

# **“Resolución y Optimización de Sistemas Radioanalíticos Complejos en Espectrometrías Alfa y Gamma Mediante Métodos Quimiométricos”**

Autor: Dr. Ezequiel M. Morzan

Directora: Mgr. María Celeste Fornaciari Ijadica

Co-Directora: Mgr. Sandra Siri

2019



**UNSAM**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE  
SAN MARTÍN



# Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 1 – Introducción .....</b>	<b>2</b>
1.1.- Categorías de datos instrumentales .....	2
1.2.- Datos De Orden Cero .....	3
1.3.- Datos De Primer Orden .....	4
1.4.- Algoritmos Quimiométricos para datos de primer orden .....	4
1.4.1.- Regresión lineal múltiple (MLR) .....	5
1.4.2.- Regresión En Componentes Principales (PCR) .....	6
1.4.3.- Cuadrados Mínimos Parciales (PLS) .....	7
1.5.- Datos De Segundo Orden .....	8
1.6.- Algoritmos Quimiométricos Para Datos De Segundo Orden .....	8
1.6.1.- Resolución Multivariada De Curvas-Cuadrados Mínimos Alternantes (MCR-ALS) .....	9
1.7.- Optimización de procesos multivariable mediante función de deseabilidad .....	13
<b>Capítulo 2- Desarrollo de Software para el estudio de las fuentes de incertidumbre en espectrometría gamma .....</b>	<b>15</b>
2.1.- Introducción a Espectrometría Gamma .....	15
2.2.- Incertidumbre de la eficiencia del detector .....	16
2.3.- El Software GammaCal 2.0 .....	17
2.3.1.- GammaCal Pestaña 1-Datos Calibración .....	17
2.3.2.- Calibración en eficiencia .....	18
2.3.3.- GammaCal Pestaña 2- Figuras Calibración .....	19
2.3.4.- Cálculos de resultados .....	20
2.3.5.- GammaCal Pestaña 3- Resultados .....	20
2.3.6.- GammaCal pestaña 4-Análisis de fuentes de incertidumbre .....	21
2.4.- Resultados y Conclusiones .....	22
<b>Capítulo 3.- Calibración multivariada de primer orden para la determinación de mezclas isotópicas mediante espectrometría alfa .....</b>	<b>23</b>
3.1.-Introducción a la Espectrometría Alfa .....	23
3.1.1.- Forma del pico y análisis espectral .....	23
3.2.- Elección del set de datos para calibración de muestras incógnitas .....	30

3.3.-Algoritmo de análisis de muestras incógnita .....	30
3.4.- Evaluación de Resultados.....	32
3.5.- Cálculo de Composición Isotópica .....	36
3.6.- Dependencia de la reproducibilidad del resultado con el número de cuentas totales en el espectro.....	38
3.7.- Relación del grado de ajuste con muestras con densidades no calculadas.....	40
3.8.- Calibración multivariada de primer orden para la determinación de mezcla de radioisótopos de diferentes elementos mediante espectrometría alfa .....	42
3.9.- Resultados y Conclusiones .....	44
<b>Capítulo 4.-Calibracion multivariada de segundo orden para la resolución de interferencias espectrales en espectrometría gamma. ....</b>	<b>45</b>
4.1.- Introducción a la problemática del $^{177}\text{Lu}$ .....	45
4.2.- Alternativas de Resolución de interferencia de $^{177}\text{Lu}$ y $^{177\text{m}}\text{Lu}$ .....	46
4.2.1.- Modelado No Paramétrico Mediante Resolución Multivariada De Curvas Con Cuadrados Mínimos Alternantes (MCR-ALS).....	47
4.2.2.- Modelado paramétrico .....	49
4.2.3.- Metodología de resolución empleando datos de primer orden.....	52
4.3.- Optimización semi-empírica de variables operacionales para producción de $^{177}\text{Lu}$ .....	54
4.3.1.- Descripción matemática de la reacción $^{176}\text{Lu} (n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$ .....	54
4.4.- Resultados y Conclusiones .....	59
<b>Capítulo 5.- Conclusiones Generales.....</b>	<b>61</b>
<b>6.- Materiales y Métodos .....</b>	<b>62</b>
6.1.- Algoritmos y programas.....	62
6.2.- Simulación de espectros Alfa .....	62
6.3.- Espectrometría gamma.....	62
<b>Apéndice A.- Incertidumbre asociado al ajuste polinómico .....</b>	<b>63</b>
<b>Apéndice B.- Emisiones Gamma de <math>^{177}\text{Lu}</math> y <math>^{177\text{m}}\text{Lu}</math> .....</b>	<b>64</b>
<b>7.- Bibliografía .....</b>	<b>65</b>

## Resumen

La Quimiometría se puede definir como una disciplina química que utiliza métodos matemáticos y estadísticos empleando la lógica formal para diseñar o seleccionar procedimientos de medición óptimos o experimentos, para proveer la máxima información química relevante mediante el análisis de datos y para obtener información acerca del sistema químico bajo estudio. Los procedimientos matemáticos para el procesamiento de datos multidimensionales son algoritmos que permiten el análisis de los datos en base a un determinado modelo matemático.

En este trabajo se evaluaron diferentes estrategias de obtención de datos multidimensionales a partir de información instrumental proporcionada por dispositivos de medición radioanalíticos como son la espectrometría alfa y gamma. A partir de los espectros se lograron conseguir datos de distintos órdenes instrumentales, luego se exploraron las potencialidades de diversos algoritmos quimiométricos para el análisis de muestras complejas de composición variada.

En el capítulo 2 se muestra el desarrollo un software GammaCal 2.0 concebido para simplificar, automatizar y dinamizar la etapa de tratamiento de datos en mediciones rutinarias de espectrómetros gamma. Este programa permite cargar reportes generados por el GammaVision o adquirir datos desde una planilla de Excel, realizar automáticamente la calibración pudiendo cambiar el grado del polinomio del ajuste, poder tratar una gran cantidad de muestras rápidamente y de forma simultánea y además calculando las contribuciones a la incertidumbre de cada una de las fuentes y la incertidumbre total combinada de cada uno de los resultados.

En el capítulo 3 se desarrolló un algoritmo matemático basado en herramientas quimiométricas de primer orden para modelar espectros alfa con distinto grado de ensanchamiento por auto-absorción. Este algoritmo permite la cuantificación de señales de espectrometría alfa severamente interferidas por otros radioisótopos, permitiendo la posibilidad de determinar composición isotópica de uranio y cuantificar mezclas de distintos radioisótopos presentes en una misma fuente.

En el capítulo 4 se aplican diferentes metodologías de segundo y primer orden para la resolución de interferencias espectrales (obtenidas mediante espectrometría gamma) entre el  $^{177}\text{Lu}$  y el  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ . Esto habilitó la determinación conjunta de ambos radionucleidos. Luego, con la información obtenida se realizó una optimización semi-empírica multivariable en combinación con la función de deseabilidad para conseguir las condiciones óptimas para la producción de  $^{177}\text{Lu}$  para su empleo en radiofarmacia.

## Capítulo 1 – Introducción

La Quimiometría se puede definir como una disciplina que utiliza métodos matemáticos y estadísticos empleando la lógica formal para diseñar o seleccionar procedimientos de medición óptimos o experimentos, para proveer la máxima información química relevante mediante el análisis de datos y para obtener información acerca del sistema químico bajo estudio. Los procedimientos matemáticos para el procesamiento de datos multidimensionales son algoritmos que permiten el análisis de los datos en base a un determinado modelo matemático.

Las herramientas quimiométricas son utilizadas, generalmente, para resolver problemas químicos descriptivos y predictivos. Las aplicaciones descriptivas se basan en modelar las propiedades de los sistemas químicos a fin de comprender el comportamiento del sistema. Por otro lado, las aplicaciones predictivas se focalizan en el modelado de las propiedades químicas del sistema a fin de poder predecirlas en sistemas nuevos de composición desconocida.

Los beneficios de la Quimiometría se hacen realmente importantes cuando la información no se encuentra accesible de una manera directa, es decir, cuando está “oculta” ya sea porque los datos obtenidos en los instrumentos modernos son difíciles de procesar mediante la vía tradicional, o por fenómenos de interferencia, tales como especies químicas con señales superpuestas, o el propio ruido instrumental. Mientras que los métodos analíticos tradicionales univariados (dependen de una sola variable) requieren de una selectividad total para su correcto funcionamiento, los métodos quimiométricos multivariados son mucho más flexibles, permitiendo obtener buenos resultados analíticos, incluso en condiciones de selectividad parcial. Como resultado de lo anterior, los procedimientos de preparación de muestras se hacen más simples, permitiendo ahorrar tiempo y disminuir costos de análisis.

Por ello, es importante comprender que mediante el análisis de datos multidimensionales, que cada vez más instrumentos son capaces de proporcionar, es posible encontrar aplicaciones quimiométricas en diferentes áreas científicas, convirtiéndola en una disciplina versátil y muy útil para la obtención de información, tanto en el ámbito académico como en el campo de la industria.

### 1.1.- Categorías de datos instrumentales

Los datos instrumentales pueden ser categorizados según el número de modos o dimensiones instrumentales – orden o vía – que presenten los datos que, a su vez,

dependerá de la manera en que son colectados y organizados. Las dimensiones del dato dependerán, entonces, del diseño de los experimentos, de los instrumentos utilizados y de la forma en que los datos son organizados. A su vez, es importante remarcar que los datos generados para una sola muestra se clasifican según su orden, mientras que los datos generados para un grupo de muestras se clasifican según el número de vías en los que se disponen<sup>1-3</sup>. En la Figura 1.1 se muestra esquemáticamente la clasificación de los datos instrumentales según el orden de los datos obtenidos para una única muestra y las vías de un arreglo de datos para múltiples muestras.

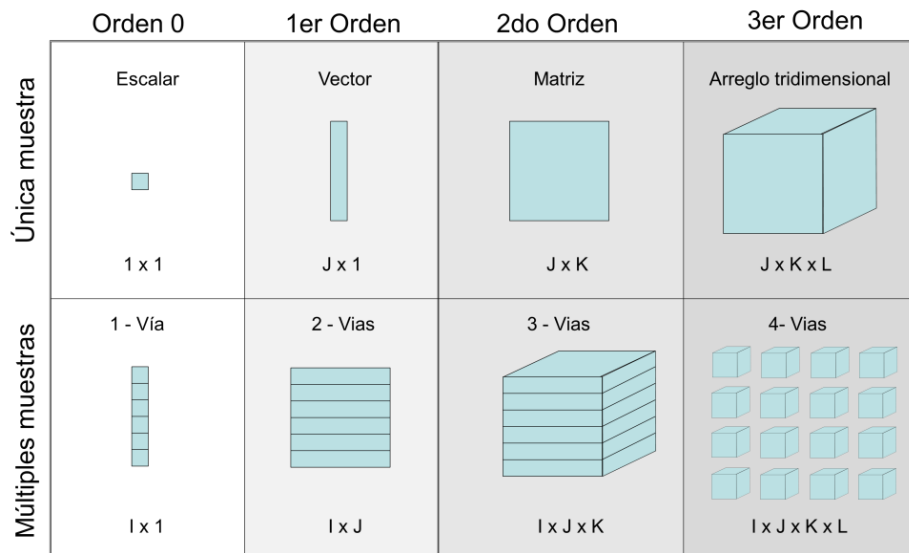


Figura 1.1.- Representación esquemática de la clasificación de los datos instrumentales según el orden de los datos obtenidos para una muestra (arriba) y las vías de un arreglo multidimensional para múltiples muestras (abajo)

### 1.2.- Datos De Orden Cero

Los datos de orden cero corresponden a los datos obtenidos por instrumentos que generan una única respuesta por muestra. Ejemplos representativos de este tipo de datos son las señales de absorción molecular registradas a una única longitud de onda, las lecturas de los electrodos ion selectivos, las señales obtenidas por absorción o emisión atómica. En términos algebraicos, los objetos de orden cero, es decir, las señales obtenidas para una muestra, se identifican como escalares.

Por otro lado, cuando se dispone de un conjunto de datos para un grupo de muestras, es posible construir un arreglo de datos de N-vías, obteniéndose un modo o dimensión adicional, es decir, un modo correspondiente al número de muestras. En este

caso, los datos de orden cero pueden ser agrupados en un arreglo vectorial ( $I \times 1$ ) o un arreglo de 1-vía, que en términos matemáticos significa obtener un tensor en el espacio  $\mathbb{R}^I$ , para un conjunto de  $I$  muestras<sup>2-3</sup>. Los datos de orden cero son los que se utilizan usualmente en el análisis tradicional de muestras. Por lo tanto, la Quimiometría se ocupa de mejorar las propiedades metrológicas de los analitos y las calibraciones, evaluando la incertidumbre y mejorando la calidad del resultado final obtenido.

En el capítulo 2 de esta tesis se presentará el desarrollo de un software (GammaCal 2.0) empleado con el objetivo de simplificar, automatizar y dinamizar la etapa de tratamiento de datos en mediciones rutinarias de espectrómetros gamma. Asimismo, poder tratar una gran cantidad de muestras rápidamente y de forma simultánea y además calculando las contribuciones a la incertidumbre de cada una de las fuentes y la incertidumbre total combinada de cada uno de los resultados.

### **1.3.- Datos De Primer Orden**

Los datos de primer orden se refieren a aquellos datos generados por instrumentos que permiten la obtención de un conjunto de señales dispuestas en un arreglo vectorial por muestra. En otras palabras, la señal correspondiente a una única muestra es un vector de dimensiones  $J \times 1$  para  $J$  entidades o sensores instrumentales. Ejemplos de este tipo de datos son los espectros de absorción Ultra Violeta-Visible (UV-Vis), los espectros de emisión de fluorescencia, los espectros de emisión gamma o alfa que fueron utilizados en este trabajo. Por otro lado, con un conjunto de datos de primer orden, obtenido para un grupo de muestras, es posible construir un arreglo matricial o un arreglo de 2-vías con dimensiones  $I \times J$ , es decir, un tensor en  $\mathbb{R}^{J \times I}$ , para  $J$  sensores instrumentales e  $I$  muestras.

### **1.4.- Algoritmos Quimiométricos para datos de primer orden**

Los procedimientos matemáticos para el procesamiento de datos multidimensionales son algoritmos que permiten el análisis de los datos en base a un determinado modelo matemático. En la literatura es posible encontrar un sinnúmero de algoritmos que pueden ser utilizados para el análisis de datos, que dependen, principalmente, del tipo de dato instrumental obtenido y del propósito del análisis<sup>4</sup>.

Los datos de orden cero, obtenidos, principalmente, con propósitos cuantitativos, se utilizan para la construcción de modelos de regresión mediante el análisis de arreglos de 1-vía por calibración univariada, modelando la relación entre la señal instrumental univariada y la concentración del analito. Las señales instrumentales se ajustan por

cuadrados mínimos a un modelo matemático lineal o no-lineal, lo que requiere de la selectividad y resolución completa del componente de interés en la muestra<sup>3</sup>.

En datos de primer orden, la relación entre la señal instrumental y la concentración de los analitos es modelada usando estructuras bilineales basadas en variables latentes, que son combinaciones lineales de los perfiles reales y no presentan interpretación física alguna. La premisa de estos algoritmos es compensar la falta de selectividad extrayendo de la señal total la porción que se pueda utilizar. Los algoritmos de regresión lineal múltiple (MLR: Multiple linear regression), regresión en componentes principales (PCR: Principal Component Regression) o cuadrados mínimos parciales (PLS: Partial Least Squares) son los más utilizados para el modelado de este tipo de datos con fines cuantitativos. Sin embargo, otro tipo de algoritmos son utilizados para datos que presenten comportamiento no-lineal, como lo son las redes neuronales artificiales (ANN: Artificial Neural Network) o las máquinas de vectores soportes acopladas a ajuste por cuadrados mínimos (LS-SVM: Least SquaresSupport Vector Machine). A continuación se profundizará en la explicación de los algoritmos de primer orden utilizados en esta tesis.

#### 1.4.1.- Regresión lineal múltiple (MLR)

Este modelo extiende la regresión lineal clásica a un vector de datos.

$$X = C S + E \quad [1.1]$$

Donde X es la matriz de observaciones o espectros (de m calibrantes x n sensores o longitudes de onda), C es la matriz de concentraciones (de m calibrantes x c componentes) donde se encuentran las concentraciones de cada uno de los componentes en cada una de las mezclas, S es la matriz de sensibilidades (de c componentes x n sensores, energía o longitudes de onda) donde se encuentran los espectros de cada uno de los componentes y E es una matriz de errores de igual tamaño que X y están los valores que compensan la falta de ajuste de los modelos de calibración.

