

“Diseño de soporte del blanco (holder) para irradiación en ciclotrón para desarrollar la producción de radioisótopos emisores de partículas alfa para terapia oncológica.”

Ing. Valentina Carla Maria Vercelli

Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares

Director: Dr. Oscar Pozzi.

Co-director: Lic. Carmelo Rocco.

Marzo 2018

Resumen

El presente trabajo final se realizó en el marco del Proyecto Alfa: Producción de Radioisótopos para terapia oncológica, que desarrolla la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), tendiente a realizar aportes en la investigación y el desarrollo tecnológico en radioisótopos para aplicación en el campo de la Salud.

Los radionucleídos emisores α son el progreso más reciente dentro de la tecnología nuclear ya que las partículas α tienen un alcance corto y se unen a transportadores con una alta especificidad por la célula tumoral, permitiendo entregar una dosis citotóxica alta en el tumor y minimizando el daño al tejido circundante. El tratamiento de pacientes con este tipo de radioisótopos se denomina “terapia alfa dirigida” y se la encuentra como TAT por su acrónimo “targeted alpha therapy”. Actualmente esta tecnología se la considera la alternativa más poderosa y prometedora para el tratamiento de enfermedades oncológicas. [1]

Las partículas α tienen un alcance $<100 \mu\text{m}$ y una transferencia lineal de energía alta (LET $\approx 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$) en tejido humano. Dentro de los emisores de partículas α actualmente en uso, el ^{225}Ac y ^{213}Bi son una promesa ya que reúnen una serie de propiedades importantes para su éxito. Ambos se pueden obtener con una alta actividad específica. Además tienen propiedades químicas favorables para su marcación pues siendo iones metálicos trivalentes, permiten un enlace estable a biomoléculas, a través de moléculas quelantes establecidas como DOTA y DTPA. Debido al corto $t_{1/2}$ del ^{213}Bi es más apropiado para el tratamiento de leucemias o linfomas (que se los denomina tumores de célula única o single cell disease). Los resultados se obtuvieron en USA en el tratamiento de leucemia con anticuerpos monoclonales marcados con ^{213}Bi . [2]

Por su parte el ^{225}Ac permite el tratamiento de tumores de acceso lento por su $t_{1/2}$ más largo. En general son tumores sólidos, siendo los resultados más resonantes los tratamientos realizados en Alemania en el tratamiento de cáncer de próstata. [3]

El ^{225}Ac ($t_{1/2}=10$ días) decae en cascada a través de 6 radionucleídos con relativo corto periodo, hasta llegar al ^{209}Bi ($1,9 \cdot 10^{19}$ años), dicha cadena se puede apreciar en la Figura 1. El proceso predominante de decaimiento tiene un rendimiento neto de 4 partículas α , con una energía total de 28,14 MeV y 2 desintegraciones β de 1.43 y 0.64 MeV. Las emisiones γ sirven para formar imágenes en vivo de la ruta de decaimiento del ^{225}Ac , en la desintegración del ^{221}Fr (218 keV, 11,6% probabilidad de emisión) y el ^{213}Bi (440 keV y 26,1%) que permite monitorizar la biodistribución del radiofármaco y para realizar estudios farmacocinéticos y dosimétricos usando cámaras γ equipadas con colimadores de alta energía disponibles comercialmente. El periodo relativamente largo de 10 días y las múltiples partículas α generadas en la cadena de decaimiento hacen al ^{225}Ac un radionucleído citotóxico particular.

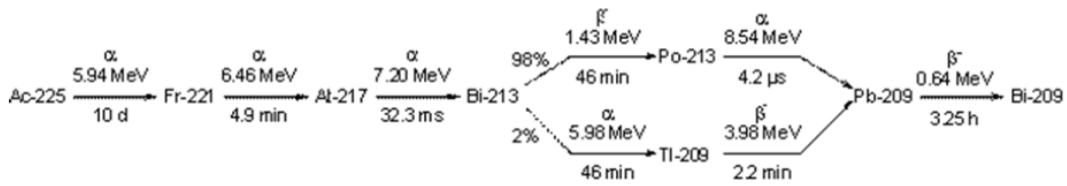


Figura 1: cadena de decaimiento del ^{225}Ac . [4]

La hija ^{213}Bi es una mezcla de emisión α y β . Por decaimiento β^- se produce un emisor α puro, el ^{213}Po ($t_{1/2}=4,2\mu\text{s}$, $E=8,54\text{ MeV}$) con un porcentaje de aparición del 98%. El 2% del ^{213}Bi decae al ^{209}Tl por emisión de partícula α ($E=5,98\text{ MeV}$, 2,0 %). Ambos decaen, finalmente, al ^{209}Pb ($t_{1/2} = 3,25\text{ h}$, β^-) y finalmente decae ^{209}Bi . La partícula α de 8,54 MeV emitida por el ^{213}Po tiene un recorrido de 76 μm en tejido humano. Esta contribución es más del 98% de la energía emitida por desintegración α y por lo tanto, puede ser considerado como el principal responsable de su efecto citotóxico. [5]

Sin embargo la producción e implementación del ^{225}Ac como radiofármaco está limitada por la producción del mismo. Una alternativa viable es la irradiación con protones en el ciclotrón de blancos (targets) de torio. De esta manera se produce la reacción $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$. En la Figura 2 se muestra la cadena de decaimiento del ^{229}Pa para obtener el elemento de interés ^{225}Ac que luego decaerá hasta el ^{209}Bi como se aprecia en la Figura 1. Se observa que existen dos rutas posibles de decaimiento para el ^{229}Pa : Con el 99,5% de probabilidad de ocurrencia el ^{229}Pa decaerá a ^{229}Th cuya cadena de decaimiento lleva al ^{225}Ac . Por otro lado el 0,5% del ^{229}Pa decae por emisión α directamente en ^{225}Ac . [6]

Si bien a priori parece que ambas vías contribuyen a la obtención del ^{225}Ac , es la vía directa por decaimiento α la de mayor peso, aunque solo el 0,5% de los decaimientos sean al producto de interés, el decaimiento al ^{229}Th presenta una traba muy importante y es que posee un periodo de semidesintegración de es de 7880 años, haciendo que los tiempos de obtención del actinio sean inviábiles.

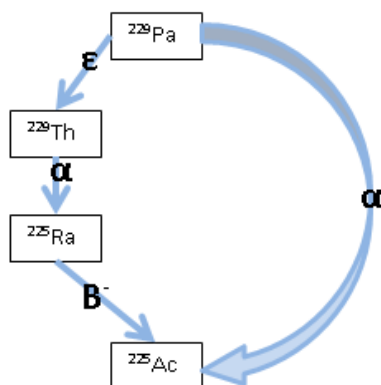


Figura 2: Cadena de decaimiento del ^{229}Pa

Un gran número de estudios proponen otras alternativas de producción. Una de ellas es la irradiación en ciclotrón con protones de ^{226}Ra a través de la reacción $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$, que se cree como el proceso más prometedor a gran escala de producción.

La factibilidad de producir ^{225}Ac por irradiación con protones del ^{226}Ra , fue demostrada experimentalmente. La obtención se puede llevar a cabo en un ciclotrón de energías medias. Las energías del haz de protones varía de 8.8 a 24.8 MeV, siendo el máximo rendimiento encontrado a la energía de 16.8 MeV.
[7]

Sin embargo la manipulación de los targets de irradiación de ^{226}Ra son técnicamente demandantes, por lo que debe diseñarse un método seguro tanto para el personal, como para evitar la contaminación de los equipos.

Agradecimientos

Quiero aprovechar este espacio para agradecerle a Oscar Pozzi por recibirme en su grupo de trabajo, por ser un gran profesor, un excelente profesional con cuyo ejemplo he crecido y me he formado en más de un aspecto, y en especial por su confianza en mi trabajo.

A Carmelo Rocco por su paciencia, y por ayudarme con los cálculos.

A Maria Celeste Fornaciari y María del Carmen Alí Santoro por acompañarme, apoyarme, enseñarme, tenerme paciencia y hacer de este camino una experiencia divertida.

A Hector Cols y Sandra Siri por ayudarme siempre.

Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.

Marie Curie

Índice

Objetivo	1
CAPÍTULO I: Marco Social del trabajo	2
1.1. Introducción	2
1.2. Opciones de tratamiento	5
1.2.1. Cirugía	5
1.2.1.1. Clasificación de las cirugías	6
1.2.2. Quimioterapia	6
1.2.3. Radioterapia	8
CAPÍTULO II: Marco teórico del trabajo	11
2.1. Radiación	11
2.2. Radiofármaco.....	13
2.3. Antecedentes en Radioterapia con emisores alfa	15
2.3.1. $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	16
2.4. Estudio preliminar	19
2.4.1. Irradiación de torio	19
2.4.2. Cálculos provistos por INVAP	21
2.5. Equipo y materiales.....	25
2.5.1. Ciclotrón	25
2.5.1.1. Equipo a utilizar	29
2.5.2. Caracterización de los blancos	30
2.5.2.1. Torio	30
2.5.2.2. Radio	32
CAPÍTULO III: Diseño de un nuevo holder.....	34
3.1. Descripción del nuevo holder	34
3.2. Restricciones de diseño	36
3.3. Selección de rango de energías de irradiación	40
3.4. Stopping Power.....	42
3.5. Termodinámica	46
3.6. Estudio para el radio.....	47
Resultados	51
Discusión y Conclusiones.....	53

Anexo	55
A.1. Probabilidades de emisión.....	55
A.1.1. Probabilidad de desintegración α del ^{225}Ac	55
A.1.2. : Probabilidad de emisión α y β - del ^{213}Bi	56
A.2. Resultados de stopping power para distintos materiales bombardeados con protones en energías entre 13 y 37 MeV.....	57
A.2.1. Torio	57
A.2.2. Cloruro de radio.....	59
A.2.3. Aluminio	61
A.2.4. Plata	63
A.2.5. Agua.....	65
A.3. Ecuaciones de termodinámica.....	67
A.3.1. Ecuaciones generales.....	67
A.3.2. Condiciones de borde para cada capa.....	68
A.3.2.1. Para el espesor f.....	68
A.3.2.2. Para el espesor d.....	68
A.3.2.3. Para el espesor c.....	68
A.3.2.4. Para el espesor b.....	68
A.3.3. Convección	69
Bibliografía	70

Objetivo

El objetivo principal del Proyecto Alfa, actualmente en desarrollo en el Centro Atómico de Ezeiza (CAE), es estudiar, a bajas actividades, el desarrollo de una vía de obtención de ^{225}Ac eficaz, reproducible y segura, que permita en el futuro escalar a la obtención de actividades altas y asegurar la producción y su uso en tratamientos oncológicos para beneficio de la población de nuestra región.

En el marco de este proyecto, el objetivo del presente trabajo es estudiar una nueva estrategia de irradiación en el ciclotrón del CAE, que haga viable la producción de radioisótopos emisores de partículas α pero, además, se pueda extender su uso a la producción de nuevos radioisótopos que actualmente no se pueden producir en la estación de blancos sólidos disponible.

La modificación que se busca desarrollar consiste en diseñar un nuevo soporte de blancos que permita operar en forma segura, minimizando la exposición de los componentes claves del equipo a contaminación radioactiva, superar las actuales limitaciones en la energía mínima de irradiación, extendiendo el rango actual de energía disponible (el ciclotrón de producción de CNEA tiene un rango de energías entre 25 y 42 MeV) permitiendo acceder a reacciones nucleares por debajo de los 25 MeV y también a nuevas estrategias de irradiación de materiales. En la actualidad el soporte de blanco (holder) de la estación de irradiación de blancos sólidos del ciclotrón requiere electrodeposición en la superficie externa del holder expuesta al haz de protones y al vacío, por lo que cualquier desprendimiento puede llevar a una contaminación severa. La electrodeposición requiere que el blanco sea un compuesto soluble, muchas veces son técnicas complejas que requieren equipos sofisticados y costosos, y son específicas para cada material de blanco al cual debe controlarse el espesor, debe ser de altísima calidad y adherencia siendo capaces de soportar las condiciones de irradiación, transferencia de potencia y, por ende, producción de calor en el mismo, sin desprendimientos hacia el vacío.

Para evitar esto se pensó en lograr un diseño tipo encapsulamiento del blanco, con forma similar a un blíster que será colocado dentro del holder. Para lograr un diseño efectivo se plantean los siguientes objetivos:

- Establecer los materiales que conforman al holder y el blíster. Además se busca flexibilidad de materiales a irradiar.
- Determinar las energías de trabajo que maximicen las reacciones descritas en el resumen, ampliando el rango de trabajo a energías menores de 25 MeV.
- Control de la contaminación. Se pueden diseñar un control de contención y control de accidentes en el proceso de irradiación, obteniendo un proceso seguro para operadores y protegiendo el equipo.
- Obtener un enfriamiento más eficiente.

CAPÍTULO I:

Marco Social del trabajo

1.1. Introducción

Dado que el uso de radioisótopos emisores de partículas α es para el tratamiento de pacientes oncológicos, se considera adecuado hacer una pequeña introducción relacionada con dicho tema, de forma tal de enmarcar el trabajo.

El ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. Las células que se encuentran en el ciclo celular en fases de reproducción se denominan «proliferantes» y las que se encuentran en la denominada fase G0 se llaman células «quiescentes». Todas las células se originan, únicamente, de otra existente con anterioridad. El ciclo celular se inicia en el instante en que aparece una nueva célula, descendiente de otra que se divide, y termina en el momento en que dicha célula, por división subsiguiente, origina dos nuevas células hijas.

Normalmente, el cuerpo controla la división y el crecimiento de las células a través de mecanismos celulares sofisticados a varios niveles, que incluye control de la reproducción y muerte programada de las células. Las nuevas células reemplazarán a las viejas o desempeñarán nuevas funciones. Las células que están dañadas o que ya no se necesitan mueren para dar paso a las células de reemplazo sanas.

En general, los tumores ocurren cuando, por mutaciones, las células evaden los mecanismos de control de división y muerte y se multiplican excesiva y descontroladamente en el cuerpo. Al alterarse el equilibrio de división y muerte celular, se puede formar un tumor. Los tumores son el resultado de una multitud de pasos, de los que una alteración mutagénica no reparada del ADN podría ser el primero. Las alteraciones resultantes hacen que las células inicien un proceso de proliferación descontrolada e invadan tejidos normales. La extensión de las células invadiendo partes adyacentes del cuerpo o la propagación a otros órganos se lo conoce como metástasis. La metástasis es uno de los factores críticos y causa importante de muerte por cáncer y esto se debe a que la propagación de las células tumorales va reduciendo cada vez más la capacidad de respuesta de las células sanas al mecanismo normal regulador del ciclo.[8]

La alteración de las células es el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioleta e ionizantes;
- carcinógenos químicos, como los asbestos, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) o el arsénico (contaminante del agua de bebida);
- carcinógenos biológicos, como las infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos.

La acumulación general de factores de riesgo se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad. Es por esto que la incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con el envejecimiento. [9]

Los síntomas dependen del tipo y localización del tumor. Por ejemplo, los tumores en el pulmón pueden ocasionar tos, dificultad respiratoria o dolor torácico. Los tumores del colon pueden causar pérdida de peso, diarrea, estreñimiento, anemia ferropénica y sangre en las heces.

Algunos tumores pueden ser asintomáticos. Otros, como el cáncer pancreático, generalmente no causan síntomas hasta que la enfermedad haya alcanzado un estadio avanzado. [10]

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; según estadísticas de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer y se prevé que este número continúe creciendo. [11]

En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. Sólo en cáncer de colon la incidencia fue de 1.1 millón de hombres, de los cuales 307,000 murieron, siendo nuestra región una de las más afectadas. Por otro lado en la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago.

La mortalidad por cáncer se puede reducir si los casos se detectan y tratan a tiempo. Las actividades de detección temprana tienen dos componentes:

- El diagnóstico temprano

El conocimiento de los síntomas y signos iniciales (en el caso de cánceres como los de la piel, mama, colon y recto, cuello uterino o boca) es fundamental para que se puedan diagnosticar y tratar precozmente. El diagnóstico temprano es especialmente importante cuando no hay métodos de cribado eficaces o, como ocurre en muchos entornos con escasos recursos, no se aplican intervenciones de cribado y tratamiento. En ausencia de intervenciones de detección temprana o de cribado y tratamiento, los pacientes son diagnosticados en estadios muy tardíos, cuando ya no son posibles los tratamientos curativos.

- El cribado (más difundido en medicina como Screening)

El cribado tiene por objeto descubrir a los pacientes que presentan anomalías indicativas de un cáncer determinado o de una lesión precancerosa y así poder diagnosticarlos y tratarlos prontamente. Los programas de cribado son especialmente eficaces en relación con tipos de cáncer frecuentes para los cuales existe una prueba de detección costo-eficaz, aceptable y accesible a la mayoría de la población en riesgo.

Estos son algunos ejemplos:

- la inspección visual con ácido acético para el cáncer cervicouterino en entornos con pocos recursos;
- pruebas de detección de PVH en el caso del cáncer cervicouterino;

- el frotis de Papanicolaou para el cáncer cervicouterino en entornos con ingresos medios y altos;
- la mamografía para el cáncer de mama en entornos con ingresos altos.

El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para un tratamiento adecuado y eficaz, porque cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, uso de radiación ya sea como irradiación externa (conocida como radioterapia) o interna (mediante el uso de radioisótopos) o la quimioterapia. El objetivo principal radica en curar al paciente del cáncer, y cuando esto no es posible, prolongar su vida. Otro objetivo importante consiste en mejorar la calidad de vida del paciente, lo cual se puede lograr con atención paliativa y apoyo psicológico.

La atención paliativa como su nombre indica, va dirigida a aliviar, no a curar, los síntomas del cáncer. Pueden ayudar a los enfermos a vivir más confortablemente; se trata de una necesidad humanitaria urgente para las personas de todo el mundo aquejadas de cáncer u otras enfermedades crónicas mortales. Se necesitan sobre todo en lugares donde hay una gran proporción de enfermos en fase avanzada, que tienen pocas probabilidades de curarse. [12]

1.2. Opciones de tratamiento

En primer lugar se debe diagnosticar, y en la mayoría de los tipos de cáncer, una biopsia es el único método que permite formular un diagnóstico definitivo. Se extirpa parte o la totalidad del tejido sospechoso.

Existen 2 tipos principales de biopsias:

- Una biopsia incisional es la extirpación de una parte del área sospechosa para su examen.
- Una biopsia excisional es la extirpación de toda el área sospechosa, como un lunar raro o un bulto.

Después de una biopsia, se lleva el tejido a un patólogo quien entregará un informe con las características del tejido, para que posteriormente un oncólogo realice el diagnóstico y decida los siguientes pasos a seguir.

La cirugía de determinación del estadio se realiza para averiguar el tamaño del tumor y si se ha diseminado y hacia dónde. Durante esta cirugía, el médico suele extirpar algunos ganglios linfáticos cercanos al cáncer para determinar si presentan síntomas cancerígenos.

Se usan diversos tratamientos para tratar los tumores. El tipo de tratamiento recomendado depende del tamaño y el tipo de tumor, su velocidad de crecimiento, ubicación y el estado general de salud del paciente. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, agentes biológicos dirigidos o una combinación de éstas. La resección quirúrgica (si no es peligrosa) es por lo general la primera recomendación de tratamiento.

1.2.1. Cirugía

La cirugía, también denominada resección quirúrgica, es la extirpación del tumor y del tejido circundante durante una operación. La cirugía es el tipo más antiguo de terapia contra el cáncer y, en la actualidad, sigue siendo un tratamiento eficaz para muchos tipos de cáncer.

Los objetivos de la cirugía varían, algunos de ellos son:

- Diagnóstico.
- Determinación del estadio y localización del cáncer.
- Extirpación.
- Reducción de masa.
- Tratamientos paliativos.
- Prevención.

La complejidad de la cirugía es variada: podría realizarse en el consultorio de un médico, una clínica, un centro de cirugía o un hospital. Puede ser un procedimiento ambulatorio o no. Está indicada a menudo para tumores primarios.

La cirugía se usa más frecuentemente para extirpar el tumor y parte del tejido sano circundante. La extirpación del tumor puede ser el único tratamiento o puede combinarse con quimioterapia, radioterapia u otros tratamientos, ya sea pre o post cirugía.

A veces, el cirujano no puede extirpar la totalidad del tumor, o hacerlo podría provocar demasiado daño al cuerpo por lo que se decide extraer parcialmente el tumor.

La cirugía paliativa se utiliza para aliviar los efectos secundarios causados por un tumor. Desempeña un papel importante en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado o diseminado. Por ejemplo, la cirugía puede usarse para lo siguiente:

- Aliviar el dolor o recuperar las funciones físicas cuando un tumor causa las siguientes complicaciones:
 - Presión en un nervio o la médula espinal.
 - Obstrucción de los intestinos.
 - Presión u obstrucción en otra parte del cuerpo.
- Detener el sangrado. Ciertos tipos de cáncer son más propensos a causar sangrado, incluidos los siguientes:
 - Cáncer en áreas con alta concentración de vasos sanguíneos, como el útero.
 - Cáncer en órganos que son frágiles y pueden sangrar con facilidad cuando los alimentos y desechos pasan por la zona, como el esófago, el estómago y los intestinos.

Algunas cirugías se realizan para reducir el riesgo de desarrollar cáncer. Por ejemplo, los médicos con frecuencia recomiendan extirpar los pólipos precancerosos del colon para evitar el cáncer de colon.

1.2.1.1. Clasificación de las cirugías.

Cirugía laparoscópica. El médico realiza la cirugía a través de pequeñas incisiones en la piel y usando una sonda delgada e iluminada con una cámara. Este procedimiento quirúrgico puede usarse para los riñones, la próstata en el hombre o el útero o los ovarios en la mujer.

Cirugía con láser. El médico emplea un rayo angosto de luz de alta intensidad para extirpar el tejido canceroso.

Criocirugía. El médico usa nitrógeno líquido para congelar y matar células anormales.

Cirugía micrográfica de Mohs (también denominada cirugía microscópicamente controlada). El dermatólogo extirpa el cáncer de piel en capas muy delgadas, una a la vez, hasta que se determine microscópicamente que todas las células de una de las capas son normales.

