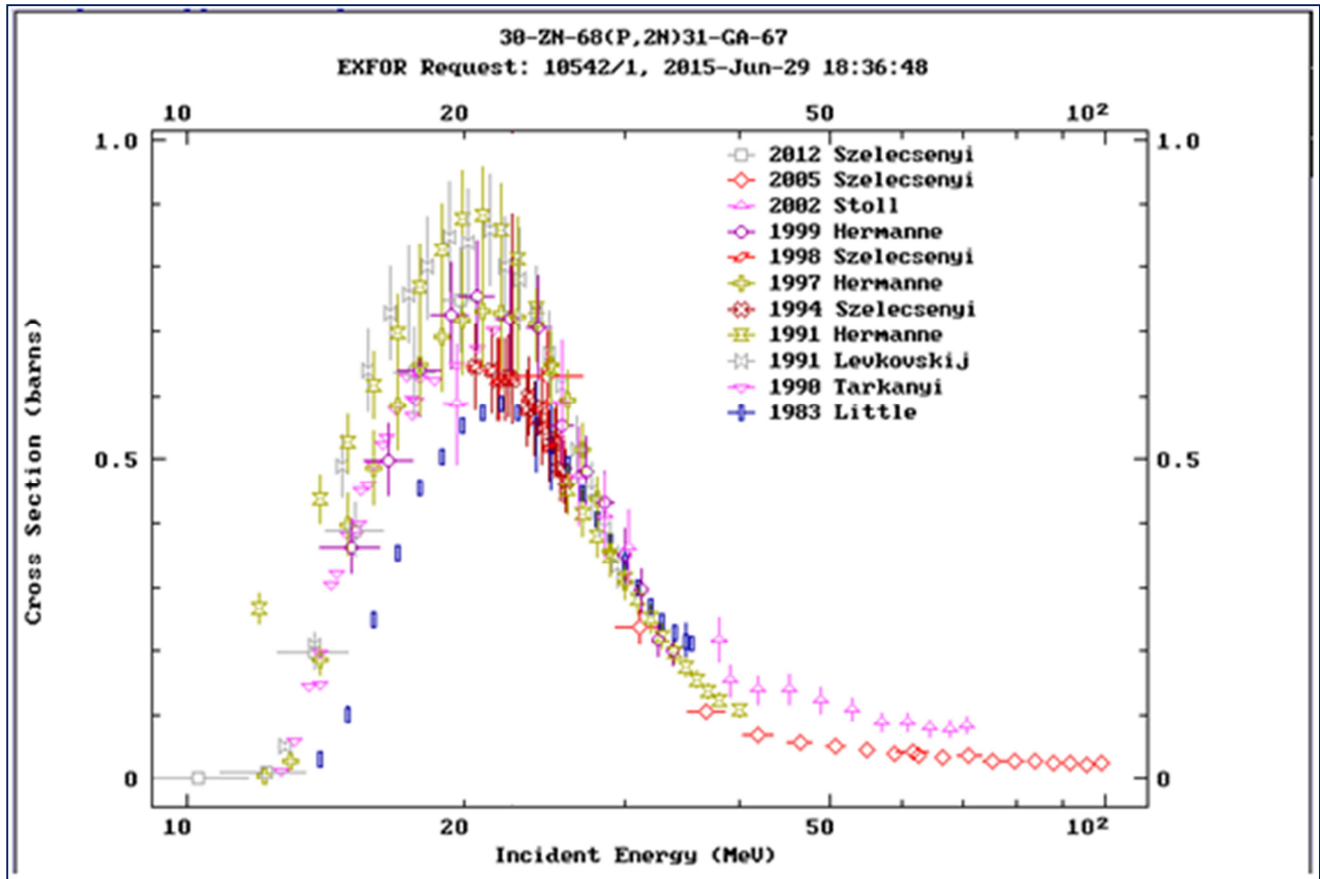


Fig. 16 a Funcion de excitación para Zn-68(p,2n)Ga-67 Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR) Database
Version of June 09, 2015

Como ya se ha mencionado, durante la etapa del desarrollo del proceso el blanco de irradiación que se utiliza es de zinc natural. En este caso junto con la reacción anterior es necesario considerar también el aporte de la vía Zn-67 (p, n) Ga-67cuya función de excitación se puede apreciar en la Fig.16 b

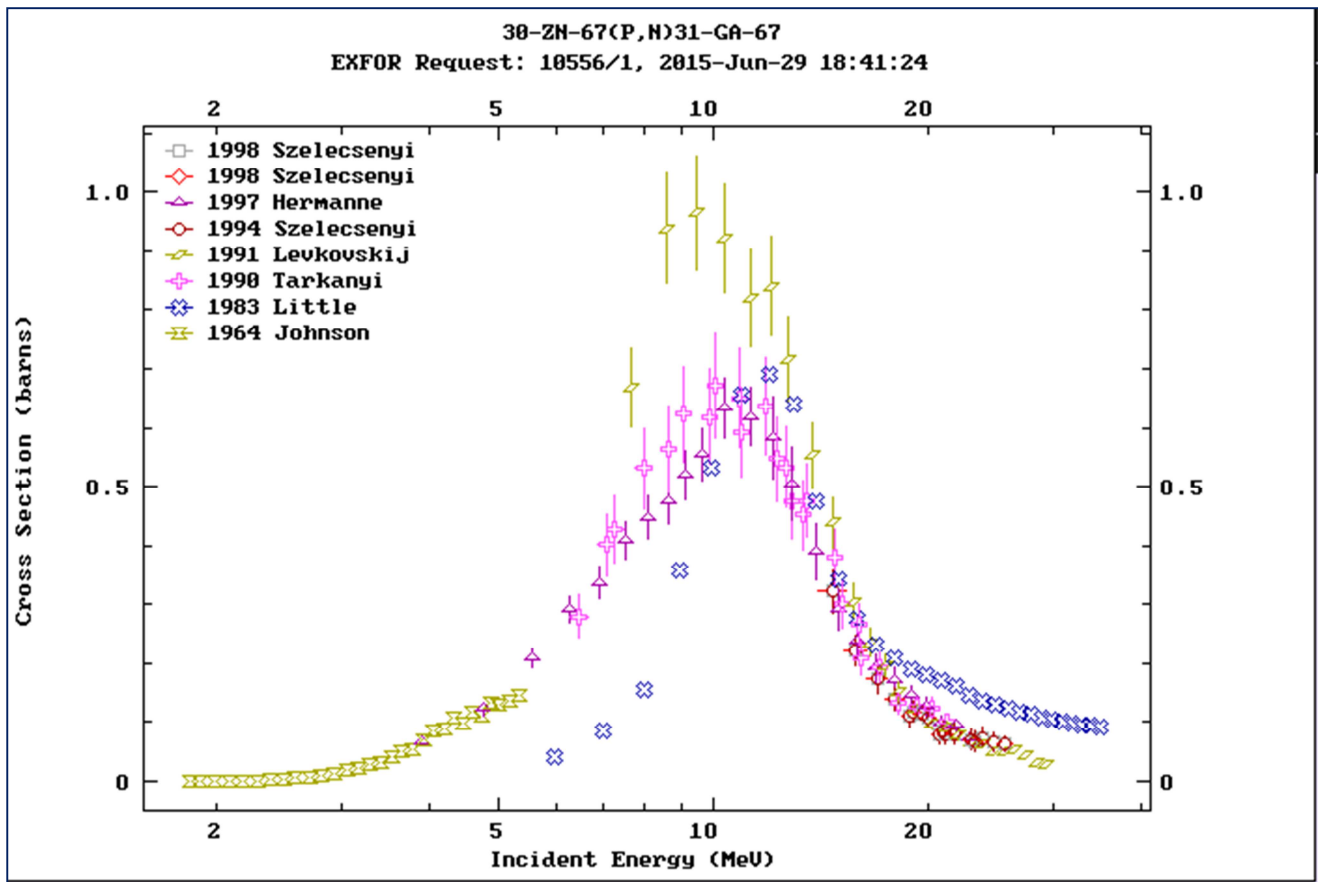


Fig. 16b Funcion de excitación para Zn-67(p, n)Ga-67 Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR) Database
Version of June 09, 2015

Como puede observarse en las dos figuras anteriores existen discrepancias entre los valores informados por los diferentes autores. Esta situación es habitual en el ámbito de los datos nucleares de secciones eficaces y funciones de excitación, en general se toman en cuenta aquellos datos con mayor concordancia.

En el rango de energías investigadas, la reacción Zn-68 (p, α n) Cu-64 contribuye a la formación de Cu-64 (Groppi F. et al., 2007), siendo su función de excitación la que se puede apreciar en la Fig.17. En este gráfico se puede ver que existe un máximo por debajo de los 30 MeV, luego la sección eficaz disminuye hasta los 40 MeV donde empieza a aumentar nuevamente. Esta situación aparentemente anómala se explica debido a que a partir de esa energía se abre un nuevo canal para la reacción: Zn-67 (p, 2p 3n) Cu-64, que posee un umbral mayor.

producirse simultáneamente Cu-64. A más de 26 MeV empieza a cobrar importancia la producción de Cu-67. (Le Van So et al, 2008).

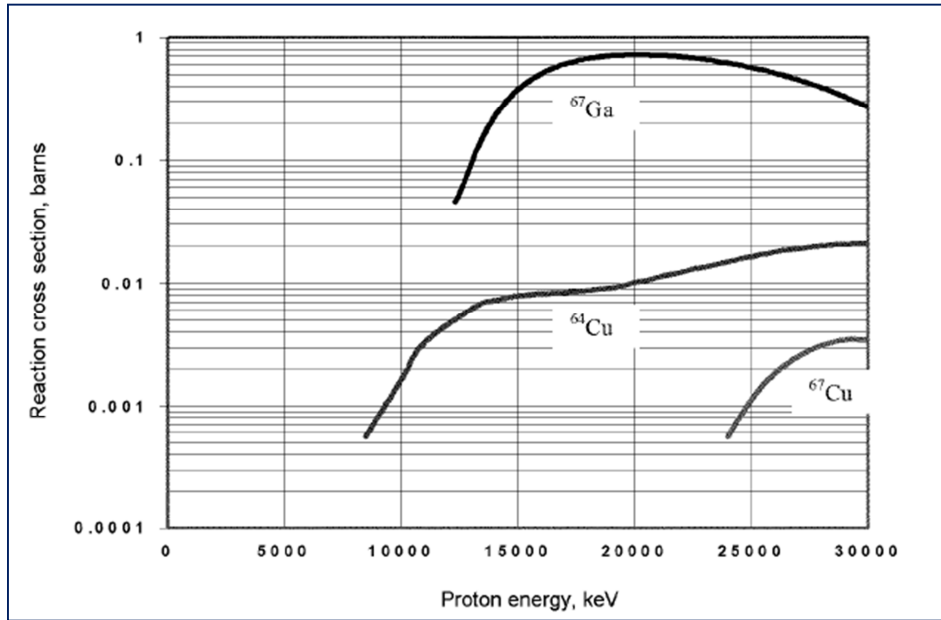


Fig.18 Función de excitación semilogarítmica de Zn-68 para las reacciones: Zn-68 (p, 2n) Ga-67; Zn-68 (p, 2p) Cu-67 y Zn-68 (p, αn) Cu-64 (Le Van So et al., 2008)

3.3 Blanco

Debido a que el costo del blanco de zinc enriquecido es muy elevado, será necesario incluir una etapa para su recuperación post irradiación, y en las pruebas realizadas durante este trabajo se utilizó zinc natural cuya composición es la que se ve en la Tabla 5:

Z	E	Mass number	Observed range of natural variations (mole fraction)	Annotations	Best measurement from a single terrestrial source (mole fraction)	Ref.	Available reference materials ^a	Representative isotopic composition (mole fraction)
30	Zn	64		r	0.491 704(83)	2s C [35]	IRMM-	0.4917(75)
		66			0.277 31(11)		3702*	0.2773(98)
		67			0.040 401(18)		IRMM	0.0404(16)
		68			0.184 483(69)			0.1845(63)
		70			0.006 106(11)			0.0061(10)

Tabla 5 .M. Berglund and M.E. Wieser Isotopic compositions of the elements 2009 Pure and Applied Chemistry, 2011 (83) 397-410

En la Tabla 6 puede observarse la composición isotópica porcentual del material enriquecido en un 99,341% para el Zn-68, que se empleará para el proceso de producción, y también la pureza química.