Entonces en la etapa de calibración se conoce C y se mide X. Para estimar S se puede utilizar la ecuación:

$$\hat{S} = (C^T C)_{cal}^{-1} C^T_{cal} X_{cal} \quad [1.2]$$

Luego en la etapa de predicción se conoce  $\hat{S}$  y se mide los espectros de las muestras X. entonces puede conocerse los valores de concentración de cada uno de los componentes utilizando la ecuación:

$$\hat{C} = X_{mtra} \hat{S}^T (\hat{S} \hat{S}^T)^{-1} \quad [1.3]$$

De esta manera puede estimarse los espectros puros y las concentraciones de múltiples componentes en una mezcla. Los algoritmos y desarrollo matemático pueden verse en mayor profundidad en estas citas <sup>5-7</sup>.

El problema es que para que las inversas existan los espectros deben poseer una baja colinealidad, en otras palabras, ser lo más linealmente independientes posibles. Sin embargo esto no siempre puede lograrse en todos los casos y en esos casos los siguientes métodos dan mejores resultados

#### 1.4.2.- Regresión En Componentes Principales (PCR)

Esta metodología utiliza una técnica de regresión basada en encontrar hiperplanos de varianza máxima entre la respuesta y las variables independientes para esto se basa en el análisis de los componentes principales (PCA). Esto significa que en lugar de realizar la regresión entre las señales y las concentraciones de los analitos, se hace una regresión entre los componentes principales más significativos de las señales y las concentraciones.

A menudo, los componentes principales con varianzas más altas (los basados en autovectores correspondientes a los autovalores más altos de la matriz de varianza-covarianza de la muestra de las variables explicativas) se seleccionan como variables para la regresión.

Una ventaja importante de PCR es superar el problema de colinealidad entre espectros de analitos que surge cuando dos o más de las variables explicativas están cerca de ser colineales. La metodología de PCR puede manejar adecuadamente tales situaciones al excluir algunos de los componentes principales de baja varianza en el paso de regresión. Además, por lo general, al realizar la regresión solo en un subconjunto de todos los componentes principales, la PCR puede resultar en una reducción de la dimensión al reducir sustancialmente el número efectivo de parámetros que caracterizan el modelo subyacente. Además, a través de la selección adecuada de los componentes principales que se utilizarán para la regresión, la PCR puede conducir a una predicción eficiente del resultado basado en el modelo asumido.

El método de PCR se puede dividir en tres grandes pasos:

1. Se realiza el análisis por componentes principales (PCA) de la matriz de datos observada para las variables explicativas para obtener los componentes principales, y

luego se selecciona un subconjunto, de acuerdo a la fracción de la varianza total que es explicada por estos componentes.

2. Se realiza a regresión lineal por cuadrados mínimos del vector observado de resultados en los componentes principales seleccionados como variables, para obtener un vector de coeficientes de regresión estimados.

3. Se transforma este vector a la escala de las variables reales, utilizando los pesos de PCA seleccionadas (los autovectores correspondientes a los componentes principales seleccionados) para obtener el estimador de PCR final para estimar los coeficientes de regresión Caracterizando el modelo original.

Los algoritmos y desarrollo matemático pueden verse en mayor profundidad en estas citas<sup>5-7</sup>.

### 1.4.3.- Cuadrados Mínimos Parciales (PLS)

La regresión de mínimos cuadrados parcial (regresión PLS) es un método estadístico que guarda cierta relación con la regresión de componentes principales. Pero en lugar de encontrar hiperplanos de varianza máxima entre la respuesta y las variables independientes, encuentra un modelo de regresión lineal proyectando las variables pronosticadas y las variables observables en un nuevo espacio vectorial. Debido a que tanto los datos X como los Y se proyectan a nuevos espacios vectoriales, la familia de métodos PLS se conoce como modelos de factores bilineales.

PLS se utiliza para encontrar las relaciones fundamentales entre dos matrices (X e Y), es decir, un enfoque de variables latentes para modelar las estructuras de covarianza en estos dos espacios. Un modelo PLS intentará encontrar la dirección multidimensional en el espacio X que explica la dirección de varianza multidimensional máxima en el espacio Y.

El modelo general subyacente de PLS multivariable es

$$X = T P^T + E \quad [1.4]$$

$$Y = U Q^T + F \quad [1.5]$$

Es decir que X se descompone en dos matrices T y P e Y se descompone en dos matrices U y Q. E y F son las matrices de errores que compensan por la falta de ajuste del modelo. Las descomposiciones de X e Y se realizan para maximizar la covarianza entre T y U. Los algoritmos y desarrollo matemático pueden verse en mayor profundidad en estas citas<sup>5-7</sup>.

Estos algoritmos de primer orden permiten la identificación de muestras conteniendo componentes inesperados, es decir, componentes que no se consideraron en la etapa de calibración. Si una muestra de composición desconocida no se ajusta al modelo de calibración realizado, la muestra se considera anómala, indicando que su composición difiere de las muestras representativas utilizadas en la calibración. Esta propiedad es conocida como “ventaja de primer orden”<sup>1-3</sup>.

### 1.5.- Datos De Segundo Orden

Los datos de segundo orden son datos generados para una muestra obtenidos como un arreglo matricial, es decir, la señal correspondiente a una única muestra es una matriz de datos de dimensiones  $J \times K$ , para  $J$  y  $K$  sensores instrumentales en la primera y segunda dimensión, respectivamente. Estos datos pueden ser obtenidos utilizando un único instrumento o mediante diferentes técnicas analíticas acopladas o dispuestas en tándem. Entre los ejemplos se destacan las matrices de excitación-emisión de fluorescencia (EEM: Excitation-Emission Matrix), los obtenidos por cromatografía acoplada a un detector de arreglo de diodos o a espectrometría de masas, o los datos obtenidos de una reacción cinética o decaimiento radiactivo con detección espectral gamma que fueron utilizados en este trabajo, entre otros.

En este caso, un conjunto de datos obtenidos para un grupo de muestras se pueden disponer en un arreglo de 3-vías  $I \times J \times K$ , para  $J$  y  $K$  sensores instrumentales en la primera y segunda dimensión, respectivamente, e  $I$  muestras, es decir, un tensor en  $\mathbb{R} J \times K \times I$ . Sin embargo, es posible construir, también, un arreglo de datos de 2-vías aumentado cuando las matrices son ordenadas consecutivamente en sentido de filas o columnas, es decir, un arreglo de 2-vías aumentado en filas o columnas, respectivamente<sup>9-10</sup> y un arreglo de 2-vías, utilizando los vectores obtenidos de matrices desdobladas, de dimensiones  $1 \times JK$ , dispuestos en un arreglo aumentado en columna ( $I \times JK$ ).

### 1.6.- Algoritmos Quimiométricos Para Datos De Segundo Orden

Para el análisis de datos de segundo orden es posible recurrir a una amplia variedad de algoritmos, incluyendo análisis paralelo de factores (PARAFAC: PARAllel FACtor Analysis) y sus variantes<sup>11</sup>, el método de aniquilación de rango generalizado (GRAM: Generalized Rank Annihilation Method), la resolución multivariada de curvas

acoplada a cuadrados mínimos alternantes (MCR-ALS: Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares)<sup>12</sup> y la descomposición trilineal alternante (ATLD: Alternating Trilinear Decomposition)<sup>13</sup> y sus variantes, entre otros.

Los métodos basados en ALS son considerados los más eficientes para la descomposición de arreglos de 3-vías, siendo PARAFAC el algoritmo de elección para la mayoría de los análisis de arreglos de 3- o N-vías. Sin embargo, ante la pérdida de trilinealidad, MCR-ALS y PARAFAC2 son los algoritmos mayormente utilizados. Estos algoritmos se aplican con fines descriptivos y predictivos en virtud de que los perfiles obtenidos de la descomposición tienen interpretación física y pueden ser inferidos a las propiedades físico-químicas del sistema en estudio. Por otro lado, los algoritmos como cuadrados mínimos parciales desdoblados (U-PLS: Unfolded Partial Least Squares) o cuadrados mínimos parciales multi-vía (N-PLS: N-way Partial Least Squares), acoplados a procedimientos de bilinealización residual (RBL: Residual Bilinearization) son utilizados, específicamente, con fines cuantitativos en virtud de que los perfiles obtenidos como scores y loadings carecen de interpretación física<sup>4</sup>. Todos estos algoritmos son de gran importancia en el análisis de muestras complejas, debido a que todos ellos alcanzan la llamada “ventaja de segundo orden”. Esta ventaja se basa en el hecho de que los analitos pueden ser determinados en presencia de constituyentes no esperados o potenciales interferentes que pueden estar presentes en las muestras de composición desconocida<sup>3,10</sup>.

### **1.6.1.- Resolución Multivariada De Curvas-Cuadrados Mínimos Alternantes (MCR-ALS)**

Resolución multivariada de curvas (MCR) es una denominación genérica a una familia de métodos matemáticos desarrollados para resolver análisis de mezclas, es decir, capaz de proporcionar un modelo bilineal aditivo químicamente significativo de contribuciones puras de la información exclusiva de una matriz de datos original de la mezcla.

Dentro de esta familia MCR-ALS es un método de modelado flexible de datos (soft-modelling) que ha sido ampliamente utilizado desde su desarrollo en el año 1995<sup>12</sup>. Esta técnica permite obtener información acerca de un sistema multi-componente por discriminación de las contribuciones individuales de los constituyentes solapados. MCR-ALS se focaliza en la descomposición bilineal de una matriz de datos X en dos sub-matrices conteniendo información de los componentes puros involucrados en el sistema. La descomposición es el resultado de la validez de la relación de linealidad entre la concentración de analito y la respuesta. Esto se logra por un proceso de optimización iterativa.

Para un sistema multi-componente que sigue una respuesta lineal con la concentración, la señal o respuesta instrumental obtenida es producto de la contribución de todas las señales individuales de cada componente puro. En espectroscopia, esto significa que

$$d_j = \sum_{n=1}^N c_n s_{j,n} \quad [1.6]$$

Donde  $d_j$  representa la respuesta instrumental a la longitud de onda (o energía)  $j$ ,  $c_n$  es la concentración de la especie  $n$  en la mezcla y  $s_{j,n}$  es factor de sensibilidad instrumental de la especie  $n$  a la longitud de onda  $j$ . Cuando se obtienen las señales instrumentales de un sistema conteniendo  $N$  constituyentes, en un rango espectral determinado de  $J$  sensores, registrándose la evolución de la concentración de cada componente, lo que se obtiene es un modelo bilineal que sigue la expresión:

$$\mathbf{D} = \mathbf{C} \mathbf{S}^T + \mathbf{E} \quad [1.7]$$

donde la matriz  $\mathbf{D}$  ( $J \times K$ ) contiene las señales instrumentales totales del sistema en estudio;  $\mathbf{C}$  ( $K \times N$ ) contiene los  $K$  sensores del primer modo instrumental de cada  $N$  componente presente en el sistema, por ejemplo, la evolución de la concentración en un proceso;  $\mathbf{S}$  es una matriz ( $J \times N$ ) conteniendo el factor de sensibilidad instrumental de cada uno de los  $N$  componentes a cada  $j$  longitud de onda y  $\mathbf{E}$  ( $J \times K$ ) representa la contribución del error de las mediciones.

La descomposición bilineal y la búsqueda de las respuestas individuales se logra mediante un proceso basado en un método iterativo, obteniéndose directamente estimaciones de las matrices  $\mathbf{C}$  y  $\mathbf{S}$ , representadas como  $\hat{\mathbf{C}}$  y  $\hat{\mathbf{S}}$ , respectivamente. MCR-ALS se basa en el cálculo iterativo de  $\mathbf{S}$  y  $\mathbf{C}$  según

$$\hat{\mathbf{S}} = (\hat{\mathbf{C}}^T \hat{\mathbf{C}})^{-1} \hat{\mathbf{C}}^T \mathbf{D} \quad [1.8]$$

$$\hat{\mathbf{C}} = \hat{\mathbf{S}} \mathbf{D} (\hat{\mathbf{S}}^T \hat{\mathbf{S}})^{-1} \quad [1.9]$$

Donde  $\hat{\phantom{x}}$  indica el valor estimado de la variable correspondiente. Se debe tener en cuenta que para comenzar el proceso de iteración se requieren parámetros que contengan información similar a la del sistema en estudio, es decir, se requiere de estimaciones iniciales tipo- $\mathbf{C}$  o tipo- $\mathbf{S}$  que pueden ser obtenidas experimentalmente o mediante algoritmos de descomposición bilineal auxiliares.

El proceso de optimización ALS se basa en la minimización del error residual de la descomposición bilineal mediante el uso de restricciones matemáticas o químicas. Dentro de las restricciones se encuentran aquellas que solo son aplicables en los modelos bilineales para una única muestra, o análisis de muestra individual, y aquellas que son propias de los modelos para arreglos de 2-vías aumentados.

Se debe tener en cuenta que con MCR es posible obtener resultados ambiguos para un mismo sistema, debido a que el modelo presenta libertad rotacional, en otras palabras, la descomposición puede dar lugar a diferentes resultados que explican el mismo sistema. Algunas de las restricciones matemáticas que se utilizan ayudan, principalmente, a la reducción de la ambigüedad rotacional, mientras que otras restricciones, como la condición de sistema cerrado, favorecen la reducción de la ambigüedad por diferencias en concentraciones. Por lo tanto, el uso de las diferentes restricciones, como también, el uso de los arreglos de 2-vías aumentados, analizando múltiples muestras simultáneamente, ayuda a disminuir la ambigüedad de los resultados, obteniéndose resultados cercanos a la situación real. Adicionalmente, los perfiles contenidos en C y S permiten inferir acerca del comportamiento de los constituyentes del sistema en el proceso y de su comportamiento espectral a causa de que los perfiles pueden ser físicamente interpretados. Por otro lado, la información contenida en C puede ser utilizada para fines predictivos en calibración multivariada o multi-vía.

Las restricciones se clasifican según su naturaleza o implementación. Cuando las restricciones son implementadas, la información química o matemática acerca de los perfiles debe ser traducida a una condición matemática. Las restricciones más utilizadas son:

**No-negatividad:** fuerza a los perfiles a tener valores positivos. Es aplicable a concentraciones o respuestas instrumentales, que, por naturaleza, deben ser positivas, por ejemplo, los espectros de emisión de fluorescencia o espectros de masa.

**Unimodalidad:** fuerza a los perfiles a tener un único máximo. Es aplicable para perfiles que presenten formas de pico, como señales cromatográficas, o perfiles que muestren crecimiento o decrecimiento con valores tipo plató máximos o mínimos, respectivamente.

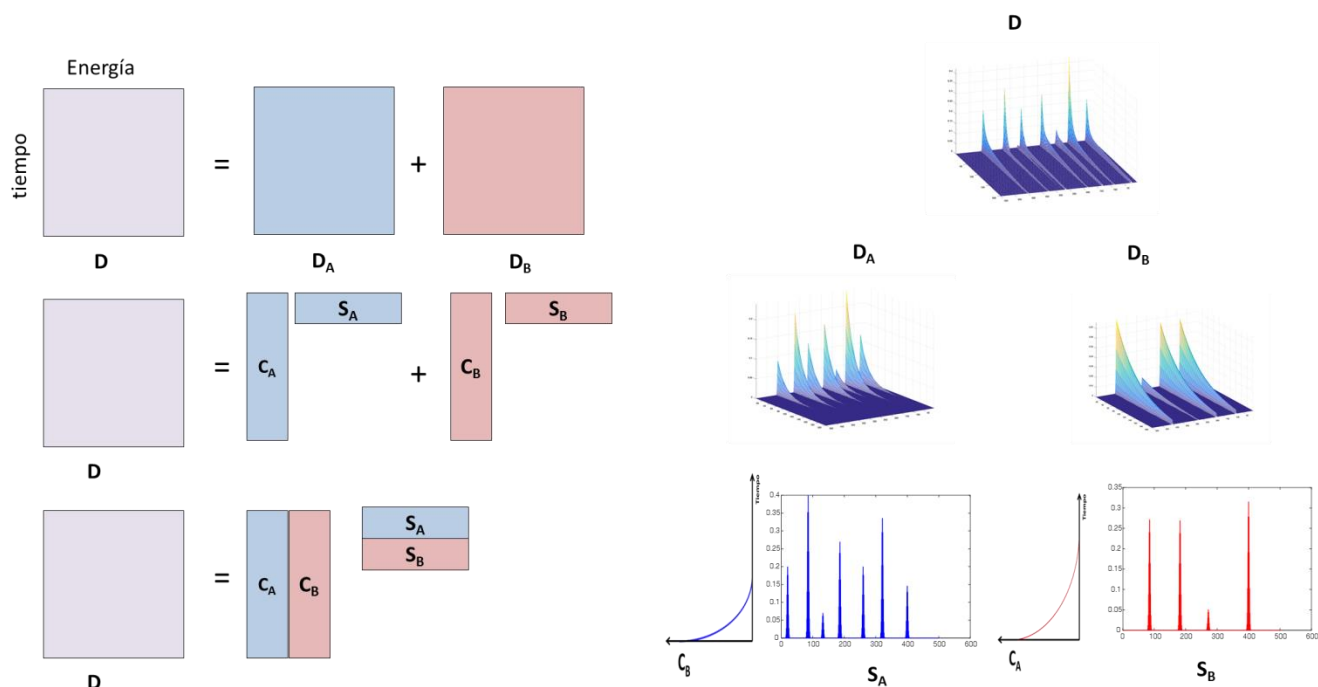


Figura 1.2.- Esquema de modelo bilineal obtenido por MCR-ALS de un set de datos de espectrometría gamma en función del tiempo

A medida que se incrementa el orden de los datos instrumentales registrados con fines de calibración el tratamiento estadístico de los datos se va complejizando y la estadística para el cálculo de las cifras de mérito se encuentra menos desarrollada.