Endoscopía. El médico inserta en el cuerpo una sonda delgada y flexible con una luz y una cámara en el extremo. Este dispositivo se denominada "endoscopio". Puede insertarse en la boca, el recto o la vagina para examinar los órganos internos. Durante un procedimiento endoscópico, es posible extraer muestras de tejido potencialmente anormal para realizar otros análisis. [13]

1.2.2. Quimioterapia

La quimioterapia es el uso de medicamentos para tratar cualquier enfermedad que lo requiera. Sin embargo el término "quimioterapia" se lo suele asociar a los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer.

Mientras que la cirugía y la radioterapia (tanto externa e interna) extraen, destruyen o dañan las células cancerosas de forma local, la quimioterapia,

dado que se inyecta en el sistema circulatorio, trabaja de forma sistemática y surte su efecto a través de todo el cuerpo. Esto significa que la quimioterapia puede destruir las células cancerosas que se han propagado (han hecho metástasis) a otras partes alejadas del tumor original (primario).

Los tres principales objetivos de emplear la quimioterapia como tratamiento contra el cáncer son:

1. Tratamiento: De ser una posibilidad se la usa para eliminar el cáncer y evitar que regrese. Sin embargo al administrar éste tratamiento debemos tener en cuenta que se tienen **probabilidades** de curar el cáncer de una persona, y que no siempre se logra al 100%. No existen garantías, y aunque la cura podría ser el objetivo, el resultado no siempre es el esperado. A menudo puede que transcurran muchos años para saber si el cáncer de una persona desapareció por completo o no.
2. Control: De no ser posible un tratamiento total se puede utilizar con el objetivo de mantener la enfermedad bajo control. La quimioterapia es utilizada para encoger los tumores y/o impedir el crecimiento o propagación del cáncer. Esto puede prolongar el tiempo de vida del paciente. El tratamiento a veces es controlado y administrado de forma crónica, y otras se puede suspender, sin suspenderse los controles periódicos para evitar su regreso.
3. Paliación (aliviar malestares): También se puede usar para aliviar algunos síntomas causados por el cáncer. Cuando el cáncer se encuentra en una etapa avanzada, lo cual implica que no está bajo control y se ha propagado de su origen a otras partes del cuerpo, el objetivo puede que sea mejorar la calidad de vida del paciente y evitar que sienta dolor.

Se deben establecer las dosis, la manera en que se administrarán los medicamentos, la frecuencia y la duración del tratamiento para maximizar la efectividad del mismo.

La quimioterapia puede estar conformada por un solo medicamento, o una combinación de varios. El uso de distintos medicamentos permite que, en conjunto, se puedan destruir un mayor número de células cancerosas. Además, se puede reducir la probabilidad de que el cáncer se torne resistente a un medicamento en particular.

Los factores que hay que considerar al seleccionar los medicamentos a usar incluyen:

- El tipo de cáncer.
- La etapa del cáncer (qué tanto se ha propagado).
- La edad del paciente.
- La salud general del paciente.
- Otros problemas médicos graves (como enfermedades del corazón, del hígado o de los riñones).
- Tipos de tratamientos contra el cáncer administrados anteriormente.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos son fuertes y tienen un intervalo considerablemente estrecho de dosis seguras y eficaces. Un exceso de medicación puede presentar efectos secundarios potencialmente fatales.

La dosis general se puede basar en el peso corporal de una persona en kilogramos. Algunas dosis quimioterapéuticas se determinan con base en el área superficial del cuerpo que los médicos calculan usando su peso y estatura. Debido a que los cuerpos de los niños procesan los medicamentos de forma distinta, las dosis para niños son diferentes a las dosis para adultos, aún después de considerar la BSA (acrónimo de “body surface área”).

Otras personas con mayor vulnerabilidad a las dosis son:

- Ancianos.
- Aquellos que tienen un estado de nutrición deficiente.
- Obesos.
- Pacientes que toman otros medicamentos.
- Pacientes que recibieron o están recibiendo radioterapia.
- Inmunodeficientes.
- Aquellos que padecen enfermedades del hígado o de los riñones.

Generalmente la quimioterapia se administra a intervalos regulares llamados ciclos. Un ciclo puede consistir de una dosis de uno o más medicamentos seguido de varios días o semanas sin tratamiento. Esto le provee un tiempo a las células normales para que se recuperen de los efectos secundarios.

Los ciclos se suelen determinar antes de comenzar el tratamiento, sin embargo en los casos en que haya efectos secundarios graves se harán ajustes en el plan de quimioterapia (dosis y/o programa) para dar tiempo a que el cuerpo se recupere. En ocasiones, podría ser que le den medicinas de apoyo que ayuden al cuerpo a recuperarse con más rapidez. [14]

1.2.3. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento que involucra radiación. Se usa comúnmente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Sin embargo también se usa en el tratamiento de tumores benignos (no cancerosos) y otras condiciones como enfermedades en tiroides y desordenes en la sangre.

Como tratamiento del cáncer, la radioterapia puede utilizarse sola o combinada con la quimioterapia. Para pacientes con grados de avances importantes de la enfermedad es muy efectivo para controlar los síntomas. Por otro lado se la puede utilizar antes de extirpar un tumor (tratamiento neoadyuvante); de esta forma se facilita la remoción. A su vez se puede utilizar luego de la cirugía para eliminar los restos de tumor que puedan haber quedado (conocido como tratamiento adyuvante).

Los tratamientos de radioterapia se dividen al menos en tres tipos:

- Radioterapia externa mediante haces de fotones o partículas.
- Radioterapia interna mediante fuentes selladas, denominada braquiterapia.

- Radioterapia interna mediante radioisótopos.

En la **radioterapia externa** la fuente de radiación se encuentra fuera del cuerpo del paciente. Es la más difundida y utiliza aceleradores lineales que dirigen un haz de radiación de alta energía al área donde se requiere tratamiento. Este haz no crea ningún dolor a la persona. La frecuencia de aplicación, usualmente, implica una serie de dosis diarias por algunos días o semanas.

Por otro lado tenemos la **radioterapia interna**, donde la fuente de radiación se coloca dentro del cuerpo del paciente. Una de las formas de hacerlo consiste en colocar una fuente sellada con un radioisótopo emisor de fotones y temporalmente cerca de las células cancerosas; ésta técnica se denomina braquiterapia.

El otro tipo de radioterapia interna es la inyección de radiosótopos en forma sistemática o local, en forma soluble.

Hay otra metodología híbrida que utiliza radiación denominada terapia por captura por boro. En ella el paciente es perfundido con dosis masivas de compuestos borados (enriquecidos en ^{10}B) y luego sometido a radiación externa por neutrones para provocar una reacción nuclear dentro del paciente. Actualmente esta metodología está decayendo en su uso consecuencia de serios problemas en pacientes y limitaciones de la técnica. Este tema ha producido fuertes controversias en radioterapia encontrándose dos posiciones fuertes a favor y contra.

El tipo de radioterapia y el tiempo de tratamiento dependen del tamaño y tipo de tumor y de la localización del mismo.

La radiación produce daños en el ADN de las células cancerígenas causando su muerte. Las células vecinas de tejido sano pueden verse afectadas por esta radiación, en algunos casos pueden producirse daños temporales en células cercanas que serán reparados ya que la célula es capaz de reparar cierto tipo de daños en el ADN, sobre todo aquellos provocados en una sola de las hebras del ADN típicamente producidas por radiación de bajo LET como radioterapia con fotones, protonterapia o el uso de radioisótopos emisores de partícula β^- . Para evitar la irradiación de células sanas se busca mejorar la precisión del destino de la radiación para evitar que el tejido sano se vea afectado por la misma.

En ciertos casos la radioterapia causa efectos a largo plazo. Uno de los efectos que puede ocurrir es en el tratamiento de cánceres en los genitales o la región pélvica; ya que este tratamiento puede producir infertilidad.

Es importante aclarar que por recibir un tratamiento radiactivo esto no implica que el paciente se vuelva radiactivo. En el caso de la radioterapia externa, la radiación pasa por el cuerpo del paciente sin dejar residuos. En la radioterapia interna se recomienda minimizar el contacto con personas, puesto que si poseerá radiación por un periodo de tiempo breve, luego del cual se pueden retomar las actividades normales.

A pesar de los efectos secundarios la radioterapia es una buena opción en el tratamiento del cáncer. 4 de cada 10 terapias la incluyen en el plan de tratamiento. [15]

Continuamente se hacen investigaciones para mejorar y minimizar los efectos secundarios de la radioterapia. Los investigadores se enfocan en el desarrollo de nuevas técnicas para administrar radiación al tumor mientras se protegen los tejidos sanos cercanos.

En el caso de la radioterapia externa las mejoras vienen dadas por enfocar el haz para evitar irradiaciones innecesarias, minimizando el área de la zona de incidencia. Sin embargo si el tumor está alojado en una zona interna (de difícil acceso) esto es imposible, igualmente en el caso de metástasis microscópicas. En este sentido la radioterapia interna tiene una ventaja, ya que se puede localizar en el tumor mismo a la fuente radioactiva. Actualmente se busca la forma de lograr mejorar la eficiencia de esta ubicación.

El tratamiento del cáncer con radioterapia interna mediante radioisótopos, consiste en el uso de radionúclidos acoplados a moléculas transportadoras específicas como por ej. Anticuerpos monoclonales o péptidos, los cuáles han sido el foco de la investigación durante más de 25 años. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales pueden maximizar la focalización de la radiación en los tumores, minimizando la administración de dosis a tejidos normales.[16]

CAPÍTULO II:

Marco teórico del trabajo.

2.1. Radiación

Para entender mejor cómo funciona la radioterapia interna primero se debe comprender que es un radioisótopo, ya que es la parte clave del radiofármaco.

Un radionucleído es un nucleído inestable. Es decir es un núcleo definido por el número de protones y neutrones por los que está compuesto y su estado energético. Al número de protones se lo denomina Z y a la suma de protones y neutrones se lo denomina A. Puesto que es inestable, este elemento se transformará para convertirse en un núcleo estable, y esto lo logra emitiendo partículas de su núcleo u ondas electromagnéticas (radiación).

Las partículas emitidas, es decir la radiación emitida, no son siempre las mismas. Los modos de desintegración se detallan a continuación:

- Decaimiento alfa (α): Las partículas α son núcleos de helio y están compuestos por dos protones y dos neutrones.
- Decaimiento beta negativo (β^-): El núcleo emite un electrón producto de la desintegración de un neutrón en un protón y un electrón.
- Decaimiento beta positivo (β^+): El núcleo emite un positrón producto de la desintegración de un protón en un neutrón y positrón.
- Captura electrónica: Se produce cuando un electrón de las capas cercanas al núcleo es capturado por un protón. El reordenamiento electrónico produce la emisión de rayos X.
- Emisiones de rayos gamma (γ): de naturaleza electromagnética, puede acompañar la emisión de partículas α o β .

Este proceso para estabilizarse de los radionucleídos no es instantáneo, sino que les lleva un tiempo llevarlos a cabo. El periodo de semidesintegración es el tiempo en el que se transforma a la mitad de los átomos radiactivos de una población.

El periodo de semidesintegración, el tipo de radiación que emite y las propiedades químicas son cruciales para seleccionar aquellos elementos óptimos para conformar un radiofármaco. Es importante aclarar que si bien diferentes literaturas usan los términos radionucleído y radioisótopo para referirse a los elementos radiactivos de un radiofármaco hay una diferencia entre estos dos términos. El radionucleído está definido por la cantidad de protones y neutrones. El número de protones nos indica que elemento es, sin embargo un mismo elemento puede estar acompañado con diferentes cantidades de neutrones. Dos elementos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones se los denomina isótopos. Si a su vez estos isótopos son radiactivos se los llama radioisótopos.

Los isótopos son de vital importancia tanto en el mundo de la ciencia como de la tecnología. Tanto los isótopos estables como los radiactivos son herramientas esenciales en las áreas de ciencia, tecnología, ingeniería y salud. Los descubrimientos científicos y los avances asociados son resultado de la

disponibilidad que hay actualmente de isótopos. Los campos de acción de los mismos se extienden desde la medicina hasta biología, física, química y un gran rango de aplicaciones en medio ambiente y ciencia de los materiales.

Los isótopos también son utilizados en el desarrollo de nuevos recursos en energía proveniente de biocombustibles, petroquímica y combustibles nucleares, en el desarrollo de drogas para terapia, diagnóstico, nutrición, en agricultura y otras áreas. La NSACI (Nuclear Science Advisory Committee Isotopes) recomienda enfocar la búsqueda de oportunidades básicamente en tres áreas:

- 1) Medicina, farmacéutica y biología.
- 2) Física, ciencias e ingeniería.
- 3) Seguridad nacional y otras aplicaciones.

En todas ellas hay observaciones en común e incluye la necesidad de tener disponibles isótopos estables y radiactivos y la capacitación para tener expertos que puedan desarrollar avances en el uso de isótopos en el futuro.

A continuación se enumeran las 6 recomendaciones de NSACI que refleja la irresistible búsqueda de oportunidades para potenciales descubrimientos.

- 1) Investigar en la producción de nuevos emisores α con la mayor prioridad enfocada en ^{225}Ac (hay muchas oportunidades de desarrollo en el uso de emisores α en medicina. Aquí existe un potencial enorme en el desarrollo de tratamientos más efectivos para el cáncer por lo que las pruebas en terapia deben ser la prioridad en la producción de isótopos para el campo de la medicina).
- 2) Se recomienda la inversión conjunta en la producción de isótopos y la investigación en conjunto de diferentes equipos de trabajo. (por ej, existe una evidencia fuerte de isótopos que tienen capacidades de diagnóstico y terapéuticas).
- 3) Se recomienda la creación de un plan de inversión en producción que satisfaga las necesidades para la investigación de elementos pesados.
- 4) Focalizar en el estudio y la búsqueda y desarrollo para incrementar la producción de ^3He .
- 5) Los esfuerzos de búsqueda y desarrollo deben enfocarse para la separación de isótopos estables y radiactivos.
- 6) Por último se debe invertir en la educación y entrenamiento de personal que puedan desarrollar nuevos métodos de producción, purificación y distribución de isótopos estables y radiactivos.[17]

2.2. Radiofármacos

Los radiofármacos son medicamentos compuestos por una molécula fría, es decir no radiactiva, (denominada precursor/transportador o carrier) y un radioisótopo.

La molécula fría debe seleccionarse de forma tal que sea un elemento no-tóxico y seguro que permita transportar al radionucleído a la zona de interés para el tratamiento. Puede ser una molécula orgánica, inorgánica, un nucleótido, péptidos, proteínas, entre otros. El radiofármaco se desplazará en el interior del cuerpo hasta localizarse en un lugar preferencial (esto está dado por la naturaleza del precursor) o se desplazará hasta participar en un proceso fisiológico que lo retenga en la zona de interés.

Por su parte el radioisótopo debe tener un período de semidesintegración lo suficientemente alto para poder llevar a cabo el estudio o tratamiento y a su vez lo más pequeño posible para evitar una irradiación innecesaria.

Los radiofármacos irradiaran durante el transporte hasta llegar al sitio de interés y luego hasta ser eliminados, ya sea por el sistema renal o hepatobiliar, por lo que se debe preparar de forma tal que su ubicación sea lo más eficiente posible y evitar una irradiación hacia los tejidos sanos.

En general para diagnostico se utilizan radionucleídos emisores de fotones y partículas β^+ , mientras que para terapia los emisores β^- , electrones auger y partículas α .

Para la selección del mejor radionucleído en un estudio se debe considerar:

- El tiempo efectivo: El mismo considera el período de semidesintegración y el tiempo necesario para que se elimine el 50% del mismo en el organismo, tiempo dependiente de las propiedades químicas del elemento.
- Relación blanco/fondo: Esta relación crea una interferencia en la calidad de la imagen.
- Minimizar la irradiación de tejidos sanos: Se debe tener especial cuidado en los mecanismos de localización y eliminación, la carga de la molécula, el tamaño de la misma y su solubilidad.
- La molécula debe ser estable tanto in vitro como in vivo.

La producción de radiofármacos presenta complicaciones adicionales al compararse con los fármacos comunes. En primer lugar los radiofármacos tienen un tiempo de vida útil más corto asociado con el decaimiento del radionucleído. Esto conlleva a que sea imposible producirse y almacenarse hasta el momento de utilizarse, por lo tanto se debe producir y aplicar en un intervalo de tiempo mínimo para evitar su transformación y, por ende, perder eficiencia de tratamiento.

Es por ello que la producción de radiofármacos necesita niveles de coordinación rigurosos que aseguren la calidad del mismo. La cadena de obtención es la ilustrada en la Figura 3. En la misma se ve que se debe producir el radionucleído, el mismo se puede elaborar por diferentes vías: ciclotrón, reactor o extrayéndolo de un generador, y luego debe realizarse el envío de inmediato al laboratorio.

En sus inicios el Proyecto Alfa, en cuyo marco se realizó este trabajo, consideró el desarrollo de la producción y uso en tratamientos oncológicos solo con ^{213}Bi , el cual se obtiene a través de generadores cuya madre es el ^{225}Ac . Sin embargo los estudios continuaron y se decidió estudiar la opción de preparar el radiofármaco directamente con la madre ^{225}Ac y aprovechar las cuatro partículas α que emite en la cadena de decaimiento hasta el ^{213}Bi . Hasta el año 2014 esto no había sido posible ya que no se podían obtener radiofármacos con ^{225}Ac con marcaciones de más del 20%, pero en 2015 se comenzaron a mejorar los procedimientos de purificación y se obtuvieron las primeras marcaciones de alto rendimiento. Esto abrió la puerta a tratamientos más efectivos y de tumores sólidos de acceso farmacocinético lento, que no eran compatibles con el corto periodo de semidesintegración del ^{213}Bi . En el marco de este proyecto se explicaran en detalle la producción vía ciclotrón que es la tecnología a ser usada en CNEA para obtener ^{225}Ac , sin embargo se procederá a una breve explicación del funcionamiento de un generador.

Los generadores provienen de la producción de un elemento radiactivo a través de una reacción producida en un reactor. El elemento que se obtiene de esta reacción no es el radionucleído de interés para el tratamiento o diagnóstico sino su madre, que posee un periodo de semidesintegración mucho mayor. La madre está en equilibrio secular con su hija, que sí es el radionucleído de interés, y que posee un periodo de semidesintegración pequeño (del orden de horas). Estos elementos en equilibrio constituyen el centro del generador. Al momento de necesitarse el radionucleído para sintetizar el radiofármaco, se hace fluir una solución fisiológica que solo captará al elemento de interés, dejando a la madre en la estructura del generador. Este proceso se denomina elución y permite mantener un stock del radionucleído por un tiempo mayor y obtener el mismo en el momento.

Una vez que en el laboratorio se produce la marcación de la molécula, es decir se une el radionucleído con el precursor, la misma debe ser eficiente para que no quede radionucleído libre; puesto que se produciría un exceso de irradiación en otras zonas donde no se encuentre el tumor y esto puede afectar al paciente o a la calidad del estudio.

Es importante que la producción del radiofármaco sea un proceso rápido y seguro para quien lo realice. Debe ser sencillo para evitar cualquier tipo de error o pérdidas de tiempo, asegurando la estabilidad del compuesto. Si fuese necesario se debe realizar una posterior purificación.

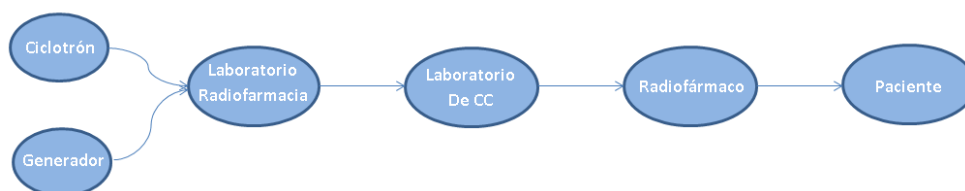


Figura 3: Proceso de producción de radiofármacos.

Luego de elaborar el radiofármaco se deben hacer los controles de calidad para asegurar que es inocuo para el paciente y que la marcación fue efectiva y que en el proceso no se contaminó.

Por último se envía a los centros dónde se aplicaran a los pacientes.

En la actualidad los radioisótopos utilizados para tratamientos oncológicos son emisores β^- como ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{88}Sr y ^{32}P y para terapia paliativa del dolor ^{153}Sm . Otro uso de los radioisótopos en medicina es la realización de imágenes para diagnóstico PET y SPECT con emisores y puros con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I o de positrones como ^{18}F y ^{68}Ga .

2.3. Antecedentes en Radioterapia con emisores alfa

Los radionucleídos emisores α son el último desarrollo en radioisótopos para terapia en la medicina nuclear.

Dependiendo de la enfermedad hay disponibles radionucleídos emisores de partículas α desde relativa "vida alta" o de "vida corta", siendo el rango del período de semidesintegración desde algunos días (^{225}Ac , ^{223}Ra) hasta algunas horas (^{211}At , $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$) y minutos ($^{211}\text{Pb}/^{211}\text{Bi}$, $^{213}\text{Bi}/^{213}\text{Po}$). [18]

Una partícula α es un núcleo de ^4He ionizada, con +2 de carga eléctrica, y con mayor masa que otras partículas subatómicas, emitidas por decaimiento de radionucleídos, como los electrones, neutrones o protones.

Por sus propiedades físicas, las partículas α son muy efectivas como agentes ionizantes, con transferencia de energía lineal (LET) del orden de los $100\text{keV}/\mu\text{m}$, y una gran eficiencia depositando energía en un corto alcance de piel (50–100 μm).

Actualmente las partículas α depositan 1500 veces más energía por unidad de longitud que las partículas β^- . Esta gran deposición de energía en el tejido le da a las partículas α una gran capacidad citotóxica.

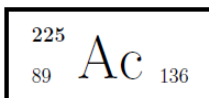
Esta propiedad, junto con el uso de transportadores del radioisótopo altamente específicos por la célula tumoral, da a los radiofármacos un fuerte control sobre la acción terapéutica, muy superior a cualquier otra metodología, pudiéndose entregar niveles muy altos y letales de dosis radiactiva de manera muy selectiva en las células cancerígenas con daño mínimo en el tejido sano circundante. En principio el corto alcance de las partículas α hace que el uso de este tipo de radioisótopos sea más aconsejado para lo que se denomina tumores de célula única (single cell disease) como leucemias, linfomas, tumores pequeños, o para asegurar la esterilización de tumores residuales que hayan quedado luego de una remoción quirúrgica como la tecnología usada en el tratamiento de gliomas mediante radioisótopos.