Isotopic Distribution										
ISOTOPE	Zn-64	Zn-66	Zn-67	Zn-68	Zn-70					
CONTENT (%)	0.054	0.082	0.407	99.341	0.116					
Chemical Admixtures										
ELEMENT	Ag	Al	As	Ba	Bi	Br	B	Cd	Ca	C
CONTENT (ppm)	<0.8	1.8	<0.3	<1	<0.7	<0.3	0.2	1.5	3	—
ELEMENT	Cl	Co	Cu	Hf	I	In	Fe	Pb	Mn	Ni
CONTENT (ppm)	24	<0.8	<0.6	<1.8	<0.5	<1	3	<1.8	<0.5	<3
ELEMENT	P	Si	Na	S	Sb	Sn	Ti	V	Other Impurities	
CONTENT (ppm)	0.4	73	84	<18	<0.8	<0.8	<0.9	<0.7	<10 each	

Tabla 6 Medical Isotopes Inc. Certificate of Analysis of Lot number 763 Oxide (ZnO). August, 2009

El blanco de Zn se basó en una masa sólida de zinc natural de aproximadamente 600 mg electrodepositada sobre un blanco de plata aureado que se utiliza para ser bombardeado en el ciclotrón sobre un banco (holder) como se ve en la Fig.19. Una vez irradiado el blanco es transportado en forma automática hacia la celda de proceso de Ga-67.



Fig.19 Blanco de electrodeposición y sus componentes.

El haz de protones tiene aproximadamente 1 cm^2 de área radial, por lo tanto si éste se encontrase perpendicular al blanco solo se podría bombardear una superficie de 1 cm^2 . Para aumentarla se encuentra inclinada 7° con respecto al eje del haz de protones. De esta manera se puede obtener con un haz de 1 cm^2 de superficie radial una superficie efectiva de bombardeo de 10 cm^2 aproximadamente (Fig. 20). Con este arreglo se puede electrodepositar igual masa Zn en una superficie mayor logrando un blanco más delgado facilitando las condiciones de refrigeración y, en iguales condiciones de corriente y energía.

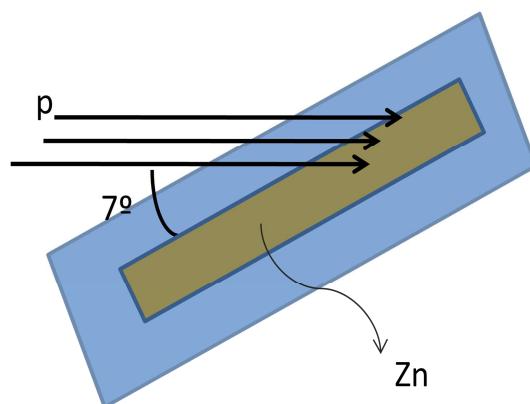


Fig. 20 Blanco de plata aureado para electrodeposición del Zn a irradiar.

3.4 Descripción Química del Proceso

En el esquema que sigue se muestra el proceso que se encuentra en desarrollo para la obtención de Ga-67 en el Ciclotrón (Fig. 21). Este proceso implicó la realización de una separación radioquímica y la purificación del producto de interés. La separación involucró técnicas convencionales de la química analítica adaptadas a las necesidades especiales de la radioquímica.

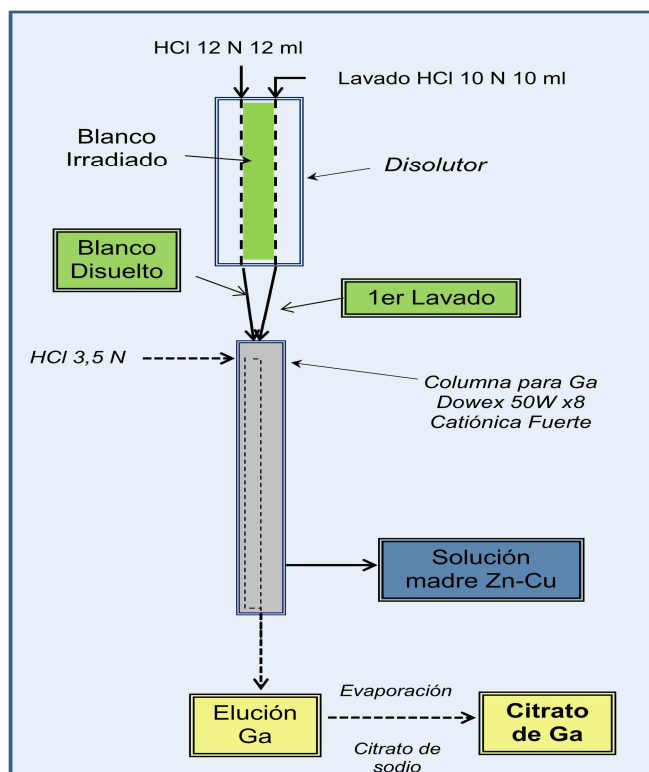


Fig. 21 esquema del proceso de separación radioquímica y purificación del Ga-67

Proceso de Ga-67:

1- Se realiza la disolución del blanco con 12 ml de HCl 12 N (posteriormente se cambiaron las condiciones a 10 N), el producto de la disolución se hace pasar por la resina de intercambio iónico Dowex 50 W X8. En la resina queda retenido el galio mientras que el zinc no.

2- Se realiza el lavado de la resina con 10 ml de HCl 10 N, pasándose sobre el blanco para lograr una mayor disolución. Los residuos de carga generados en este punto y el anterior son colectados y constituyen la solución inicial del futuro proceso de recuperación del zinc enriquecido y de Cu-64.

3- Se hace un lavado extra en la columna con HCl 10N que no es colectado.

4- Se eluye el galio con 20 ml de HCl 3.5 N

5- Se evapora la elución de galio llevándose a sequedad

6- Se agrega H_2O_2 para evitar que se produzca, por oxidación de los cationes presentes en el sistema, el desprendimiento de H_2 y que todo el galio esté en el máximo estado de oxidación para que, con el agregado de citrato de sodio, se obtenga el producto final: citrato de galio. (Fig. 22)

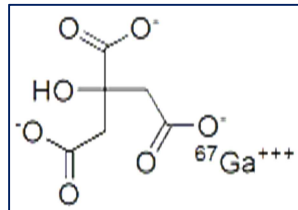


Fig. 22 estructura del citrato de Galio

Como ya se ha mencionado, debido a que el desarrollo de realiza sobre un blanco de zinc natural se produce Ga-66 que aporta mucha actividad generando una alta dosis al operador de la celda. Por esta razón es necesario esperar un día luego de la irradiación para poder comenzar con el proceso, permitiendo su decaimiento.

3.5 Muestreo

El proceso tiene diferentes puntos de muestreo en la separación radioquímica y en la etapa de evaporación y recuperación, en cada punto se toman tres muestras de diferentes volúmenes 50, 100 y 200 microlitros, para poder elegir la más adecuada al momento de la medición, teniendo en cuenta que hay nucleídos de períodos cortos que deben ser medidos rápidamente, con tiempo muerto adecuado.

En la Fig. 23 se esquematiza el proceso anteriormente descrito y se indican los puntos habituales de muestreo.

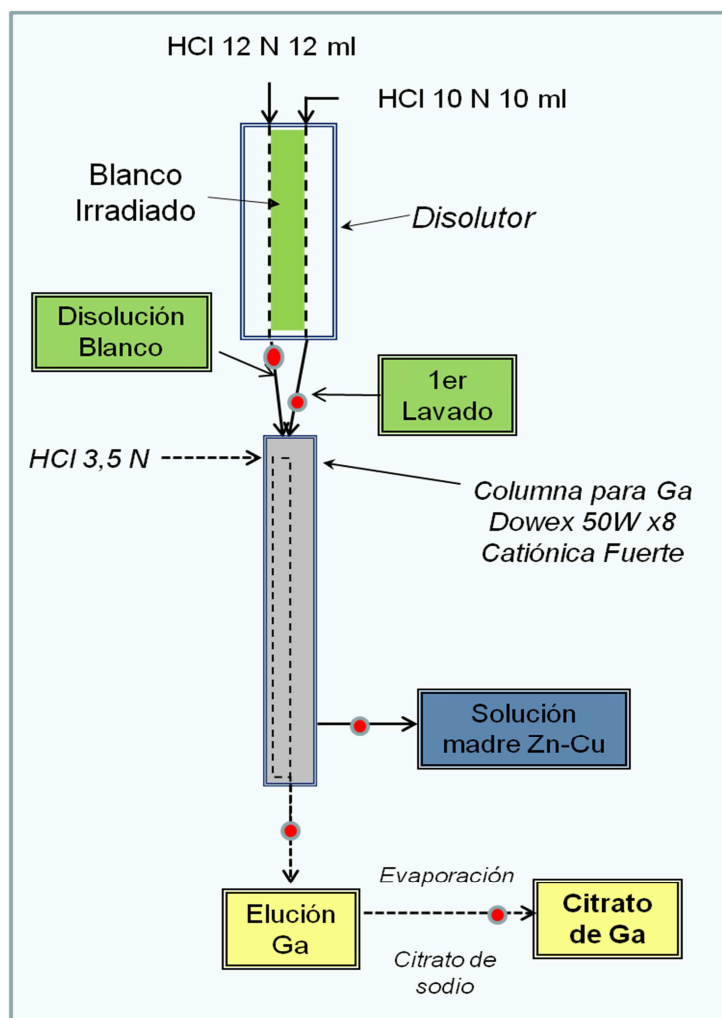


Fig. 23 Puntos de toma de muestra en el proceso de producción de Ga-67

Dependiendo del diseño específico de cada experiencia se realizaron las modificaciones que fueron necesarias en cada caso. Por ejemplo, para estudiar el perfil de elución del galio la muestra eluido galio fue reemplazada por cuatro provenientes de fraccionar los 20 ml cada 5 ml.

4. ENSAYOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE GA-67

4.1 Consideraciones generales

4.1.1 Medición

Mediante el análisis cualitativo se detectan o identifican nucleídos resultantes de las reacciones inducidas por protones sobre el blanco de zinc. Los tiempos de mediciones son tales que la acumulación de cuentas en el pico de interés permita realizar la cuantificación con buena estadística. Para esto se diferenciaron dos tipos de mediciones, cortas y largas.

Las mediciones cortas se utilizan para identificar nucleídos y para muestras lo suficientemente activas como para poder cuantificar los nucleídos de interés. Los tiempos de medición variaron entre 30 minutos y una hora, en cambio las mediciones largas se las utiliza para cuantificar muestras con nucleídos con picos de baja intensidad, o con baja actividad, o cuando la muestra está bastante decaída.