Tabla 1.1.- Características de la calibración con datos de órdenes crecientes de complejidad

Orden	Analitos	Interferencias Inesperadas	Estadística
0	1	No diagnosticadas; Sesgo de predicción	Simple, bien desarrollada
1	>1	Diagnosticadas; Sesgo de predicción	Relativamente compleja, bajo investigación
2	>1	Diagnosticadas; predicción no sesgada	Muy compleja, muy poco desarrollada.
3	>1		

Sin embargo, el utilizar datos instrumentales de orden superior conlleva ventajas analíticas como el diagnóstico de interferencias, también conocido como la

ventaja de primer orden, y la posibilidad de cuantificación del analito frente a interferencias inesperadas, conocida como la ventaja de segundo orden. En la tabla 1.1 se resumen las ventajas y desventajas de las calibraciones de órdenes crecientes en complejidad.

En este trabajo se evaluarán diferentes estrategias de obtención de datos multidimensionales utilizando espectrometrías alfa y gamma. Además, se explorarán las potencialidades de los algoritmos Quimiométricos para el análisis de muestras complejas de composición variada. Se desarrollarán nuevos métodos analíticos para estudios descriptivos y predictivos de sistemas químicos de diferente naturaleza, combinando diversas técnicas analíticas con modelado quimiométrico de datos multidimensionales.

### 1.7.- Optimización de procesos multivariable mediante función de deseabilidad

La mayor parte de ciertos procesos complejos, como por ejemplo algunos procesos de producción industrial, poseen más de una respuesta relacionada con la calidad del producto. Usualmente estas se encuentran en conflicto entre sí, pero deben ser optimizadas en conjunto. Entonces se deben encontrar los niveles óptimos de variables operacionales del proceso mediante el cual se obtenga el mejor balance de las respuestas. Este proceso se conoce como optimización multi-objetivo (MRO) y una posible solución es empleando un enfoque por función deseabilidad (DF) <sup>6-8</sup>. La optimización de múltiples respuestas al mismo tiempo tiene el desafío que cada una de ellas puede tener una escala de medida diferente. Cuando usamos el enfoque DF, un valor sin escala entre 0 y 1 es asignado a cada una de las respuestas en el problema denominados DF individuales. Este proceso se puede realizar de formas diferentes pero en general se utiliza una función partida que escala los resultados de la respuesta ( $y$ ) entre 0 y 1 de acuerdo a los requisitos de la optimización. Para esto se selecciona un valor mínimo de la respuesta ( $l$ ) debajo de la cual la deseabilidad sea 0 (mínima deseabilidad) y un valor máximo ( $u$ ) por arriba de la cual sea 1 (máxima deseabilidad). Entonces la función queda definida:

$$d(y) := \begin{cases} 0, & \text{if } y \leq l, \\ \left(\frac{y-l}{u-l}\right)^r, & \text{if } l < y \leq u, \\ 1, & \text{if } y > u, \end{cases} \quad [1.10]$$

El valor de  $r$  se lo selecciona para que los resultados intermedios sigan una forma funcional deseada. Esta función puede representarse como se observa en la figura 1.3.

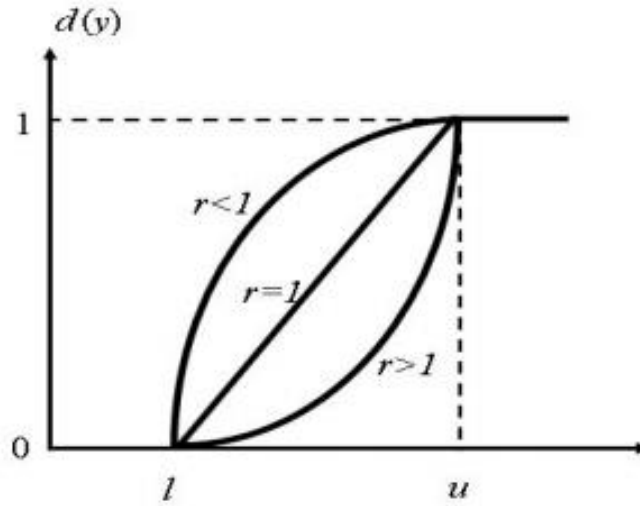


Figura 1.3.- Forma funcional para escalar los valores de respuesta y obtener el valor de deseabilidad individual según la ecuación 1.10.

Una vez calculadas las deseabilidades individuales para cada una de las respuestas, estas se combinan para obtener un DF general de manera tal de que los valores se encuentren en el intervalo  $[0, 1]$  tomando generalmente su media aritmética o geométrica que produce un solo objetivo para el problema de respuesta múltiple. La ecuación más comúnmente utilizada es:

$$D(\mathbf{y}) := \left( \prod_{j=1}^m d_j(y_j)^{w_j} \right)^{\frac{1}{\sum_{j=1}^m w_j}} \quad [1.11]$$

Donde  $w_j$  son pesos relativos asignados para darle mayor importancia a alguna respuesta que a otra.

En la segunda parte del capítulo 4 se empleará el método de función deseabilidad para optimizar la producción de  $^{177}\text{Lu}$ .

## Capítulo 2- Desarrollo de Software para el estudio de las fuentes de incertidumbre en espectrometría gamma

### 2.1.- Introducción a Espectrometría Gamma

Un espectro gamma digital moderno es en esencia un lista de números de pulsos medidos en pequeños rangos de altura de pulso consecutivos. La calibración del detector permite que el espectro gamma sea interpretado en términos de energía, en lugar del número de canal o voltaje, y la actividad de radionucleido, en lugar de número de pulsos. Hay, entonces, dos tipos principales de calibración que se aplica a la espectrometría gamma:

- Calibración en energía: Se determina la relación entre el número de canal y la energía correspondiente.
- Calibración en eficiencia: Se determina la relación entre el número de conteos y tasa de desintegración.

El objeto de la calibración en energía es derivar una relación entre la posición de pico en el espectro (número de canal) y la correspondiente energía de rayos gamma. Esto se realiza midiendo el espectro de una fuente emisora gamma de energía conocida durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo para tener una buena precisión estadística, luego se compara el canal donde la señal es detectada el con la energía del fotón gamma y finalmente se obtiene una función matemática que relacione ambas para energías intermedias no calibradas. En este tipo de calibración no importa si la fuente contiene un nucleído o varios. En la práctica habitual, se utiliza fuente de  $^{152}\text{Eu}$  para la calibración de energía de rutina. Cualquiera sea la fuente que se utilice, es aconsejable asegurarse de que las energías de calibración cubran todo el rango en el que se encuentra el espectrómetro para ser utilizado.

La eficiencia de detección varía con la energía y una calibración completa de un sistema detector necesita que se determine la relación energía / eficiencia. Podría pensarse que, conociendo sobre los procesos de interacción involucrados, los coeficientes de absorción del material del detector y la atenuación dentro de la encapsulación, y la geometría de detección sería posible calcular la eficiencia del detector desde primeros principios. En la actualidad, se realizan calibraciones de eficiencia mediante el uso espectros gamma reales. Hay, sin embargo, esfuerzos dirigiéndose a la provisión por parte de los fabricantes de datos teóricos de calibración con cada detector suministrado, para que la necesidad de calibración por parte del usuario disminuya en el futuro. Actualmente existen muchos esfuerzos en simular curvas de eficiencia con una alta correspondencia con la realidad <sup>14-16</sup>.

La eficiencia del detector se compone de la eficiencia geométrica que depende del ángulo sólido que ocupa el detector respecto de la fuente de emisión de radiación gamma (que no depende de la energía del fotón), y de la eficiencia de transformación de fotón a potencial eléctrico (que depende de la energía del fotón). La eficiencia puede calcularse:

$$\varepsilon_{(En)} = \frac{Area}{A_{RN} t i_{(RN_{(En)})}} \quad [2.1]$$

Donde  $\varepsilon$  es la eficiencia, Área es el área de pico,  $A_{RN}$  es la actividad del radionucleido patrón,  $t$  es el tiempo vivo de medición e  $i_{RN}$  es la probabilidad de la emisión del radionucleido. Aunque idealmente se debería calibrar con varios patrones de radionucleidos que emitan fotones gamma de una única energía, de manera de cubrir todo el rango de interés, , habitualmente se utiliza  $^{152}\text{Eu}$  como patrón debido a que tiene una gran cantidad de picos de diversas energías con probabilidades comparables lo cual lo hace útil para la calibración.

Por otro lado, es difícil encontrar una curva que ajuste adecuadamente en todo el rango, es por eso que se lo suele dividir en regiones. Sin embargo también existen ajustes mediante funciones más complejas que pueden ajustar correctamente en todo el intervalo.

## 2.2.- Incertidumbre de la eficiencia del detector

El cálculo de la incertidumbre estándar combinada puede ser realizado de acuerdo con la Guía ISO para la Expresión de Incertidumbre en la medición (1995)<sup>17</sup> o según la publicación del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA 2004) sobre Cuantificación de la incertidumbre en mediciones analíticas nucleares<sup>18</sup>. Ambas presentan procedimientos similares y se basan en la misma filosofía. En primer lugar, las incertidumbres estándar individuales de los parámetros de entrada son calculadas o estimadas (para ver la estimación de la incertidumbre del ajuste polinómico ver apéndice A). Luego, se calcula la incertidumbre combinada del parámetro final calculado según la ley de propagación de la incertidumbre (ecuación 2.2).

$$u_{i(y)} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left[ \left( \frac{\partial y}{\partial x} \right)^2 u_{(xi)}^2 \right]} \quad [2.2]$$

Donde  $y$  es el parámetro al cual se desea estimar su incertidumbre,  $x_i$  es cada una de las variables de las cuales depende el valor final y  $u(x_i)$  es la incertidumbre asociada a esos parámetros. Además, a todo el factor incluido entre los corchetes de la ecuación 2.2 es conocido como coeficiente de sensibilidad de la variable  $x_i$ . Este valor sirve para comparar las componentes individuales de la incertidumbre combinada.

### **2.3.- El Software GammaCal 2.0**

El software GammaCal 2.0 fue concebido por los autores del presente trabajo para simplificar, automatizar y dinamizar la etapa de tratamiento de datos en mediciones rutinarias de espectrómetros gamma. Este programa permite cargar reportes generados por el GammaVision o adquirir datos desde una planilla de Excel, realizar automáticamente la calibración pudiendo cambiar el grado del polinomio del ajuste, poder tratar una gran cantidad de muestras rápidamente y de forma simultánea y además calculando las contribuciones a la incertidumbre de cada una de las fuentes y la incertidumbre total combinada de cada uno de los resultados.

Se utiliza navegando en orden las distintas pestañas que se encuentran en la parte superior de la pantalla .

#### **2.3.1.- GammaCal Pestaña 1-Datos Calibración**

En esta pestaña se deben cargar los datos de los picos para realizar la calibración que se puede hacer de dos maneras:

1-Cargar el archivo .txt que exporta el GammaVision para el análisis de las áreas para el Eu-152 y/o el Ba-133 ingresando los valores de Actividad inicial del estándar, su incertidumbre, el tiempo (en segundos) transcurrido desde el reporte de la actividad hasta la fecha del análisis y la incertidumbre si la hubiera.

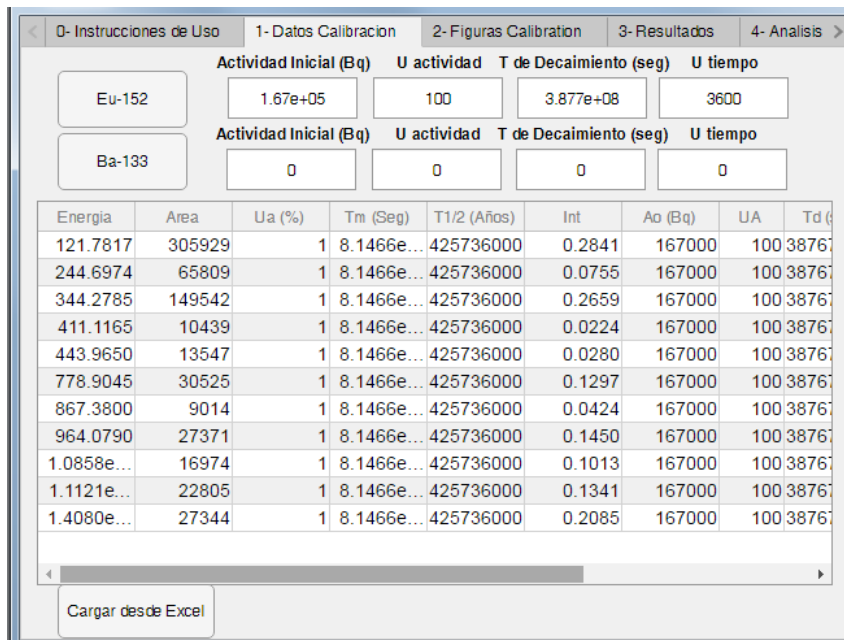


Figura 2.1.- Captura de imagen de la pestaña 1 – Carga de datos de calibración del programa GammaCal 2.0

2-Cargar los datos desde un archivo Excel donde en la primera hoja se encuentre solo la tabla de datos (con el encabezado) EN EL MISMO ORDEN QUE MUESTRA LA TABLA. Como el que se muestra en el ejemplo (archivo Test.xlsx). Los datos fueron correctamente cargados si se actualizan en la tabla.

Nota: si no se quieren considerar alguna o todas las incertidumbres se coloca el valor en cero.

### 2.3.2.- Calibración en eficiencia

El software propuesto calcula la actividad del radionucleido patrón a partir de los datos de actividad al momento de la certificación y el tiempo de decaimiento ( $t_d$ ) desde el momento de la certificación del estándar y el momento del análisis.

Para la realización de la calibración en eficiencia se grafica el logaritmo de la eficiencia (calculado con la ecuación 2.1) en función del logaritmo en energía y se busca un polinomio por método de cuadrados mínimos que mejor ajuste a los valores de eficiencia obtenidos para el patrón. Para esto generalmente es necesario probar varios polinomios para seleccionar el mejor ajuste.

A partir de esta ecuación se predecirá la eficiencia interpolada a cualquier energía por lo cual la estimación de las bandas de confianza de la regresión es de vital importancia a la hora de estimar la incertidumbre del método.

### 2.3.3.- GammaCal Pestaña 2- Figuras Calibración

En el software GammaCal 2.0, Si los datos fueron cargados correctamente en la etapa posterior, en la pestaña de figuras de calibración ya se encuentran los gráficos. En la parte superior se encuentra el polinomio del ajuste. Y a la izquierda se puede modificar el grado del polinomio y a medida que se cambia los gráficos y resultados se actualizan automáticamente.

En la figura superior se encuentra el gráfico de calibración logaritmo natural Eficiencia vs. Logaritmo natural de la Energía con las barras de error que representan la incertidumbre combinada de la eficiencia, la curva negra es el ajuste del polinomio y la zona roja es el intervalo de confianza de la predicción de eficiencia a partir de energía.