El primer radioisótopo emisor de partículas α aprobado para uso clínico fue el ^{223}Ra , que en Mayo del 2013 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en USA y luego en Septiembre del 2013 en Europa por la agencia europea EMA (European Medicine Agency). El ^{223}Ra se aprobó como una solución de cloruro de ^{223}Ra pero solo para el tratamiento de un tipo de tumor: metástasis óseas de tumores de próstata resistentes a la castración. [19]

Otros radionucleídos emisores α actualmente de importancia médica y aplicación terapéutica son el ^{225}Ac , ^{213}Bi y el ^{211}At , a estos se agregan otros de potencial interés como el ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{227}Th . El esfuerzo se enfoca en el diseño de métodos de producción de radionucleídos emisores α más simples y más eficientes de forma de lograr que estén ampliamente disponibles para propósitos de investigación.

A diferencia de las partículas β^- , que es considerada radiación de bajo LET, las partículas α poseen la capacidad de depositar dosis radiactivas mucho mayores que cualquier otra metodología radiante [20] y, como se explicó anteriormente, la conjunción con transportadores específicos hacen posible entregar dosis letales de manera específica y con relaciones tejido sano versus tejido tumoral de varios miles (por ejemplo en los tratamientos de leucemias con anticuerpos monoclonales realizados en USA se lograron relaciones 27000 a 1), [2] este nivel de especificidad a nivel celular es imposible de lograr con radiación externa ni con la tecnología híbrida como BNCT.

2.3.1. $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$



El actinio es una de las tierras raras y da nombre a la serie de los actínidos. Su isótopo más estable es el ^{227}Ac que tiene un periodo de semidesintegración de 21.7 años. El ^{227}Ac se encuentra en el uranio natural en una proporción del orden del 0.175% y el ^{228}Ac también se encuentra en la naturaleza.

El actinio (del griego rayo luminoso), fue descubierto en 1899 por el químico francés André-Louis Debierne que lo obtuvo de la pechblenda, y lo caracterizó como una sustancia similar al titanio en 1899, y al torio en 1900. En 1902 fue descubierto, de forma independiente, por Friedrich Oscar Giesel como una sustancia muy similar al lantano, y lo denominó «emanium» en 1904. Luego de realizadas las comparaciones entre estas sustancias en 1904 se determinó que eran idénticas y el nombre propuesto por Debierne fue retenido debido a que tenía prioridad.

El descubrimiento de los isótopos radiactivos comenzó en 1912–1913 cuando uno de los productos del actinio, denominado entonces actinio B, era químicamente idéntico al plomo. De la misma manera, otro producto del actinio, llamado actinio C, era químicamente idéntico al bismuto. Esos hallazgos llevaron a la conclusión de que algunos elementos contenían átomos que diferían en actividad química, aunque tuvieran el mismo número atómico: un radioisótopo. [21]

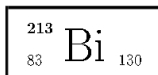
Tabla 1: Propiedades físico-químicas del actinio.

Propiedades físico-químicas	
Estado ordinario	Sólido
Densidad	10070 kg/m ³
Punto de fusión	1323 K (1050 °C)
Punto de ebullición	3471 K (3198 °C)
Entalpía de fusión	62 kJ/mol

En particular el ^{225}Ac se desintegra 100% por emisión α al ^{221}Fr . El estado fundamental del ^{225}Ac es $J_{\pi}=(3/2^-)$. El valor recomendado de $Q(\alpha)=5935.1$ keV proveniente del promedio de las energías de radiación (la probabilidad de cada desintegración α asociada a cada energía se presenta en el Anexo 1.1.). [22]

Tabla 2: Propiedades nucleares del actinio.

$T_{1/2}(^{225}\text{Ac})$: 10,0	(1)	d
$T_{1/2}(^{221}\text{Fr})$: 4,79	(2)	min
$Q_{\alpha}(^{225}\text{Ac})$: 5935,1	(14)	keV



El bismuto ya era conocido en la antigüedad, pero hasta mediados del siglo XVIII era confundido con el plomo, estaño y zinc. Ocupa el lugar 73 en abundancia entre los elementos de la corteza terrestre, siendo tan escaso como la plata. Johann Heinrich Pott en 1738 comenzó la distinción entre el plomo y el bismuto, Carl Wilhelm Scheele y Torbern Olof Bergman continuaron, hasta que finalmente Claude François Geoffroy demostró en 1753 que este metal era distinto del plomo y del estaño.

El nombre bismuto es de etimología incierta. Aparece en la década de 1660, a partir de los términos obsoletos alemanes, Bismuth, Wismut o Wissmuth (inicios del siglo XVI); tal vez relacionado con el antiguo alto alemán hwiz ("blanco"). El nuevo latín bisemutum (debido a Agricola, que latinizó muchas palabras mineras y técnicas alemanas) es del alemán Wismuth, tal vez del weiÙe Masse, "masa blanca".

El bismuto se considera un metal pesado pero es irónicamente muy poco tóxico. Al ser el bismuto un elemento denso con un peso atómico elevado, es utilizado para fabricar escudos de látex para protección de los rayos-X durante exámenes médicos, principalmente porque se le considera un elemento no tóxico.

La directiva de la Comunidad Europea sobre la restricción en cuanto al uso de sustancias peligrosas que impulsa la reducción en cuanto al uso del plomo, ha ampliado el uso del bismuto en la industria electrónica como uno de los componentes de las soldaduras con bajo punto de fusión, reemplazando a las soldaduras tradicionales a base de plomo-estaño. Su baja toxicidad es especialmente importante para aquellas soldaduras que se utilizan en la fabricación de equipos para procesamiento de alimentos y tuberías de cobre para agua. [23]

Tabla 3: Propiedades físico-químicas del bismuto.

Propiedades físicas	
Estado ordinario	Sólido
Densidad	9780 kg/m ³
Punto de fusión	544.4 K (271 °C)
Punto de ebullición	1837 K (1564 °C)
Entalpía de vaporización	104.8 kJ/mol
Entalpía de fusión	11.3 kJ/mol
Presión de vapor	0,000627
Punto crítico	271.4 K (-2 °C)/1564 Pa

^{213}Bi se desintegra 97.91% por emisión β^- en ^{213}Po , mientras que el 2.09% restante decae por decaimiento α al ^{209}Tl . El estado fundamental del ^{213}Bi es $J_{\pi}=9/2$. El valor recomendado de $Q(\alpha)$ es de 5983 keV mientras que el $Q(\beta^-)$ es

1423 keV. Ambos son promedios de las diferentes energías presentes en el Anexo 1.2. [24]

Tabla 4: Propiedades Nucleares del bismuto.

$T_{1/2}({}^{213}\text{Bi})$:	45,59	(6)	min
$T_{1/2}({}^{213}\text{Po})$:	3,70	(5)	10^{-6} s
$T_{1/2}({}^{209}\text{Tl})$:	2,161	(7)	min
$Q^{\alpha}({}^{213}\text{Bi})$:	5983	(6)	keV
$Q^{-}({}^{213}\text{Bi})$:	1423	(5)	keV

En el 2009 el Comité Asesor de Ciencias Nucleares del Departamento de energía de USA (NSAC por su sigla en inglés) publicó un reporte en el Programa Nacional de Producción y Aplicaciones de Isótopos en el cual se crearon 6 recomendaciones prioritarias para dicho programa. La recomendación más importante es la relacionada con la investigación en nuevas formas de producción de emisores α , con prioridad en el ${}^{225}\text{Ac}$. La NSAC pone como principal objetivo buscar nuevos métodos de producción de ${}^{225}\text{Ac}$ por dos razones. La primera es porque durante el decaimiento del ${}^{225}\text{Ac}$ hasta el isótopo estable ${}^{209}\text{Bi}$, se emiten 4 partículas α , lo que lo hace más efectivo en el tratamiento de cáncer frente a otras formas de radiación. Adicionalmente, las hijas emisoras α del ${}^{225}\text{Ac}$ tienen relativamente bajos periodos de semidesintegración, lo cual es una importante característica para cualquier radioisótopo terapéutico.

La segunda razón es porque la producción mundial actual es de alrededor de 1700mCi/año de ${}^{225}\text{Ac}$ provenientes de la elución de ${}^{229}\text{Th}$ provenientes de reservas de ${}^{233}\text{U}$. El Laboratorio nacional de Oak Ridge aporta 600 mCi/año. Los estudios de prospectiva realizados por el DOE y el NSAC indican que la producción se debe incrementar en más de 45-50 veces.

Dado los resultados obtenidos en los tratamientos con ${}^{213}\text{Bi}$, sumado a los últimos resultados en el tratamiento de tumores de próstata en Alemania, se prevé que el consumo de ${}^{225}\text{Ac}$ está en aumento y los requerimientos ya exceden los suministros actuales para este isótopo. La situación empeora pues la DOE estima que las fuentes de ${}^{233}\text{U}$ se agotaran pronto, quedando sin la mayor fuente de ${}^{225}\text{Ac}$. Por eso se estimula tanto el desarrollo de nuevos métodos para obtener ${}^{225}\text{Ac}$. [25-26]

2.4. Estudio preliminar

2.4.1. Irradiación de torio

En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica para la determinación de los parámetros fundamentales que debían tenerse en cuenta en el diseño del blanco de irradiación, cuando el mismo era torio natural.

Se comenzó estudiando las posibles reacciones que pueden ocurrir al irradiar un blanco de torio con un haz de protones. A continuación se muestran los posibles productos de las diferentes reacciones que pueden ocurrir en el blanco.

$^{232}\text{Th}(p,f)$

- [\(p,f\)Sc-43](#)
- [\(p,f\)Sc-44](#)
- [\(p,f\)Sc-44 M](#)
- [\(p,f\)Sc-46](#)
- [\(p,f\)Sc-47](#)
- [\(p,f\)Sc-48](#)
- [\(p,f\)Cu-67](#)
- [\(p,f\)Zn-69M](#)
- [\(p,f\)Zn-72](#)
- [\(p,f\)Ga-72](#)
- [\(p,f\)Ge-77](#)
- [\(p,f\) Ge-78](#)
- [\(p,f\)Nb-95](#)
- [\(p,f\)Nb-96](#)
- [\(p,f\)Nb-97 G](#)
- [\(p,f\)Nb-98 M](#)
- [\(p,f\)Zr-89 G](#)
- [\(p,f\)Zr-95](#)
- [\(p,f\)Zr-97](#)
- [\(p,f\)Mo-99](#)
- [\(p,f\)Mo-101](#)
- [\(p,f\)Tc-96 G](#)
- [\(p,f\)Tc-104](#)
- [\(p,f\)Ru103](#)
- [\(p,f\)Ru-105](#)
- [\(p,f\)Ru-106](#)
- [\(p,f\)Rh-105 G](#)
- [\(p,f\) Rh-107](#)
- [\(p,f\) Pd-111 M](#)
- [\(p,f\) Ag-110 M](#)
- [\(p,f\) Ag-110 G](#)
- [\(p,f\) Ag-111 G](#)
- [\(p,f\) Ag-113 G](#)
- [\(p,f\) Ag-115 G](#)
- [\(p,f\) Cd-115 G](#)
- [\(p,f\) Cd-117 G](#)
- [\(p,f\) In-114 M](#)
- [\(p,f\) In-116 M1](#)
- [\(p,f\) In-117 G](#)
- [\(p,f\) Sn-117 M](#)
- [\(p,f\) Sn-123 M](#)
- [\(p,f\) Sn-125 G](#)
- [\(p,f\) Sb-120 M](#)
- [\(p,f\) Sb-122 G](#)
- [\(p,f\) Sb-124 G](#)
- [\(p,f\) Sb-125](#)
- [\(p,f\) Sb-126 G](#)
- [\(p,f\) Sb-127](#)
- [\(p,f\) Sb-128 G](#)
- [\(p,f\) Te-121 M](#)
- [\(p,f\) Te-123 M](#)
- [\(p,f\) Te-129 M](#)
- [\(p,f\) Te-131 G](#)
- [\(p,f\) Te-131 M](#)
- [\(p,f\) Te-132](#)
- [\(p,f\) I-124](#)
- [\(p,f\) I-126](#)
- [\(p,f\) I-130 G](#)
- [\(p,f\) I-133 G](#)
- [\(p,f\) Cs-129](#)
- [\(p,f\) Cs-134 G](#)
- [\(p,f\) Cs-135 M](#)
- [\(p,f\) Cs-136](#)
- [\(p,f\) Ba-126](#)
- [\(p,f\) Ba-128](#)
- [\(p,f\) Ba-131](#)
- [\(p,f\) Ba-133 G](#)
- [\(p,f\) Ba-139](#)
- [\(p,f\) Ba-140](#)
- [\(p,f\) Ce-137 M](#)
- [\(p,f\) Ce-139 G](#)
- [\(p,f\) Ce-141](#)
- [\(p,f\) Ce-144](#)
- [\(p,f\)Ce-143](#)
- [\(p,f\) La-140](#)
- [\(p,f\) La-142](#)
- [\(p,f\) Nd-139](#)
- [\(p,f\) Nd-140](#)
- [\(p,f\) Nd-147](#)
- [\(p,f\) Nd-149](#)
- [\(p,f\) Pm-143](#)
- [\(p,f\) Pm-144](#)
- [\(p,f\) Pm-146](#)
- [\(p,f\) Pm-148 M](#)
- [\(p,f\) Pm-148 G](#)
- [\(p,f\) Pm-149](#)
- [\(p,f\) Pm-150](#)
- [\(p,f\) Pm-151](#)
- [\(p,f\) Sm-145](#)
- [\(p,f\) Eu-145](#)
- [\(p,f\) Eu-146](#)
- [\(p,f\) Eu-147](#)
- [\(p,f\) Eu-148](#)
- [\(p,f\)Eu-149](#)
- [\(p,f\) Eu-150 M](#)
- [\(p,f\) Eu-152 M1](#)
- [\(p,f\) Eu-156](#)
- [\(p,f\) Eu-157](#)
- [\(p,f\) Sm-153](#)
- [\(p,f\) Sm-156](#)
- [\(p,f\) Gd-146](#)
- [\(p,f\) Gd-147](#)
- [\(p,f\) Gd-149](#)
- [\(p,f\) Tb-149 G](#)
- [\(p,f\) Dy-150](#)
- [\(p,f\) Dy-151](#)
- [\(p,f\)Tm-165](#)
- [\(p,f\) Tm-166](#)
- [\(p,f\) Tm-167](#)
- [\(p,f\) Tm-168](#)
- [\(p,f\) Tm-170](#)
- [\(p,f\) Er-169](#)
- [\(p,f\) Yb-166](#)
- [\(p,f\) Lu-167](#)
- [\(p,f\) Lu-169](#)
- [\(p,f\) Lu-170](#)
- [\(p,f\) Lu-171](#)
- [\(p,f\) Lu-172 M](#)
- [\(p,f\) Hf-170](#)
- [\(p,f\) Hf-171](#)
- [\(p,f\) Hf-173](#)

$^{232}\text{Th}(p,x)$

- [\(p,x\) H-3](#)
- [\(p,x\) Fe-59](#)
- [\(p,x\) Ni-65](#)
- [\(p,x\) Ni-66](#)
- [\(p,x\) Na-24](#)
- [\(p,x\) P-32](#)
- [\(p,x\) Cu-64](#)
- [\(p,x\) Cu-67](#)
- [\(p,x\) As-72](#)
- [\(p,x\) As-74](#)
- [\(p,x\) As-76](#)
- [\(p,x\) As-77](#)
- [\(p,x\) Br-80 M](#)
- [\(p,x\) Br-82](#)
- [\(p,x\) Br-83](#)
- [\(p,x\) Rb-86](#)
- [\(p,x\) Sr-89](#)
- [\(p,x\) Sr-90](#)
- [\(p,x\) Zr-95](#)
- [\(p,x\) Zr-97](#)
- [\(p,x\) Nb-95](#)
- [\(p,x\) Nb-96](#)
- [\(p,x\) Mo-99](#)
- [\(p,x\) Pd-109](#)
- [\(p,x\) Ag-111](#)
- [\(p,x\) Ag-112](#)
- [\(p,x\) Ag-113](#)
- [\(p,x\) Cd-115 M](#)
- [\(p,x\) Cd-115 G](#)
- [\(p,x\) Cs-136](#)
- [\(p,x\) Ce-143](#)
- [\(p,x\) Ra-223](#)
- [\(p,x\) Ra-224](#)
- [\(p,x\) Ra-225](#)
- [\(p,x\) Ra-227](#)
- [\(p,x\) Ra-228](#)
- [\(p,x\) Ac-210](#)
- [\(p,x\) Ac-211](#)
- [\(p,x\) Ac-222](#)
- [\(p,x\) Ac-224](#)
- [\(p,x\) Ac-225](#)
- [\(p,x\) Ac-226](#)
- [\(p,x\) Ac-227](#)
- [\(p,x\) Ac-228](#)
- [\(p,x\) Pr-143](#)
- [\(p,x\) Eu-152](#)
- [\(p,x\) Eu-156](#)
- [\(p,x\) Gd-159](#)
- [\(p,x\) Tb-161](#)
- [\(p,x\) Er-160](#)
- [\(p,x\) Th-227](#)
- [\(p,x\) Th-229](#)
- [\(p,x\) Th-231](#)

Th 232 (p, xN)	Th232(p, xN+A)
<ul style="list-style-type: none"> • (p, 3N)Pa-230 • (p, N)Pa-232 • (p, 5N)Pa-228 • (p, 6N)Pa-227 • (p, 7N)Pa-226 • (p, 4N)Pa-229 	<ul style="list-style-type: none"> • (p,A)Ac-229 • (p, 7N+A)Ac-222 • (p, 10N+A)Ac-219 • (p, 11N+A)Ac-218 • (p, 12N+A)Ac-217 • (p, 13N+A)Ac-216 • (p, 14N+A)Ac-215

Es evidente que si se produjesen todas las reacciones presentadas, sería ineficiente llevarse a cabo la obtención de ^{225}Ac a través de este método. Para acotar el número de las reacciones indeseadas se deben determinar las condiciones de irradiación que maximice la producción de ^{229}Pa .

Se ve que la mayor cantidad de productos secundarios indeseados provienen de la fisión del torio. Por eso se buscó más información al respecto. Un estudio realizado por Bowles, Brown y Butler consistió en bombardear targets de finas capas delgadas (0.004") de aluminio revestido con oxido de torio (ThO_2).

Los experimentos a bajas energías (6.3-9.5 MeV) se hicieron con capas de torio de 0.0015". Detrás del blanco estaba un bloque grueso de aluminio de media pulgada que sirvió para evitar múltiples recorridos en el blanco por el haz. El rendimiento de los productos de fisión es muy pequeño a energías bajas de protones y consideraron establecer que las fisiones observadas fueron debidas sólo a protones y no a rayos γ o neutrones originados en el holder o en cualquier parte del ciclotrón. Se realizaron varios experimentos al respecto.

La distribución de productos de fisión a través de las láminas muestra que las fisiones inducidas por protones son localizables en una banda estrecha en el borde del blanco, mientras que las de rayos γ y o de neutrones se distribuyen uniformemente a través de la lámina. Otra serie de experimentos se realizó utilizando suficiente aluminio para detener el haz de protones. Los resultados mostraron que las fisiones de rayos γ y neutrones fueron por debajo del límite de detección. Los tiempos de irradiación variaban de 1 minuto a 1 hora.

Los resultados arrojaron que, en el caso de la fisión, la relación de simetría/asimetría incrementa cuando aumenta la energía aplicada al núcleo fusionado. [27]

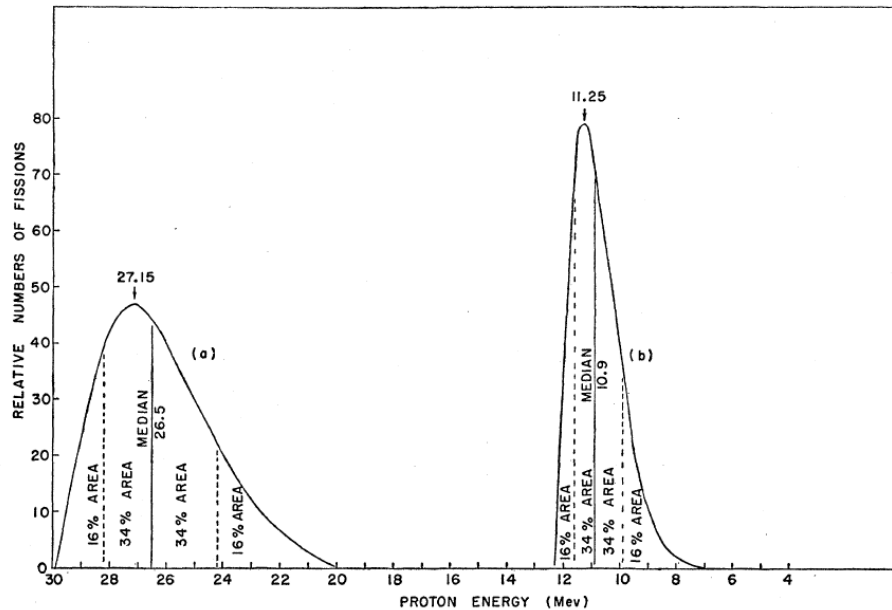


Gráfico 1: Número relativo de fisiones a diferentes energías del haz de protones.

2.4.2. Cálculos provistos por INVAP

INVAP es una empresa dedicada al diseño y construcción de sistemas tecnológicos complejos. Su misión es el desarrollo de tecnología de avanzada en diferentes campos de la industria, la ciencia y la investigación aplicada, creando "paquetes tecnológicos" de alto valor agregado tanto para satisfacer necesidades nacionales como para insertarse en mercados externos a través de la exportación.

Sus principales actividades se centran en las áreas Nuclear; Espacial; Gobierno y Defensa; Tecnología Industrial y Energías Alternativas; TICs y Servicios Tecnológicos.