Cuando se realizaron experiencias conjuntas, donde además había que determinar Cu-64 que tiene un pico de energía a 1345,77 keV con intensidad de 0,4748 % (BIPM, 2014) se empleó un absorbedor de plomo (entre la muestra y el detector), para atenuar las emisiones en bajas energías y favorecer la zona donde se encuentra el pico, obteniéndose de esta forma un espectro más limpio que puede ser medido a una distancia más cercana al detector que sin dicho blindaje, ya que disminuye el tiempo muerto y mejoran las condiciones de medición para emisiones en altas energías.

La prioridad de medición de muestra, tiene en cuenta el periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$) de los nucleídos a identificar y a cuantificar. En el caso que el tiempo muerto sea muy alto, por ejemplo, debido a la alta actividad del Ga-66, se debe esperar un tiempo prudencial para que éste decaiga y se puedan medir en mejores condiciones los otros nucleídos. El Cu-64 tiene un periodo de semidesintegración menor a 13hs por lo tanto se necesitó medir rápidamente y con tiempos de medición prolongados.

Se realizaron mediciones diferidas donde se buscaron nucleídos de períodos de semidesintegración largos. El Zn-65 sirve como trazador del material del blanco y debido a su largo $T_{1/2}$ sus mediciones se pueden realizar de ésta manera.

También se llevaron a cabo mediciones de las alícuotas de cada muestra (50,100 y 200 μ l) durante 30 minutos en idéntica geometría, tomándose las áreas de diferentes picos y comparando la concordancia de las relaciones de las áreas, para de esta manera verificar los volúmenes medidos. En la Tabla 7 se muestra un ejemplo de las hojas de cálculo que se realizaron para llevar a cabo el procedimiento de verificación de volumen. Se puede apreciar que la fracción de 100 μ l presenta una incongruencia, y la relación 2 a 1 que debe dar con las otras alícuotas es muy diferente, en cambio la fracción de 200 μ l da un valor dentro de lo esperado con respecto a la fracción de 50 μ l. En este caso para el análisis de los datos se descartó la muestra de 100 μ l.

VERIFICACIÓN DE VOLUMENES						
Energía	Fracción			Relaciones de áreas		
keV	50 μ l	100 μ l	200 μ l	100/50	200/100	200/50
184	60616	102230	243295 μ	1,69	2,38	4,01
300	29560	49493	117477	1,67	2,37	3,97
393	5952	10262	24087	1,72	2,35	4,05
1115	3178	5529	12742	1,74	2,30	4,01

Tabla 7 Ejemplo de planilla de cálculo para la verificación de volumen realizadas en las muestras

4.1.2 Nucleídos de interés

Los nucleídos de interés en este análisis son: Ga-67, Ga-66, Cu-64, y Zn-65, éstos permiten identificar y monitorear el proceso de producción de Ga-67.

En la Tabla 8 se indica el período de semidesintegración y las radiaciones gamma seleccionadas para las cuantificaciones, con sus intensidades porcentuales. Dicha selección fue en función de las intensidades de las emisiones gammas características de los radionucleídos y de la presencia de otros emisores de energías cercanas. Teniendo en cuenta estos parámetros, se analizó cada caso para elegir las emisiones más convenientes.

Nucleído	Período de Semidesintegración	Radiación γ seleccionada para cuantificar [keV]	Intensidades %
⁶⁶ Ga	9,49 [h]	1039,22	37
⁶⁴ Cu	12,7004 [h]	1345,77	0,4748
⁶⁵ Zn	244,01 [d]	1115,539	50,22
⁶⁷ Ga	3,2613 [d]	300,232	16,6

Tabla 8. Elección de los parámetros nucleares seleccionados para los radionucleidos de interés (BIPM, 2014)

El Cu-64 se detectó mediante su gamma propio de 1345,77 keV, que tiene una intensidad muy baja pero se encuentra en una zona del espectro libre de interferencias, por lo que lo convierte en el pico más adecuado para su identificación y cuantificación. Aunque podría usarse el gamma de aniquilación de 511 keV con una intensidad de 35 %, éste no es adecuado para la cuantificación ya que el pico recibe múltiples aportes de otros radionucleidos emisores de positrones (Ga-66, Cu-64, Zn-65) que al aniquilarse con un electrón del medio circundante emite dos rayos gamma de 511 keV cada uno.

4.1.3 Análisis de Datos

La información obtenida por espectrometría gamma para cada medición de cada muestra se volcó en planillas de cálculo Excel para calcular la actividad de los diferentes nucleídos que se encontraron durante el análisis cualitativo de ella. En la Fig. 24, se presenta un ejemplo de las planillas de cálculo usadas.

18 AE													
Archivo: 18 AE Dis 10N 200uL (BI 155) G C T2 SB D2 56717s 180315													
Datos		BIPM		t entre irr. y med.	t _{live} (s)	t _{real} (s)							
Marcado de Área		Interactive		188544	56717,42	59204,3							
Nucleído	t 1/2 (s)	λ (1/s)	i	E (keV)	Área	C(s ⁻¹)	M	D	e	A (Bq)	A (Bq) C/D-M	A (μCi) C/D-M	
Cu-64	45721,44	1,52E-05	0,005	1345,77	1646	0,029	0,66	0,0574	4,68E-04	13056	344832	9,32	Cu-64
Ga-67	281776,32	2,46E-06	0,210	184,577		0,000	0,93	0,6289	1,86E-03	0	0	0,00	
			0,166	300,232	2716084	47,888	0,93	0,6289	1,45E-03	199341	340616	9,21	Ga-67
			0,046	393,528	623044	10,985	0,93	0,6289	1,17E-03	204893	350103	9,46	
			0,001	887,676		0,000	0,93	0,6289	6,38E-04	0	0	0,00	
Zn-65	21082464	3,29E-08	0,502	1115,539	175866	3,101	1,00	0,9938	5,38E-04	11484	11567	0,31	Zn-65
Ga-66	34164	2,03E-05	0,059	833,5324		0,000	0,58	0,0218	6,69E-04	0	0	0,00	
			0,370	1039,22	265158	4,675	0,58	0,0218	5,67E-04	22293	1756002	47,46	Ga-66
Cu-61	11998,8	5,78E-05	0,122	282,956		0,000	0,28	0,0000	1,51E-03	0	0	0,00	Cu-61
Curva de Eficiencia:													
Geometría: Eu-152 (120-05) G C t2 SB 5000s D2 030315													
121-411	y = -0,36854x ² + 3,51207x - 14,58141												
	-0,3685 3,5121 -14,5814												
411-1408	y = 0,01508x ² - 0,95555x - 1,56626												
	0,0151 -0,9556 -1,5663												

Fig. 24 Planilla de Cálculo para cuantificación de actividad EOB de una determinada fracción de muestra.

En cada hoja de cálculo se obtuvo la actividad EOB de los nucleídos analizados en esa medición para la fracción de la muestra analizada.

Se reunieron todos los resultados obtenidos de las distintas mediciones y se analizó la concordancia entre los valores. Luego se eligieron las mediciones más convenientes empleando criterios como:

- Mediciones con mejores estadísticas de conteo para el pico de interés.
- Mediciones que cumplieron satisfactoriamente el ensayo de verificación de volúmenes.
- Mediciones de las que se puedan informar la mayor cantidad de nucleídos.

A continuación se calcularon los valores de actividad de los volúmenes totales obtenidos en cada fracción del proceso y se analizaron los parámetros en estudio de cada ensayo.

En la Tabla 9 se muestran a modo de ejemplo los resultados para la irradiación 18AE, este tratamiento de datos fue realizado para cada ensayo. Los datos informados tienen importancia en diferentes ámbitos. Como se mencionó anteriormente el Ga-66 aporta una actividad grande al final de la irradiación, teniendo incidencia en los protocolos de manejo de las muestras. Además resulta útil como monitor interno ya que sus resultados deben ser concordantes con los de Ga-67. La actividad del Zn-65 permitió tener un trazador del material del blanco y estimar la cantidad de zinc estable presente en el producto final. En las experiencias a alta energía se informó también Cu-64, ya que se trató de ensayos en conjunto para ambos desarrollos. Finalmente el Ga-67 que es el objetivo de la producción, se informó para cada fracción de la separación radioquímica y luego se pudo analizar el rendimiento obtenido en función de la masa del blanco, de la energía de irradiación, de la corriente efectiva y del tiempo de irradiación.

Muestra	Nucleído	Actividad [μCi]	Muestra [μL]	Volumen Fracción [ml]	Actividad Fracción [μCi]
Disolución Blanco	Ga-66	94,8	100	12	11372
	Ga-67	8,3	50		1999
	Cu-64	18,0	100		2156
	Zn-65	0,6	100		74
Solución madre Zn-Cu	Ga-66	4,8	50	30,26	2887
	Ga-67	0,9	50		557
	Cu-64	4,7	50		2844
	Zn-65	0,1	50		85
1º Lavado	Ga-66	47,5	200	10	2373
	Ga-67	9,2	200		461
	Cu-64	9,3	200		466
	Zn-65	0,3	200		16
Citrato de Galio	Ga-66	20,2	50	20,05	8104
	Ga-67	3,9	50		1552
	Cu-64	No detectado	-		-
	Zn-65	No detectado	-		-

Tabla 9 Tabla de resultados de actividad para irradiación 18AE

Cuando fue necesario comparar ensayos con diferentes tiempos de irradiación se utilizó el factor de saturación de cada nucleído para estandarizar las condiciones. Este factor se puede calcular de la siguiente forma:

$$S = 1 - e^{-\lambda t_{irr}}$$

Donde λ es la constante de desintegración y t_{irr} es el tiempo transcurrido durante la irradiación. Este factor tiende a 1 para tiempos de irradiación lo suficientemente largos del orden de 7 períodos de semidesintegración, en estas condiciones se obtiene la máxima actividad posible denominada actividad de saturación.

Para poder comparar ensayos con diferentes condiciones, los resultados obtenidos se corrigieron a 1μA de corriente y una hora de irradiación.

Las irradiaciones no fueron todas iguales y se apunta a que se logren condiciones estandarizadas, en esta etapa se analizan las diferentes condiciones para obtener los mejores resultados.

4.1.4 Detalle de las irradiaciones realizadas

De todo el conjunto de irradiaciones que se realizaron para el desarrollo de los procesos de Ga-67 y Cu-64 se seleccionaron las más relevantes para el presente trabajo y se indican en la Tabla 10.

Irradiaciones para producción de Ga-67					
Código de identificación interno	Masa de Blanco	Energía incidente	Energía de salida	Corriente efectiva	Tiempo de Irradiación
	mg	MeV	MeV	uA	min.
6 BE	601	27	16,1	17,1	90
7 BE	696	27	13,8	17,1	60
8 BE	660	27	14,7	17,1	85
9 BE	547	27	17,3	17,1	60
10 BE	610	27	15,9	17,1	85
17 AE	522	32	24,2	11,4	25
18 AE	654	32	21,9	5,7 y 11,4	10 y 15
19 AE	644	32	22,1	11,4	20
20 AE	626	32	24,2	11,4	20
21 AE	628	32	22,4	11,4	20
22 AE	502	32	24,5	11,4	20
23 AE	502	32	24,5	17,1	20

Tabla 10. Reacciones nucleares sobre blanco de zinc natural inducidas con protones.