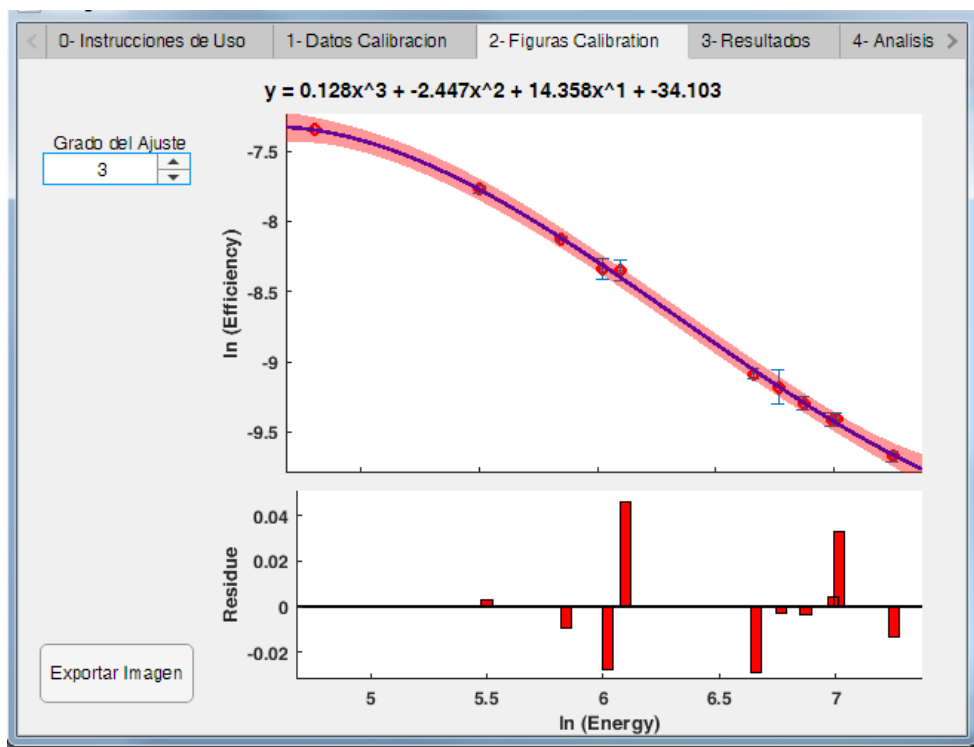


Figura 2.2.- Captura de imagen de la pestaña 2 – Figuras de calibración del programa GammaCal 2.0

La figura inferior muestra los residuos con un gráfico de barras en la misma escala de energía que la figura superior. En la parte inferior hay un botón para poder exportar las figuras.

### 2.3.4.- Cálculos de resultados

Para calcular la actividad del radionucleido de interés a partir del pico de emisión gamma se puede realizar despejando la actividad de la ecuación 2.1 obteniéndose la ecuación 2.3.

$$A_{RN} = \frac{Area}{t \varepsilon_{(En)} i_{(RN)} M} \quad [2.3]$$

Donde  $\varepsilon$  es el valor de la eficiencia del detector a la energía del pico analizado obtenido de la ecuación del ajuste calculada en la sección anterior,  $t$  es el tiempo vivo de la medición, y  $M$  es un término que tiene en cuenta el decaimiento de la muestra en el periodo de medición y se puede calcular según la ecuación 2.4.

$$M = \frac{1 - e^{-\lambda t_r}}{t_r \lambda} \quad [2.4]$$

La única diferencia es que en este caso se utiliza el tiempo real ( $t_r$ ) en la formula 2.4.

### 2.3.5.- GammaCal Pestaña 3- Resultados

En esta pestaña se deben cargar los datos de las muestras. Para esto se debe generar una planilla Excel con las primeras siete columnas de la tabla EN EL MISMO ORDEN. Como se muestra en el archivo de ejemplo Result.xlsx.

Los datos fueron correctamente cargados si se actualizan en la tabla y además el software completa los valores obtenidos mediante la calibración para la eficiencia y la actividad del radionucleido además de sus incertidumbres combinadas.

Estos resultados pueden exportarse a otro archivo de Excel mediante el botón de exportar resultados.

Energía	Area	Ua (%)	Int	UI	T1/2 (seg)	Tm (seg)	Eficiencia	Ueff	Actividad	UA
121.7817	305929	1	0.2841	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	6.6794e-04	1.2625e-04	1.9789e+05	3.7458e+04
244.6974	65809	1	0.0755	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	3.9378e-04	5.8935e-05	2.7171e+05	4.0757e+04
344.2785	149542	1	0.2859	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	2.8993e-04	4.3280e-05	2.3811e+05	3.5623e+04
411.1165	10439	1	0.0224	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	2.4425e-04	3.6397e-05	2.3441e+05	3.5026e+04
443.9650	13547	1	0.0280	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	2.2617e-04	3.3621e-05	2.6258e+05	3.9134e+04
778.9045	30525	1	0.1297	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	1.2282e-04	1.7552e-05	2.3522e+05	3.3698e+04
867.3800	9014	1	0.0424	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	1.0822e-04	1.5433e-05	2.4096e+05	3.4452e+04
964.0790	27371	1	0.1450	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	9.5284e-05	1.3661e-05	2.4318e+05	3.4950e+04
1.0858e+03	16974	1	0.1013	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	8.2270e-05	1.2018e-05	2.5001e+05	3.6600e+04
1.1121e+03	22805	1	0.1341	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	7.9843e-05	1.1727e-05	2.6145e+05	3.8490e+04
1.4080e+03	27344	1	0.2085	1.0000e-04	425736000	8.1466e+03	5.8908e-05	9.5226e-06	2.7328e+05	4.4262e+04

Figura 2.3.- Captura de imagen de la pestaña 3 – Resultados del programa GammaCal 2.0

### 2.3.6.- GammaCal pestaña 4-Análisis de fuentes de incertidumbre

En esta última pestaña se pueden analizar la componente de cada una de las fuentes de incertidumbre sobre la incertidumbre combinada final. Como se explica en la sección 2.1.2. En la parte superior se analiza las distintas componentes de la incertidumbre combinada final de la eficiencia para cada uno -de los picos de los patrones de calibración que pueden ser seleccionados por orden en la parte superior de la figura.

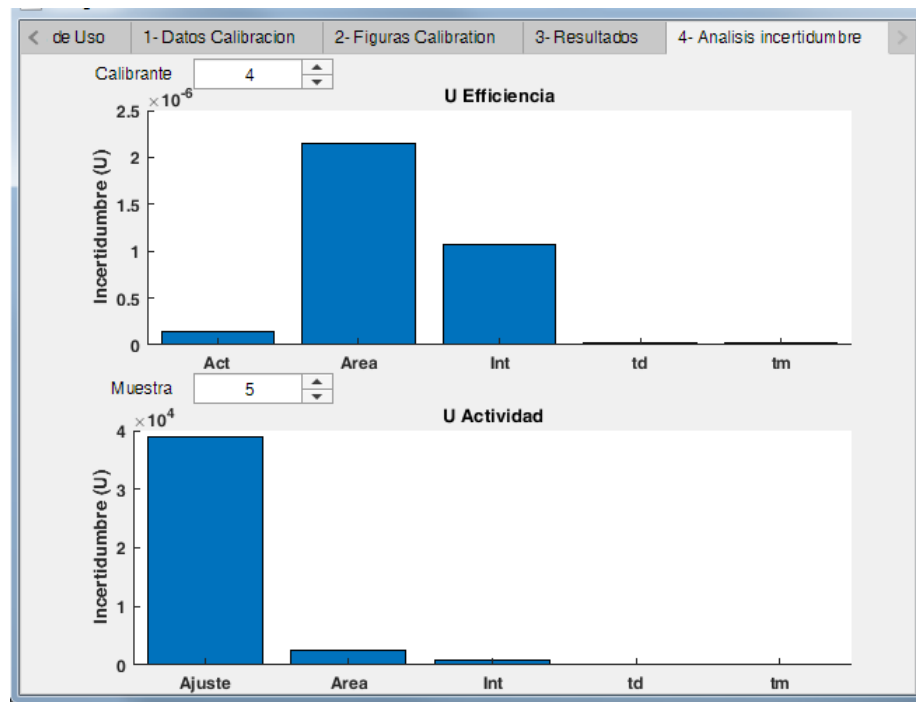


Figura 2.4.- Captura de imagen de la pestaña 4 – Análisis de la Incertidumbre del programa GammaCal 2.0

En la parte inferior de la misma figura, se analiza las distintas componentes de la incertidumbre combinada final de la Actividad del radionucleido para cada una de las muestras, que pueden ser seleccionados por orden en la parte superior de la figura.

## **2.4.- Resultados y Conclusiones**

Existen muchos software para realizar calibraciones de la eficiencia de un detector gamma. Dos de los más conocidos son el GammaVision y el Gennie<sup>19-20</sup>. Sin embargo, estos programas no presentan en sus manuales una descripción clara de los cálculos que el programa realiza, sobre todo en cuestiones relacionadas al cálculo de incertidumbre. Además, actualmente es absolutamente esencial obtener un valor confiable de incertidumbre. Sobre todo deben demostrar ser comparables con otros valores publicados o calculados por otros laboratorios. Sin estas estimaciones confiables se entorpece la habilidad para la toma de decisiones respecto del resultado informado.

Es en este ámbito donde el software aquí desarrollado GammaCal 2.0 hace su mayor aporte calculando las incertidumbres mediante un cálculo conocido que sigue los requerimientos de las normas internacionales vigentes. Además si se desea mejorar la precisión con la cual se informa un resultado, el analista puede observar el gráfico de barras de la pestaña 4 encontrando él o los mayores componentes de la incertidumbre, calcula la componente a la incertidumbre combinada de cada una de las variables medidas, y luego se pueden tomar acciones para disminuir estas incertidumbres por ejemplo aumentando el tiempo de adquisición. En otras palabras, este programa otorga al analista una herramienta que le permite diagnosticar posibles errores y desarrollar futuros experimentos que habiliten la mejora de la precisión de una manera eficiente.

Pero además, es un programa amigable de fácil utilización que dinamiza el tratamiento de resultados y lo acelera. Siendo compatible con las salidas obtenidas mediante GammaVision y además compatible con el Excel lo hace un programa versátil para el análisis mediciones de espectrometría gamma.

### **Capítulo 3.- Calibración multivariada de primer orden para la determinación de mezclas isotópicas mediante espectrometría alfa**

#### **3.1.-Introducción a la Espectrometría Alfa**

La espectrometría alfa es una técnica radioanalítica ampliamente aplicada, principalmente debido a su alta eficiencia de conteo y bajo fondo intrínseco (resultando en una alta sensibilidad) y su versatilidad tanto en términos de la gamma de - radionucleidos que pueden ser determinados, del tipo de muestra que pueden analizarse, y la confiabilidad de la técnica que le permite utilizar un isótopo emisor alfa del elemento de interés como trazador interno.

Además, es posible realizar espectrometría alfa utilizando solo una mínima cantidad de la muestra y requiriendo un mínimo pretratamiento<sup>21-23</sup>. Sin embargo, el corto alcance de partículas alfa a través de un material implica, en general, que las muestras deben ser lo más finas posibles. Luego, el número de -radionucleidos se puede determinar mediante el uso de la espectrometría alfa es bastante grande. Incluyen casi todos Los radionucleidos emisores alfa con periodo de semidesintegración largo en relación con el tiempo requerido para la preparación de la fuente.

##### **3.1.1.- Forma del pico y análisis espectral**

Las principales características de los espectros de partículas alfa dependen del tipo y calidad del detector y la electrónica, la disposición geométrica, y la calidad de la fuente alfa. Energía, resolución, forma del pulso, tiempos de respuesta y eficiencias de conteo están básicamente determinados por el detector. Asimismo, existen otros factores que contribuyen al rendimiento general: una fuente alfa de un espesor considerable, una gruesa capa absorbente entre la fuente y el detector, o una ventana del detector desapareja afectarán negativamente la resolución de energía, mientras que el ruido eléctrico en el procesamiento de la señal aumentará el fondo.

Las partículas alfa emitidas son mono-energéticas. Sin embargo, los radionucleidos incrustados en la fuente pueden emitir partículas alfa con diferentes trayectorias antes de ser detectadas en el detector de silicio (ver figura 3.1). Pueden ceder parte de su energía en la misma fuente (como partículas b y c) colisionando con átomos presentes en la matriz. Todas las partículas (a-e) depositarán una fracción de su energía en el espacio de aire entre la fuente y el detector y en la ventana del detector. El primer proceso representa la auto-absorción y el último representa la absorción. El papel de la absorción de aire puede ser despreciable si hay un alto vacío en la cámara del

detector, pero muy a menudo es deseable alcanzar una presión de aire limitada para proteger el detector de radionucleidos que se desprenden de la fuente y pueden depositarse en la ventana del detector. Este efecto se lo conoce con el nombre de recoil<sup>23</sup>.

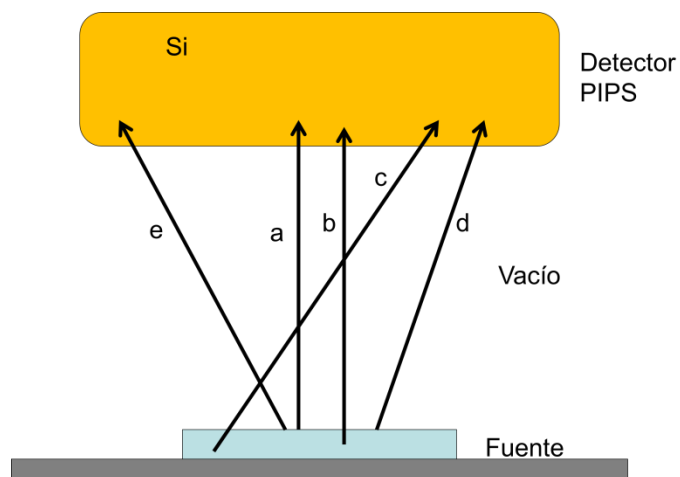


Figura 3.1.- Posibles recorridos de partículas alfa (a –e) desde la fuente hasta el detector.

En conjunto, los aportes de absorción en la fuente (“autoabsorción”), en la ventana del detector y en cualquier otro absorbente, a la absorción total son diferentes. Cada proceso causa reducción de la energía total depositada en el detector de Si y cada proceso da como resultado una disminución de la energía de las partículas alfa monoenergéticas. Las longitudes de las flechas en los materiales representan las trayectorias de las partículas alfa y la energía depositada por cada partícula en el volumen activo del detector. Variaciones de estas deposiciones de energía individuales dan como resultado el ensanchamiento asimétrico de picos, solo hacia energías menores debido a que una partícula pierde energía en cada colisión.

La absorción y la auto-absorción tienen diferentes efectos sobre el espectro Alfa. Si se tiene una fuente delgada pero absorbente ancho, las pérdidas de energía debidas a la absorción tienen una contribución predominante respecto de la auto-absorción, entonces el espectro es desplazado a energías más bajas ya partículas alfa pierden parte de su energía en interacciones fuera del detector. Eso también provoca ensanchamiento debido a la variación en la pérdida de energía fuera del detector debido a ángulos variados de incidencia, y a la reducción del número de transportadores de carga producidos en el detector de silicio.

Si sólo la auto-absorción tiene una contribución significativa a pérdidas de energía (como en el caso de fuentes gruesas), entonces el pico es ensanchado pero el espectro no se desplaza. Esto es porque las partículas que se originan en la capa superficial de la fuente pueden llegar al detector sin pérdida de energía por auto absorción. (Ver Figuras 3.2 y 3.3).

Este ensanchamiento produce que las señales provenientes de distintos radioisótopos diferenciadas en energía se solapen interfiriendo unas con otras haciendo que el análisis se haga más complejo. Esta consecuencia se intensifica cuanto más importantes sean los efectos de la absorción y auto-absorción, a tal punto de impedir el análisis por vías tradicionales. Además, el ensanchamiento producido puede variar de fuente a fuente dependiendo de la forma de deposición lo cual produce una falta de reproducibilidad general en la forma del espectro alfa adquirido.

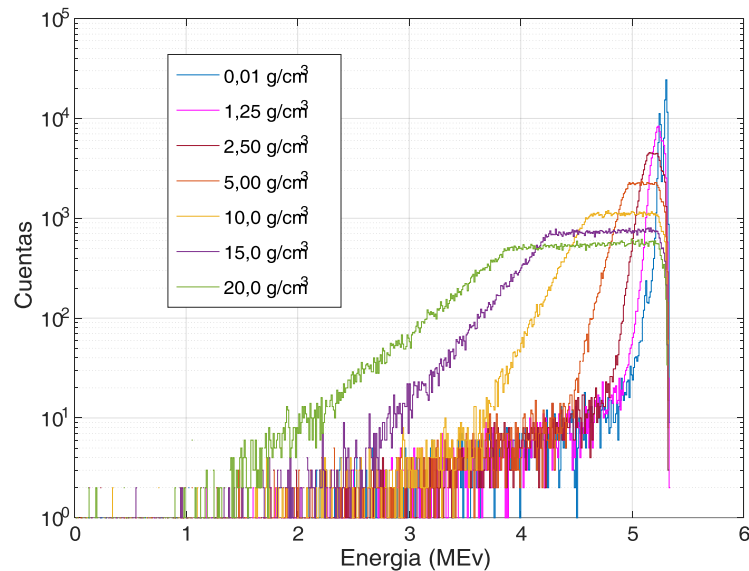


Figura 3.2.- Simulación de ensanchamiento espectral en una señal de espectrometría alfa provocada por el fenómeno de auto-absorción debida al incremento de la densidad de la fuente

Para solucionar estos problemas, diversas estrategias de modelados paramétricos de las señales de los espectros alfa y deconvoluciones fueron aplicados. Sin embargo, debido a la complejidad de las funciones de ajuste estas implementaciones quedaron relegadas al análisis de pocos analitos<sup>24-26</sup>. En un análisis de rutina por espectrometría alfa se suele realizar la disolución de la muestra y una separación radioquímica de los radionucleidos de interés antes de la preparación de la fuente. Además, normalmente se prepara una fuente alfa por cada elemento cuyos radioisótopos quiere analizarse.