En el ámbito local, INVAP mantiene una estrecha relación con la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) y la Comisión Nacional de Actividades Espaciales (CONAE), entidades con las que ha llevado a término proyectos de gran envergadura.[28]

En el marco del Proyecto Alfa se solicitó a la empresa INVAP que se realicen simulaciones que aporte una estimación preliminar de los niveles de producción de ^{225}Ac y de radiactividad de la muestra a partir de blancos de ^{232}Th . Para ello se consideraron diversos esquemas de irradiación para dicho blanco. Los cálculos solicitados se llevaron a cabo con la geometría de holder que actualmente utiliza la estación de blancos sólidos disponible en el ciclotrón del CAE (Figura 4) y los datos de entrada se presentan en la Tabla 5.



Figura 4: Formato de holder actual.

Tabla 5: Datos de entrada utilizados por INVAP.

Material	232Th Puro
Densidad	11.72 g/cm ³
Largo x radio	7.2 x 0.5 cm (Ver Figura 1)
Espesor	72 μm
Volumen	0.0503 cm ³
Masa	0.588 g

Los resultados presentados por INVAP son una estimación preliminar realizada en base a la suposición de diversos parámetros relacionados con la muestra y el haz, los cuales deben ser consolidados. A su vez el grado de incerteza de la línea de cálculo utilizada deberá ser acotado mediante el modelado de experimentos pertinentes a fin de fijar el grado de confianza asociado a las estimaciones y cálculos que se presentan a continuación.

Las estimaciones fueron calculadas con el programa FISPACT-II que es una plataforma multifísica que proporciona una amplia variedad de métodos avanzados en simulación de inventario y emplea datos nucleares actualizados para simular las interacciones de neutrones, protones, α, deuterones o partículas y con la materia.

Si bien FISPACT resuelve el problema de evolución de los radioisótopos una vez concluida la irradiación, para el caso particular de la actividad del ²²⁵Ac, se utiliza la Ecuación 1 para obtener la evolución temporal esperada del ²²⁵Ac, así como el tiempo de espera (*cooling*) que maximiza su producción.

$$N_{Ac} t = \frac{\gamma_{Pa} N_{Pa0} \lambda_{Pa}}{(\lambda_{Ac} - \lambda_{Pa})} e^{-\lambda_{Pa} t} - e^{-\lambda_{Ac} t} + N_{Ac0} e^{-\lambda_{Ac} t}$$

Ecuación 1

$$t_{Ac max} = \frac{\ln \frac{1}{\lambda_{Pa}} \lambda_{Ac} - \lambda_{Ac} N_{Ac0} \frac{(\lambda_{Ac} - \lambda_{Pa})}{(\gamma_{Pa} N_{Pa0} \lambda_{Pa})}}{(\lambda_{Ac} - \lambda_{Pa})}$$

Ecuación 2

Dónde:

Ac identifica al ²²⁵Ac

Pa identifica al ²²⁹Pa

N= concentraciones [at/cm³]

Las constantes de decaimiento y la eficiencia de decaimiento es del canal ²²⁹Pa → ²²⁵Ac.

En la Tabla 6 se presentan las características del blanco y del haz que utilizaron en sus cálculos:

Tabla 6: Características del blanco y del haz.

Material	^{232}Th (puro)
Densidad	11.72 g/cm ³
Largo x Radio	7.2 * 0.5
Espesor	72 μm
Volumen	0.0503 cm ³
Masa	0.588g
Corriente del haz	50 μA
Intensidad	3.1205x 10 ¹⁴ p/s
Angulo de incidencia	7°
Radio	0.5 cm
Energía	28, 30, 31 o 32 MeV
Tiempo de irradiación	1, 10 o 50 h

Se realizaron esquemas de irradiación de 1h, 10h y 50 h para energías del haz de 28, 30 31 y 32 MeV. Se obtuvieron las actividades totales de la muestra a fin de la irradiación (EOI por su sigla en inglés End of irradiation).

Debe notarse que la actividad total hay contribuciones de isótopos provenientes de los procesos de fisión y de los diversos canales de activación del ^{232}Th .

Como es de esperar, la actividad total de la muestra es creciente con la energía de irradiación y el tiempo de irradiación. De manera conservativa se seleccionó como caso de estudio el más conservativo, es decir el valor de energía incidente levemente mayor al máximo de la curva de sección eficaz (32 MeV) y 50 h de tiempo de irradiación para realizar el análisis desde el punto de vista radiológico. [29]

Considerándose, además, un decaimiento desde el fin de irradiación hasta la entrada en la caja de guantes (dónde se procesaría el blanco) de 5 días que es cuando se maximiza la actividad de ^{225}Ac . Los cálculos de inventario de radioisótopos se realizaron con FISPACT y a posteriori se calcularon las dosis aportadas.

Los radionucleídos (RN) que más contribuyen a la tasa de dosis (dominantes) en el blanco son: ^{230}Pa , ^{229}Pa , ^{132}I , ^{140}La , ^{232}Pa , ^{231}Th y ^{228}Pa . A su vez los radionucleídos que más contribuyen a la TD (dominantes) en el holder son: $^{106\text{m}}\text{Ag}$, ^{105}Ag , ^{103}Pd y ^{109}Cd . Por ultimo también debemos considerar las fuentes de fotones.

Con estas fuentes de fotones se calculó un mapa de tasa de dosis en el interior y exterior de la caja de guantes para la que se propone un blindaje de 1 cm de plomo.

El modelo geométrico para el cálculo es muy sencillo, pero tiene una representación explícita del blanco y del holder respetando materiales, volúmenes y masas.

Para las paredes de la caja de guantes se supone plomo puro (densidad 11.3 g/cm³).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El decaimiento elegido (5 días) para el inventario de entrada en la caja de guantes es el que maximiza la actividad de ^{225}Ac .

Las tasas de dosis resultantes para este caso de estudio son demasiado altas independientemente de la ocupación que se prevea para los alrededores de esta caja de guantes. Lo son también para todos los recintos de alrededor.

Menores tiempos de decaimiento requerirían los blindajes aún mayores.

Aún con un decaimiento de 15 días, las tasas de dosis siguen siendo demasiado altas. Debe mencionarse también que la tasa de dosis en cercanías del blanco es de varias decenas de mSv/h, lo que probablemente resulte en una dosis equivalente en manos también demasiado alta.

Dado que el RN que contribuye en mayor porcentaje a la tasa de dosis es el ^{230}Pa , cuyo periodo de semidesintegración es de 17.4 días, los tiempos de decaimiento requeridos para lograr tasas de dosis suficientemente bajas de acuerdo a normas regulatorias son de alrededor de 30 días.

Una estimación muestra que para obtener tasas de dosis aceptables, se requiere un blindaje de más de 5 cm de plomo. [30]

2.5. Equipo y materiales

2.5.1. Ciclotrón

Un ciclotrón es un equipo que se utiliza para acelerar partículas elementales, como protones, a altas velocidades. Para ello se utiliza campos eléctricos y magnéticos en conjunto.

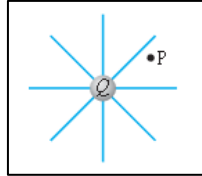


Figura 5: Carga eléctrica rodeada por un campo eléctrico. P: punto arbitrario

De acuerdo con Faraday, un campo eléctrico se extiende hacia fuera de cualquier carga y permea todo el espacio (Figura 5). Si una segunda carga (llamada Q_2) se coloca cerca de la primera carga, siente una fuerza ejercida por el campo eléctrico que hay en ese punto (digamos, el punto P en la Figura 4). Se considera que el campo eléctrico en el punto P interactúa directamente con la carga Q_2 para producir una fuerza sobre ella.

El campo eléctrico se define en términos de la fuerza sobre una carga de prueba positiva. En particular, el campo eléctrico, en cualquier punto del espacio se define como la fuerza ejercida sobre una pequeña carga de prueba positiva (q) localizada en ese punto y dividida por su magnitud.

$$\vec{E} = \frac{\vec{F}}{q}$$

Ecuación 3

Dónde

E = Campo eléctrico [N/C].

F =Fuerza sobre la carga [N].

q =carga [C]

Por ejemplo calcúlese el campo eléctrico a una distancia r de una carga individual Q :

$$E = \frac{F}{q} = \frac{kqQ/r^2}{q}$$

$$E = k \frac{Q}{r^2};$$

Ecuación 4

Observe que E es independiente de la carga de prueba q ; esto es, E depende sólo de la carga

Q que produce el campo eléctrico, no del valor de la carga de prueba q . A las Ecuaciones 4 se les conoce como la ley de Coulomb para el campo eléctrico. [31]

Al aplicarle tensión en los laterales de las D del ciclotrón se forma un arreglo como el de la Figura 6. Si ponemos una partícula en ese espacio el campo eléctrico generará una fuerza sobre la misma. Dicha fuerza producirá su

desplazamiento. Si la partícula tiene carga positiva irá hacia la derecha, mientras que si tiene carga negativa se desplazará hacia la izquierda, acelerándose en cualquiera de los dos casos. Esto se debe a la repulsión coulombiana entre partículas de igual carga.

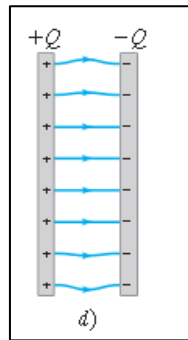


Figura 6: Campo eléctrico generado entre los espacios de las De al aplicar tensiones.

Ahora bien, la velocidad final que posea la partícula depende de la distancia que recorra. Hay que tener en cuenta que se tienen restricciones físicas para el tamaño del ciclotrón. [31]

Ernest Lawrence comprendió que un acelerador de partículas sería demasiado grande y difícil de manipular para su laboratorio universitario. Buscó una manera de construir uno más compacto: decidió crear una cámara de aceleración circular entre los polos de un electroimán. El campo magnético mantendría los protones cargados en una trayectoria en espiral a medida que aceleran entre dos electrodos semicirculares conectados a un potencial alterno. Después de aproximadamente un centenar de vueltas, los protones podrían impactar en un objetivo, como un haz de partículas de alta energía. Según Heilbron y Seidel, Lawrence dijo entusiasmado a sus colegas que había descubierto un método para obtener partículas de alta energía, sin necesidad de usar un voltaje más alto. Inicialmente lo trabajó con Niels Edlefsen, un estudiante de doctorado. Su primer ciclotrón estaba hecho de latón, alambre y cera de lacre, y con solo 10 cm (4 in) de diámetro, literalmente, podía sujetarse con una mano.

Continuó avanzando con la construcción de ciclotrones más grandes, alrededor de este dispositivo, construyó lo que se convertiría en el laboratorio más importante del mundo para el nuevo campo de la investigación de la física nuclear en la década de 1930. [32]

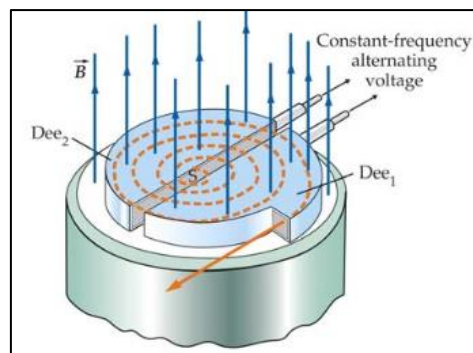


Figura 7: Diagrama de un ciclotrón.

El ciclotrón es un equipo circular conformado por dos *De* con un espacio entre las mismas. Sobre las *De* se aplica un campo magnético perpendicular. En las caras internas de las *De* se aplica un voltaje que crea un campo eléctrico donde se producirá la aceleración propiamente dicha. La polaridad de este voltaje se invertirá con una frecuencia dada (que se explicará más adelante).

La partícula que ingresa a la *De* ingresa con una velocidad v_0 y pasa de estar bajo efecto de un campo eléctrico a un campo magnético.

No es fácil producir un campo magnético uniforme sobre una región grande. Sin embargo, el campo magnético entre dos piezas planas paralelas con polos magnéticos opuestos es aproximadamente uniforme si el área de las piezas es grande comparada con su separación, como se muestra en la Figura 6. En los extremos, el campo se “pandea” un poco: las líneas de campo magnético no son exactamente paralelas ni uniformes. Las líneas paralelas espaciadas a intervalos regulares en la región central del hueco entre las piezas indican que el campo es uniforme en puntos alejados de los extremos, de manera similar a las líneas de campo eléctrico entre dos placas paralelas (Figura 7). [31]

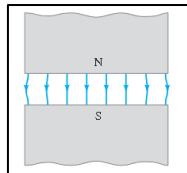


Figura 8: Líneas de campo eléctrico entre dos placas paralelas.

Los experimentos indican que la dirección de la fuerza siempre es perpendicular a la velocidad de la partícula y también perpendicular a la dirección del campo magnético B .

Esto implica que cuando una partícula ingresa con una dirección dada y hay un campo magnético perpendicular a la misma, el campo generará una fuerza perpendicular a la velocidad y al campo magnético produciendo que la trayectoria de la partícula se curve. De esta forma la partícula recorrerá un semicírculo dentro de la *De*. Es importante aclarar que solo se produce un cambio en la dirección, pero no se producen cambios en la magnitud de la velocidad de la partícula.

Luego de recorrer la semicircunferencia, la partícula deja la zona donde está el campo magnético y se encuentra otra vez con el campo eléctrico. El voltaje que genera al campo eléctrico debe ser opuesto al que tenía cuando ingreso a esa *De* para que se produzca la aceleración a través del espacio entre las *De*. Es por esto que el voltaje debe alternarse con una frecuencia tal que cuando la partícula egrese de la *De* sea acelerada hacia la otra con el campo eléctrico en dirección adecuada.

Se expondrá a continuación la forma de calcular dicha frecuencia. Comencemos analizando la primera Ley de Newton (Ecuación 5) que fórmula que la suma de las fuerzas que actúan sobre un cuerpo es igual a la masa de dicho cuerpo por la aceleración.

$$\Sigma F = ma$$

Ecuación 5

Para una partícula que está sometida a un campo magnético tenemos, por la primera ley de Newton, que:

$$qvB = \frac{mv^2}{r}$$

Ecuación 6

Dónde:

r de la semicircunferencia que recorre la partícula.

$v = \Delta x / \Delta t$ es la velocidad [m/s]. *

$\Delta x =$ camino recorrido en este caso una circunferencia de $2 * \pi * R$ [m].

$\Delta t = T$ el periodo de rotación [s].

Si en la Ecuación 6 cambiamos v por la definición *, obtenemos que el periodo de rotación es:

$$T = 2 * \pi * R / qB \text{ [s]}$$

Ecuación 7

Su inversa es la frecuencia (f):

$$f = qB / 2 * \pi * R \text{ [Hz]}$$

Ecuación 8

Vemos que la frecuencia depende solo de la naturaleza de la partícula y del campo magnético, y no de la velocidad o el radio de la trayectoria que esté atravesando, por lo que se puede mantener una frecuencia de oscilación de polaridad constante durante la aceleración de las partículas en el ciclotrón. Ajustando para que la polaridad de las Dees cambien cada $f/2$ (tiempo en el que tardan en recorrer media circunferencia) podemos asegurar que las partículas vayan acelerándose paulatinamente en un espacio menor.

Vale aclarar que estas ecuaciones se cumplen cuando $v \ll c$. Cuando la velocidad de la partícula comienza a acercarse a la velocidad de la luz la partícula comienza a comportarse diferente por efectos relativistas que no se discutirán en el presente trabajo.

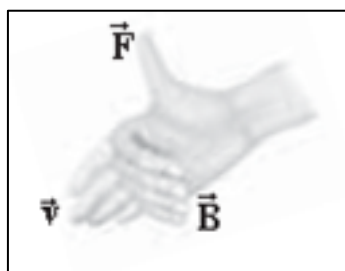


Figura 9: Representación de la regla de la mano derecha.

2.5.1.1. Equipo a utilizar

La Comisión Nacional de Energía Atómica, cuenta en su sede de Ezeiza con un ciclotrón que fue puesto en marcha en 1994. El mismo es de tipo isócrono y acelera H^+ . El rango de energía en el que trabaja es de 25 a 42 MeV con una intensidad de haz de hasta $150\mu A$. Además cuenta con tres salas de irradiación para sólidos, líquidos y gases

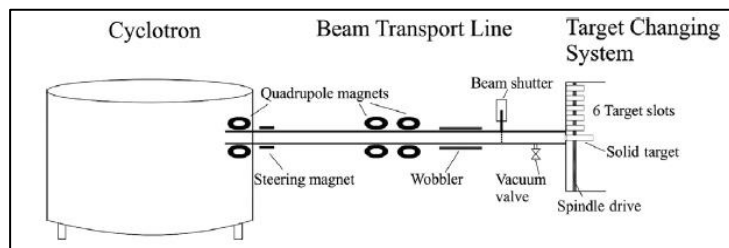


Figura 10: Disposición ciclotrón/target.[28]

Un corte transversal del holder actualmente usado en la estación de blancos sólidos del ciclotrón del CAE se muestra en la Figura 10. Consta de una estructura de aluminio. Por la parte inferior ingresa el agua, el cual atraviesa las canaletas de forma tal de refrigerar el blanco de irradiación. En la pieza superior, en su cara exterior, se electrodeposita el torio, y es ésta cara la que se enfrentará al haz de protones.

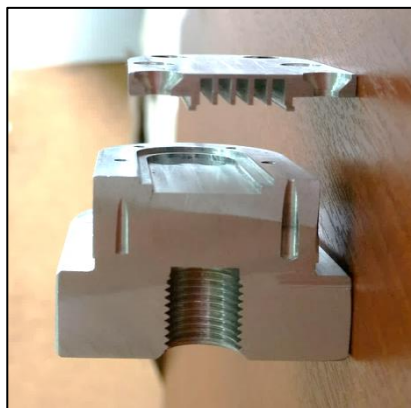


Figura 11: Holder de irradiación actual.

Por las características descritas, cualquier error en el electrodepositado puede producir un desprendimiento indeseado de algún producto, causando la contaminación del ciclotrón, siendo el perjuicio dependiente del radionucleído que la produzca.

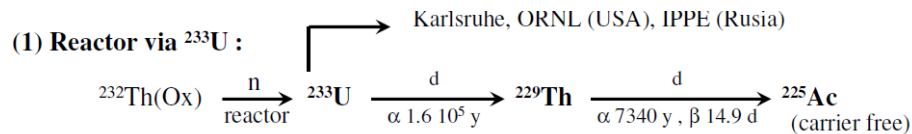
No se debe perder el objetivo central que es desarrollar tecnología para obtener radioisótopos α , en particular el ^{225}Ac . Hemos descrito la reacción a llevarse a cabo al bombardear torio con protones, sin embargo no es la única ruta de obtención.

Dentro del Proyecto Alfa se prevé trabajar con las siguientes reacciones:

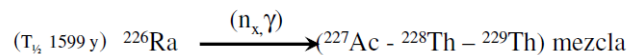
- $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$
- $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$

Por sus características físico-químicas y nucleares se utilizará el torio para probar la eficiencia del holder que se diseñe, ya que los riesgos asociados con una posible contaminación de sus productos es menor que si se comenzará con la ruta de radio, la cual necesita un control mucho más estricto y riguroso. Actualmente, dadas las condiciones de irradiación, esta forma de producción es imposible ya que el riesgo de contaminación es alto y podría tener consecuencias graves.

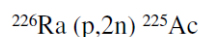
Si bien se estudian las reacciones mencionadas, no son las únicas vías de producción de ^{225}Ac , a continuación se describen otras formas de producción. [34]



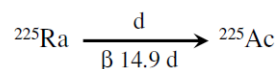
(2) Reactor produciendo ^{229}Th directamente :



(3) Ciclotrón produciendo ^{225}Ac directamente :



(4) Produciendo ^{225}Ra :



De todos estos métodos de obtención el más adecuado es la ruta 3, que se obtiene directamente el ^{225}Ac en ciclotrón. La ruta 1 utiliza viejos residuos de ^{233}U , sin embargo no hay suficientes residuos de ^{233}U de donde extraer ^{229}Th para abastecer la demanda mundial por ^{225}Ac . Por la ruta 2 se requiere de reactores de flujos de neutrones mayor a $10^{15} \text{ n}/(\text{s} \cdot \text{cm}^2)$ para lograr rendimientos aceptables y disminuir la coproducción de ^{228}Th .

2.5.2. Caracterización de los blancos

2.5.2.1. Torio

El torio debe su nombre al dios nórdico del relámpago y la tormenta: Thor. Jöns Jakob Berzelius lo aisló por primera vez en 1828. Más tarde, en el siglo XIX, los investigadores Pierre Curie y Marie Curie descubrían que este elemento emite radiactividad.

El torio, cuyo símbolo químico es Th y con número atómico 90, pertenece a la serie de los actínidos. Se encuentra en estado natural en los minerales monacita, torita (ThSiO_4) y torianita (ThO_2). En estado puro es un metal blando de color blanco-plata que se oxida lentamente. Al triturarlo finamente si se calienta, arde y emite luz blanca. [35]

Tabla7: Propiedades físico-químicas del torio

Símbolo químico	Th
Número atómico	90
Densidad	1172 kg/m ³
Masa atómica	232.0381 u
Radio medio	180 pm
Configuración electrónica	[Rn]6d27s2
Estados de oxidación	4 base débil
Estructura cristalina	cúbica centrada en las caras
Estado	<u>sólido</u>
Punto de fusión	2028 K
Punto de ebullición	5061 K
Calor de fusión	16.1 kJ/mol
Electronegatividad	1.3 (Pauling)
Calor específico	120 J/(kg·K)
Conductividad eléctrica	$6.53 \times 10^6 \text{ m}^{-1} \cdot \Omega^{-1}$
Conductividad térmica	54 W/(m·K)

Posee un periodo de semidesintegración extremadamente largo ($1405 \cdot 10^{10}$ años). Es un material fértil, por lo que su uso como combustible nuclear presenta el mayor interés dentro de las aplicaciones en las que se puede utilizar. Sin embargo, otros usos del torio son los siguientes [36]:

- Incorporación al wolframio metálico para fabricar filamentos de lámparas eléctricas.
- Aplicaciones en material cerámico de alta temperatura. (Como agente de aleación en estructuras metálicas)
- Fabricación de:
 1. Lámparas electrónicas.
 2. Lentes de alta calidad para instrumentos de precisión. (El óxido de torio añadido al vidrio mejora sus propiedades difractivas).
 3. Electrodo especiales para soldadura TIG (Tungsten Inert Gas), también conocida como soldadura GTAW (Gas Tungsten Arc Welding). La aleación con wolframio favorece mayor emisividad de electrones del electrodo. Esto facilita el encendido y permite que el electrodo de wolframio funcione a menor temperatura y aporte el mismo rendimiento en la pieza que se trabaje.
 4. Detector de oxígeno en la industria electrónica

Sin embargo no es la gran sección eficaz de captura neutrónica (característica que lo convierte en un elemento fértil de gran interés en reactores nucleares) la que se quiere explotar para la producción de radioisótopos para farmacia. Sino la capacidad para reaccionar con protones bombardeados desde un ciclotrón.