En esta tabla se informa la masa del blanco, la energía incidente de irradiación, la energía de salida (calculada en base a la masa del blanco, la energía de entrada y el stopping power), la corriente efectiva y el tiempo de irradiación, correspondiendo a BE (Baja Energía) para referirse a irradiaciones de 27 MeV y AE (Alta Energía) para referirse a irradiaciones iguales o mayores a 32 MeV.

Las irradiaciones de alta energía se llevaron a cabo utilizando un módulo de separación radioquímica con un diseño nuevo.

4.2 Análisis Cualitativo

El análisis cualitativo de las muestras del proceso permitió identificar los nucleídos informados en la Tabla 11. Posteriormente se llevó a cabo el estudio de las posibles reacciones que condujeran a su formación para lo cual se realizó el estudio de factibilidad en base a los datos aportados por el EXFOR, donde se incluye una amplia bibliografía sobre la sección eficaz de cada reacción. Se ha podido concluir que algunos hallazgos se deben a las impurezas contenidas en el blanco inicial. Aunque hay más posibles reacciones que expliquen la presencia de estos radionucleidos no se encontraron datos suficientes en la bibliografía actual que justifiquen la probabilidad significativa de que ocurran.

Nucleído	Posibles reacciones de origen				
Cu-61	Ni-61(p, n)Cu-61	Ni-62(p,2n)Cu-61	Zn-64 (p, α)Cu-61	Cu-63 (p,p2n) Cu-61	Ni-60(p, γ)Cu-61
Cu-64	Zn-68 (p,αn)Cu-64	Ni-64 (p, n)Cu-64	Cu-65 (p, pn) Cu-64		
Cu-67	Zn-68 (p,2p) Cu-67	Zn-70 (p, α) Cu-67			
Ga-66	Zn-68 (p,3n) Ga-66	Zn-66 (p, n) Ga-66	Zn-67 (p,2n) Ga-66		
Ga-67	Zn-68 (p,2n) Ga-67	Zn-67 (p, n) Ga-67			
Zn-62	Cu-63 (p,2n) Zn-62	Zn-64 (p,p2n)Zn-62			
Zn-65	Cu-65 (p, n) Zn-65	Zn-66(p, pn) Zn-65	Zn-66(p,2n)Ga-65----β+----- Zn-65		
Zn-69m	Zn-70(p, pn) Zn-69m				
Co-55	Ni-58(p, α)Co-55	Fe-56 (p,2n) Co-55	Fe-54 (p, γ) Co-55		
Co-56	Fe-56 (p, n) Co-56	Ni-58(p,p2n) Co-56			
Co-57	Fe-57 (p, n) Co-57	Ni-58(p,2p)Co-57	Ni-60(p, α)Cu-57	Co-59(p,p2n) Co-57	Fe-56 (p, γ) Co-57
Co-58	Fe-58 (p, n) Co-58	Ni-61(p, α)Cu-58	Co-59(p, pn) Co-58	Fe-57(p, γ) Co-58	
Co-60	Ni-61 (p,2p) Cu-60				
Ni-57	Ni-58(p, pn) Ni-57				

Tabla 11. Nucleídos hallados durante el proceso de producción de galio y sus reacciones de origen.

En el caso de las irradiaciones a alta energía, es importante analizar los radionucleídos que puedan aparecer como resultado de reacciones nucleares inducidas en impurezas del Zn usado como blanco, o sobre otros isótopos del zinc, ya que el blanco del proceso final será de zinc natural. Las impurezas encontradas fueron: Cu-61, Ga-66, Ni-57, Co-60, Zn-65, Co-55, Co-56, Co-58, Zn-62, Co-57, Zn-69m. En el caso de las irradiaciones a menor energía, este análisis, si bien se realizó, no es tan importante debido a que el blanco definitivo será de Zn enriquecido, que tendrá otras características de pureza.

En la Fig. 25a se puede ver el espectro gamma, de una muestra de Disolución Blanco ,29 h post irradiación, donde se señalan los picos de interés. Hay radionucleidos que resultan de difícil detección y debe utilizarse otra táctica de medición como realizarla con blindaje o simplemente esperar a que decaigan los radionucleidos de períodos de semidesintegración cortos. En la Fig. 25b se aprecia el espectro gamma de una muestra de citrato de galio medida 25 hs después de la irradiación, donde puede observarse la ausencia de picos ajenos al Galio, los picos Ga-66 se pueden ver ya que es una muestra que tiene poco tiempo de decaimiento. En la Fig. 25c se puede ver el espectro obtenido al medir una muestra de citrato de galio, con un mes de decaimiento, durante 17 h. En estas condiciones aún puede verse el Ga-67 y es posible identificar Co-57 y Zn-65.

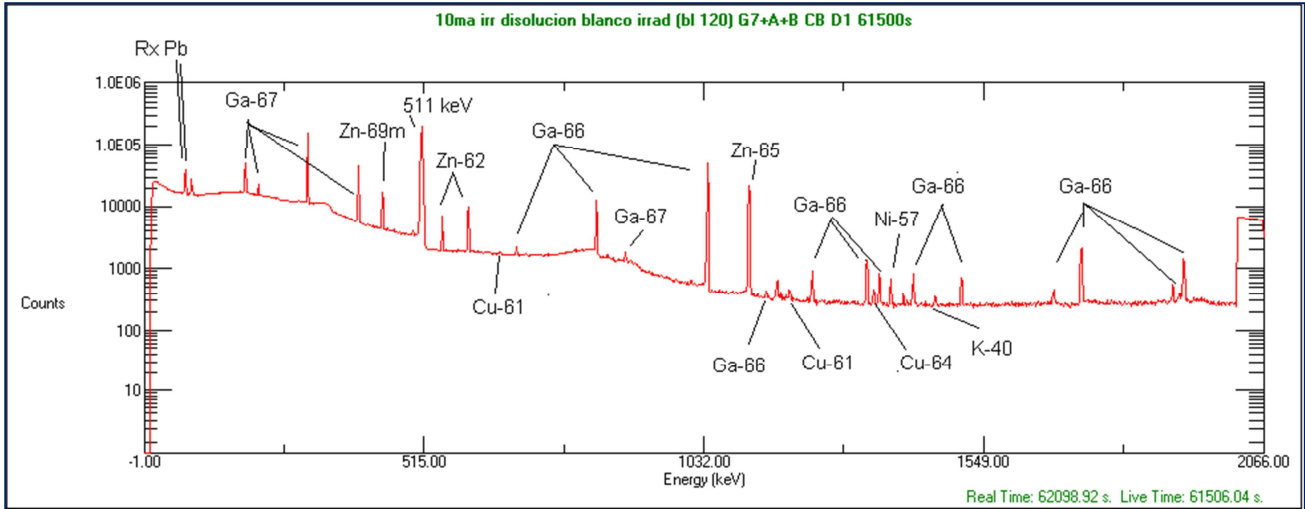


Fig. 25a Espectro gamma de Disolución Blanco 29 h post irradiación, 10BE

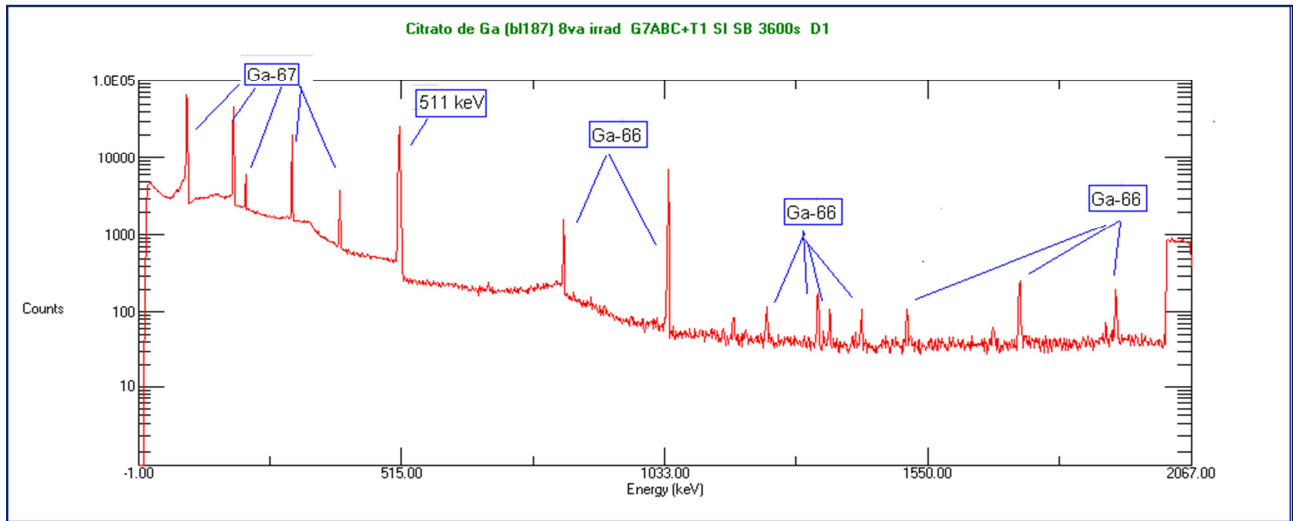


Fig 25b Espectro gamma de Citrato de Galio 8 BE

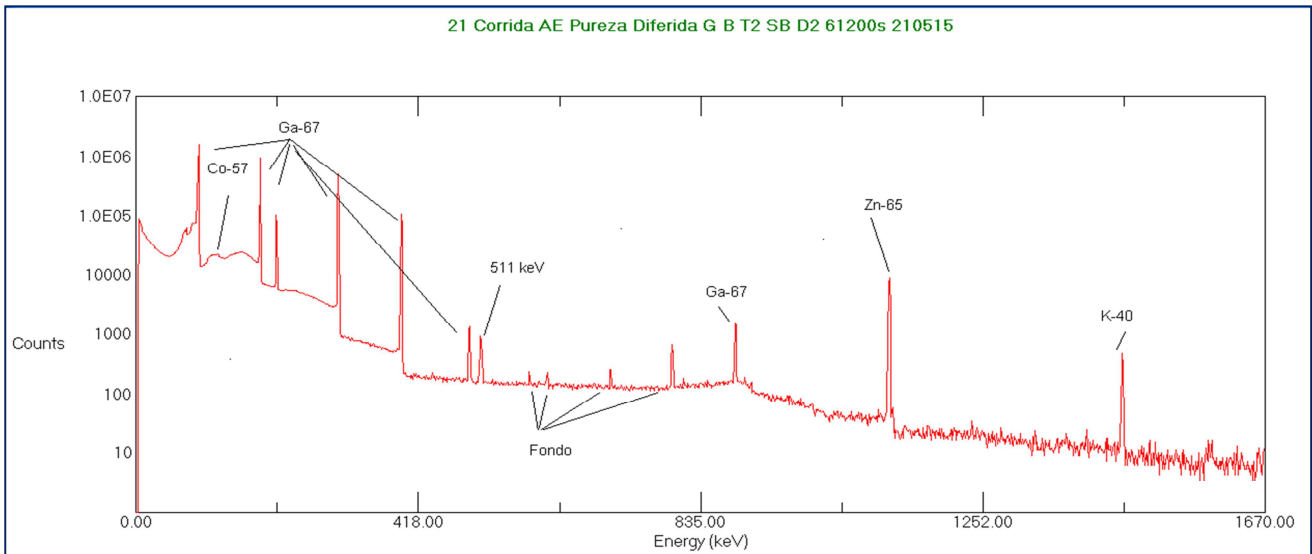


Fig. 25c Espectro gamma de Citrato de Galio, medición de pureza diferida

4.3 Estudio de las condiciones de disolución del blanco

Después de la irradiación, el blanco se disolvió en HCl 12 N según la bibliografía de la IAEA (2009) pero el proceso de circulación a través del módulo es lento, el HCl es muy denso y es dificultoso que pase a través de las tuberías, además se liberan vapores oxidantes dentro de la celda que deterioran rápidamente sus componentes. Para mejorar estas condiciones se decidió probar la disolución del blanco con HCl 10 N según lo publicado por Abdul y colaboradores (2011). Al ser menos denso se logró disminuir los tiempos de tránsito en las tuberías con la misma efectividad de disolución que en las condiciones anteriores, y al mismo tiempo disminuyeron los vapores en la celda lográndose una mayor protección de los componentes del módulo. Esto se ve en los resultados presentados en la Tabla 12 donde las condiciones de proceso variaron en el medio en el que se disolvió el blanco. El rendimiento de Ga-67 se determinó para la suma de las fracciones de Disolución Blanco con la fracción Primer lavado. Como puede observarse los resultados obtenidos son aceptablemente concordantes.