Para cada una de estas fuentes, la separación química debe cumplir tres objetivos. En primer lugar, debe eliminar elementos, que podrían interferir en el paso final de la preparación de la fuente de tal manera que se reduzca la recuperación del elemento de interés. Segundo, debería eliminar elementos, que se depositarían en la fuente, dando como resultado una fuente gruesa y por lo tanto una resolución espectral degradada. En tercer lugar, debe eliminar otros radionucleidos emisores alfa lo que interferiría con los picos de interés en el espectro. Una parte importante del esfuerzo invertido en el desarrollo de los espectros alfa es en relación con la mejora de estos procedimientos de separación química, y en particular minimizando el tiempo requerido.

Sin embargo, estos tratamientos suelen ser tediosos, costosos, dificultosos, exponiendo radio-toxicológicamente al operador y además es más susceptible de contaminaciones. Asimismo, la metodología separativa que aísla al analito de interés no recupera el 100% del analito teniendo que lidiar con rendimientos muy bajos en determinados casos, lo cual disminuye la sensibilidad general del método radioanalítico. Asimismo, no es posible separar distintos radioisótopos del mismo elemento por vías convencionales, esto provoca que el análisis de la composición isotópica se vea muchas veces impedida debido a la gran cercanía en energía de los picos y el ensanchamiento producido por efectos de absorción y auto-absorción como se observa en la figura 3.2.

En este capítulo se evaluarán métodos quimiométricos de primer orden para poder cuantificar radioisótopos del uranio 232, 234, 235, 236 y 238 con alto grado de solapamiento con el fin de poder calcular la composición isotópica de este elemento. Luego, se evaluará la posibilidad de cuantificación diversos radionucleidos presentes en una misma fuente.

Por otro lado, la determinación de la composición isotópica en muestras de uranio es de vital importancia debido a que es un material estratégico en la industria nuclear, además proporciona el ejemplo típico de interferencias de emisión en un espectro alfa. El uranio natural consiste en tres isotopos  $^{238}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  y  $^{234}\text{U}$  y todos decaen por emisión alfa. Las principales emisiones de  $^{234}\text{U}$  y  $^{238}\text{U}$  son múltiples, con ambos isótopos emiten principalmente partículas alfa de tres energías diferentes, los dos más energéticas se encuentran tan cercanas que solo puede ser parcialmente discriminado con los mejores detectores y muy buenas fuentes. El  $^{235}\text{U}$  emite partículas alfa con al menos diez energías diferentes (todas con más de 1% de probabilidad). Sin embargo, si se considera para el análisis un combustible nuclear irradiado también se encuentra el  $^{236}\text{U}$  proveniente de la captura neutrónica del  $^{235}\text{U}$ . Además, es necesario considerar al  $^{232}\text{U}$  que se lo suele utilizar como trazador en determinaciones por espectrometría alfa de uranio. Estos analitos juntos suelen generar espectros complejos con un solapamiento que depende de las características fisicoquímicas de la fuente. Los espectros simulados de uranio se muestran en la figura 3.3.

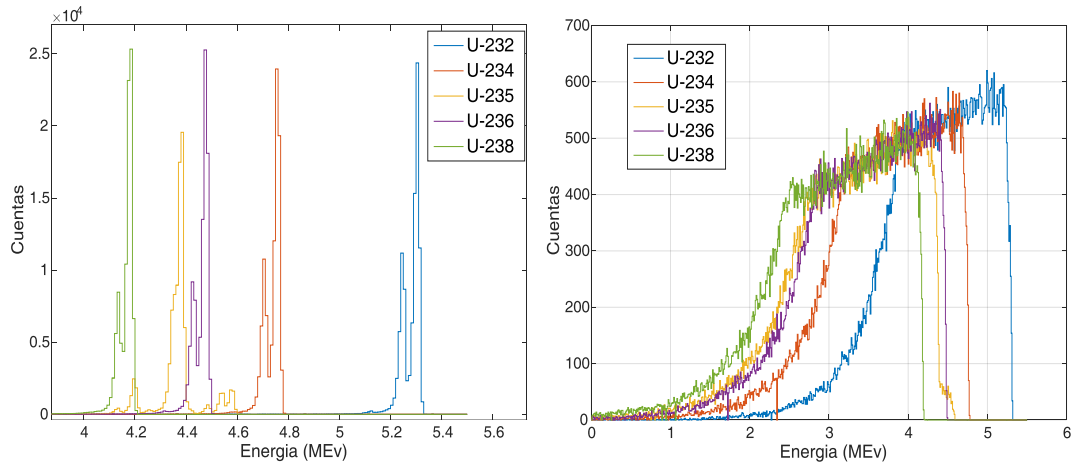


Figura 3.3.- simulación de espectros de radionucleidos del uranio. A la izquierda baja auto-absorción y a la derecha alta auto-absorción.

Como se mencionó en el capítulo 1, para realizar una calibración multivariada es necesario contar con un set de datos de calibración que son espectros de mezclas conocidas de estándares de calibración de forma tal que varíen lo más posible las proporciones de concentración de los diferentes analitos. Realizar este procedimiento con isotopos de uranio es prácticamente imposible debido a que no se puede conseguir fácilmente muestras de cualquier proporción de isotopos de uranio, y en estándares de diferente enriquecimiento de  $^{235}\text{U}$  está altamente correlacionado con el enriquecimiento de  $^{234}\text{U}$ . Esto produce que el set de datos no sea linealmente independiente y los algoritmos de resolución de calibración multivariada sean ineficientes.

Asimismo, durante la preparación de la fuente por cualquiera de las metodologías se producen pequeñas fluctuaciones en el espesor del depósito, en la densidad del material, en la forma de las partículas depositadas, etc. Esto produce que el efecto de auto-absorción se vea modificado entre diferentes fuentes, haciendo que el ensanchamiento de las señales de los espectros sea diferente y por lo tanto no se pueda conseguir un set de datos único representativo para cualquier muestra.

Por otro lado, debido a la alta eficiencia de conteo que presenta esta metodología y la simplicidad del proceso de detección hacen que resultados de simulaciones por métodos de Monte Carlo tengan un gran éxito para generar espectros semejantes a los obtenidos en una medición real. El AASI (Advanced Alpha-Spectrometric Simulation, 2011), es un código de simulación de Monte Carlo donde la absorción y la auto-absorción que dependen de la composición, densidad, homogeneidad y rugosidad superficial del absorbente y fuente pueden ser ajustados para obtener simulaciones de espectros alfa con una alta correspondencia con el espectro real <sup>45</sup>.

Por estas razones, en el siguiente trabajo, se simularon los espectros para evaluar la factibilidad de este tipo de calibración multivariada para la determinación de la composición isotópica. Para ello, se utilizó un diseño experimental tipo diseño central compuesto (este tipo de diseño experimental es muy utilizado por quimiometristas y se encuentra descrito en el libro de Massart<sup>6)</sup>) para simular espectros alfa con cantidades variables de cuentas para cada uno de los radionucleidos como se muestra en la tabla 3.1.

Tabla 3.1- diseño central compuesto de número de cuentas en la señal de cada uno de los radionucleidos del uranio.

Calibrante	U232	U234	U235	U236	U238	Calibrante	U232	U234	U235	U236	U238
1	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	26	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05
2	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	27	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05
3	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	28	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05
4	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	29	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05
5	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	30	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05
6	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	31	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05
7	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	32	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05
8	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	33	1,0E+02	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
9	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	34	1,0E+06	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
10	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	35	5,0E+05	1,0E+02	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
11	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	36	5,0E+05	1,0E+06	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
12	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	37	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+02	5,0E+05	5,0E+05
13	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	38	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+06	5,0E+05	5,0E+05
14	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	39	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+02	5,0E+05
15	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	40	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+06	5,0E+05
16	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	41	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+02
17	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	42	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	1,0E+06
18	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	43	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
19	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	44	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
20	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	45	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
21	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	46	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
22	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	47	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
23	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	48	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
24	7,1E+05	7,1E+05	7,1E+05	2,9E+05	7,1E+05	49	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05
25	2,9E+05	2,9E+05	2,9E+05	7,1E+05	7,1E+05	50	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05	5,0E+05

Sin embargo, debido a la falta de reproducibilidad en el armado de las fuentes que implican una falta de control experimental en el ensanchamiento de la señal, no es posible determinar a priori cuales son los parámetros fisicoquímicos de simulación para obtener un set de datos que se ajuste a la respuesta de una muestra incógnita real con el mismo ensanchamiento por auto-absorción.

Entonces, se replicaron estas simulaciones y se generaron diferentes sets de datos de manera tal de simular distintos ensanchamientos espectrales por efecto de auto-absorción, para obtener sets de datos con espectros levemente solapados hasta sets con espectros con alto grado de solapamiento. Para esto, se simularon fuentes homogéneas de espesor 1  $\mu\text{m}$  de una matriz de óxido de uranio ( $\text{U}_2\text{O}_3$ ) y se fue variando

la densidad como parámetro de control del efecto de auto-absorción desde un valor de  $0,01 \text{ g/cm}^3$  hasta  $20 \text{ g/cm}^3$ . Obteniendo los espectros de la figura 3.4.

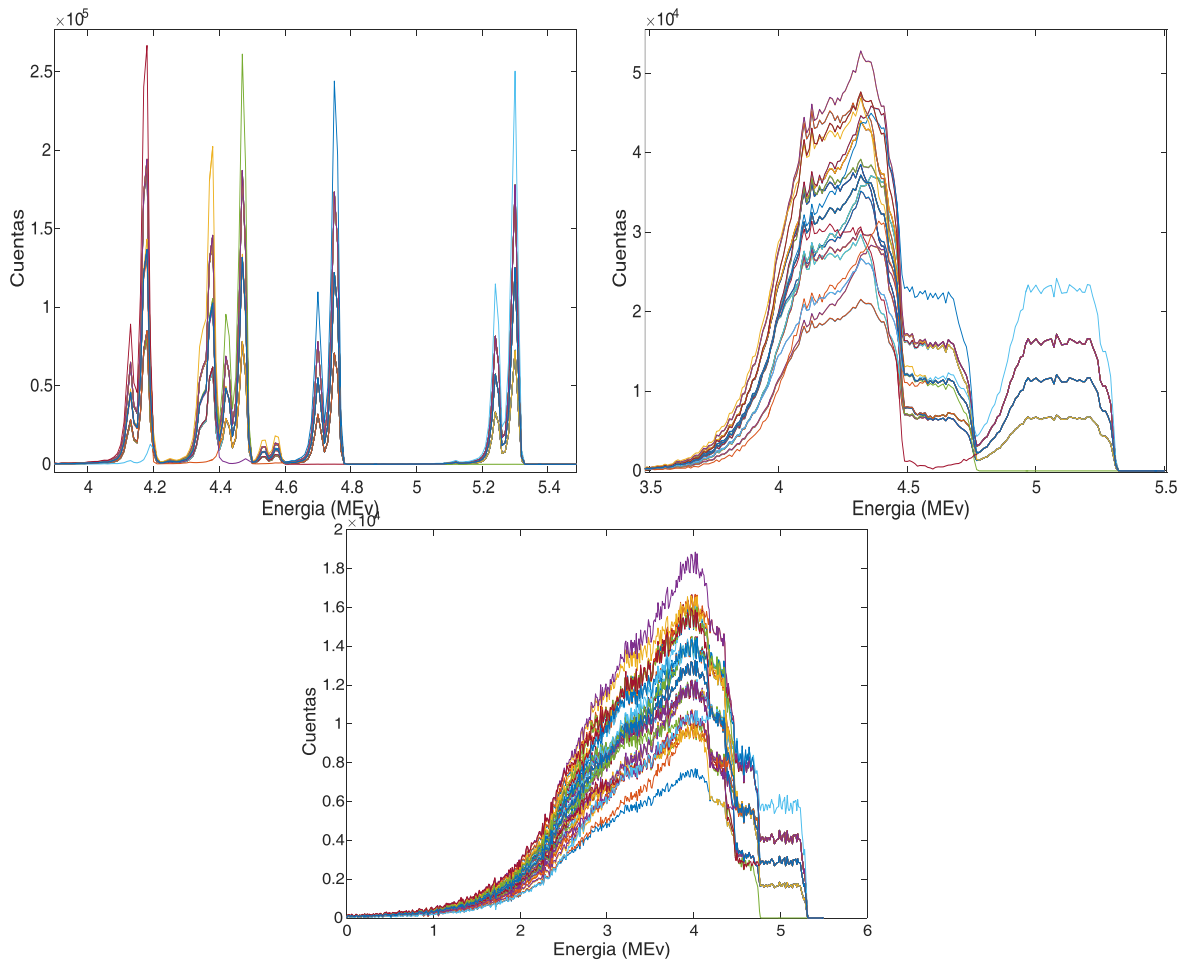


Figura 3.4- Espectro de los set de datos utilizados para calibración simulados con diferente densidad de la fuente. Arriba a la izquierda  $0,01 \text{ g/cm}^3$ , Arriba a la derecha  $10 \text{ g/cm}^3$ , abajo  $20 \text{ g/cm}^3$ .

De esta manera solo resta seleccionar cual es el set de datos que mejor representa el efecto de auto-absorción de una eventual muestra incógnita para poder calibrar correctamente

### 3.2.- Elección del set de datos para calibración de muestras incógnitas

Para evaluar la bondad del ajuste de los resultados de una calibración multivariada se suele utilizar dos herramientas. La primera es el uso de los residuos espectrales calculados a partir de la diferencia punto a punto del espectro de la muestra real ( $y$ ) y el espectro de la muestra recalculado a partir de los resultados de la calibración multivariada ( $\hat{y}$ ).

$$\text{Residuo espectral} = y - \hat{y} \quad [3.1]$$

De esta manera se puede graficar el residuo espectral en función de la energía. Si la figura muestra solo ruido centrado en cero e igualmente distribuido en números positivos y negativos de manera aleatoria significa que el ajuste fue adecuado y no hay falta de ajuste. En cambio si se observa que posee una forma definida significa que existe una falta de ajuste del modelo.

La otra manera es evaluando la raíz cuadrada del error cuadrático medio (RSME, por sus siglas en inglés).

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (y_j - \hat{y}_j)^2} \quad [3.2]$$

Donde  $n$  es el número total de energías adquiridas en el espectro. Cuanto menor sea este valor será mejor el ajuste, lo que implica una mejor correspondencia entre los estándares del set de calibración con la muestra. Entonces para seleccionar la densidad del set de datos que mejor ajusta a la muestra se busca minimizar el RMSE.

### 3.3.- Algoritmo de análisis de muestras incógnita

El algoritmo desarrollado para la solución de muestras incógnitas consiste primero en tomar el espectro de una muestra incógnita a analizar ( $y$ ). Luego se calibra por PCR con todos los sets de datos adquiridos por simulación con diferentes densidades y con cada uno de ellos estima un valor de señal (en número de cuentas detectadas) y con este valor se estima el espectro de la muestra incógnita ( $\hat{y}$ ). Entonces es posible calcular el RMSE según la Ecuación 3.2. Y se selecciona el set de datos con el cual se obtenga un menor RSME para realizar todos los cálculos posteriores. Ver figura 3.5.