2.5.2.2. Radio

El radio (del latín radius, rayo) fue descubierto en 1898 por Marie Skłodowska-Curie y su marido Pierre en una variedad de uraninita del norte de Bohemia. Mientras estudiaban el mineral, los Curie retiraron el uranio de él y encontraron que el material restante aún era radiactivo. Entonces produjeron una mezcla radiactiva hecha principalmente de bario que daba un color de llama rojo brillante y líneas espectrales que no se habían documentado anteriormente. En 1910 el radio fue aislado por Curie y Andre Debierne en su metal puro mediante la electrólisis de una solución de cloruro puro de radio usando un cátodo de mercurio y destilando en una atmósfera de hidrógeno.

Los metales alcalinotérreos, entre los que se encuentra el radio, tienen propiedades características entre las cuales se encuentran ser blandos, coloreados y tener una baja densidad. Los elementos como el radio tienen una baja energía de ionización. Todos los metales alcalinotérreos forman compuestos iónicos a excepción del berilio.

El estado del radio en su forma natural es sólido (no magnético). El radio es un elemento químico de aspecto plateado metálico blanquecino. [37]

Tabla 8: Propiedades físico-químicas del radio.

Símbolo químico	Ra
Número atómico	88
Densidad	5000 kg/m ³
Masa atómica	226.0254 u
Radio medio	215 pm
Configuración electrónica	[Rn]7s ²
Estados de oxidación	2 (base fuerte)
Estructura cristalina	cúbica centrada en el cuerpo
Estado	sólido
Punto de fusión	973 K
Punto de ebullición	2010 K
Calor de fusión	37 kJ/mol
Electronegatividad	0.9 (Pauling)
Calor específico	94 J/(kg·K)
Conductividad térmica	18.6 W/(m·K)

El radio es un alcalinotérreo que se encuentra a nivel de trazas en minas de uranio. Es extremadamente radiactivo, un millón de veces más que el uranio. Su isótopo más estable, ²²⁶Ra, tiene un periodo de semidesintegración de 1602 años y se transmuta dando radón.

El radio es el más pesado de los metales alcalinotérreos, es intensamente radiactivo y se parece químicamente al bario. Los preparados de radio son destacables porque son capaces de mantenerse a más alta temperatura que su entorno y por sus radiaciones, que pueden ser de tres tipos: rayos α , rayos β y rayos γ . Además, el radio produce neutrones si se mezcla con berilio.

Antiguamente se usaba en pinturas luminiscentes para relojes y otros instrumentos. Más de cien pintores de esferas de reloj, que usaban sus labios para moldear el pincel, murieron a causa de la radiación. Poco después se popularizaron los efectos adversos de la radiactividad. A finales de los sesenta aún se usaba el radio en las esferas de reloj. Los objetos pintados con estas

pinturas son peligrosos y han de ser manipulados convenientemente. Hoy en día, se usan fosfatos con pigmentos que capturan la luz en vez de radio.

El cloruro de radio se usa en medicina para producir radón, que se usa en tratamientos contra el cáncer.

Una unidad de radiactividad, el curio, está basada en la radiactividad del ^{226}Ra .

El radio se empleaba a principios de siglo hasta los años 30 en medicinas, entre ellos el Radithor (agua destilada con radio), que lo describían como solución ante todos los males. También se mezclaba con pastas dentales, chicles, cremas y una infinidad de cosas más. Se brindaba con Radithor, y a menudo, este elemento se empleaba en los cristales, para darles una tonalidad verdosa brillante en la oscuridad. La razón de todo esto es que todo lo que contenía radio significaba avance. [33]

CAPITULO III

Diseño de nuevo holder

3.1. Descripción del nuevo holder

Como se explicó anteriormente, en el diseño de holder actualmente usado en la estación de blancos sólidos del ciclotrón del CAE, el blanco se electrodeposita en la superficie exterior enfrentado directamente al haz de protones. Esto implica que, en caso de desprendimiento, ya sea del blanco o de alguno de los productos, se produzca una contaminación general en las líneas de vacío que transportan al haz, pudiendo extenderse la contaminación el resto del equipo. En caso de tratarse de un elemento con un largo periodo de semidesintegración (como es el caso del radio), esta contaminación puede implicar dejar fuera de funcionamiento el ciclotrón.

Además se busca optimizar la refrigeración de blancos para evitar que los mismos lleguen a temperaturas extremas que puedan producir la fusión de los materiales o que se debiliten por fatiga térmica, produciendo complicaciones mecánicas o cualquier otro efecto que produzca inestabilidad al proceso de irradiación.

En el nuevo diseño, el blanco debe estar encapsulado, de esta manera no se exponen elementos activos al equipo. El material del encapsulado debe cumplir con las siguientes características.

- Sección eficaz pequeña para reacciones con protones, de forma tal que se active lo menos posible.
- Los radioisótopos producidos por la interacción de los protones con el material de encapsulado deben poseer periodos de semidesintegración corto, de forma tal de que decaigan en un corto periodo de tiempo antes de ser extraído del ciclotrón y llevado a los laboratorios o poseer propiedades químicas que, en el caso de tener que disolver todo el blíster, permitan una fácil separación de los mismos respecto del producto de la reacción (^{225}Ac) y del blanco (^{226}Ra o ^{232}Th)
- Alta conductividad térmica para evitar el sobrecalentamiento del blanco.
- Alto punto de fusión.
- Permitir soldaduras de calidad nuclear.

Como primera opción se considera realizar el encapsulado en aluminio, pero experiencias llevadas a cabo por otros grupos de investigación en Europa mostraron la dificultad de realizar soldaduras en aluminio confiables de calidad nuclear, por lo que otra posibilidad es trabajar con plata.

Como consecuencia de restricciones en el diseño que se explicarán posteriormente en la Sección 3.2. se decidió elaborar un diseño donde el blanco en vez de estar electrodepositado en la superficie de la pared exterior del holder se ubica encapsulado dentro del mismo (Pastilla amarilla y roja que se ve en la Figura 11), como se utiliza actualmente. De esta forma se optimiza la refrigeración y en caso de alguna pinchadura con consecuente fuga de radionucleído la contaminación será aislada del ciclotrón propiamente dicho, y

quedará retenida en el sistema de refrigeración. Esto implicaría, en el peor de los casos, un cambio de dicho sistema que no involucraría dar de baja el funcionamiento del ciclotrón.

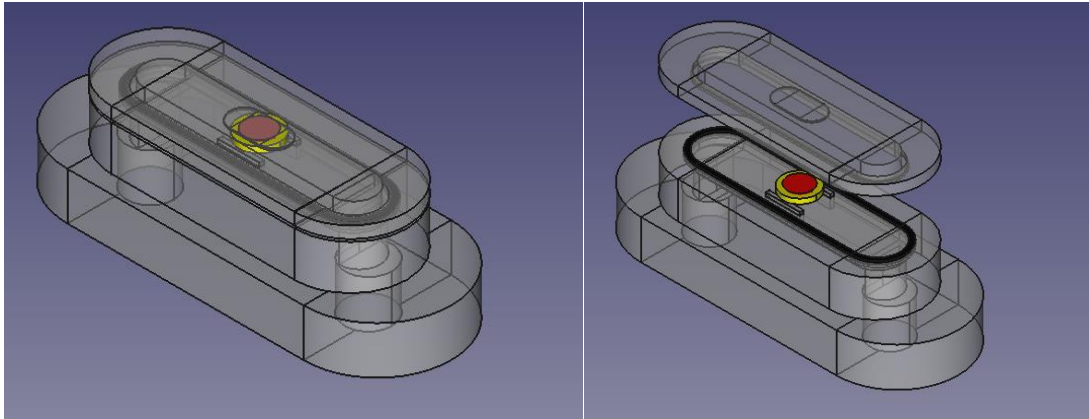


Figura 12: Nuevo diseño de holder.

Este tipo de diseño del soporte con el blanco encapsulado en el interior resuelve los problemas de potenciales contaminaciones de la instalación a través del sistema de vacío, pero para lograr una protección más integral se debe proteger de contaminaciones a través del sistema de refrigeración del blanco. Dado el diseño de la estación de blancos sólidos del ciclotrón y del bunker donde se encuentra estos es posible y, por lo tanto una de las opciones es que la salida del sistema de refrigeración posea un detector de radiación o si los fondos de radiación fuesen tal que interfirieran se buscaría otra opción como la detección de la variación de alguna propiedad del agua como la conductividad, a priori esta opción parece menos sensible a la detección de fugas y solo podría detectar una rotura del blanco de mayor envergadura, pero todo esto se deberá testear experimentalmente. Estos detectores estarían acoplados a un sistema de válvulas accionadas automáticamente, de forma tal de que si se presentase una contaminación se podría desviar el flujo contaminado a un sector preparado para su contención que, eventualmente, incluya columnas de resinas para retención para los contaminantes más peligrosos.

Con estas medidas de seguridad que se pueden acoplar a la estación de blancos sólidos, irían en el sentido de minimizar las consecuencias de potenciales eventos de contaminación en la instalación.

3.2. Restricciones de diseño

Al tratarse de productos radiactivos es necesario proteger al personal y minimizar el contacto de las personas con la radiación. Es por esto que deben implementarse sistemas auxiliares, que de forma mecánica o neumática transporten los holders por sectores blindados y seguros para la gente.

Una vez realizada una irradiación el holder presenta altas dosis radiológicas por lo que tanto la extracción del blanco irradiado como su transporte hacia una celda caliente (denominada de transferencia y que se encuentra en la zona de celdas calientes) se hace con un sistema robótico automatizado cuyo diseño es específico para la geometría y dimensiones de los holder actualmente en uso. Es por esto que se imponen limitaciones estrictas en los cuales no se puede variar el formato exterior del soporte. Queda, entonces, hacer los cambios posibles dentro del holder.

El holder actual cuenta con dos partes. En las Figuras 13 y 14 se presentan las dimensiones que se mantendrán de la parte A.

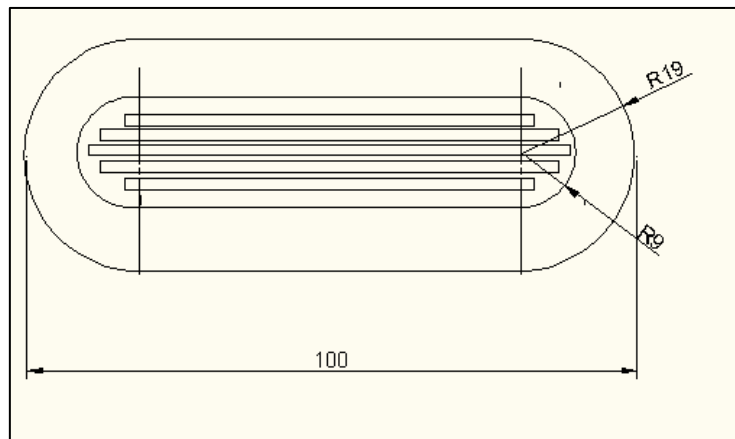


Figura 13: Vista superior de la Parte A.

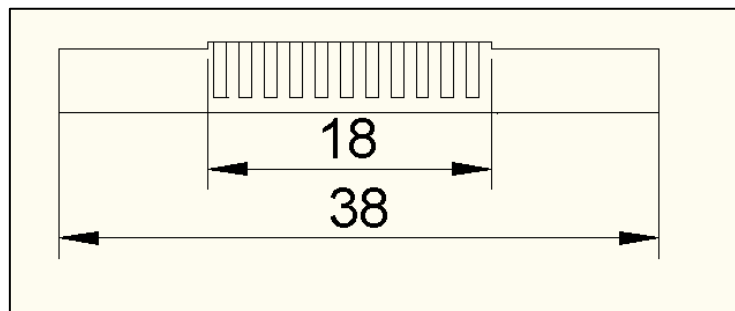


Figura 14: Vista Lateral de la Parte A.

Por otro lado, en la parte B, se mantendrán las dimensiones que se detallan en las Figuras 15, 16 y 17.

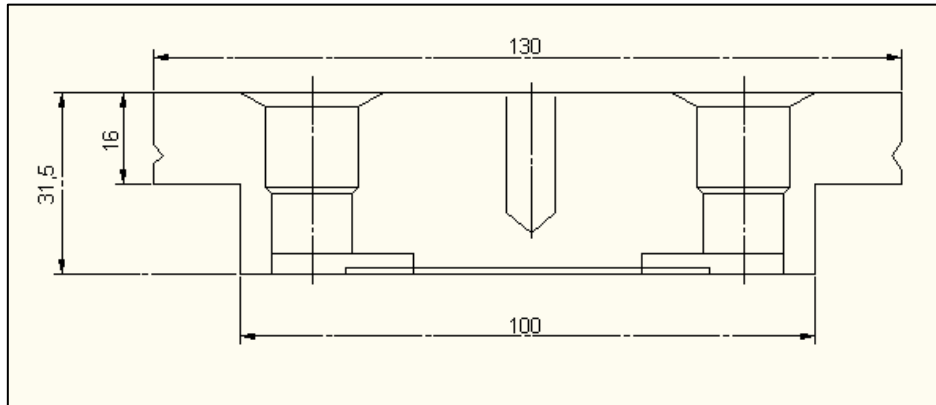


Figura 15: Vista Frontal de la Parte B.

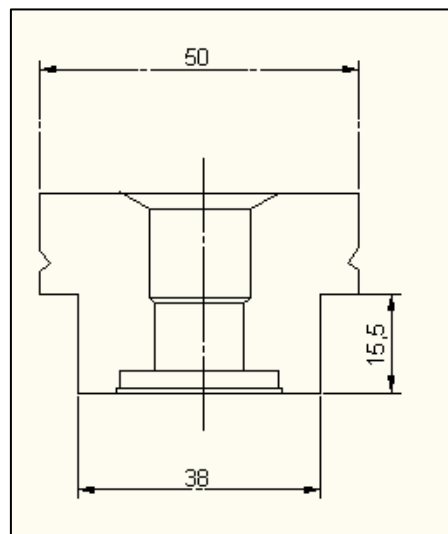


Figura 16: Vista Lateral de la Parte B.

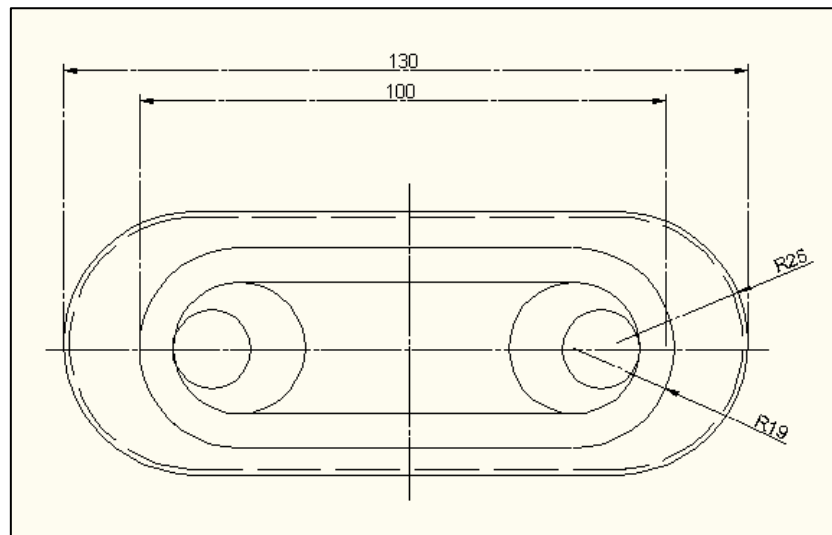


Figura 17: Vista Superior de la Parte B.

Con el diseño actual de holder, el blanco se electrodeposita en una sección como la que se aprecia en la Figura 17:

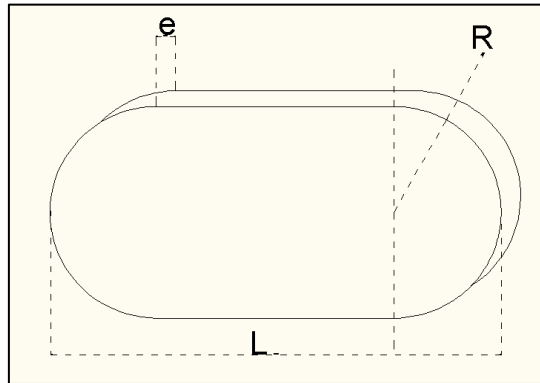


Figura 18: Superficie de electrodeposición actual.

Siendo actualmente $L=7.2\text{cm}$, $R=0.5\text{ cm}$ y $e= 72\mu\text{m}$. Con estas dimensiones podemos calcular el volumen de torio que actualmente se electrodeposita con la Ecuación 9.

$$V = [\pi r^2 + (L - 2 * r) * D] * e \quad \text{Ecuación 9}$$

Dónde:

V es el volumen en cm^3 .

R el radio en cm .

L el largo (incluyendo los dos semicírculos) en cm .

D el diámetro en cm .

e el espesor en cm .

$$V(\text{cm}^3)=[\pi * (0,5\text{cm})^2+6,2\text{cm}*1\text{cm}]*0.0072\text{cm}=0.0503\text{cm}^3$$

Teniendo en cuenta que la densidad del torio puro es de 11.72 g/cm^3 . La masa actual que se electrodeposita es:

$$m=p*V=11,72*0,0503=0,589\text{g} \quad \text{Ecuación 10}$$

Dónde:

m es la masa en gramos.

p es la densidad en g/cm^3 .

V es el volumen en cm^3 .

Como se ve en la Figura 14 el ancho de la parte A es de 38 mm, siendo el ancho de la sección con canaletas de 18 mm. Este sería el ancho máximo disponible para que el blanco sellado quepa en el interior del holder. A su vez las canaletas no se incluyen pues, como se explica en la Sección 3.5, la refrigeración es óptima. La siguiente modificación en la parte A del soporte es la realización de una ventana. La misma consta de un espesor menor cuyo diseño se explica en la Sección 3.4. Ahora bien, el nuevo diseño implica que el torio ya no está electrodepositado en una superficie sino que se encuentra encapsulado. Para visualizarlo mejor imaginen que el torio se representa como una pastilla que se encuentra dentro de un blister de plata como el que se muestra en la Figura 19:



Figura 19: Concepto de blíster de irradiación.

Si se observa con atención vemos que se necesita sellar el borde del blíster para mantener la cápsula cerrada y aislada del sistema. Para ello debemos dejar un borde para la soldadura y considerar que, por seguridad, se hará una doble soldadura.

3.3. Selección de rango de energías de irradiación.

En primer lugar debemos tener en cuenta que no todas las reacciones tienen las mismas probabilidades de ocurrir. Para ello debemos analizar en qué condiciones esta probabilidad es mayor para la obtención del ^{225}Ac . En primer lugar se analizará la sección eficaz de la reacción $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$ para las diferentes energías y determinar cuál es el mejor rango de trabajo.

El concepto de sección eficaz, como su nombre indica, se refiere al área efectiva para la colisión. [39].

Como los protones son partículas cargadas deben vencer la repulsión coulombiana para que se dé la interacción del protón con el núcleo de torio.

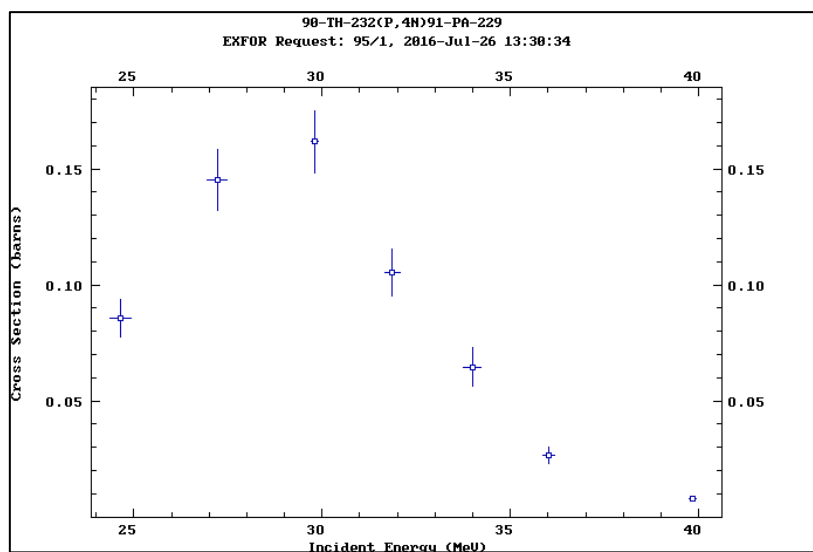


Gráfico 1: Sección eficaz de la reacción $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$ para diferentes energías de protón. [40]

Estudiando la curva de sección eficaz de la reacción $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$ vs la energía del haz incidente de protones (Gráfico 1) se observa como primera restricción de rango de trabajo a las energías comprendidas entre 28 y 32 MeV, que se corresponde con el pico de máxima productividad de la reacción descrita.

Si se continúa estudiando los gráficos para las reacciones listadas en la Sección 2.3.1. *Irradiación de torio* para ver cuáles de ellas son también beneficiadas en este rango de energía se encuentra que este número de reacciones continúa siendo alto. Sin embargo si nos movemos hacia bajas energías en el 3 encontraremos que en esta zona las reacciones secundarias no se ven tan favorecidas. Por lo que se elige en primer lugar un rango entre 25 y 27 MeV.

Debemos recordar que en la trayectoria del haz de protones no solo se producirá la reacción de torio, sino que los protones interactuarán con todos los materiales que encuentren en su camino. Es necesario buscar que posibles reacciones pueden ocurrir de la interacción con el resto de los materiales del holder, por lo que se buscaron las secciones eficaces del aluminio y la plata para reacciones con protones de diferentes energías.