A partir de estos ensayos se estableció que la etapa de disolución se lleve a cabo con HCl 10 N.

Irradiación		17 AE	21 AE
Condiciones de proceso	Módulo de separación	Módulo Nuevo	
	Disolución	12 N	10 N
	Lavado	10 N	10 N
	Determinación del perfil de elución	No	No
Ga-67	Rendimiento Ga-67 (mCi/ μ A.h)	0,69	0,59
	% Ga-67 en Solución Madre Zn-Cu	15	17

Tabla 12 Rendimiento y Ga-67 porcentual en Solución madre Zn-Cu

4.4 Perfil de elución del Ga-67

Se realizaron experiencias orientadas a la caracterización del perfil de elución cromatográfico del galio. El objetivo de este estudio fue determinar el rango de volúmenes de elución donde se puede obtener la mayor cantidad de actividad correspondiente para el Ga-67. Estos ensayos fueron diseñados específicamente para el objetivo mencionado por lo tanto no se obtuvo la fracción de citrato de galio. Una vez que la columna estuvo cargada con galio se procedió a la elución con HCl 3,5 N colectando fracciones de 5ml y, de cada una de ellas, se tomó una alícuota de 50 μ l que fue cuantificada mediante espectrometría gamma. Los valores obtenidos fueron luego recalculados para el volumen total de cada fracción y con estos datos se realizó el perfil cromatográfico.

En las irradiaciones de baja energía se realizó el perfil de elución en dos ensayos para poder compararlas entre sí, 6 BE y 7 BE. En la Tabla 13 se muestra el resultado de un análisis de datos para la elución de galio en una irradiación de baja energía (6 BE) con la que posteriormente se construyeron los gráficos de la Fig. 26.

Ga-67 pico de energía analizado: 300 keV 6 BE						
Fracción	Volumen de fracción (ml)	Actividad de Ga-67 (μCi)	% respecto a lo sembrado en columna	Actividad acumulada (μCi)	Actividad acomunalada .%	Volumen de fracción acumulado (ml)
Ga1	5	3767	31,9	3767	31,9	5
Ga2	5	3827	32,4	7594	64,3	10
Ga3	5	1916	16,2	9510	80,6	15
Ga4	5	829	7,0	10339	87,6	20
Actividad . Ga-67 total sembrado en columna	12	11804	100%			
Ga-66 pico de energía analizado: 1039 keV 6 BE						
Fracción	Volumen de fracción (ml)	Actividad de Ga-66 (μCi)	% respecto a lo sembrado en columna	Actividad acumulada (μCi)	Actividad. acomunalada .%.	Volumen de fracción acumulado (ml)
Ga1	5	19391	33,2	19391	33,2	5
Ga2	5	20018	34,3	39409	67,4	10
Ga3	5	10034	17,2	49443	84,6	15
Ga4	5	4373	7,5	53816	92,1	20
Actividad Ga-66 total sembrado en columna	12	58446	100%			

Tabla 13 Análisis de perfil de elución de galio de 6BE

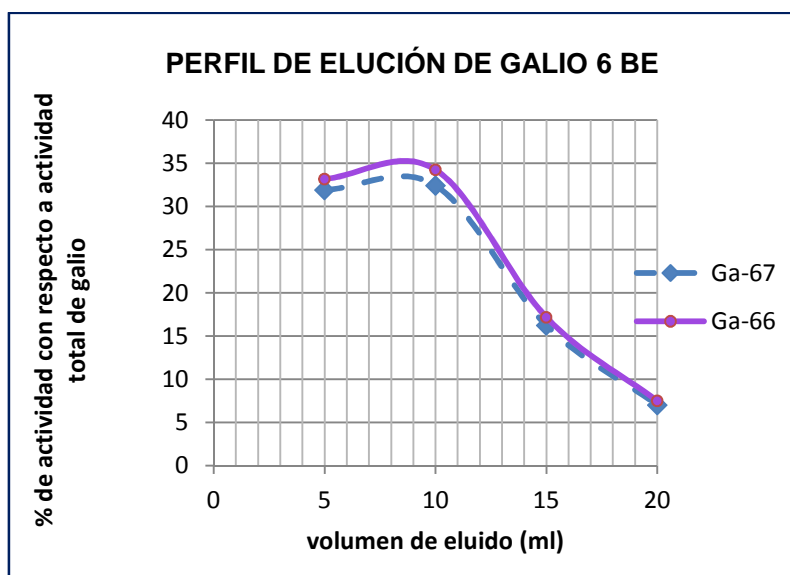


Fig. 26 a -Gráfico de perfil de elución de galio para 6BE

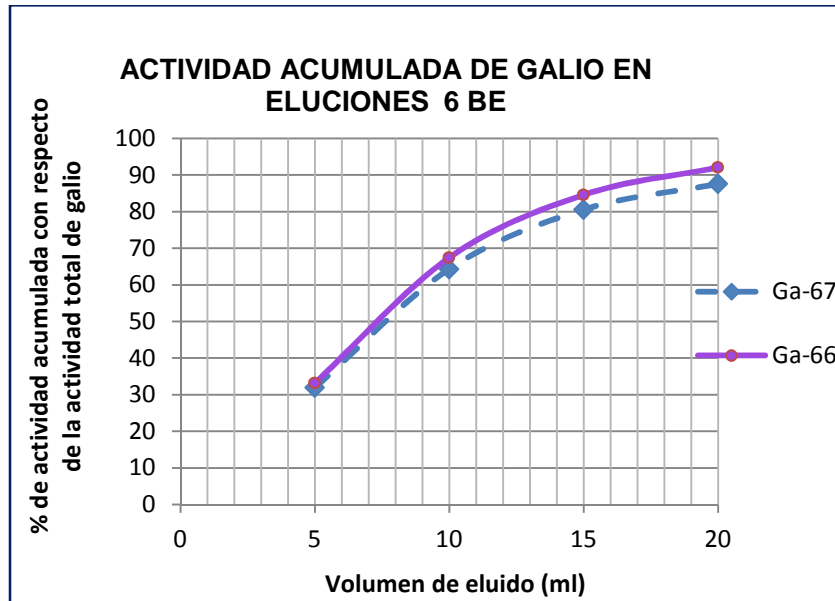


Fig. 26 b- Gráfico de perfil de actividad acumulada en elución de galio para 6BE

En estos gráficos se puede apreciar que la mayor cantidad de Ga-67 se obtiene entre los primeros 10 ml de elución, luego al seguir eluyendo la actividad disminuye hasta sólo el 7 % de la actividad inicial en la cuarta fracción de 5 ml, es decir cuando se llevan eluidos 20 ml. Otra conclusión que resulta de este análisis es que se pudo eluir el 87 % del Ga-67 inicial. Valores similares y que verifican dichos hallazgos se obtuvieron al analizar el Ga-66.

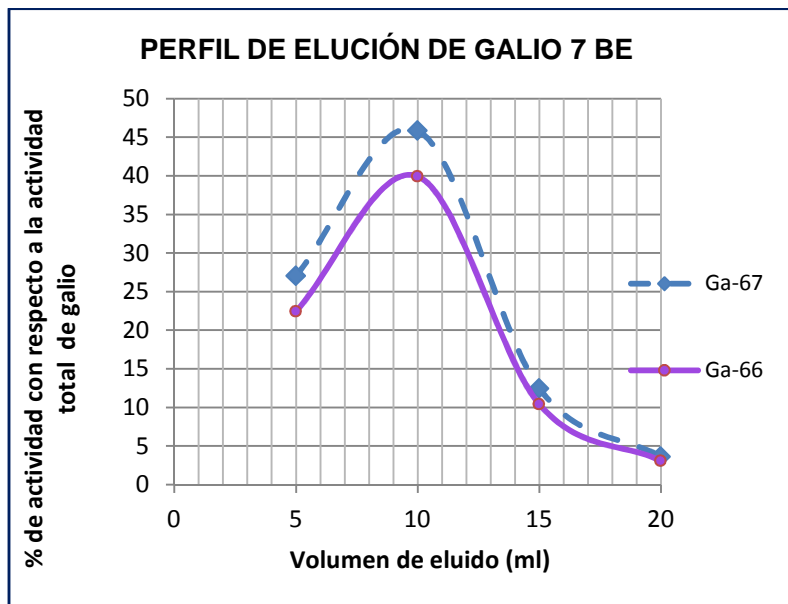


Fig. 27 a Gráfico de perfil de elución de galio para 7BE

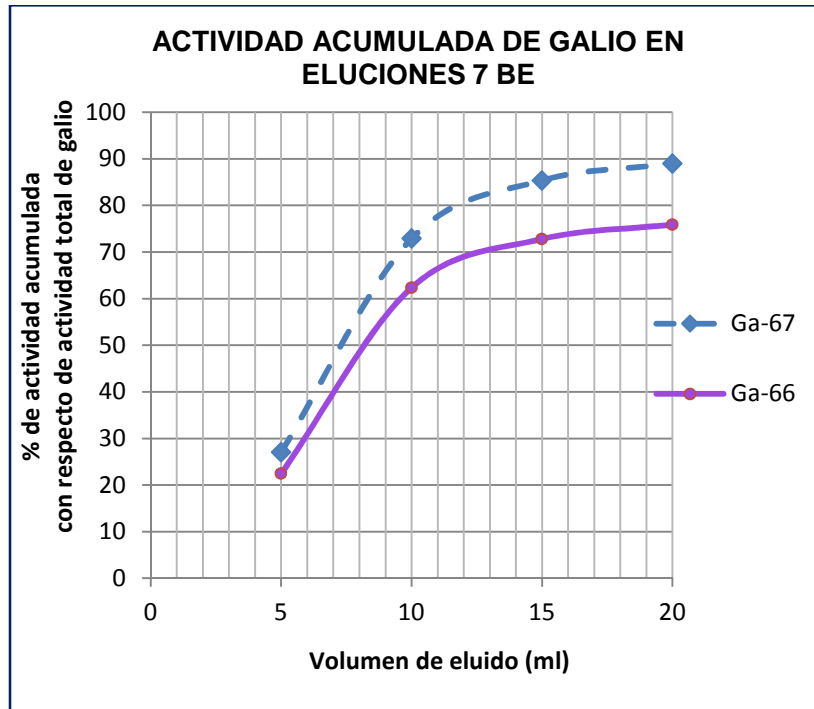


Fig. 27b Gráfico de perfil de actividad acumulada en elución de galio para 7BE.