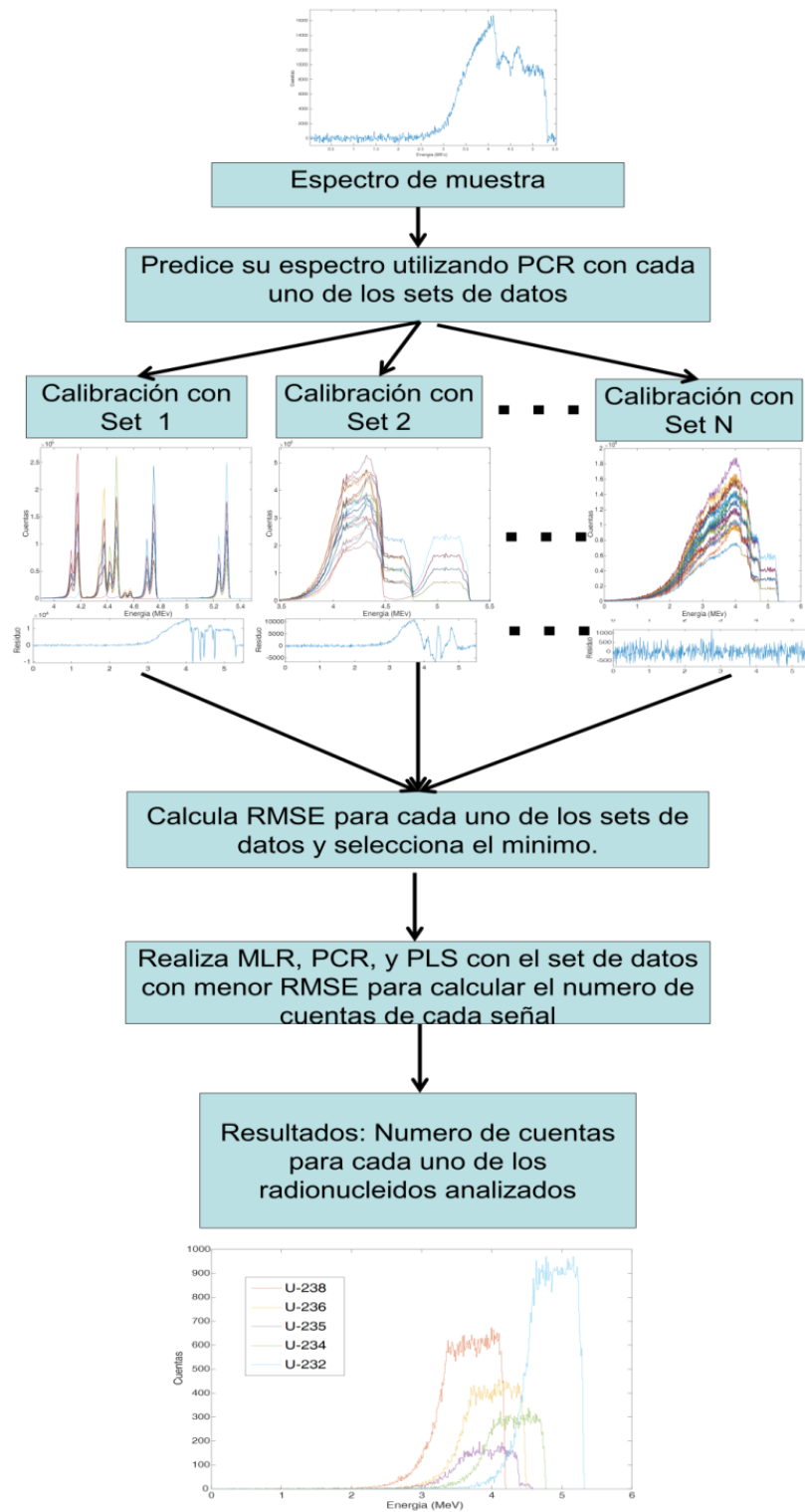


Figura 3.5.- Esquema del algoritmo utilizado para la determinación de cuentas de los diferentes isotopos de uranio.

Una vez seleccionado el set de datos que mejor se ajusta al ensanchamiento observado en la muestra incógnita se procede a realizar la calibración multivariada mediante los métodos de calibración multivariada MLR, PCR y PLS. Los resultados que se obtienen es el valor de número de cuentas para cada uno de los radioisótopos analizados.

En la figura 3.6 se muestran a la izquierda los residuos espectrales obtenidos para una muestra incógnita de densidad desconocida empleando distintos set de datos. Puede observarse que la tercera figura el residuo corresponde al ruido instrumental, mientras que en el resto se reconoce una forma definida que da cuenta de una falta de ajuste del modelo de calibración empleado. Este mismo efecto puede verse a la derecha de la misma figura donde se exponen los RMSE calculados para diferentes set de datos simulados con distintas densidades. Puede observarse que el mínimo de RMSE se encuentra a densidad igual a 10 g/cm<sup>3</sup>.

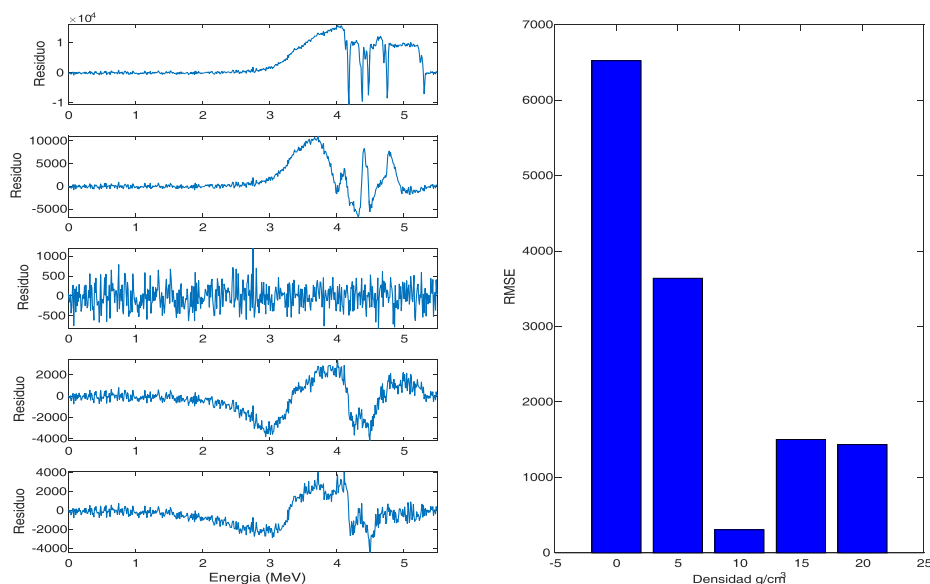


Figura 3.6- Izquierda: los residuos espectrales obtenidos para una muestra incógnita de densidad desconocida empleando set de datos con densidades 0,01 , 5, 10, 15, 20 g/cm<sup>3</sup> desde arriba hasta abajo. Derecha: RMSE calculados para diferentes set de datos simulados con distintas densidades

### 3.4.- Evaluación de Resultados

Para testear modelos de calibración multivariada se utiliza un set de datos de testeo o prueba. Este set de datos, al igual que el set de datos de calibración, se conocen las componentes de cada uno de los analitos que lo componen, pero con la diferencia

que no se entrena al modelo con estos datos sino que se los utiliza para predecir un resultado que luego será comparado con los valores verdaderos de forma tal de poder evaluar la precisión y exactitud de la técnica analítica.

De esta manera también se simularon un set de datos nuevo de valores aleatorios de cuentas de los radioisótopos que los contienen y de densidades también con valores variables. En todos los casos analizados en este trabajo se observaron valores muy semejantes entre los modelos de calibración multivariada empleados (MLR, PCR, y PLS), de manera tal de no encontrar diferencias significativas a nivel del 95% entre modelos analizando con un test de hipótesis t de igualdad de medias apareadas<sup>6-8</sup>. Esto se debe a que todos los modelos ajustan de manera correcta la variabilidad proveniente de la modificación de las cuentas de cada analito independiente. Entonces en lo que sigue del trabajo se presentaran los datos obtenidos por PLS. Sin embargo, para el desarrollo posterior del proyecto es importante seguir comparando la performance de los tres métodos de calibración para alertar de posibles diferencias a la hora de analizar muestras reales no simuladas.

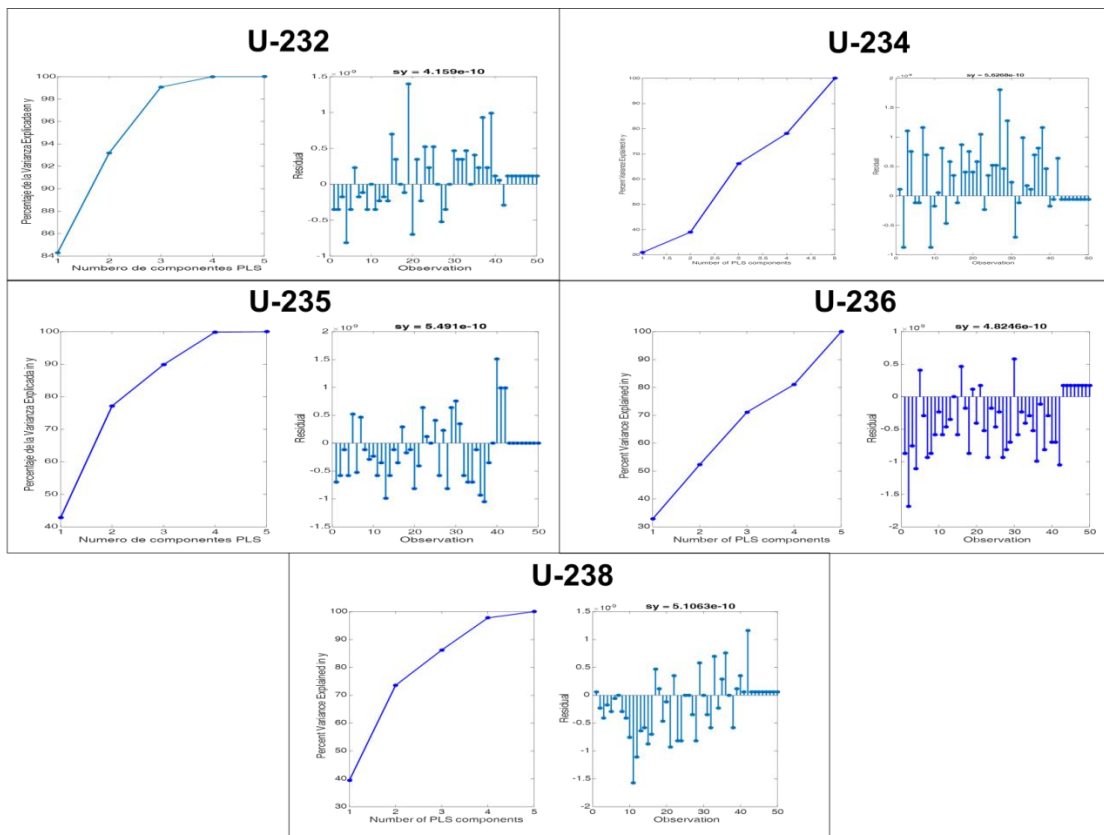


Figura 3.7- Grafico de porcentaje de varianza explicada en función de la cantidad de factores empleados en el modelo de PLS (a la izquierda). Gráfico de Residuos de Valores de cuentas para el set de prueba (a la derecha)

Por otro lado, entre los métodos de diagnóstico para evaluar la performance de métodos de calibración multivariada se encuentran varias herramientas prácticas. En primer lugar se encuentra el porcentaje de varianza explicada por el modelo que representa la fracción de la variación observada en el set de datos de calibración que puede ser explicada mediante una determinada cantidad de factores.

Entonces se emplean gráficos de varianza explicada respecto de la cantidad de factores utilizados en el modelo para definir la cantidad de factores a emplear en el modelo, y se buscan que alcancen valores cercanos al 100%<sup>5</sup>. En la figura 3.7 se observa a la izquierda dicho gráfico para cada uno de los Isótopos analizados alcanzándose porcentajes muy cercanos al 100% empleando 5 factores (uno por cada radioisótopo que varía en el modelo). En la misma figura a la derecha se encuentra el gráfico de residuos para el set de prueba, puede observarse errores positivos y negativos homogéneamente distribuidos con un desvío estándar del orden de  $10^{-10}$ , lo cual indica un alto grado de correspondencia entre el valor predicho y el valor real.

Otro método para evaluar la exactitud y la precisión consiste en graficar las cuentas obtenidas mediante el modelo de calibración multivariada en función de las cuentas reales utilizadas en la simulación. Si el método de cuantificación es exacto, ajustando los puntos obtenidos mediante una regresión lineal se obtendrá una pendiente igual a uno y ordenada al origen igual a cero. Además el método será más preciso cuanto menor sea el error típico de la regresión. No obstante, debido a las incertidumbres en el cálculo de la pendiente y la ordenada al origen provocado por los errores aleatorios lo que se busca es que el valor teórico de estos parámetros se encuentren en el intervalo de confianza de los calculados. Pero además, como las incertidumbres de la pendiente y la ordenada al origen están relacionadas, la variación conjunta de estos dos valores genera una región elíptica en el espacio. Entonces, si el punto teórico de pendiente=1 y Ordenada=0 se encuentra dentro de esta región elíptica se considera una metodología exacta y cuanto menor sea el área de la elipse mejor será la precisión. Esta última metodología se conoce como región elíptica de confianza conjunta o EJCR por sus siglas en inglés<sup>8</sup>.

En la parte superior de la figura 3.8 se muestra el gráfico de regresión de las cuentas obtenidas mediante el modelo de calibración multivariada en función de las cuentas reales utilizadas en la simulación y el valor de la pendiente y ordenada al origen con su incertidumbre para espectros simulados con tres diferentes densidades.

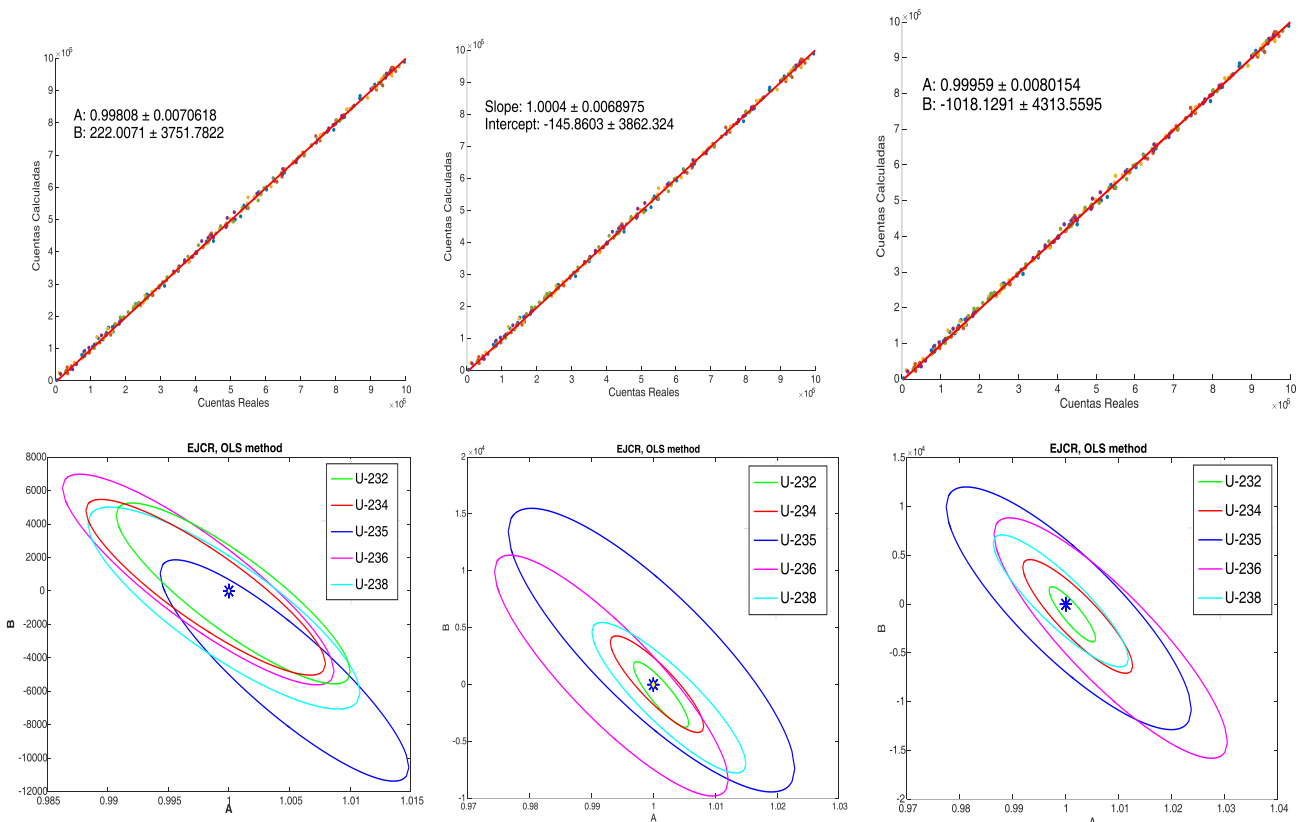


Figura 3.8- Arriba: cuentas obtenidas mediante el modelo de calibración multivariada en función de las cuentas reales utilizadas en la simulación para todos los radionucleidos a diferentes densidades. Abajo: Región elíptica de confianza conjunta EJCR para todos los radionucleidos a diferentes densidades.