En el Gráfico 2 se ven las secciones eficaces para todas las reacciones de aluminio con protones. Se ve que en el rango de operación del ciclotrón pueden

producirse varias reacciones, sin embargo como el aluminio es el primer material con el que interacciona el haz nos importan aquellas que están entre 35 y 40 MeV aproximadamente.

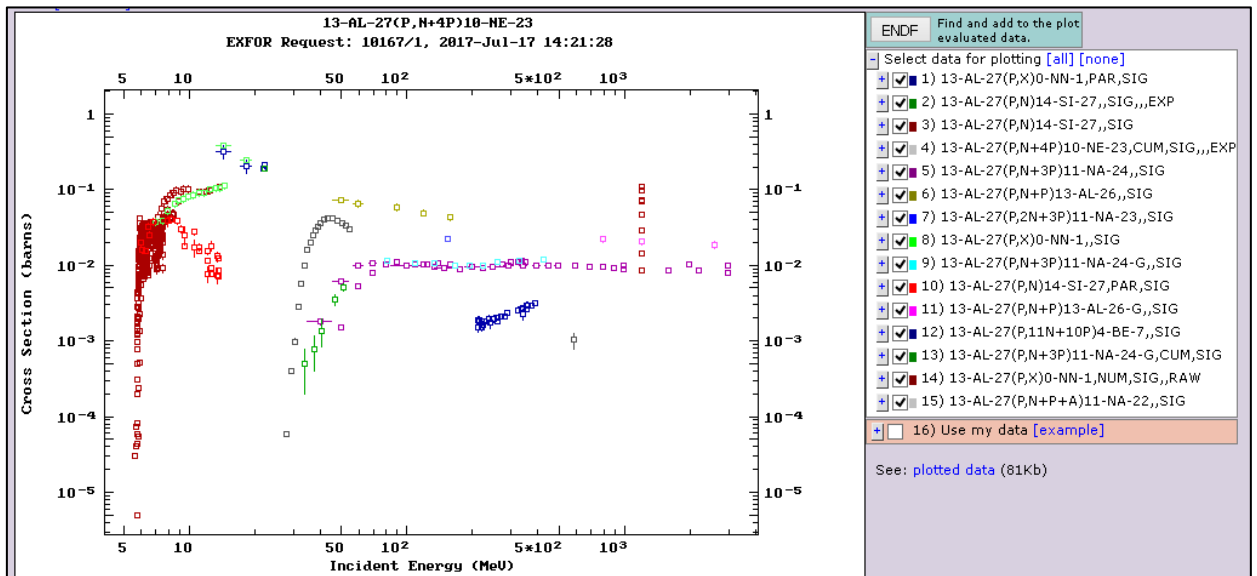


Gráfico 2: Reacciones posibles al bombardear aluminio con protones. [40]

Por otro lado en el Gráfico 3 se ven las posibles reacciones de la plata con protones. A simple vista es evidente que las reacciones de plata ocurren a muy bajas energías que no será el caso de la irradiación en estudio por lo que se puede suponer que no habrá interferencias por reacciones nucleares con la lámina superior de plata, pero si puede haberlas con la lámina inferior dependiendo del rango de energía degradada en el blanco.

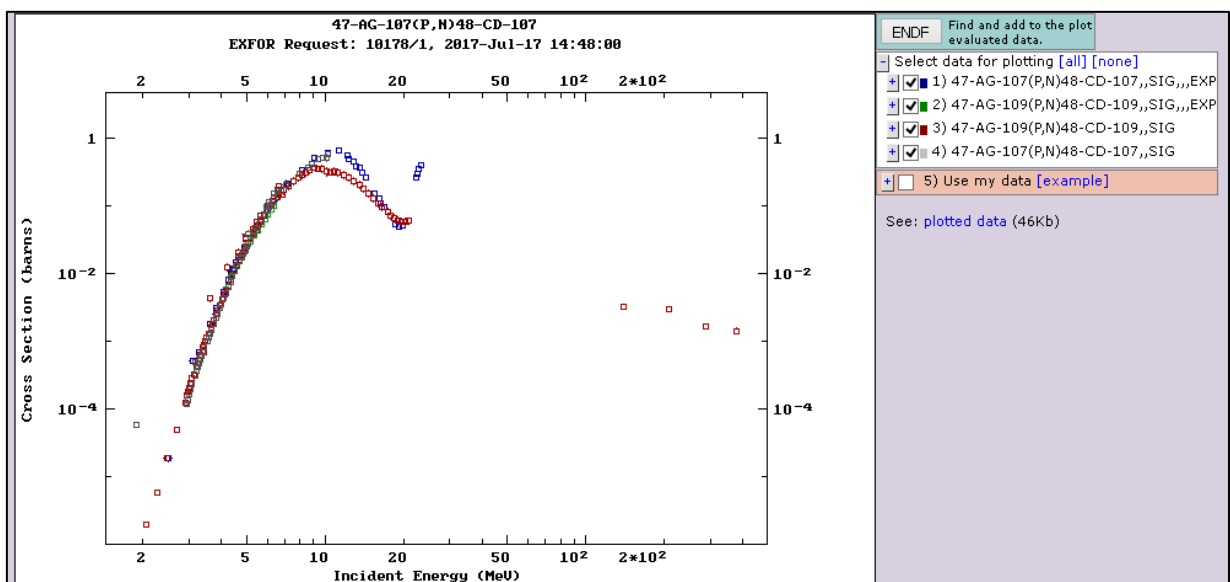


Gráfico 3: Posibles reacciones al bombardear plata con protones. [35]

3.4. Stopping Power

El diseño detallado se comenzó estudiando los espesores de los diferentes materiales que lo componen. Dichos espesores deben ser tal que cumplan con lo siguiente:

1. Debe ser de un espesor mínimo tal que la resistencia mecánica del material no se vea afectada. Debe ser capaz de soportar las condiciones de irradiación.
2. No debe superar un espesor máximo de forma tal de minimizar la degradación de la energía del haz (en caso de los materiales que estén en contacto con el haz de protones antes que el blanco).

Para dimensionar el holder en primer lugar se comenzó estudiando la restricción número 2. Es decir se buscó que los espesores sean tales que el rango de energías del haz de protones sea adecuado para la reacción nuclear a realizar en el blanco. Para ello debemos ver cuánto se degradará el haz al atravesar los materiales. Esta degradación depende del material que atraviesa y la energía de entrada del haz. Se deben buscar los espesores máximos, es decir por encima de los cuales la degradación es demasiado intensa y dejaría de ser efectiva la irradiación. Esta restricción surge porque el ciclotrón tiene su propio rango de energías de trabajo, siendo su máximo 42 MeV.

Se utilizó el programa SRIM para encontrar una relación entre la energía del haz incidente de protones y la penetración del mismo en los diferentes materiales de forma independiente.

Stopping and Range of Ions in Matter (SRIM) es un grupo de programas informáticos que calculan la interacción de los iones con la materia. El núcleo de SRIM es un programa de transporte de iones en materia (TRIM). Los programas fueron desarrollados por James F. Ziegler y Jochen P. Biersack alrededor de 1983 y se están actualizando continuamente. SRIM se basa en un método de simulación de Monte Carlo, es decir, la aproximación de colisión binaria con una selección aleatoria del parámetro de impacto de la siguiente colisión. Como parámetros de entrada, se necesita el tipo de ión y la energía (en el rango de 10 eV - 2 GeV) y el material dónde impacta. Como salida brinda listas de datos o gráficos. [41]

Se debe ingresar en el programa los siguientes datos:

- El tipo de partícula con la que se desea bombardear (En este caso protones).
- Rango de energía que se desea estudiar. (En este caso el estudio se hizo entre 13 y 37 MeV).
- La descripción del target o blanco. (En este caso se eligieron el torio, la plata, el agua y el aluminio, cada una implicó una corrida independiente de la anterior).



Figura 20: Interface del programa SRIM.

Como resultado los algoritmos del programa calculan (para cada una de las energías que considera dentro del rango dispuesto) a que distancia de la superficie en dónde incide el haz este se hace nulo, es decir que la energía llega a cero por haber interactuado por completo con el material. Estos datos se compilaron en la Tabla 9 mientras que en el Anexo 2 se adjuntan las corridas.

Tabla 7: Resultados del programa SRIM.

E(MeV)	Penetración Al (mm)	Penetración Ag (mm)	Penetración water(mm)	Penetración Th (mm)
13	0.98	0.38	2.21	0.46
14	1.12	0.43	2.53	0.52
15	1.27	0.48	2.86	0.58
16	1.42	0.54	3.21	0.65
17	1.58	0.60	3.58	0.71
18	1.75	0.66	3.96	0.78
20	2.11	0.79	4.79	0.93
22.5	2.59	0.96	5.92	1.14
25	3.13	1.16	7.15	1.36
27,5	3.71	1.36	8.49	1.59
30	4.33	1.58	9.94	1.84
32.5	4.99	1.81	11.48	2.1
35	5.69	2.06	13.12	2.38
37	6.29	2.27	14.51	2.62

En la Tabla 9 lo que se observa es el dato en mm de cada material necesario para hacer nulo el haz incidente con la energía de la primer columna, por ej, para 37 MeV, se observa que la Ag solo requiere 2.27mm para absorber toda la energía del haz de protones, en cambio con Al se requiere 6.29 mm, por tanto

el poder de frenamiento de la Ag es mayor. Graficando estos datos se saca una ecuación para cada material que relaciona energía del haz y penetración. En todos estos casos la ecuación presenta la forma $y=a*x^b$. Se presenta en los Gráficos del 4 al 7 para cada uno de los materiales involucrados en el diseño.

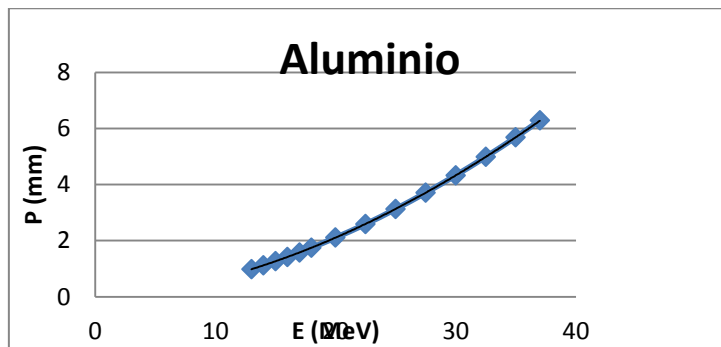


Gráfico 4: Penetración vs E del haz de protones en aluminio.

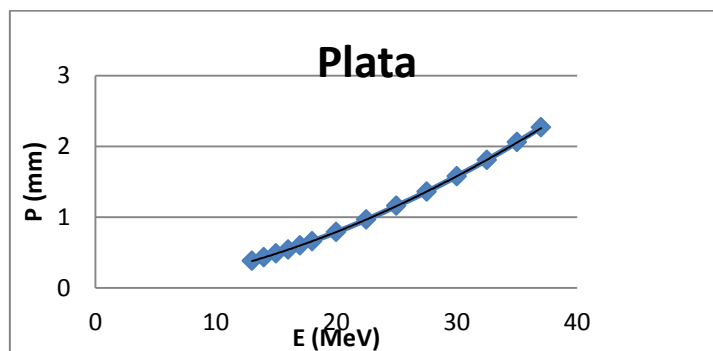


Gráfico 5: Penetración vs E del haz de protones en plata.

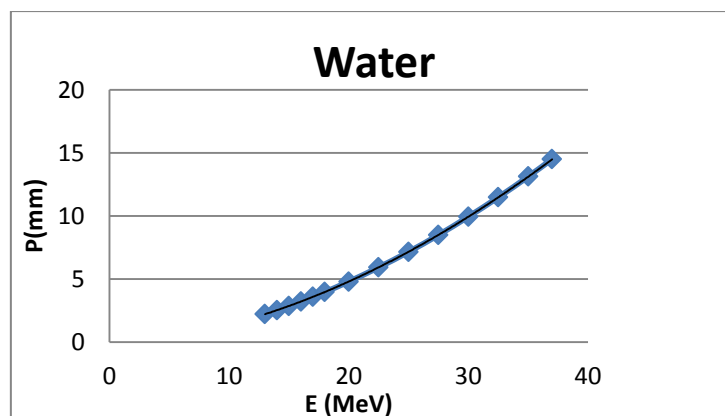


Gráfico 6: Penetración vs E del haz de protones en agua.

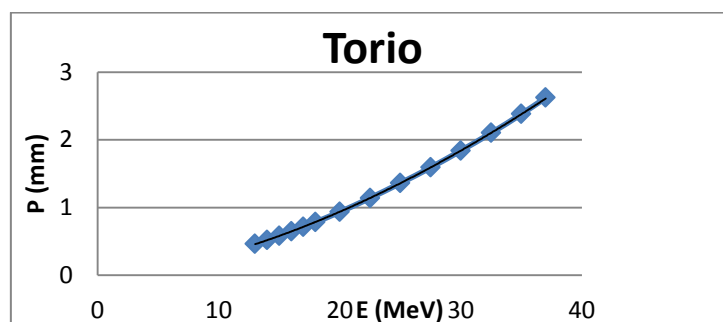


Gráfico 7: Penetración vs E del haz de protones en torio.

En la Figura 21 se observa el orden de interacción del haz de protones (E_0) con los materiales que conforman el holder.

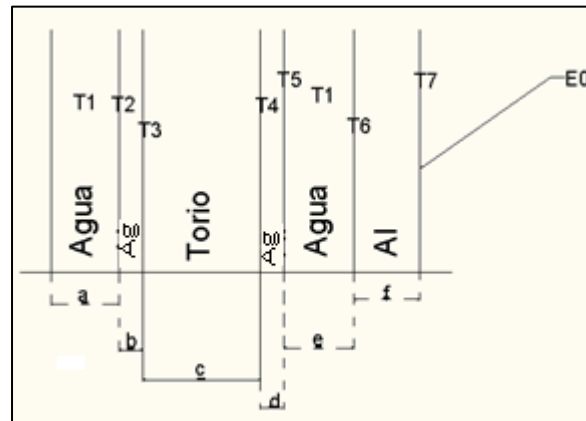


Figura 21: Haz de protón incidiendo en el holder.

Con esta información se armó una planilla de cálculo que correlacionara las diferentes ecuaciones obtenidas para cada material, teniendo en cuenta que la energía de salida corresponde a la energía de entrada del material adyacente. También se incluyó la penetración correspondiente con cada energía en cada material. De esta forma se relacionó que la diferencia de penetraciones es el espesor necesario para degradar un delta de energía determinado en el material seleccionado.

De esta forma se buscó determinar los mejores valores de energías de trabajo y dimensionar los espesores que componen al holder.

Los espesores obtenidos (en la Figura 22 se observan como "c") son el camino recorrido por el haz, que coincide con el espesor real de los materiales sólo en el caso en que el holder se ubicase a 90° del haz. Sin embargo esto no es así, sino que el soporte tiene una ligera inclinación que hace que el haz incida con un ángulo de 7° . Dicha configuración se puede apreciar en la Figura 21.

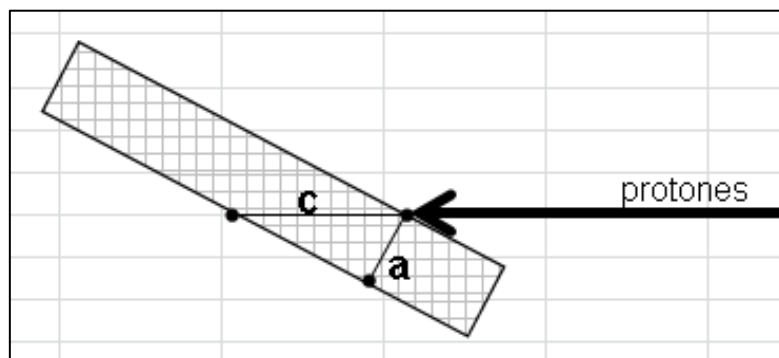


Figura 22: Disposición real del holder con el haz.

El espesor real se puede calcular con la siguiente ecuación:

$$a=c*\sin(\theta)$$

Ecuación 11

Dónde:

A es el espesor real en mm.

C es el camino recorrido real por el haz de protones en mm.

e es el ángulo de incidencia del haz que corresponde a 7° .

3.5 Termodinámica

Una vez establecidos los espesores fue necesario analizar la termodinámica implicada en el sistema para corroborar que la refrigeración sea suficiente y no haya problemas por las temperaturas que se alcancen. Para ello se debe analizar los calores que se producirán en las reacciones. Asumimos que la temperatura máxima se encuentra en algún punto dentro del volumen de torio, por lo que parte del calor se desplazará hacia la derecha, y otra parte hacia la izquierda (observar Figura 21 y 23). La refrigeración anterior de agua (espesor E), arrastrará el calor producido en F, en D y parte del calor en C. Mientras que la refrigeración posterior (espesor A), arrastrará el calor de B y parte del calor de C.

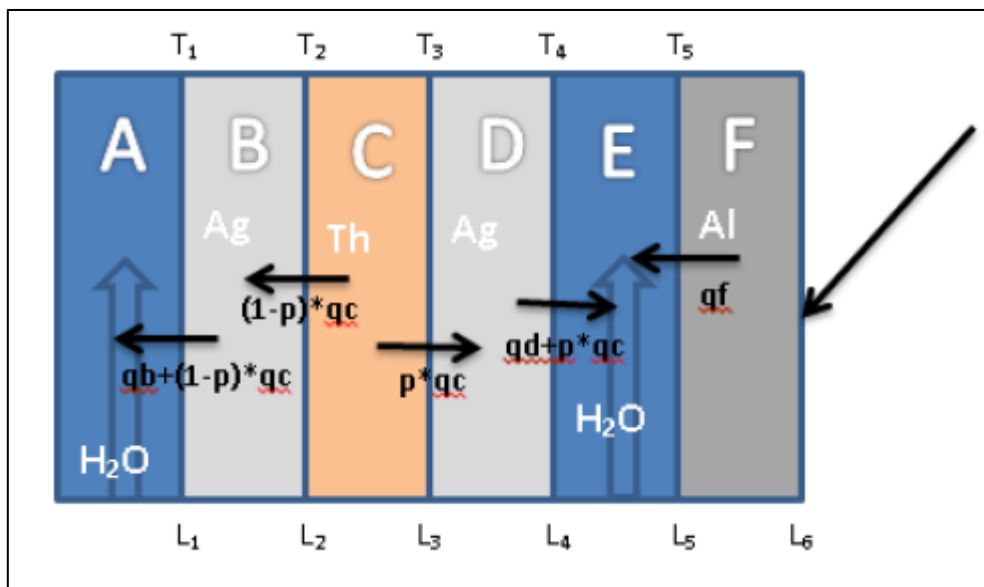


Figura 23: Flujos de calor dentro del holder.

El análisis termodinámico es fundamental para asegurar que las temperaturas que alcancen los elementos sean operativamente seguras. Para ello se utiliza la ecuación general de calor en coordenadas cartesianas:

$$\frac{d(k \frac{dT}{dx})}{dx} + \frac{d(k \frac{dT}{dy})}{dy} + \frac{d(k \frac{dT}{dz})}{dz} + q = p \cdot c_p \cdot \frac{dT}{dt}$$

Ecuación 12

Dónde:

x : Es la dirección del flujo de calor. [cm]

$y; z$: Son las direcciones perpendiculares al flujo de calor. [cm]

q : es el flujo volumétrico de calor generado en dicho volumen. [J/scm³]

k : Conductividad térmica. [J/scmK]

p : Densidad [g/cm³]

c_p : Calor específico. [J/cm³*K]

T : Temperatura. [K]

t : Tiempo. [s]

Nota: Se decide trabajar en centímetros y no en metros por los espesores pequeños que se manejan.

A la misma se le aplican las aproximaciones de calor unidireccional, se toman en cuenta las condiciones geometrías, y propiedades físicas del material (densidad, viscosidad, conductividad térmica, etc). También se establecen las

condiciones iniciales y de borde para obtener la distribución de temperatura dentro del material.

El calor generado en cada volumen es el calor producido por la reacción nuclear en cada material y se calcula de la siguiente forma:

$$q = (E_e - E_s) * I / V \quad \text{Ecuación 13}$$

Dónde:

q : es el flujo volumétrico de calor generado en dicho volumen. [J/cm^3]

E_e : Energía de entrada [MeV]

E_s : Energía de salida [MeV]

I : intensidad de corriente [μA]

V : Volumen [cm^3]

3.6. Estudio para el radio.

Una vez verificado que el nuevo diseño era viable, es decir que se pueden obtener espesores viables con la construcción de este nuevo diseño del holder para todos los materiales implicados dentro del rango de energías requeridas para las reacciones nucleares en estudio, se llevaron a cabo los cálculos para ver que sucedía si este diseño se aplica para la producción del ^{225}Ac pero a partir de blancos de ^{226}Ra (cloruro de radio-226). En primer lugar se buscó la sección eficaz de la reacción de interés: $^{226}Ra(p,2n)^{225}Ac$. En el Gráfico 8 se presenta la sección eficaz para la reacción definida en función de la energía del haz de protones. Se observa que la reacción es favorable en energías comprendidas entre 15 y 20 MeV.

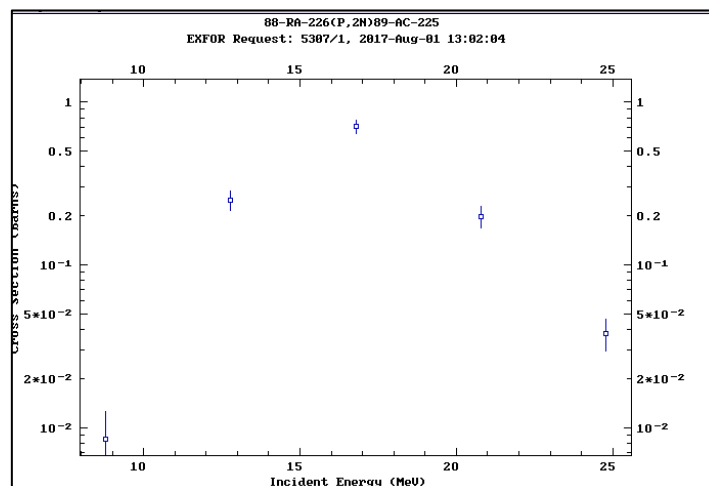


Gráfico 8: Sección eficaz para la reacción $^{226}Ra(p,2n)^{225}Ac$ para diferentes energías de haz de protones. [35]

Los datos para las reacciones nucleares se pueden tomar de la base de datos del Organismo Internacional de Energía Atómica Experimental, Nuclear Reaction Data (EXFOR)[40]. Esta base de datos es periódicamente actualizada, pero en la versión consultada al momento de realizar los cálculos no se encuentran datos para otras reacciones que se puedan producir en Ra con protones, por lo pronto no es posible predecir o esperar ningún otro compuesto en específico, producto de una reacción de radio. Sin embargo

debemos recordar que no es radio puro el blanco sino cloruro de radio, así que se debe tener en cuenta las posibles reacciones de protones en cloro. Para ello se consideran los isótopos ^{35}Cl y ^{37}Cl que son los que se encuentran en su forma estable como se presenta en la Figura 24.