En los gráficos de las Fig. 26 y en la Fig. 27 se ve como los perfiles de elución de ambas irradiaciones son aceptablemente concordantes. De estos gráficos se desprende que la máxima actividad de Ga-67 se obtiene en los primeros 10 ml de elución. Las fracciones tomadas luego de ser extraídos 20ml no aportan una actividad de Ga-67 que justifique continuar eluyendo ya que mayor cantidad de eluido implica mayor tiempo de evaporación en una etapa posterior del proceso. Finalmente se observa que llegando a los 20 ml se recupera el 88 % de la actividad sembrada en la columna.

A raíz de que el módulo de separación radioquímica fue rediseñado, se repitieron las experiencias. Se realizaron dos nuevos perfiles de elución para irradiaciones de alta energía, 19 AE y 20 AE, pero esta vez se tomaron cinco fracciones de 5 ml cada una, y de ellas, sus correspondientes alícuotas que fueron medidas, cuantificadas y los resultados llevados a volumen final. Ambas irradiaciones tuvieron similares resultados, verificando la concordancia de los ensayos. A modo de ejemplo en la Fig. 28 a y b se pueden observar los resultados de la irradiación 19 AE.

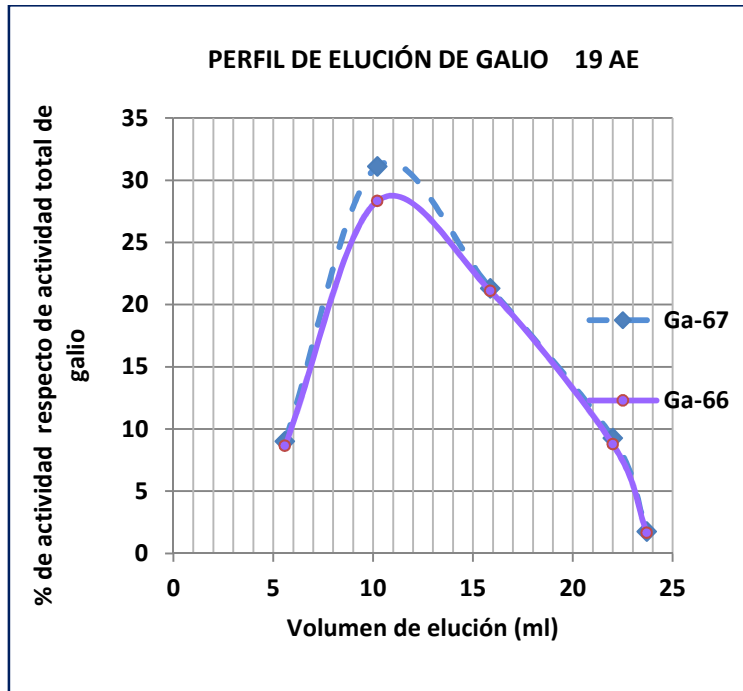


Fig. 28a Gráfico de perfil de elución de galio para 19AE

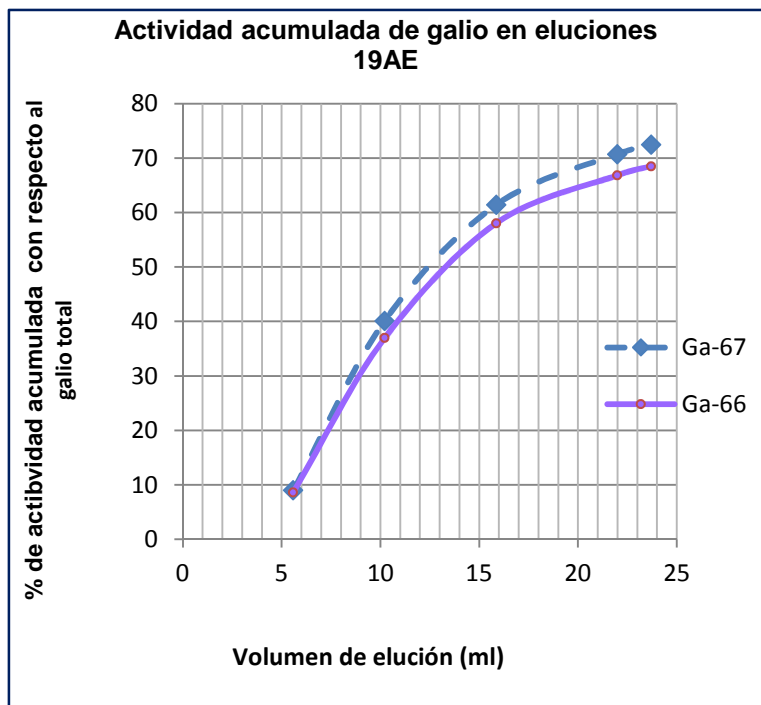


Fig. 28b Gráfico de perfil de actividad acumulada en elución de galio para 19AE

Para las irradiaciones procesadas con el nuevo módulo se observó, que el mayor porcentaje de actividad se encuentra entre la segunda y la cuarta fracción, es decir que el pico de elución se halla levemente desplazado hacia volúmenes mayores.

En estos ensayos al tomarse una quinta alícuota se concluyó que no es necesario un volumen de elución mayor que 20 ml ya que el aporte de esta quinta fracción solo trae aparejado el aumento del volumen de la solución que posteriormente deberá ser evaporada incrementando el tiempo como mencionamos anteriormente, sin agregar una actividad significativa de Ga-67. También se observó que el rendimiento de elución promediando dos experimentos está en el orden del 80 %. Si

fuera necesario disminuir aun más los tiempos de evaporación una opción viable será descartar los primeros 5 ml de elución, que disminuiría el rendimiento en un valor menor al 10 %. Esto también podría lograrse no colectando la cuarta fracción, sin embargo es preferible la opción anterior, pues podría esperarse que los primeros 5 ml aún contuvieran impurezas.

4.5 Rendimientos de Ga-67 y porcentaje de recuperación del citrato de galio

Rendimiento de Ga-67

El análisis de rendimiento se realizó posteriormente a la cuantificación de actividad de las distintas fracciones obtenidas en el proceso como ya se ilustró en la Tabla 9 del apartado 4.1.3. Con los datos obtenidos se calculó la actividad de Ga-67 contenida en el citrato de galio y se analizaron los porcentajes de este nucleído en Solución Madre Zn-Cu comparándolo con el total experimental sembrado en columna. El galio sembrado en columna se debió al aporte de las fracciones Disolución Blanco y Primer Lavado. El galio total antes de la evaporación se calculó restándole la actividad en Solución Madre Zn-Cu a la actividad sembrada en la columna.

En la Tabla 14 se muestra este tratamiento de datos para la irradiación 21AE, en este caso se observó que la etapa de evaporación y recuperación como citrato tuvo un 100% de eficiencia. La eficiencia de separación fue alta (disolución blanco y primer lavado respecto de galio total), con un rendimiento mayor al 80 %, y una pequeña porción siguió el camino del Solución Madre Zn-Cu. Teniendo en cuenta estos resultados y los perfiles de elución ya analizados, se puede concluir que las pérdidas de Ga-67 se producen durante la etapa de sembrado de columna, cuando el Ga-67 que no es retenido pasa a formar parte de la corriente de Solución Madre Zn-Cu, y además que la etapa de elución posee un rendimiento menor al 100 %. Resultados similares se obtuvieron en los otros ensayos.

Ga-67 21AE	A fracción[μ Ci]
Disolución Blanco	1826
1º Lavado	416
Disolución. Bco+1º Lavado (Ga-67 sembrado en columna)	2242
Solución madre Zn-Cu	371
Total Ga-67 (antes de la evaporación)	1871
Ga-67 en Citrato de Galio	1884
Rendimiento de la separación (%)	83,4

Tabla 14 Actividad de Ga-67 obtenidas en la irradiación 21AE

En la Tabla 15 se pueden observar los porcentajes de rendimiento de la separación obtenidos para los diferentes ensayos. Estos valores contemplan la actividad de Ga-67 antes de la evaporación respecto de la actividad total de Ga-67 sembrada en columna.

Irradiación	6 BE	7 BE	8 BE	9 BE	10 BE	17 AE	18 AE	19 AE	20 AE	21 AE	22 AE	23 AE
Rendimiento de separación %	89	89	87	84	96	85	77	91	82	83	98	93

Tabla 15 Rendimiento porcentual de la separación de Ga-67

Se puede observar en los resultados de la tabla anterior que los rendimientos son mayores al 80 % en todos los casos excepto para el ensayo 18 AE. Se analizaron las posibles causas de este resultado, y se identificó como mayor fuente de error la variación de los volúmenes de las alícuotas, mediante las mediciones de verificación de volúmenes.

Finalizados los análisis de actividad de las diferentes fracciones del proceso de separación radioquímico se procedió al análisis de rendimientos.

En función de la energía incidente, la masa del blanco y el stopping power se calculó la energía final de las partículas. Como las irradiaciones difieren en cuanto a masa de blanco, corriente efectiva y tiempo de irradiación, para poder realizar una intercomparación es necesario llevarlos a una condición estándar: 1 μ A de corriente efectiva y una hora de irradiación (mCi/ μ A. h).

Dividiendo el valor de la actividad EOB de la fracción a analizar por la corriente efectiva se refirió al valor de 1 μ A. Con estos valores y utilizando el factor de saturación se llevó a todos los ensayos a la condición de un tiempo de irradiación de una hora.

La hoja de cálculo de la Fig. 29 es un ejemplo de cómo se llevaron a cabo estos cálculos para una irradiación determinada, allí se ven los resultados de los rendimientos de los radionucleídos de interés.

<i>E incidente = 32 MeV</i>		
<i>19° AE</i>		
Corriente	11,4 uA/h	Volúmenes Verificados
Masa	644 mg	
Tiempo	20 minutos	
E incidente	32 MeV	
E salida	22,1 MeV	
		<i>Condiciones de Referencia</i>
		<i>Corriente: 1 uA</i>
		Cu-64 555,70
		Ga-66 1719,17
		Ga-67 (300) 295,05
		Zn-65 18,57
		<i>Tiempo de Irradiación: 1 h</i>
		<i>Factores de Saturación</i>
		20min 1 h
		Cu-64 0,01803 0,05311
		Ga-66 0,02405 0,07044
		Ga-67 0,00295 0,00882
		Zn-65 0,00004 0,00012
		<i>Resultados</i>
Cu-64	6335 μ Ci EOB Solución Madre Zn-Cu	
Ga-66	19598,5 μ Ci EOB Disolución Blanco + 1° Lavado	
Ga-67 (300)	3363,6 μ Ci EOB Disolución Blanco + 1° Lavado	
Zn-65	211,7 μ Ci EOB Solución Madre Zn-Cu	
		<i>Resultados Corregidos 19°AE</i>
		<i>Nucleído μCi/μA h mCi/μA h</i>
		Cu-64 1637 1,64
		Ga-66 5034 5,03
		Ga-67 (300) 883 0,88
		Zn-65 56 0,06

Fig. 29 Hoja de cálculos para obtención de rendimientos.

A continuación se pueden observar en las Tablas 16 y 17 los rendimientos obtenidos en las irradiaciones efectuadas a baja y a alta energía, calculados sumando las actividades de las

fracciones Disolución Blanco y Primer Lavado. En la tabla de Baja Energía se puede observar una buena concordancia entre los valores de las relaciones de las actividades de los dos isótopos de galio cercanos a 5, a Alta Energía se repite la misma situación con valores cercanos a 6.