En esta figura se puede observar en todos los casos para todos los radioisótopos cuantificados que los puntos se alinean sobre una recta. Lo que significa que todos fueron cuantificados correctamente. Además, En la parte inferior de la misma figura se encuentran los gráficos de las elipses obtenidas por la metodología de EJCR. Puede observarse que el punto teórico (marcado con un asterisco) se encuentra dentro de todas las elipses lo que significa que esta metodología es exacta. Pero además se observa que a densidades bajas todas las elipses tienen aproximadamente la misma área relativamente pequeña, lo cual da cuenta de una elevada precisión debido al escaso solapamiento de los espectros de los isotopos. No obstante, a medida que se incrementa la densidad y los efectos de auto-absorción ensanchan las señales y los espectros se solapan en mayor medida, se puede observar que las señales de los radioisótopos menos interferidos ( $^{232}\text{U}$ ,  $^{234}\text{U}$  y  $^{238}\text{U}$ ) presentan elipses de confianza de menor área que los más

interferidos ( $^{235}\text{U}$  y  $^{236}\text{U}$ ), lo que da cuenta de una esperable pérdida de precisión por interferencia espectral.

Estas figuras utilizadas a modo de ejemplo representan el comportamiento que ocurre con cualquier set de datos de diferentes densidades. Demostrando que esta metodología de cuantificación es confiable (al menos para resultados simulados).

### 3.5.- Cálculo de Composición Isotópica

Para calcular la actividad (A) de un radioisótopo emisor alfa, a partir de la cantidad de cuentas en su espectro utilizando un trazador (t), se utiliza la ecuación 3.3.

$$A = C_t \frac{n_i}{n_t} \cdot \frac{m_{sc.T}}{m_{mtra}} \quad [3.3]$$

Donde  $C_t$  es la actividad específica agregada del trazador,  $n_i$  son las cuentas del radioisótopo,  $n_t$  son las cuentas registradas del trazador,  $m_{sc.T}$  es la masa de la solución de trazador y  $m_{mtra}$  es la masa de la muestra. Además, la actividad es igual a:

$$A = \lambda_i N_i \quad [3.4]$$

Donde  $N_i$  es el número de átomos del radioisótopo  $i$  y  $\lambda_i$  es su constante de desintegración. Por otro lado, la composición isotópica del radioisótopo  $i$  medida en porcentaje (%I<sub>i</sub>) se puede calcular como:

$$\% I_i = \frac{N_i}{\sum_j N_j} \cdot 100 \quad [3.5]$$

Entonces si reemplazamos en las ecuaciones 3.3 y 3.4 en la ecuación 3.5, se obtiene la ecuación 3.6 con la cual se calcularon las composiciones isotópicas de los diferentes isótopos del uranio.

$$\% I_i = \frac{n_i}{\lambda_i} \cdot \frac{100}{\sum_j \left( \frac{n_j}{\lambda_j} \right)} \quad [3.6]$$

Es interesante remarcar que para calcular composiciones isotópicas no es necesario el agregado de ningún trazador, ya que su concentración y número de cuentas se cancelan en la división.

Para probar la capacidad del método desarrollado en estimar la composición isotópica, se simuló muestras de uranio con diferente enriquecimiento desde uranio natural ( $^{235}\text{U} = 0,7\%$ ) hasta muestras de uranio enriquecido ( $^{235}\text{U} = 20\%$ ) con el máximo efecto de auto-absorción 20 g/cm<sup>3</sup>. En la tabla 3.2 se muestran las composiciones isotópicas simuladas para cada uno de los radioisótopos y el valor obtenido por la metodología desarrollada. Las determinaciones de la incertidumbre se hicieron de acuerdo con Olivieri A.C.<sup>27</sup>.

Tabla 3.2.- Comparación de resultados obtenidos mediante el algoritmo desarrollado con cuantificación por PLS con los datos de la muestra simulada.

Numero	Muestra Simulada			Resultados Obtenidos por PLS		
	U-234	U-235	U-238	U-234	U-235	U-238
1	0,005	0,7	99,3	0,0051 ± 0,0033	0,70 ± 0,37	99,35 ± 0,41
2	0,015	1,1	98,885	0,0154 ± 0,0033	1,14 ± 0,37	98,95 ± 0,39
3	0,025	3	96,975	0,0256 ± 0,0033	3,03 ± 0,37	97,03 ± 0,39
4	0,035	4,9	95,065	0,0358 ± 0,0034	4,92 ± 0,38	95,13 ± 0,42
5	0,045	6,8	93,155	0,0464 ± 0,0032	6,98 ± 0,39	93,16 ± 0,42
6	0,055	8,7	91,245	0,0557 ± 0,0033	8,71 ± 0,37	91,30 ± 0,40
7	0,065	10,6	89,335	0,0655 ± 0,0034	10,88 ± 0,38	89,35 ± 0,40
8	0,075	12,5	87,425	0,0761 ± 0,0035	12,75 ± 0,39	87,47 ± 0,39
9	0,085	14,4	85,515	0,0871 ± 0,0032	14,57 ± 0,39	85,60 ± 0,40
10	0,095	16,3	83,605	0,0964 ± 0,0032	16,56 ± 0,38	83,61 ± 0,40
11	0,105	18,2	81,695	0,1064 ± 0,0033	18,34 ± 0,38	81,75 ± 0,40
12	0,12	20	79,88	0,1228 ± 0,0035	20,14 ± 0,37	79,92 ± 0,40

En la figura 3.9 se muestran los gráficos de Isotopía calculada mediante el método desarrollado con cuantificación por PLS en función de la isotopía simulada. Tanto en la Tabla 3.2 como en la figura 3.9 puede observarse un alto grado de correspondencia entre el valor simulado con el valor real.

Todas estas evaluaciones indican la bondad de la metodología para estimar el número de cuentas de cada radioisótopo para calcular su actividad y para cuantificar la composición isotópica aun frente a muestras sujetas a un marcado efecto de ensanchamiento de pico por auto-absorción. Lo que restaría es estimar la robustez y las limitaciones de la metodología.

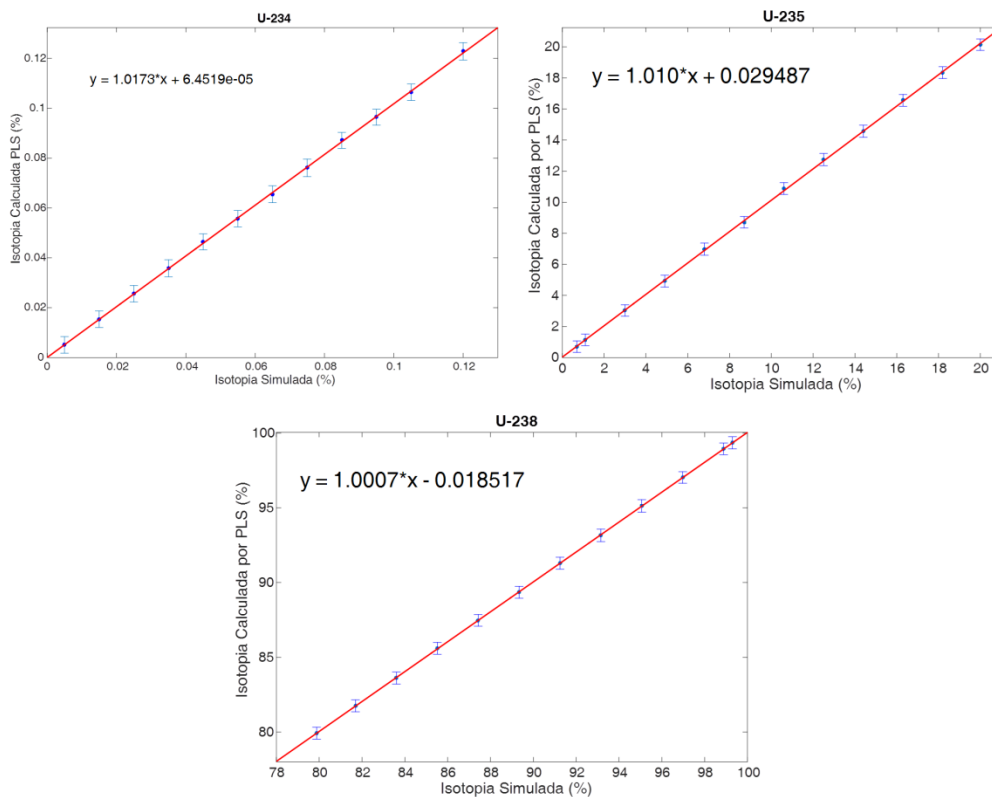


Figura 3.9.- de Isotopía calculada mediante el método desarrollado con cuantificación por PLS en función de la isotopía simulada para 234U, 235U, 238U

### 3.6.- Dependencia de la reproducibilidad del resultado con el número de cuentas totales en el espectro

A medida que se incrementa el tiempo de medición de un espectro alfa las señales se van definiendo mejor hasta alcanzar su forma característica y las cuentas de cada una de ellas se incrementan mejorando la sensibilidad de la metodología cuantitativa. Por lo tanto, cuanto mayor sea las cuentas totales registradas, mejorará la precisión de la metodología radioanalítica. En la figura 3.10 Se muestran los espectros simulados de una mezcla de radioisótopos del uranio con la misma composición isotópica pero con diferente número de cuentas totales registradas. Sin embargo, dependiendo de la forma del espectro, la magnitud del ensanchamiento y del grado de solapamiento con otros interferentes esa variación de la precisión será diferente. El objetivo de esta sección es evaluar esa mejora en la precisión que se obtiene al incrementar el número total de cuentas en un espectro.

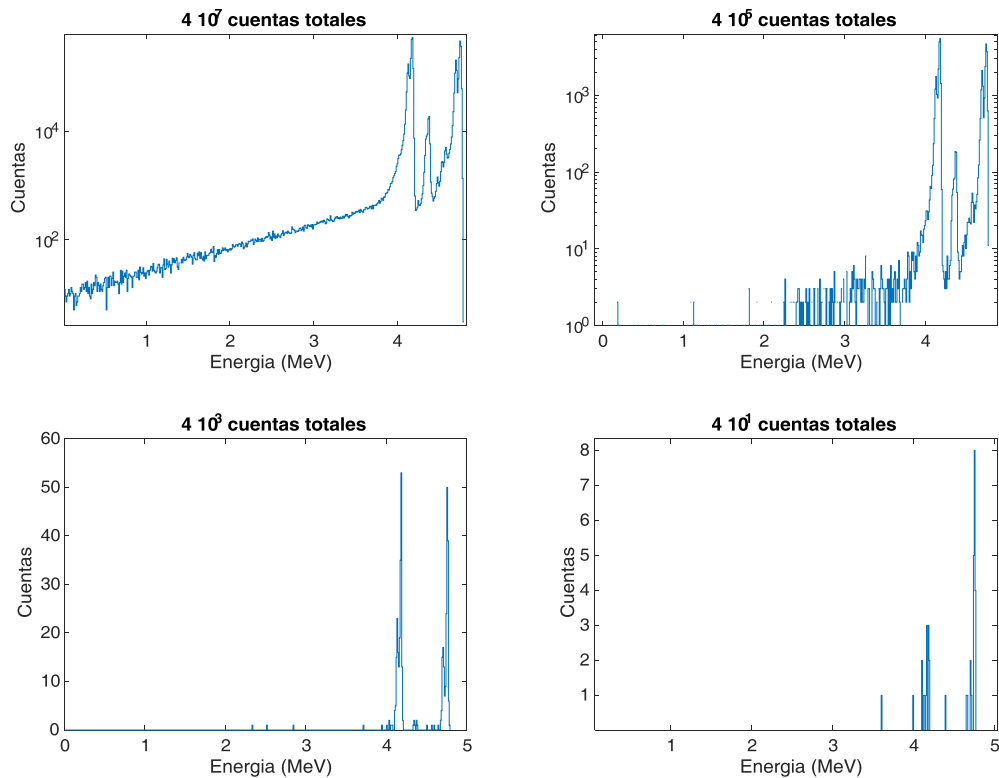


Figura 3.10.- Espectros simulados de una mezcla de radioisótopos del uranio con la misma composición isotópica pero con diferente número de cuentas totales registradas.

Para ello se simularon cien espectros de uranio natural en el cual se registraron distinta cantidad de cuentas totales tal como se muestran en la figura 3.10 se cuantificaron las muestras mediante la metodología desarrollada y se calculó el desvío estándar relativo porcentual (RSD (%)) que se obtuvo para cada uno de los radioisótopos presentes y para cada cantidad de cuentas registradas. Estos resultados se resumen en la figura 3.11.

Puede observarse, como se esperaba que el RSD disminuya a medida que se incrementa las cuentas totales (o el tiempo de medición). Pero además el  $^{238}\text{U}$  es el que mejor performance presenta debido a que es el mayoritario y presenta la señal más elevada, lo cual implica que el grado de interferencia que le pueden provocar los otros isotopos es menor en porcentaje y por ello su precisión es mejor. Sin embargo esto puede modificarse en muestras de otra composición, con lo cual es necesario repetir este experimento para muestras de diferentes composiciones de interés. Pero lo más importante de esta figura es que da una idea al analista del tiempo total de medición necesaria para alcanzar la precisión deseada.

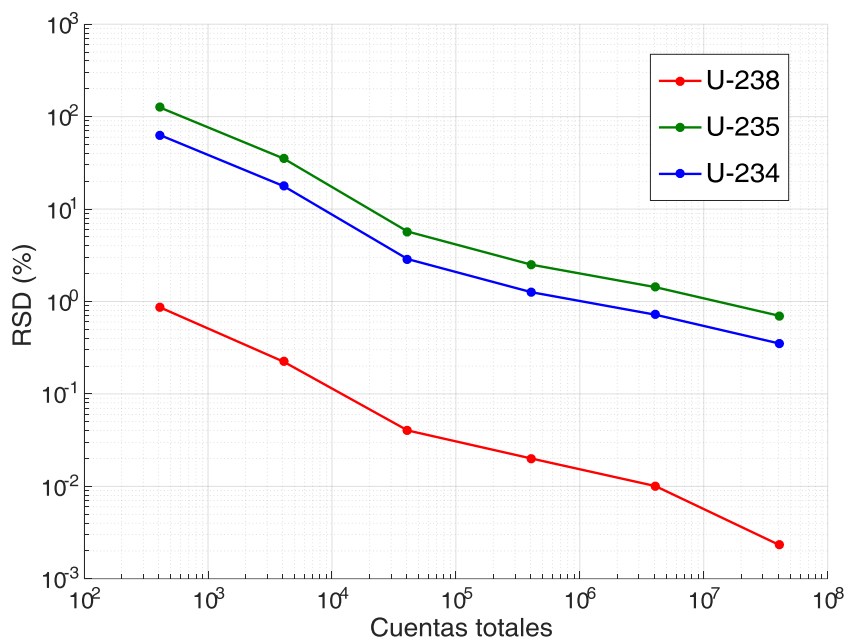


Figura 3.11- Desvío estándar relativo porcentual (RSD(%)) obtenido al cuantificar cien muestras con diferentes números de cuentas totales registradas.

### 3.7.- Relación del grado de ajuste con muestras con densidades no calculadas

A pesar de las ventajas demostradas por la metodología desarrollada y de la facilidad de la simulación como herramienta de calibración, es imposible simular todas las posibles características físico-químicas de las fuentes alfa preparadas, y cuanto más sets de datos haya que testear más lento será el algoritmo. Entonces es necesario preparar un mínimo número de sets de calibración que deben tener la capacidad de representar eficazmente ensanchamientos de espectros de muestras ligeramente diferentes a los que se calibraron cometiendo el mínimo error aceptable.

En esta sección se simularon sets de datos con las mismas características fisicoquímicas excepto la densidad. Se utilizó como sets de datos de calibración solo cinco densidades (0.01, 5, 10, 15 y 20 g/cm<sup>3</sup>), pero se simularon datos aleatorios de veinte densidades diferentes en el rango desde 0.01 g/cm<sup>3</sup> hasta 23 g/cm<sup>3</sup>. Luego, se analizó el ajuste de la predicción mediante el RMSE (ver ecuación 3.2) para cada uno de los espectros de los cinco radioisótopos de una muestra compleja de uranio. Los resultados pueden verse en la figura 3.12.