Cl 34	Cl 35	Cl 36	Cl 37	Cl 38
32.0 m 1.53 s	75.76	$3.0 \cdot 10^5$ a	24.24	37.18 m
β^+ 2.3 γ 2168 1134	α 43.7 $\sigma_{n, \alpha} \sim 8.E-5$ $\sigma_{n, p}$ 0.44	$\alpha < 10$ $\sigma_{n, \alpha}$ 0.00059 $\sigma_{n, p}$ 0.046	α 0.43	β^- 4.9... γ 2168; 1642...

Figura 24: Isótopos estables del cloro. [42]

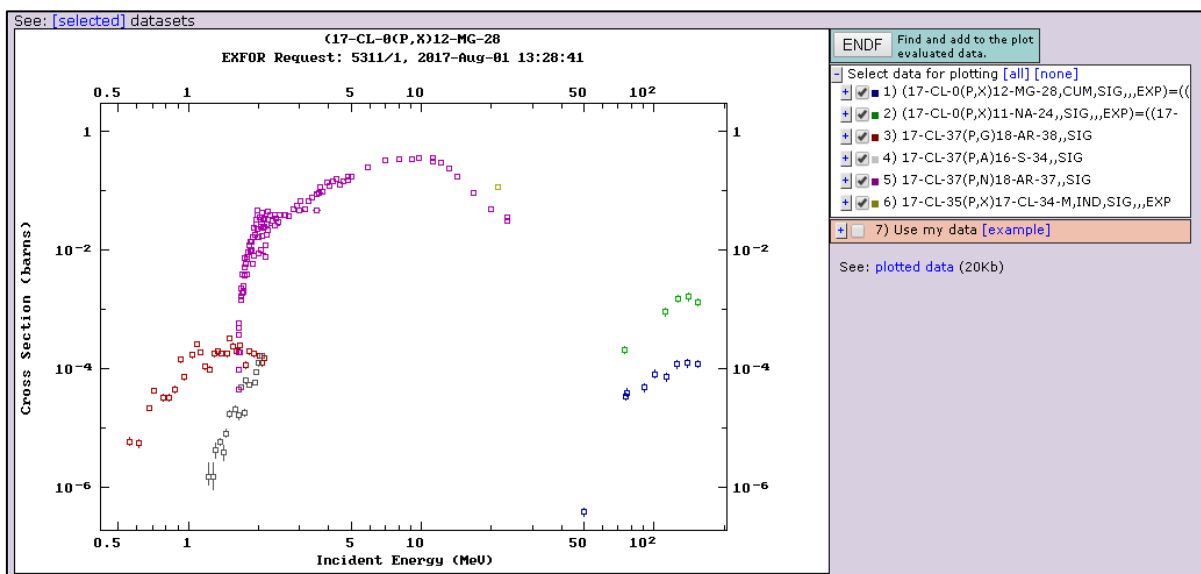


Gráfico 9: Posibles reacciones al bombardear cloro con protones. [35]

En el Gráfico 9 se observa que es esperable en mayor medida ^{37}Ar . También se espera que haya ^{34}S y ^{38}Ar , mientras que el ^{28}Mg y ^{24}Na se produce solo a energías muy altas a las cuales no se trabajará.

Los datos de Stopping Power y su correspondiente curva se presentan en la Tabla 15 y el Gráfico 10 respectivamente:

Tabla 8: Resultados del programa SRIM para el cloruro de radio.

E(MeV)	Penetración (mm)
10	0.95
11	1.11
12	1.29
13	1.47
14	1.67
15	1.87
16	2.09
17	2.31
18	2.55
20	3.04
22,5	3.72
25	4.45
27,5	5.24
30	6.09
32,5	6.98
35	7.93
37	8.73

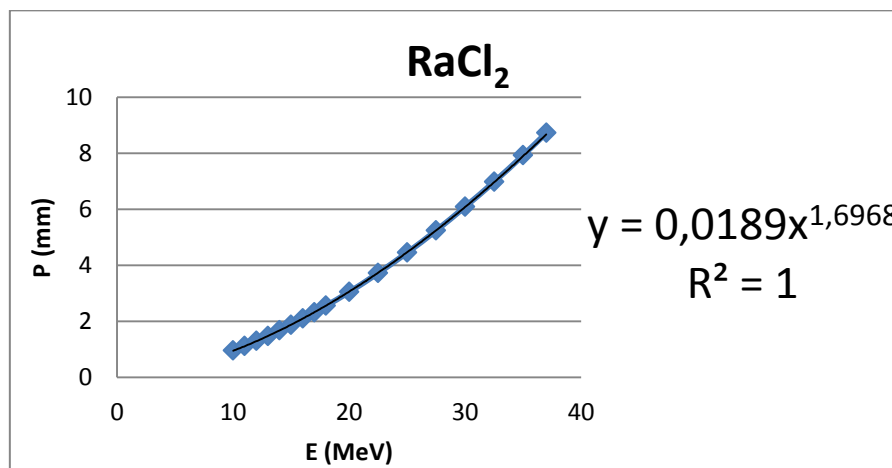


Gráfico 20: Penetración vs E del haz de protones en cloruro de radio.

La disposición de los materiales en el holder será la misma que utilizada en el blanco de torio (como se observa en la Figura 25) el haz de protones atravesará un espesor de aluminio (holder), luego hay un flujo de agua de refrigeración, y en siguiente lugar el blíster de plata que contiene el cloruro de radio.

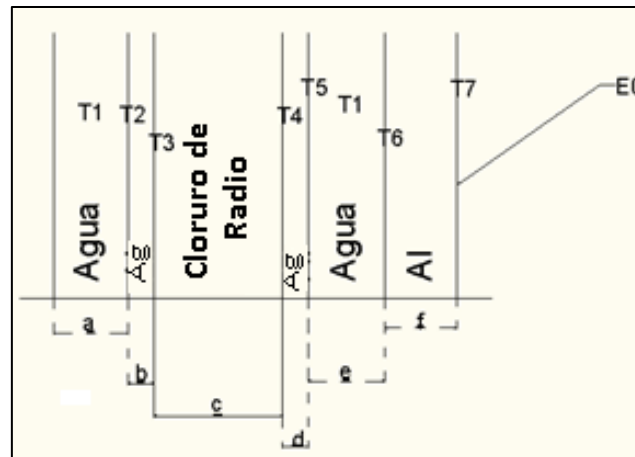


Figura 25: Haz de protón incidiendo en el holder.

Ahora se pueden considerar para los cálculos dos situaciones:

Situación N°1: Si se utiliza el mismo holder los espesores de Aluminio y Plata son los mismos. Como el holder sostiene el blíster por la parte soldada (cilindro amarillo en la Figura 26) el espesor de agua variará levemente con la altura del blanco a irradiar (cilindro rojo). A mayor espesor del blanco, menor espesor de agua habrá entre el blanco y el aluminio.

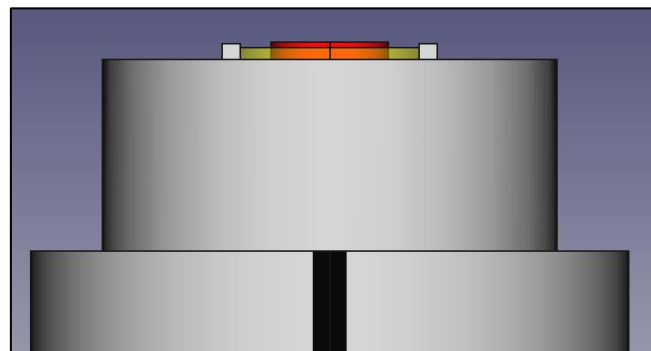


Figura 26: Parte B del soporte con el blíster ubicado.

Situación N°2: Se puede hacer el mismo análisis independiente que se hizo con el torio.

En ambas situaciones para trabajar con el pico de sección eficaz para la reacción $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ se elige que la energía de entrada para el espesor c sea de 18MeV y de salida de 12MeV, rango de energía en el cual se maximiza la producción de ^{225}Ac . Los valores resaltados son los que se eligieron, mientras que los otros valores se calcularon en función de los primeros.

Se plantea, luego, la distribución de calores, sin embargo los cálculos no se pudieron completar ya que hay una ausencia de información acerca del calor específico del cloruro de radio. También se quiso hacer una aproximación con cloruro de bario, por la similitud química entre el bario y el radio, pero tampoco se encontró información acerca de la conductividad térmica del cloruro de bario.

Resultados

Los espesores finales para el blíster de torio se obtuvieron de los resultados de la planilla de cálculo que se describió en la página 45 ajustados con la Ecuación 11.

Se calcula el volumen con la Ecuación 14:

$$V = \pi * (R)^2 * e \quad \text{Ecuación 14}$$

Dónde:

V es el volumen en cm³

R el radio en cm

e el espesor en cm

$$V = \pi * 0.5^2 * 0.0023 = 0.0018 \text{ cm}^3$$

Teniendo en cuenta que la densidad del torio es de 11,72 g/cm³, este volumen equivale a encapsular 0.021g de torio.

Además de los espesores quedaron determinadas las energías de entrada y salida de cada espesor. Analizando con más detalle que pasa para esas energías en cada material obtenemos lo siguiente:

A sí mismo, las temperaturas se calcularon con la Ecuación 12 con las condiciones de borde descritas en el Anexo A.3.2.) También se calculó la temperatura máxima que se alcanzará en el holder y la ubicación en donde se espera.

Para la irradiación del cloruro de radio se obtuvieron los espesores que también fueron modificados por la Ecuación 11.

Siendo el espesor de cloruro de radio 0.15 mm con la ecuación 18 se obtiene un volumen 0.012 cm³. Siendo la densidad del RaCl₂ 4.9 g/cm³ se trabajaría con una masa de 0.059g.

Finalmente en las Figuras 27 a 29 se presenta una imagen 3D del holder. La parte inferior del mismo se le agregó dos aletas cuya función es mantener el blíster en su posición y evitar que se traslade por la fuerza del flujo de agua. La ventana debe degradar poco el haz y resistir mecánicamente a las condiciones de irradiación.

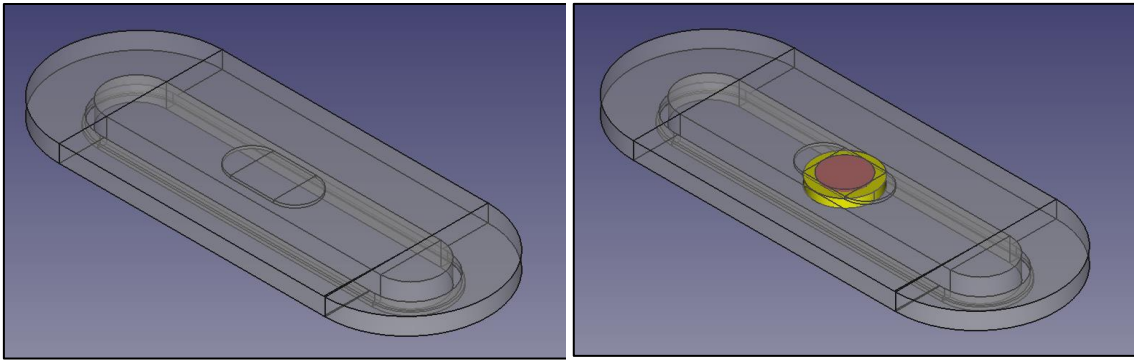


Figura 27: Pieza A del holder. En la imagen de la izquierda la pieza propiamente dicha, a la derecha la pieza con el blíster ubicado.

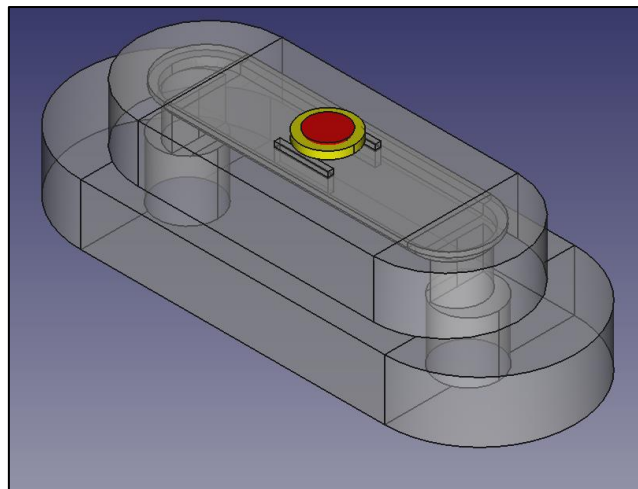


Figura 28: Pieza B del holder con el blíster posicionado.

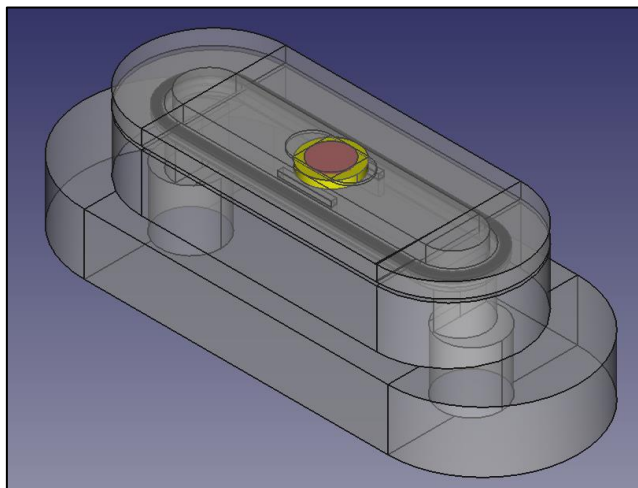


Figura 29: Holder completo con blíster ubicado para irradiar.

Discusión y Conclusiones

- Del estudio de la sección eficaz para la reacción $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$ se puede concluir que el ciclotrón que posee el CAE es adecuado para la producción de ^{225}Ac ya que el rango favorable de la reacción está incluido en el rango operativo del mismo.
- Del análisis de secciones eficaces de la plata y el aluminio en principio se considera conveniente utilizar plata frente al aluminio para el armado del blister, puesto que con plata podemos minimizar la producción de los productos secundarios que pueden surgir de su exposición al haz de protones.
- Los espesores obtenidos del estudio de stopping power permiten la construcción de un holder porque son espesores compatibles con su mecanización. Debido a que es extremadamente delgada se propuso realizar pruebas mecánicas para ver si no se producirán fallas al aplicar vacío sobre la cara exterior en contramedida con el flujo de agua en la cara interior. Debido a que dicha ventana es muy delgada se propone repetir los cálculos con otros materiales para buscar alguno cuyo espesor sea seguro operativamente y no degrade el haz de forma excesiva.
- La suma de los espesores es menor a la altura actual del holder, de forma tal que se puede modificar el holder actual para poder alojar en su interior lo descrito anteriormente sin necesidad de modificar las dimensiones externas, que son necesarias mantener por el sistema neumático de transporte del ciclotrón, el cual no puede modificarse.
- Con el nuevo diseño se debe trabajar con una masa menor de torio. Una masa menor de torio es, también, provechoso desde el punto de vista de protección radiológica ya que los cálculos realizados por INVAP para el Proyecto Alfa para esas masas y geometría del blanco arrojaron actividades muy altas de radiación que implican un manejo más riguroso del blanco ya irradiado.
- De las dos situaciones presentadas para el radio se derivan dos conclusiones. Se puede utilizar el mismo holder que fue dimensionado para el torio (situación N°1) lo cual implicaría que el mismo diseño se puede aplicar para irradiar ambos materiales. Sin embargo si se quisiera trabajar con un margen de seguridad mayor se podría llevar a cabo dándole mayor espesor a la ventana de aluminio. Un incremento de este espesor continuará haciendo posible trabajar con un rango de energías óptimo para el radio (aunque no es así para el torio).
- Se espera comenzar con las pruebas de dicho diseño para corroborar su eficacia.
- Será necesario medir la conductividad térmica del cloruro de radio, o en su defecto del cloruro de bario, para poder realizar los cálculos térmicos y poder predecir las temperaturas que alcanzará el blister. Ya ha habido conversaciones con investigadores de la CNEA para realizar dichos estudios utilizando la tecnología de picnómetros de helio.
- Finalmente se demostró que, aún con las limitaciones que impone la actual estación de blancos sólidos del ciclotrón de producción del CAE a

la geometría porta-blancos, es posible diseñar un soporte que además de ser utilizado para el Proyecto Alfa permitirá a dicha instalación superar las restricciones de diseño y expandir la producción de radioisótopos en Argentina a escala industrial hacia radioisótopos que requieren realizar reacciones nucleares a energías menores de 25 MeV. El ciclotrón ubicado en el CAE es el único con que cuenta Argentina que permite realizar la producción de radioisótopos en blancos sólidos a corrientes altas, y por ende actividades altas, capaces de sustentar las necesidades de nuestro país, por lo que el diseño será un aporte a la expansión productiva de radioisótopos en nuestro país.

Anexo

Anexo 1: Probabilidades de emisión

Anexo 1.1

Tabla 11: Probabilidad de desintegración α del ^{225}Ac .

	Energy keV	Probability $\times 100$	F
$\alpha_{0,48}$	4992,4 (14)	0,0011 (4)	2,5
$\alpha_{0,47}$	5083,1 (14)	0,0013 (3)	7,7
$\alpha_{0,46}$	5110,1 (14)	0,00015 (5)	98
$\alpha_{0,45}$	5116,5 (14)	0,00083 (21)	19
$\alpha_{0,44}$	5126,6 (14)	0,0021 (3)	8,8
$\alpha_{0,43}$	5155,8 (14)	0,00114 (18)	24
$\alpha_{0,42}$	5168,7 (14)	0,0038 (19)	9
$\alpha_{0,41}$	5186,3 (14)	0,015 (7)	2,8
$\alpha_{0,40}$	5222,0 (14)	0,0058 (8)	11,9
$\alpha_{0,39}$	5255,5 (14)	0,00066 (12)	165
$\alpha_{0,38}$	5289,1 (14)	0,00015 (5)	1140
$\alpha_{0,37}$	5297,5 (14)	0,0101 (10)	18,9
$\alpha_{0,36}$	5304,5 (14)	0,022 (1)	9,5
$\alpha_{0,35}$	5334,1 (14)	0,0026 (5)	119
$\alpha_{0,34}$	5364,5 (14)	0,048 (19)	10
$\alpha_{0,33}$	5383,3 (14)	0,214 (10)	2,76
$\alpha_{0,32}$	5417,5 (14)	0,007 (7)	130

	Energy keV	Probability $\times 100$	F
$\alpha_{0,31}$	5438,6 (14)	0,0027 (8)	450
$\alpha_{0,30}$	5453,1 (14)	0,000097 (2)	14960
$\alpha_{0,29}$	5476,0 (14)	0,0020 (5)	980
$\alpha_{0,28}$	5488,8 (14)	0,0006 (4)	3800
$\alpha_{0,27}$	5512,5 (14)	0,0030 (4)	1020
$\alpha_{0,26}$	5526,5 (14)	0,0023 (3)	1590
$\alpha_{0,25}$	5528,4 (14)	0,0028 (8)	1340
$\alpha_{0,24}$	5534,2 (14)	0,0083 (6)	485
$\alpha_{0,23}$	5541,8 (14)	0,098 (19)	45
$\alpha_{0,22}$	5567,4 (14)	0,00052 (18)	11700
$\alpha_{0,21}$	5586,7 (14)	0,0020 (3)	3860
$\alpha_{0,20}$	5596,9 (14)	0,0022 (7)	4000
$\alpha_{0,19}$	5615,0 (14)	0,0052 (19)	2100
$\alpha_{0,18}$	5623,7 (14)	0,013 (6)	930
$\alpha_{0,17}$	5640,4 (14)	0,0072 (8)	2060
$\alpha_{0,16}$	5646,9 (14)	0,055 (12)	292
$\alpha_{0,15}$	5655,8 (14)	0,084 (10)	213
$\alpha_{0,14}$	5664,0 (14)	0,017 (7)	1160
$\alpha_{0,13}$	5681,5 (14)	0,95 (4)	25,6
$\alpha_{0,12}$	5700,6 (14)	0,114 (7)	268
$\alpha_{0,11}$	5711,0 (14)	1,09 (5)	31,5
$\alpha_{0,10}$	5739,3 (14)	4,16 (23)	11,6
$\alpha_{0,9}$	5785,0 (14)	1,31 (4)	62,9
$\alpha_{0,8}$	5789,3 (14)	0,021 (14)	4100
$\alpha_{0,7}$	5826,7 (14)	2,03 (23)	66
$\alpha_{0,6}$	5834,2 (14)	1,6 (3)	91
$\alpha_{0,5}$	5835,3 (14)	1,24 (10)	119
$\alpha_{0,4}$	5835,6 (17)	9,0 (5)	16,4
$\alpha_{0,3}$	5896,5 (14)	6,2 (9)	48
$\alpha_{0,2}$	5898,0 (21)	18,9 (20)	16
$\alpha_{0,1}$	5909,3 (14)	0,3	1135
$\alpha_{0,0}$	5935,1 (14)	52,4 (24)	8,7

Anexo 1.2**Tabla 12: Probabilidad de emisión α del ^{213}Bi** **2.1 α Transitions**

	Energy keV	Probability $\times 100$	F
$\alpha_{0,1}$	5655 (10)	0,186 (5)	103
$\alpha_{0,0}$	5981 (10)	1,90 (4)	319

Tabla 13: Probabilidad de emisión β^- del ^{213}Bi .**.2 β^- Transitions**

	Energy keV	Probability $\times 100$	Nature	lg f_t
$\beta_{0,9}^-$	95 (5)	0,0014 (2)		7,68
$\beta_{0,8}^-$	304 (5)	0,0608 (20)		7,07
$\beta_{0,7}^-$	323 (5)	0,595 (17)		6,16
$\beta_{0,6}^-$	377 (5)	0,020 (4)		7,65
$\beta_{0,5}^-$	419 (5)	0,0648 (23)		7,494
$\beta_{0,4}^-$	555 (5)	0,0129 (6)	1st Forbidden Unique	8,597
$\beta_{0,3}^-$	822 (5)	0,0025 (19)		9,9
$\beta_{0,2}^-$	983 (5)	30,8 (4)	1st Forbidden	6,07
$\beta_{0,1}^-$	1130 (5)	0,21 (9)	1st Forbidden	8,45
$\beta_{0,0}^-$	1423 (5)	66,2 (4)	1st Forbidden	6,316

Anexo 2: Resultados de stopping power para distintos materiales bombardeados con protones en energías entre 13 y 37 MeV.