Irradiaciones: Baja Energía		6 BE	7 BE	8 BE	9 BE	10 BE
Condiciones de irradiación	Corriente efectiva (µA/h)	17,1	17,1	17,1	17,1	17,1
	Masa del blanco (mg)	601	696	660	547	610
	Tiempo de irradiación (minutos)	90	60	75	60	75
	E incidente (MeV)	27	27	27	27	27
	E salida (MeV)	16,1	13,8	14,7	17,3	15,9
Rendimiento	Ga-66 (mCi/µA h)	2,49	5,70	2,34	4,98	0,27
	Ga-67 (mCi/µA h)	0,49	0,98	0,44	1,04	0,06
	Relación Ga-66/Ga-67	5,0	5,8	5,3	4,8	4,2

Tabla 16 Rendimientos y condiciones de irradiación a BE

Irradiaciones: Alta Energía		17 AE	18 AE	19 AE	20 AE	21 AE	22 AE	23 AE
Condiciones de irradiación	Corriente efectiva (µA/h)	11,4	9,12	11,4	11,4	11,4	11,4	17,1
	Masa del blanco (mg)	522	654	644	626	628	502	502
	Tiempo de irradiación (minutos)	25	25	20	20	20	20	20
	E incidente (MeV)	32	32	32	32	32	32	32
	E salida (MeV)	24,2	21,9	22,1	22,4	22,4	24,5	24,5
Rendimiento	Ga-66 (mCi/µA h)	3,97	3,54	5,03	3,07	3,43	4,00	4,60
	Ga-67 (mCi/µA h)	0,69	0,64	0,88	0,56	0,59	0,76	0,77
	Relación Ga-66/Ga-67	5,8	5,5	5,7	5,4	5,8	5,3	6,0

Tabla 17 Rendimientos y condiciones de irradiación a AE

Los rendimientos para los ensayos a Baja Energía estuvieron dentro de los valores esperados y fueron coincidentes con los mostrados en la Tabla 18 por Little y colaboradores (1982) para blancos de zinc natural. En la irradiación 10BE, se observó que no se disolvió totalmente el blanco irradiado lo que produjo un bajo rendimiento en la actividad de Ga-67.

Energy range (MeV)	Yield for ⁶⁸ Zn(p,n) ⁶⁸ Ga (mCi/µAh)	Yield for ⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga (mCi/µAh)	Yield for ⁶⁸ Zn(p,3n) ⁶⁶ Ga (mCi/µAh)	Yield for Zn(p,xn) ⁶⁷ Ga (mCi/µAh)
30-15	135	6.28	0.79	1.18
28-15	131	5.61	0.14	1.03
26-15	127	4.79	0.01	0.86

Tabla 18 Rendimientos para las reacciones inducidas por protones en blancos de Zn-68 y zinc natural (Frank E. Little And Manuel C. Lagunas-Solar, 1982)

En dicha tabla se observan los rendimientos experimentales, en el rango de energía de 28 a 15 MeV para blancos de zinc natural y zinc enriquecido, que es similar al de los ensayos de Baja Energía.

La variación de los valores en las irradiaciones de Baja Energía se debió a las diferentes eficiencias de disolución del blanco, a posibles fluctuaciones en los volúmenes de las alícuotas de las muestras, a pérdidas por desprendimientos del material del blanco irradiado, y al enfoque del haz de protones principalmente porque con cada irradiación que se hizo se realizaron diferentes ajustes para mejorar los rendimientos.

Cuando el proceso se pase a la etapa de producción, se utilizará zinc enriquecido en Zn-68 y se espera que el rendimiento aumente notablemente y sea concordante con los expuestos en la tabla 18 para blancos de zinc enriquecidos.

En cuanto a los valores de los ensayos realizados a Alta Energía puede observarse una buena concordancia entre valores y además resultan coincidentes con los rendimientos teóricos calculados: 0,75 mCi/ μ A.h (Rocco, 2015). Las fuentes de variación de los resultados analizadas para los ensayos a bajas energías también son válidas para aquellos realizados a altas energías.

Porcentaje de recuperación de citrato de Ga-67

En la Tabla 19 se muestran los resultados obtenidos para la recuperación porcentual del citrato de Ga-67, calculados como actividad el citrato de galio respecto de la actividad antes de la evaporación. Este análisis se pudo realizar solamente para aquellos ensayos en los que se obtuvo la fracción Citrato de Galio. En algunos casos esta fracción no pudo obtenerse por problemas operativos y en otros casos el diseño del experimento no permitió realizar esta etapa, por ejemplo cuando se determinaron los perfiles de elución.

Irradiación	8 BE	9 BE	17 AE	18 AE	21 AE	23 AE
% de recuperación de citrato	30	6,2	40	82	100	36

Tabla 19 Porcentaje de recuperación de Citrato de Ga-67

Como puede verse los resultados son muy variables, aún empleando el módulo de separación radioquímico nuevo (17 AE en adelante), que incluyó modificaciones en el evaporador. Con el módulo actual si bien se obtuvieron mejores resultados aun presentan una gran dispersión incluyendo valores del orden del 40 %. Evidentemente sobre esta etapa deberán continuar los ensayos de caracterización y la implementación de mejoras.

Rendimiento Global de Ga-67

Teniendo en cuenta la cantidad de Ga-67 sembrada en columna y la actividad en la fracción Citrato de Galio se calculó el rendimiento global del proceso para los distintos ensayos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 20.

Irradiación	8 BE	9 BE	17 AE	18 AE	21 AE	23 AE
Rendimiento Global de Ga-67 (%)	26	5,2	34	63	84	34

Tabla 20 Rendimiento global de Ga-67

Como puede verse, los resultados presentan grandes discrepancias y no pueden considerarse reproducibles. Analizando los datos volcados en las tablas 15 y 19 se concluye que la etapa crítica sobre la que se debe continuar trabajando es la de evaporación.

4.6 Pureza diferida

En la técnica de espectrometría gamma puede suceder que la presencia de uno o varios radionucleídos con altas actividades interfieran en la detección y cuantificación de otros que se encuentran en proporción mucho menor. Una estrategia adecuada que permite determinar dichos radionucleídos, siempre y cuando éstos tengan un período de semidesintegración lo suficientemente largo, consiste en medir luego de un tiempo de decaimiento apropiado una alícuota del producto final. La muestra a medir, Citrato de Galio, es de volumen mayor que las que se utilizaron para las cuantificaciones de los apartados anteriores. Se tomaron alícuotas de 10 ml que fueron analizadas cualitativa y cuantitativamente, realizándose las curvas de eficiencia con patrones del mismo volumen.

Se identificó en la fracción de Citrato de Galio, Co-57 y Zn-65 que tienen períodos de semidesintegración relativamente altos. El Zn-65 se origina a partir de reacciones inducidas con protones sobre el blanco de zinc natural y permite por lo tanto realizar un seguimiento de la cantidad de zinc estable presente en el producto final. El Co-57 proviene posiblemente de impurezas en el material del blanco de zinc natural. Cuando se trabaje con zinc enriquecido en Zn-68 se espera que no ocurra la aparición de éstos, En la Tabla 21 se muestran reacciones nucleares con secciones eficaces lo suficientemente altas que justifiquen la formación de estos radionucleídos.

Zn-65			Co-57		
Nucleído	Reacción	Producto	Nucleído	Reacción	Producto
Cu-65	(p, n)	Zn-65	Fe-57	(p, n)	Co-57
Zn-66	(p, pn)	Zn-65	Ni-58	(p,2p)	Co-57
Zn-66	(p, 2n)	Ga-65 \rightarrow Zn-65	Ni-60	(p, α)	Co-57
			Co-59	(p,p2n)	Co-57
			Fe-56	(p, γ)	Co-57

Tabla 21 Reacciones que permiten la obtención de Zn-65 y Co-57 a partir de zinc natural y sus impurezas

El zinc es un elemento metálico esencial para el funcionamiento del organismo, interviene en procesos bioquímicos entre los que cabe destacar la respiración celular, la reproducción tanto de ADN como de ARN, actúa como cofactor y como integrante de enzimas, como peptidasas, fosfatasa alcalina, y ADN y ARN polimerasas, implicadas en el metabolismo energético y de los hidratos de carbono, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo (Rubio C et al.,1992). De su intervención en el organismo surge la necesidad de evitar la presencia de zinc estable en el producto final con tiempo de eliminación biológica largo.

Se cuantificaron ambos nucleídos y a partir del Zn-65 se realizó la estimación del Zn estable que pudiera haber. Para realizar las mediciones diferidas se tuvo en cuenta que el tiempo transcurrido entre la irradiación en el ciclotrón y el momento de medición sea lo suficientemente largo como para que el Ga-66 y el Ga-67 no interfieran en la medición.

Los valores obtenidos se llevaron al volumen total de la fracción y a fin de irradiación, se redeterminó el Ga-67 en las muestras para verificar la coherencia con las mediciones anteriores. Puede observarse en la Tabla 22, para la irradiación AE17, que si bien en un primer momento no se detectó la presencia de Zn-65 ni de Co-57, luego de pasados 57 días sí fueron detectados. En ese momento, el Ga-66 ya no se detectó, se pudo medir Co-57 cuyos picos de energía plena se

encuentran en el rango de 122 y 136 keV y también el Zn-65. Las emisiones de estos nucleídos se veían interferidas por la actividad alta de otros radionucleídos presentes en la muestra. Con respecto al Ga-67 se pudo verificar la concordancia en la cuantificación con la medición anteriormente realizada.

Muestra	Tiempo entre irradiad. y medición (d)	Nucleído	Alícuota EOB [μ Ci]	Volumen Alícuota [ml]	Volumen Fracción [ml]	A Fracción EOB [μ Ci]
Citrato de galio 17AE	2,2	Cu-64	ND	0,05	20,76	ND
		Ga-66	15	0,05		6228
		Ga-67	2,70	0,05		1121
		Zn-65	ND	0,05		ND
		Co-57	ND	0,05		ND
Pureza diferida de citrato de galio 17AE	57	Cu-64	ND	10	20,76	ND
		Ga-66	ND	10		ND
		Ga-67	550	10		1142
		Zn-65	0,011	10		0,0382
		Co-57	0,00015	10		0,0003

Tabla 22 Comparación de medición para una misma fracción en el análisis de pureza diferida de AE17. (ND: No Detectado)

El cálculo de la masa de zinc estable en el citrato se realiza teniendo en cuenta la actividad total de Zn-65 que proviene de la disolución y del lavado del blanco, considerando además que dichas fracciones contienen toda la masa del blanco. Con estos valores se obtiene la actividad específica del Zn-65, luego con la actividad Zn-65 obtenida en la medición de pureza diferida y el dato anterior se calcula la masa de zinc estable presente en el producto final.

Se realizaron los análisis cuali y cuantitativos de las muestras de citrato de galio de las irradiaciones realizadas a 32 MeV: AE17, AE18, AE21 y sus resultados se resumen en la Tabla 23

Irradiación de la que proviene el Citrato de Ga-67	Masa del Blanco (mg)	Actividad Total de Zn-65 (μ Ci)	Act. Específica de Zn-65 (μ Ci/mg)	Act. de Zn-65 en Citrato de Galio (μ Ci)	Masa de zinc estable en Citrato de galio (mg)	Concentración (mg Zn/ml de citrato de galio)
17 AE	522	146	0,28	0,04	0,14	0,01
18 AE	654	84,7	0,13	0,21	1,59	0,08
21 AE	628	108	0,17	0,07	0,4	0,02

Tabla 23 Zinc estable en el citrato de galio

Se observó que los valores de zinc estable no se encuentran dentro de los límites aceptados en la Farmacopea Europea (Europea Pharmacopeia, 2011) y en la OMS (2009), que fijan como límite máximo 5 ppm (0,005 mg/ml). Este resultado se obtuvo a partir de una estimación por lo que será necesario realizar determinaciones directas de zinc en citrato de galio para confirmar o no estos valores.

5. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

A lo largo del presente trabajo, se han expuesto los diferentes ensayos llevados a cabo con el objetivo de realizar una caracterización del proceso de producción de Ga-67 en el Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza. Este estudio, ha conducido a realizar modificaciones sobre el módulo de separación, definir condiciones de trabajo y ha permitido conocer diversos aspectos del proceso.

A partir del análisis cualitativo, mediante la técnica de espectrometría gamma, que se llevó a cabo sobre las muestras del proceso, se identificaron radionucleídos formados a partir de impurezas sobre el material del blanco: Cu-61, Ga-66, Ni-57, Co-60, Zn-65, Co-55, Co-56, Co-58, Zn-62, Co-57, Zn-69m. Los posibles precursores para su formación son impurezas de hierro, cobalto y níquel presentes en el óxido de zinc empleado para el blanco, e isótopos del zinc natural. Como ya se ha mencionado, el material que se empleará en el proceso de producción rutinaria de Ga-67 será zinc enriquecido en Zn-68, de máxima pureza, por lo tanto se espera que estos nucleídos no se formen en esas condiciones. Es importante también aclarar que en las mediciones de citrato de galio de todas las irradiaciones, incluyendo las de pureza diferida, los únicos radionucleídos que se identificaron fueron el Zn-65 y el Co-57, cuya formación no se espera al emplear un blanco de Zn enriquecido de alta pureza. Esto indica que la performance de la separación radioquímica en este aspecto, es muy buena.

Las condiciones de disolución del blanco fueron modificadas, el medio de ataque que inicialmente era HCl 12 N fue cambiado a 10 N. Esto permite disminuir la cantidad de vapores ácidos dentro de la celda y simplificar la circulación por las tuberías sin disminuir los rendimientos obtenidos ni alterar la calidad del producto final.

Se realizaron ensayos específicamente orientados a caracterizar el perfil cromatográfico de elución de Ga-67. En las condiciones de trabajo actuales se observó que el porcentaje de recuperación es cercano al 80 %, en un volumen de 20 ml. En caso de que fuera necesario disminuir los tiempos de evaporación, es posible descartar los primeros 5 ml, disminuyéndose el rendimiento en menos de un 10 %.

Los rendimientos de Ga-67 obtenidos ($\text{mCi}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$) se encuentran en buena concordancia con los valores de literatura y los cálculos teóricos, así como también para la relación Ga-66/Ga-67. Se analizaron las posibles fuentes de variación de los resultados de rendimiento, encontrando que las más importantes son: posibles fluctuaciones en los volúmenes de las alícuotas de las muestras, el enfoque del haz durante la irradiación, diferentes eficiencias en la disolución, desprendimiento de material del blanco irradiado. En este caso, sólo se contempla la etapa de disolución del blanco, y no el procesamiento radioquímico.

La caracterización de la etapa de separación radioquímica en columna, indicó que los rendimientos asociados son en general mayores al 80 %, la principal fuente de variación de estos resultados consiste en la medición del volumen de las alícuotas.

En cuanto a la recuperación de citrato de galio, luego de la evaporación, los valores obtenidos fueron muy variables, aún luego de las mejoras realizadas en el módulo nuevo. En esas condiciones se obtuvieron rendimientos entre 36 y 100 % (cuatro experimentos). Resulta evidente, por lo tanto, que sobre esta etapa es necesario continuar trabajando para aumentar el rendimiento y lograr reproducibilidad de los resultados.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se analizó el rendimiento global del proceso (separación radioquímica y etapa de evaporación). En este caso se observó una gran dispersión de

resultados y se concluyó que esto se debe a la variación que presentaron los rendimientos de la evaporación. Evidentemente, la etapa de evaporación resulta crítica y se debe continuar con los ensayos de caracterización y la implementación de mejoras.

Mediante el análisis de muestras con suficiente tiempo de decaimiento (pureza diferida), fue posible estimar la cantidad de Zn estable que posee el producto final, a partir de la actividad específica de Zn-65. Los resultados obtenidos indican que no se encuentra dentro de los límites de aceptación para este elemento (5 ppm). Será necesario realizar más ensayos para confirmar estos valores.

En el futuro será necesario abordar otros aspectos del mismo proceso, que se encuentran fuera del alcance de este trabajo. Entre los temas que será necesario estudiar se encuentra: la optimización de la técnica de electrodeposición, la respuesta del blanco a mayores intensidades de corriente, la etapa de recuperación del Zn-68. Este trabajo será la base y el modelo de estudio para estos temas y otros desarrollos futuros.

La conclusión general que se desprende de todo lo expuesto es que se ha estudiado y caracterizado, desde un punto de vista radioquímico, el método de producción de citrato de Ga-67 para aplicaciones químicas, en el Ciclotrón de Producción del Centro Atómico Ezeiza.

6. BIBLIOGRAFÍA

Kim J.H, Park H. Chun K.S. Effective separation method of Cu-64 from Ga-67 waste product with a solvent extraction and chromatography. *Applied Radiation and Isotopes* 68 1623–1626. 2010.

Abdul H. Al Rayyes, Yasser Ailouti. “*Routine simultaneous production of no-carrier-added high purity Cu-64 and Ga-67.*” *NUKLEONIKA* 2011; 56 (4):259–262.

Bernstein Lawrence R. “*Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium*”. *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, Issue 4, 665-682.

BIPM (Bureau International des Poids et Mesures). Laboratoire National Henri Becquerel Recommended Data. Puede consultarse en la dirección web: www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm. [Consultado en septiembre de 2015].

Brown L. C. (1971). “*Chemical processing of cyclotron- produced Ga-67.*” *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 22, pp. 710-713. Pergamon Press. Printed in Northern Ireland.

Comisión Nacional de Energía Atómica. “*Memoria y Balance 2013*”

Disponible en el sitio: <http://www.cnea.gov.ar/sites/default/files/Memoria-Balance-2013.pdf> [consultado en septiembre de 2014].

Edwards CL, Hayes RL. (1969) “*Tumor scanning with Ga-67 citrate*”. *J Nucl Med.*; 10:103–105.

Europea Pharmacopeia Ed 7. Año 2011.

Groppi F., Bonardi M.L., Birattari C., Gini L., Mainardi C, Menapace E., Abbas K., Holzwarth U, Stroosnijder R.M.F. “*Thin-target excitation functions and optimisation of NCA Cu-64, Ga-66 and Ga-67 production by deuteron induced nuclear reactions on natural zinc target, for radiometabolic therapy and for PET.*” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 213 (2004) 373–377.

Hoffer P. “*Gallium Mechanisms*”. *Journal Nuclear Medicine* vol 21: 282-285 6. , 1980.

International Atomic Energy Agency (IAEA). “*Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods.* Technical reports series no. 468 Vienna, 2009.

International Atomic Energy Agency. “*Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods.*” Technical Reports Series No. 468. IAEA, Vienna, 2009.

International Atomic Energy, “*Charged Particle Cross-section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions*”. IAEA-TECDOC-1211. .IAEA, Vienna (2001).

Le Van So, Pellegrini P., Katsifis A., Howse J., Greguric, L. “*Radiochemical separation and quality assessment for the Zn-68 target based Cu-64 radioisotope production*” in *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Vol. 277, No.2 451–466. DOI: 10.1007/s10967-007-7143-x. 2008.

Lewis J. E. “*The Radiochemistry of Aluminum and Gallium*” en *Nuclear Science Series monographs in the Radiochemistry and radiochemical techniques series - National Academy of Sciences—National Research Council*. USA. April 1961.

Little F. E. y. Lagunas-Solar M. C. “*Cyclotron Production of Ga-67. “Cross Sections and Thick-Target Yields for the Zn-67 (p, n) and Zn-68 (p, 2n).*” *Reactions Radioisotope Program*. Crocker Nuclear

Laboratory. University of California, Davis, CA, U.S.A. (Received 23 November 1981; in revised form 12 April 1982).

Montero A., Carril J. M., Quirce R., Gutiérrez C., Uriarte I., Rabasa J M, Vallina N. K. “*Patrones de captación postquirúrgica del Ga 67 tras esternotomía media en gammagrafía planar y SPECT.*” Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular Vol. 17. Núm. 5. Mayo 1998.

NUDAT National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory, based on ENSDF and the Nuclear Wallet Cards.2014.

OIEA – ARCAL. “*Control De Calidad Y Optimización De Protocolos Clínicos De SPECT*” *protocolos clínicos para estudios de SPECT.*” Proyecto Arcal xxxii - rla/6/036 2002 (versión actualizada y revisada 2008) disponible en el sitio http://www.alasbimn.net/guias/SPECT_protocols%20_Spanish-updated_.pdf [consultado en octubre 2015].

Organización Mundial de la Salud (OMS).”Gallium (67Ga) Citrate Injection” Final text for addition to The International Pharmacopoeia (Enero 2009) disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/GalCitrate64Gamono.pdf> consultado en Septiembre 2015.

Rocco C (abril 2015). Comunicación personal.

Rubio C., González Weller D., R. E. Martín-Izquierdo R. E., Revert, I. Rodríguez C. y Hardisson. A. “*El zinc: oligoelemento esencial.*” Nutr. Hosp. 2007; 22 (1):101-107 ISSN 0212-1611 • CODEN NUH0EQ S.V.R. 318.

Saito K, Takahashi Y, Ogano N, Shimada H. “*Efforts to Improve the Images from Ga-67 Whole-Body Scintigraphy*”. World Journal of Nuclear Science and Technology. Publicado en el sitio <http://dx.doi.org/10.4236/wjnst.2015.51001> [consultado en enero de 2015].

Szelecsényi F., Steyn G.F., Kovács Z., Vermeulen C. “*Investigation of the Zn-67 (p, 2pn) Cu-64 and Zn-68 (p, x) Cu-64 nuclear processes up to 100 MeV: Production of Cu-64*”. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 240 (2005) 625–637. Disponible en: doi:10.1016/j.nimb.2005.05.057.

Tabuenca Dopico O. y Gutiérrez Mendiguchía C. “*Contribución de la gammagrafía con Galio-67 en el diagnóstico diferencial de masa pélvica en paciente diagnosticada de linfoma-T*”. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital POVISA. Vigo.

Túnez F. M. en Tesis Doctoral “Estudio Cinético-Químico de la Cloración de Arseniuros de Galio e Indio”. UNSL. 2009.

Veluvolu P, Balian AA, Goldsmith R, Gallant TE, Barthel L, Vidaillet HJ, et al. “*Lyme carditis evaluation by Ga-67 and MR*”. Clinical Nuclear Med. vol 17, pp 823-7, 1992.

Weiner R. “The mechanism of Ga-67 localization in malignant disease” .Nuclear Medicine Biol. vol 23: 745-751. 1996.

Yuichiro Nagame, Mieko Unno, Hiromichi Nakahara and Yukio Murakami “*Production of 67Ga by Alpha Bombardment of Natural Zinc.*” Department of Chemistry, Faculty of Science, Tokyo Metropolitan University, Sctagaya-ku, Tokyo, Japan, 1978.