A.2.1. Torio

Disk File Name = SRIM Outputs\Hydrogen in Thorium.txt

Ion = Hydrogen [1] , Mass = 1,008 amu

Target Density = 1,1658E+01 g/cm3 = 3,0261E+22 atoms/cm3

=====
Target Composition =====

Atom Name	Atom Numb	Atomic Percent	Mass Percent
Th	90	100,00	100,00

=====

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm2)

See bottom of Table for other Stopping units

Ion Energy	dE/dx Elec.	dE/dx Nuclear	Projected Range	Longitudinal Straggling	Lateral Straggling
13,00 MeV	1,432E-02	6,594E-06	462,93 um	32,71 um	58,35 um
14,00 MeV	1,363E-02	6,187E-06	522,43 um	36,27 um	65,27 um
15,00 MeV	1,301E-02	5,830E-06	584,88 um	39,93 um	72,47 um
16,00 MeV	1,245E-02	5,514E-06	650,23 um	43,68 um	79,97 um
17,00 MeV	1,195E-02	5,233E-06	718,44 um	47,54 um	87,74 um
18,00 MeV	1,149E-02	4,981E-06	789,46 um	51,50 um	95,79 um
20,00 MeV	1,069E-02	4,546E-06	939,75 um	61,44 um	112,70 um
22,50 MeV	9,856E-03	4,104E-06	1,14 mm	75,10 um	135,33 um
25,00 MeV	9,159E-03	3,744E-06	1,36 mm	88,92 um	159,54 um
27,50 MeV	8,569E-03	3,446E-06	1,60 mm	103,05 um	185,29 um
30,00 MeV	8,061E-03	3,193E-06	1,85 mm	117,54 um	212,53 um
32,50 MeV	7,619E-03	2,977E-06	2,12 mm	132,43 um	241,23 um
35,00 MeV	7,230E-03	2,790E-06	2,40 mm	147,74 um	271,33 um
37,00 MeV	6,955E-03	2,657E-06	2,63 mm	159,48 um	296,40 um

Multiply Stopping by for Stopping Units

1,1658E+02	eV / Angstrom
1,1658E+03	keV / micron

1,1658E+03	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
3,8524E+02	eV / (1E15 atoms/cm2)
5,3694E+02	L.S.S. reduced units

=====

(C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

A.2.2. Cloruro de radio

=====

SRIM version ---> SRIM-2013.00

Calc. date ---> julio 18, 2017

=====

Disk File Name = SRIM Outputs\Hydrogen in Cl-Ra.txt

Ion = Hydrogen [1] , Mass = 1,008 amu

Target Density = 2,9378E+00 g/cm3 = 1,7877E+22 atoms/cm3

===== Target Composition =====

Atom Name	Atom Numb	Atomic Percent	Mass Percent
Cl	17	066,67	023,88
Ra	88	033,33	076,12

=====

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm2)

See bottom of Table for other Stopping units

Ion Energy	dE/dx Elec.	dE/dx Nuclear	Projected Range	Longitudinal Straggling	Lateral Straggling
10,00 MeV	2,112E-02	1,021E-05	949,55 um	59,32 um	98,68 um
11,00 MeV	1,976E-02	9,398E-06	1,11 mm	68,40 um	114,51 um
12,00 MeV	1,859E-02	8,713E-06	1,29 mm	77,72 um	131,26 um
13,00 MeV	1,757E-02	8,127E-06	1,47 mm	87,31 um	148,91 um
14,00 MeV	1,667E-02	7,619E-06	1,67 mm	97,16 um	167,44 um
15,00 MeV	1,587E-02	7,173E-06	1,87 mm	107,29 um	186,83 um
16,00 MeV	1,515E-02	6,780E-06	2,09 mm	117,70 um	207,07 um
17,00 MeV	1,450E-02	6,430E-06	2,31 mm	128,39 um	228,13 um
18,00 MeV	1,392E-02	6,116E-06	2,55 mm	139,35 um	250,01 um
20,00 MeV	1,290E-02	5,576E-06	3,04 mm	169,27 um	296,20 um
22,50 MeV	1,184E-02	5,028E-06	3,72 mm	210,92 um	358,32 um
25,00 MeV	1,096E-02	4,582E-06	4,45 mm	252,51 um	425,15 um
27,50 MeV	1,022E-02	4,213E-06	5,24 mm	294,65 um	496,56 um
30,00 MeV	9,593E-03	3,901E-06	6,09 mm	337,65 um	572,42 um
32,50 MeV	9,045E-03	3,635E-06	6,98 mm	381,67 um	652,59 um

35,00 MeV	8,566E-03	3,404E-06	7,93 mm	426,80 um	736,98 um
37,50 MeV	8,142E-03	3,202E-06	8,93 mm	473,09 um	825,48 um
40,00 MeV	7,765E-03	3,024E-06	9,99 mm	520,57 um	918,00 um

Multiply Stopping by for Stopping Units

----- -----

A.2.3. Aluminio

Disk File Name = SRIM Outputs\Hydrogen in Aluminum.txt

Ion = Hydrogen [1] , Mass = 1,008 amu

Target Density = 2,7020E+00 g/cm³ = 6,0305E+22 atoms/cm³

===== Target Composition =====

Atom Name	Atom Numb	Atomic Percent	Mass Percent
Al	13	100,00	100,00

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm²)

See bottom of Table for other Stopping units

Ion Energy	dE/dx Elec.	dE/dx Nuclear	Projected Range	Longitudinal Straggling	Lateral Straggling
13,00 MeV	2,771E-02	1,333E-05	985,24 um	42,77 um	41,51 um
14,00 MeV	2,615E-02	1,247E-05	1,12 mm	47,64 um	47,03 um
15,00 MeV	2,478E-02	1,173E-05	1,27 mm	52,58 um	52,84 um
16,00 MeV	2,355E-02	1,107E-05	1,42 mm	57,62 um	58,94 um
17,00 MeV	2,246E-02	1,048E-05	1,58 mm	62,74 um	65,33 um
18,00 MeV	2,147E-02	9,958E-06	1,75 mm	67,96 um	71,99 um
20,00 MeV	1,976E-02	9,060E-06	2,11 mm	86,39 um	86,15 um
22,50 MeV	1,801E-02	8,150E-06	2,59 mm	112,65 um	105,35 um
25,00 MeV	1,658E-02	7,412E-06	3,13 mm	137,73 um	126,20 um
27,50 MeV	1,538E-02	6,803E-06	3,71 mm	162,44 um	148,63 um
30,00 MeV	1,436E-02	6,289E-06	4,33 mm	187,12 um	172,61 um
32,50 MeV	1,348E-02	5,851E-06	4,99 mm	211,97 um	198,10 um
35,00 MeV	1,271E-02	5,472E-06	5,69 mm	237,08 um	225,06 um
37,00 MeV	1,218E-02	5,204E-06	6,29 mm	253,99 um	247,67 um

Multiply Stopping by for Stopping Units

2,7019E+01	eV / Angstrom
2,7019E+02	keV / micron

2,7019E+02	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
4,4804E+01	eV / (1E15 atoms/cm2)
2,8899E+01	L.S.S. reduced units

=====

(C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

A.2.4. Plata

Disk File Name = SRIM Outputs\Hydrogen in Silver.txt

Ion = Hydrogen [1] , Mass = 1,008 amu

Target Density = 1,0473E+01 g/cm³ = 5,8467E+22 atoms/cm³

===== Target Composition =====

Atom Name	Atom Numb	Atomic Percent	Mass Percent
Ag	47	100,00	100,00

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm²)

See bottom of Table for other Stopping units

Ion Energy	dE/dx Elec.	dE/dx Nuclear	Projected Range	Longitudinal Straggling	Lateral Straggling
13,00 MeV	1,913E-02	9,199E-06	382,33 um	20,39 um	33,30 um
14,00 MeV	1,815E-02	8,622E-06	432,81 um	22,66 um	37,40 um
15,00 MeV	1,727E-02	8,117E-06	485,93 um	24,98 um	41,68 um
16,00 MeV	1,649E-02	7,671E-06	541,67 um	27,35 um	46,15 um
17,00 MeV	1,579E-02	7,274E-06	599,98 um	29,78 um	50,81 um
18,00 MeV	1,515E-02	6,918E-06	660,84 um	32,27 um	55,64 um
20,00 MeV	1,403E-02	6,306E-06	789,99 um	39,52 um	65,84 um
22,50 MeV	1,288E-02	5,685E-06	965,15 um	49,68 um	79,56 um
25,00 MeV	1,192E-02	5,180E-06	1,16 mm	59,70 um	94,31 um
27,50 MeV	1,111E-02	4,762E-06	1,36 mm	69,75 um	110,08 um
30,00 MeV	1,042E-02	4,409E-06	1,58 mm	79,94 um	126,83 um
32,50 MeV	9,822E-03	4,107E-06	1,81 mm	90,31 um	144,54 um
35,00 MeV	9,298E-03	3,846E-06	2,06 mm	100,90 um	163,17 um
37,00 MeV	8,927E-03	3,661E-06	2,27 mm	108,57 um	178,74 um

Multiply Stopping by for Stopping Units

1,0473E+02	eV / Angstrom
1,0473E+03	keV / micron

1,0473E+03	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
1,7912E+02	eV / (1E15 atoms/cm2)
1,8218E+02	L.S.S. reduced units

=====

(C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

A.2.5. Agua

Disk File Name = SRIM Outputs\Hydrogen in O- H.txt

Ion = Hydrogen [1] , Mass = 1,008 amu

Target Density = 5,2300E-01 g/cm3 = 5,2452E+22 atoms/cm3

===== Target Composition =====

Atom Name	Atom Numb	Atomic Percent	Mass Percent
O	8	033,33	088,81
H	1	066,67	011,19

=====

Bragg Correction = 0,00%

Stopping Units = MeV / (mg/cm2)

See bottom of Table for other Stopping units

Ion Energy	dE/dx Elec.	dE/dx Nuclear	Projected Range	Longitudinal Straggling	Lateral Straggling
13,00 MeV	3,763E-02	2,130E-05	3,67 mm	155,33 um	102,21 um
14,00 MeV	3,543E-02	1,992E-05	4,19 mm	173,25 um	116,32 um
15,00 MeV	3,349E-02	1,872E-05	4,74 mm	191,47 um	131,23 um
16,00 MeV	3,177E-02	1,765E-05	5,33 mm	210,00 um	146,92 um
17,00 MeV	3,024E-02	1,671E-05	5,95 mm	228,85 um	163,40 um
18,00 MeV	2,886E-02	1,586E-05	6,59 mm	248,03 um	180,64 um
20,00 MeV	2,648E-02	1,442E-05	7,97 mm	318,72 um	217,40 um
22,50 MeV	2,406E-02	1,295E-05	9,86 mm	419,79 um	267,51 um
25,00 MeV	2,207E-02	1,177E-05	11,94 mm	515,87 um	322,13 um
27,50 MeV	2,043E-02	1,079E-05	14,18 mm	610,25 um	381,14 um
30,00 MeV	1,903E-02	9,967E-06	16,60 mm	704,39 um	444,43 um
32,50 MeV	1,783E-02	9,266E-06	19,19 mm	799,04 um	511,92 um
35,00 MeV	1,679E-02	8,660E-06	21,95 mm	894,62 um	583,50 um
37,00 MeV	1,606E-02	8,231E-06	24,28 mm	957,92 um	643,63 um

Multiply Stopping by for Stopping Units

----- -----

5,2298E+00 eV / Angstrom

5,2298E+01	keV / micron
5,2298E+01	MeV / mm
1,0000E+00	keV / (ug/cm2)
1,0000E+00	MeV / (mg/cm2)
1,0000E+03	keV / (mg/cm2)
9,9706E+00	eV / (1E15 atoms/cm2)
4,4209E+00	L.S.S. reduced units

=====

(C) 1984,1989,1992,1998,2008 by J.P. Biersack and J.F. Ziegler

Anexo 3: Ecuaciones de termodinámica

Se retoma la Figura 22 de la página 53 para explicar el desarrollo mostrado en la sección 3.4. *Stopping Power y termodinámica.*

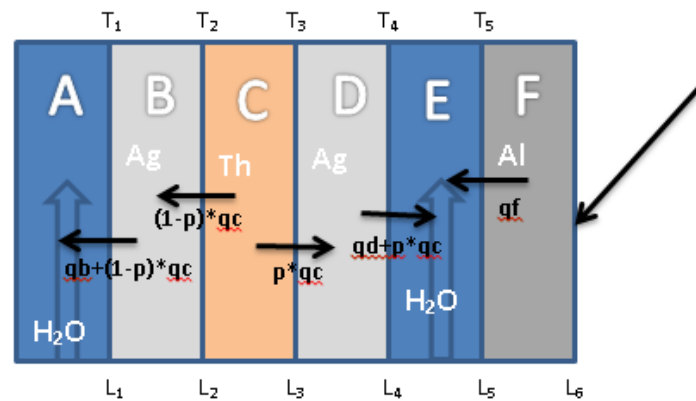


Figura 30: Distribución de calores y temperaturas dentro del holder.

A.3.1. Ecuaciones generales:

Los calores que van hacia la derecha son positivos y los que van hacia la izquierda negativos.

$$q''_i = q_i / (s \cdot i) \text{ [W/cm}^3\text{]} \quad \text{Ecuación 15}$$

$$q'_i = q_i / s \text{ [W/cm}^2\text{]} \quad \text{Ecuación 16}$$

$$L_6 - L_5 = f \quad \text{Ecuación 17}$$

$$L_4 - L_3 = d \quad \text{Ecuación 18}$$

$$L_3 - L_2 = c \quad \text{Ecuación 19}$$

$$L_2 - L_1 = b \quad \text{Ecuación 20}$$

$$L_1 = 0 \quad \text{Ecuación 21}$$

$$q_c = p \cdot q_c + (1-p) \cdot q_c \quad \text{Ecuación 22}$$

A.3.2. Condiciones de borde para cada capa (Conducción):

El siguiente análisis parte de la Ecuación 12 y de definir condiciones de borde para cada espesor de acuerdo a la Figura 21.

A.3.2.1. Para el espesor f

$$\frac{d^2T}{dx^2} = \frac{q''_f}{k_f}$$

$$-k_f \frac{\partial T}{\partial x(L_6)} = 0$$

$$-k_f \frac{\partial T}{\partial x(L_5)} = h(T_5 - T_f)$$

A.3.2.2. Para el espesor d

$$\frac{d^2T}{dx^2} = \frac{-q''_d}{k_d}$$

$$-k_d \frac{\partial T}{\partial x(L_3)} = p * q'_c$$

$$-k_d \frac{\partial T}{\partial x(L_4)} = h(T_4 - T_f)$$

A.3.2.3. Para el espesor c

$$\frac{d^2T}{dx^2} = \frac{-q''_c}{k_c}$$

$$-k_c \frac{\partial T}{\partial x(L_3)} = p * q'_c$$

$$-k_c \frac{\partial T}{\partial x(L_2)} = -(1 - p) * q'_c$$

A.3.2.4. Para el espesor b

$$\frac{d^2T}{dx^2} = \frac{q''_b}{k_b}$$

$$-k_b \frac{\partial T}{\partial x(L_2)} = -(1 - p) * q'_c$$

$$-k_b \frac{\partial T}{\partial x(L_1)} = h(T_1 - T_f)$$

A.3.3. Convección:

$$T_5 - T_f = \frac{q_f + q_e + p * q_c + q_d}{h * S} \quad \text{Ecuación 23}$$

$$T_4 - T_f = \frac{q_f + q_e + p * q_c + q_d}{h * S} \quad \text{Ecuación 24}$$

$$T_1 - T_f = \frac{q_b + (1-p) * q_c}{h * S} \quad \text{Ecuación 25}$$

q_i se pueden calcular como $\Delta E[\text{MeV}] * I[\mu\text{A}]$. Igualmente h se puede calcular. Los k_i , S y espesores son datos. \rightarrow Obtengo p .

Volviendo a las ecuaciones de Conducción y teniendo p puedo sacar las distintas temperaturas y armar el perfil de T .

A su vez derivando la expresión del análisis para el espesor c puedo obtener la T_{max} de la siguiente forma:

$$\frac{\partial T}{\partial x} = 2 * A + B = 0$$

Bibliografía

1. Apostolidis, C., Molinet, R., McGinley, J., Abbas, K., Möllenbeck J. & Morgenstern, A. (2005). *Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. Applied Radiation and Isotopes*, 62 383-387.
2. Jurcic, J.G.; Larson, S. M.; Sgouros, G.; McDevitt, M.R.; Finn, R.D.; Divgi, C.R.; Ballangrud, A.M.; Hamacher, K.A.; Ma, D.; Humm, J. L.; Brechibiel, M.W.; Molinet, R. & Scheinberg, D.A. (2002). *Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia*, Blood. 100:1233-1239.
3. *225 Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, J Nucl Med 2016; 57:1–4.
4. R&D on accelerator-Based Production of 229Th-Oak Ridge National Laboratory 2011.
5. Morgenstern, A., Bruchertseifer, F. & Apostolidis, C. Bismuth-213 and Actinium-225- Generator Performance and Evolving Therapeutic Applications of Two Generator-Derived Alpha-Emitting Radioisotopes. European Commission, Joint Research Centre, Institute for Transuranium Elements.
6. Sracener, D. (2011) R&D on accelerator-based production of 229Th.
7. Apostolidis, C., Molinet, R., McGinley, J., Abbas, K., Möllenbeck J. & Morgenstern, A. (2005). *Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. Applied Radiation and Isotopes*, 62 383-387.
8. https://es.wikipedia.org/wiki/Ciclo_celular
9. Nota descriptiva N°297 Febrero de 2015 OMS
10. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001310.htm>
11. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
12. Nota descriptiva N°297 Febrero de 2015 OMS
13. ¿Qué es la cirugía oncológica? (2016). Approved by the Cancer.Net Editorial Board. <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/cirug%C3%ADa/qu%C3%A9-es-la-cirug%C3%ADa-oncol%C3%B3gica>
14. (Médicos de ACS. Cómo la quimioterapia es usada para tratar el cáncer. American Cancer Society. https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html#escrito_por)
15. Radioterapia. National Health Service choices. <http://www.nhs.uk/conditions/Radiotherapy/Pages/Introduction.aspx>
16. Medical Radioisotopes Production Without a Nuclear Reactor.
17. NSAC Isotopes Subcommittee. Compelling Research Opportunities using Isotopes (2009). Final Report: One of Two 2008 Charges to NSAC on the National Isotopes Production and Applications Program.
18. Guseva, L. & Dogadkin, N. (2008). Development of a Tandem Generator System 229Th/225Ac/213Bi for Repeated Production of Short-Lived α -Emitting Radionuclides. *Radiochemistry*, 51 (2) 169-174.
19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). Program and abstracts of the American Society of Clinical

- Oncology Annual Meeting and Exposition; June 1-5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract LBA4512.
20. IAEA Technical Meeting (2013). Alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy.
 21. https://es.wikipedia.org/wiki/Actinio#Ac_225
 22. http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm
 23. <https://es.wikipedia.org/wiki/Bismuto>
 24. http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm
 25. Weidner, J., Nortier, F., Bach, H., John, K., Couture, A., Ullmann, J., (...) & Baty, R. Accelerator Production of ^{225}Ac For Alpha-Immunotherapy. Los Alamos National Laboratory.
 26. Environmental Assessment for the U-233 Disposition, Medical Isotope Production, and Building 3019 Complex Shutdown at the Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee DOE/EA-1488 U.S. Department of Energy, 2004.
 27. Bowles, B., Brown, F. & Butler, J. (1957) Probabilities of Symmetric and Asymmetric Fission in the Proton Bombardment of Th ^{232} . Physical Review vol 107-3
 28. <http://www.invap.com.ar/es/la-empresa/acerca-de-invap/prefil-de-la-empresa.html>
 29. INVAP (2016). Estimaciones preliminares de Producción y Actividad para un blanco de ^{232}Th . Memorando.
 30. INVAP (2016). Memo caso Th-232 etapa 1.
 31. Giancoli. Física para Ciencias e Ingeniería. Vol. II. COA&TA edición.
 32. https://es.wikipedia.org/wiki/Ernest_Lawrence#Desarrollo_del_ciclotr.C3.B3n
 33. Spellernerg, S., Scholten, B., Spahn, I., Bolten, W., Holzgreve, M., Coenen, H. & Qaim, S. (2015) Target development for diversified irradiations at a medical cyclotron. Applied Radiation and Isotopes, 104 106-112.
 34. Pozzi, O. (2013) ^{213}Bi Obtención-Alternativas de producción.
 35. <http://elementos.org.es/torio>
 36. <https://es.wikipedia.org/wiki/Torio>
 37. <http://elementos.org.es/radio>
 38. [https://es.wikipedia.org/wiki/Radio_\(elemento\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Radio_(elemento))
 39. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Nuclear/crosec.html>
 40. <https://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm>
 41. https://en.wikipedia.org/wiki/Stopping_and_Range_of_Ions_in_Matter
 42. Seelmann-Eggebert, W.; Pfenning, G.; Munzel, H. & Klewe-Nebenius, H.. Karlsruher Nuklidkarte. Chart of the nucides. 5. Auflage 1981