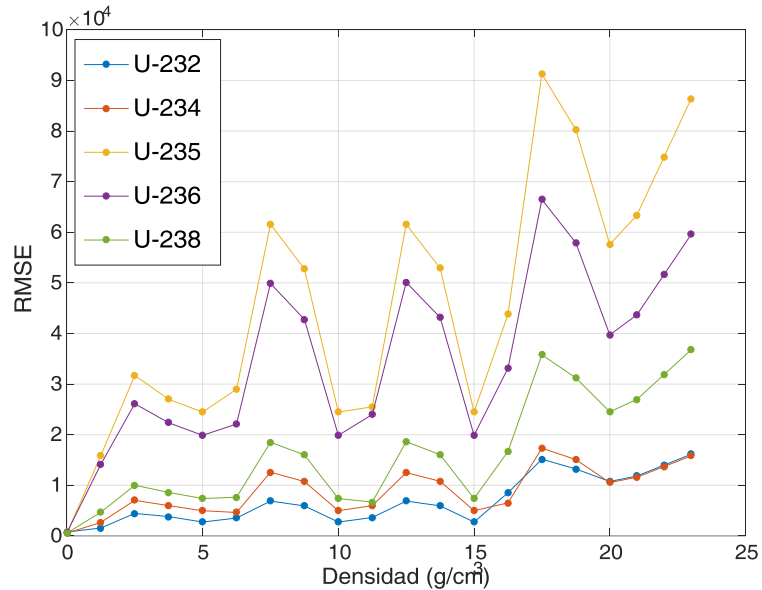


Figura 3.12.- Ajuste del espectro de cada radioisótopo del uranio de densidades variables al obtenido por PCR utilizando como sets de datos de calibración solo cinco densidades (0.01, 5, 10, 15 y 20 g/cm<sup>3</sup>)

Se puede observar en esta figura que en los valores de densidades correspondientes a los sets de datos de calibración se encuentran mínimos locales en el RMSE. Esto es debido a que el ajuste es mejor en ese punto ya que el algoritmo cuenta con un set de datos representativo de las muestras, y a medida que se aleja de este valor el ajuste empeora aumentando RMSE. Sin embargo, Este valor aumenta de manera acotada y puede limitarse el valor máximo. Además, se observa como a medida que aumenta la densidad del set de datos, la tendencia general del RMSE es a aumentar debido al mayor grado de ensanchamiento de la señal que implica una menor definición de los picos y un mayor grado de solapamiento lo cual complica el modelo de calibración utilizado. Otro efecto que puede verse es que la señal de los isotopos más interferidos tienen una falta de ajuste mayor evidenciado por un mayor RMSE. Es por esto que el RMSE del <sup>235</sup>U y <sup>236</sup>U son mayores al resto a una densidad constante.

Esta figura demuestra que se puede acotar el error de ajuste del modelo seleccionando adecuadamente los valores de las propiedades fisicoquímicas simuladas de manera tal de que respondan eficazmente a la modelización de sets de datos con características parecidas.

Todos los resultados obtenidos hacen pensar que para resolver muestras reales solo es necesario poder simular las condiciones fisicoquímicas de la fuente de la mejor manera posible de manera tal de obtener espectros de calibración lo más representativos posibles del comportamiento de la muestra.

### **3.8.- Calibración multivariada de primer orden para la determinación de mezcla de radioisótopos de diferentes elementos mediante espectrometría alfa**

Luego de los resultados promisorios obtenidos, demostrando que la metodología desarrollada es capaz de aislar la señal del analito de interés sin la utilización de fórmulas empíricas ni deconvoluciones complejas, se decidió probar su efectividad en el análisis de una mezcla de radionucleidos de diferentes elementos en conjunto en una misma fuente.

Para probar la efectividad se simularon espectros de mezclas de dieciséis radionucleidos emisores alfa presentes en muestras de combustible nuclear irradiado según el International Panel on Fissile Materials (IPFM)<sup>28</sup> que son U, Pu, Np, Am y Cm. Entonces, siguiendo el esquema desarrollado anteriormente solo para el uranio, se simularon fuentes homogéneas de 1 $\mu$ m de espesor de matriz de U<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, pero de diversas densidades para modelar el ensanchamiento espectral producido por efectos de auto-absorción. Pero esta vez se emplearon mezclas de isotopos de U, Pu, Np, Am y Cm para calibrar. Luego se generaron set de datos de prueba con los mismos isotopos en cantidades aleatorias para obtener cien espectros de distintas cantidades. Entonces se utilizó el algoritmo ya desarrollado pero empleando el set de datos simulando mezcla de todos los elementos.

La figura 3.11 muestra un ejemplo de una mezcla de radioisótopos simuladas que mediante el algoritmo desarrollado fue descompuesto en sus componentes mediante modelado multiparamétrico explicado anteriormente, y las componentes calculadas de cada uno de los radionucleidos se muestran en los gráficos inferiores. Puede verse en esta figura que el espectro se encuentra altamente solapado debido a la cercanía de las energías de las emisiones alfa de los diversos radioisótopos que componen la muestra como así al efecto de auto-absorción que ensancha las señales. A pesar del alto grado de complejidad de los espectros simulados se logró alta efectividad en analizar la componente de cada uno de los radioisótopos simulados en la fuente.

En la tabla 3.3 se muestran, para cada uno de los radionucleidos, las pendientes y ordenadas al origen del ajuste por regresión lineal de los datos obtenidos mediante el algoritmo desarrollado utilizando el modelo PLS en función de los valores simulados (como se explicó en la sección 3.4). En todos los casos la región elíptica de confianza conjunta incluye el valor teórico. Se muestra esta tabla por cuestiones de simplicidad del resultado.

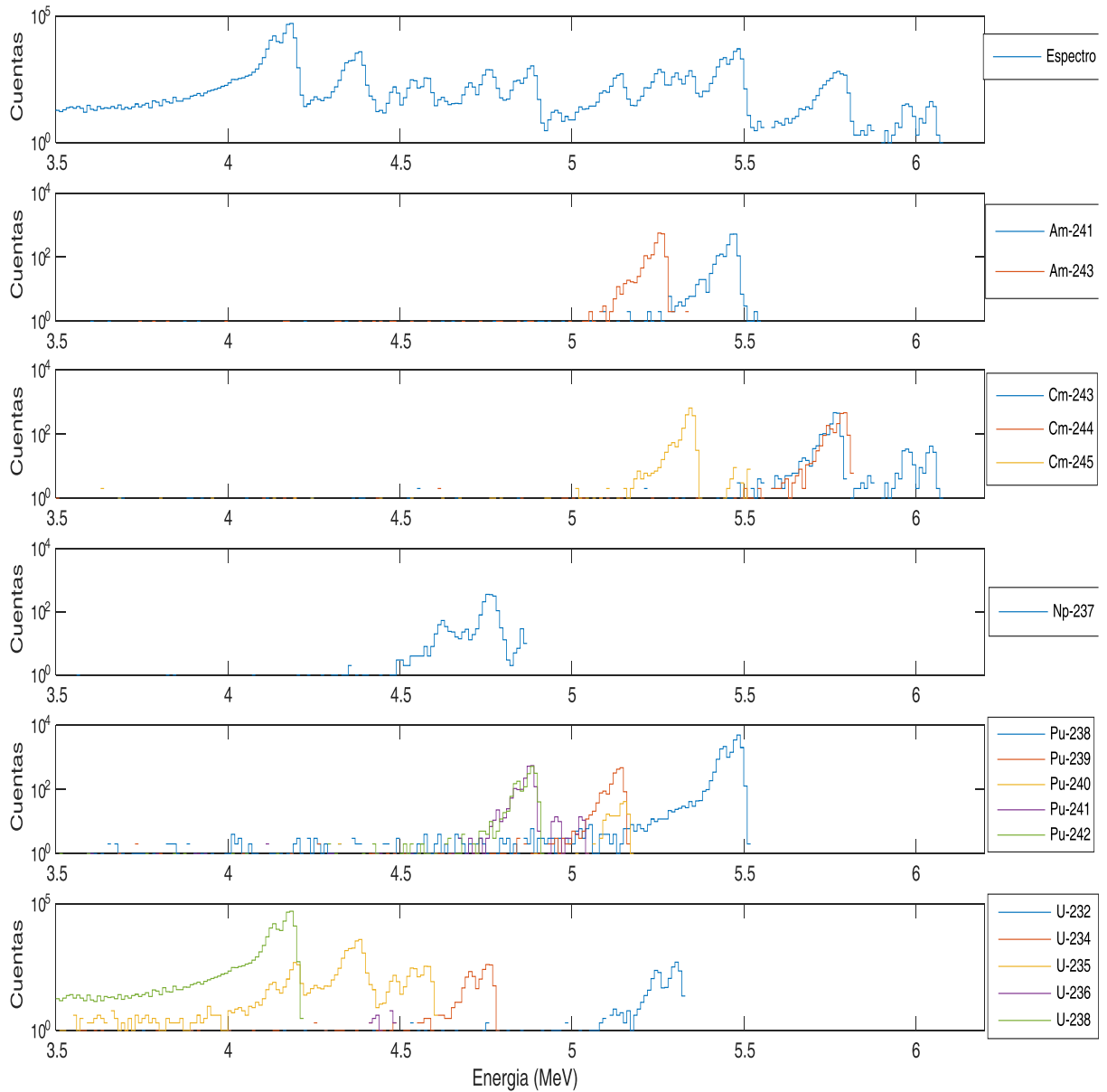


Figura 3.13.- Espectro ejemplo de mezcla de radioisótopos con densidad  $10 \text{ g/cm}^3$  (arriba). Descomposición espectral en cada uno de sus componentes mediante el algoritmo generado (abajo).

Tanto en la figura 3.13 como en la tabla 3.3 puede observarse el alto grado de concordancia entre los resultados calculados con los espectros simulados, demostrando una alta aptitud de la metodología desarrollada para cuantificar muestras.

Tabla 3.3.- las pendientes y ordenadas al origen del ajuste por regresión lineal de los datos obtenidos mediante el algoritmo desarrollado utilizando el modelo PLS en función de los valores simulados

Analito	Pendiente	Ordenada	Analito	Pendiente	Ordenada
Am-241	1,026 ± 0,034	0,022 ± 0,012	Pu-240	0,992 ± 0,047	-0,005 ± 0,196
Am-243	1,014 ± 0,040	-0,007 ± 0,074	Pu-241	0,986 ± 0,025	0,025 ± 0,085
Cm-243	1,020 ± 0,011	0,026 ± 0,079	Pu-242	1,004 ± 0,055	0,022 ± 0,170
Cm-244	0,982 ± 0,003	-0,013 ± 0,103	U-232	1,003 ± 0,017	-0,003 ± 0,180
Cm-246	1,025 ± 0,049	0,023 ± 0,042	U-234	0,993 ± 0,018	-0,014 ± 0,131
Np-237	0,994 ± 0,004	0,012 ± 0,037	U-235	1,003 ± 0,013	0,003 ± 0,113
Pu-238	0,989 ± 0,029	0,002 ± 0,175	U-236	0,980 ± 0,017	0,015 ± 0,180
Pu-239	0,974 ± 0,032	0,016 ± 0,135	U-238	1,025 ± 0,045	0,019 ± 0,044

### 3.9.- Resultados y Conclusiones

Se desarrolló una metodología radio analítica basada en calibración multivariada de primer orden que permite la determinación de las cuentas provenientes de diferentes radioisótopos cuyo espectro se encuentra altamente solapado, sin necesidad de separaciones ni deconvoluciones complejas. Este método representa una forma de soft-modelling que permite modelar sin necesidad de realizad deconvoluciones.

Debido a que hasta ahora se han utilizado solamente espectros simulados, se hace necesaria la comprobación experimental de estos resultados empleando espectros reales. Sin embargo para esta novedosa prueba de concepto, y considerando el alto grado de concordancia que se pueden obtener los datos simulados por el programa AASI con los espectros registrados reales, se puede considerar como un logro de la metodología.

A través de estos resultados parciales, se puede concluir que las restricciones actuales a la aplicabilidad real de esta metodología está condicionado al grado en que los espectros simulados puedan representar a los espectros medidos.

## Capítulo 4.-Calibración multivariada de segundo orden para la resolución de interferencias espectrales en espectrometría gamma.

### 4.1.- Introducción a la problemática del $^{177}\text{Lu}$

En los últimos años, el radionucleido de  $^{177}\text{Lu}$  atrajo considerable atención en las comunidades académicas, comerciales y clínicas por el uso en una variedad de procedimientos terapéuticos<sup>29-33</sup>. El  $^{177}\text{Lu}$  no solo consolidó su potencial, sino que también estableció un fuerte punto de apoyo en la vanguardia de la terapia dirigida con radionucleidos (TRT). Debido a sus propiedades ideales, en un lapso de tiempo relativamente corto, este radionucleido prácticamente ha penetrado en todas las áreas de terapia de radionucleidos in vivo.

Se han desarrollado dos métodos de producción de este radionucleido, la vía directa y la vía indirecta. La vía indirecta se basa en irradiar  $^{176}\text{Yb}$  que mediante una reacción n, $\gamma$  se convierte en  $^{177}\text{Yb}$  que mediante decaimiento  $\beta^-$  se obtiene  $^{177}\text{Lu}$ . La gran ventaja de este método es la posibilidad de aislar al radionucleido de interés obteniendo altos valores de actividad específica. Sin embargo, debido la sección eficaz de captura del Yb es relativamente baja y la compleja separación del Lu generado de su matriz hace que este método sea dificultoso. Por otro lado, la vía directa se basa en preparar el radionucleido de interés a partir de  $^{176}\text{Lu}$  que mediante una reacción n, $\gamma$  transmuta en  $^{177}\text{Lu}$ . La ventaja de este método es que la sección eficaz de captura del  $^{176}\text{Lu}$  es muy elevada (2000 barns) generando una mayor cantidad de actividad. No obstante, debido a que el radionucleido generado se encuentra en una matriz del mismo elemento no es posible separarlo mediante métodos químicos obteniendo una actividad específica menor. De esta manera, mediante la vía directa por la reacción n, $\gamma$  se produce una cierta cantidad del  $^{177m}\text{Lu}$  que tiene un periodo de semidesintegración de 160 días que excede los periodos terapéuticos del radionucleido  $^{177}\text{Lu}$  fundamental de 6,647 días convirtiéndolo en un producto no deseado radiotóxico. Por lo tanto, es necesario caracterizar correctamente al radiofármaco para poder analizar la actividad de cada uno de los radionucleidos fundamental y metaestable. Además, a la hora de la producción es necesario encontrar las condiciones tal que minimicen la cantidad de  $^{177m}\text{Lu}$  y maximicen la cantidad de  $^{177}\text{Lu}$  fundamental.

Por estos motivos es necesario contar con un procedimiento radioanalítico confiable para poder controlar la calidad de los radiofármacos. Esta no es una tarea trivial debido a que el  $^{177}\text{Lu}$  comparte todos sus picos de emisión gamma con el  $^{177m}\text{Lu}$ , entonces no es posible encontrar una señal gamma no interferida para  $^{177}\text{Lu}$  y así evaluar su actividad. Sin embargo, el  $^{177m}\text{Lu}$  exhibe señales gamma que no están compartidas con el estado fundamental esto permite determinarlo libremente aunque no con su máxima

sensibilidad ya que sus picos más intensos se encuentran interferidos. Para poder solucionar esta interferencia se aprovechará la diferencia existente en sus periodos de semidesintegración analizando el espectro gamma generado a diferentes tiempos. En este capítulo se evaluarán alternativas de análisis de segundo orden para la resolución de la interferencia entre  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  para poder determinar la actividad en espectros con ambos analitos.

Pero además se utilizará la información adquirida mediante los métodos de segundo orden para poder realizar un modelado semi-empírico de la actividad de estos componentes con el tiempo de irradiación y con el tiempo de decaimiento y así establecer una zona óptima de producción de la máxima actividad de  $^{177}\text{Lu}$  minimizando el  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ .

#### **4.2.- Alternativas de Resolución de interferencia de $^{177}\text{Lu}$ y $^{177\text{m}}\text{Lu}$**

Como fue explicado en la introducción, para resolver este sistema se emplearon modelados de datos de segundo orden (o tres vías). Para obtener esta estructura de datos y aprovechar la diferencia discriminante que aporta el periodo de semidesintegración diferente entre el estado fundamental y el metaestable, se midió el espectro gamma de la mezcla de analitos a diferentes tiempos de decaimiento de la muestra bajo las mismas condiciones de geometría (15cm de distancia al detector) y tiempo de medición (12 horas). De esta manera se obtuvieron los resultados de las figuras 4.1.

En el grafico superior de la figura 4.1 pueden observarse los espectros gamma de las muestras obtenidas a diferentes tiempos. Puede observarse como los picos más intensos decaen rápidamente. En la parte inferior de la misma figura se la puede analizar en escala logarítmica así pueden observarse mejor las sutilezas que no son tan intensas.

Entonces, la vía temporal estará relacionada con la concentración de la especie que irá disminuyendo por decaimiento y en la vía espectral se encontrará la información del espectro de cada especie modelada.

Mediante la utilización de estos datos se aplicarán algunas de las posibles metodologías para el modelado de este set de datos de segundo orden de tal manera de poder cuantificar separadamente ambos analitos que presentan interferencias espectrales con solapamiento completo.

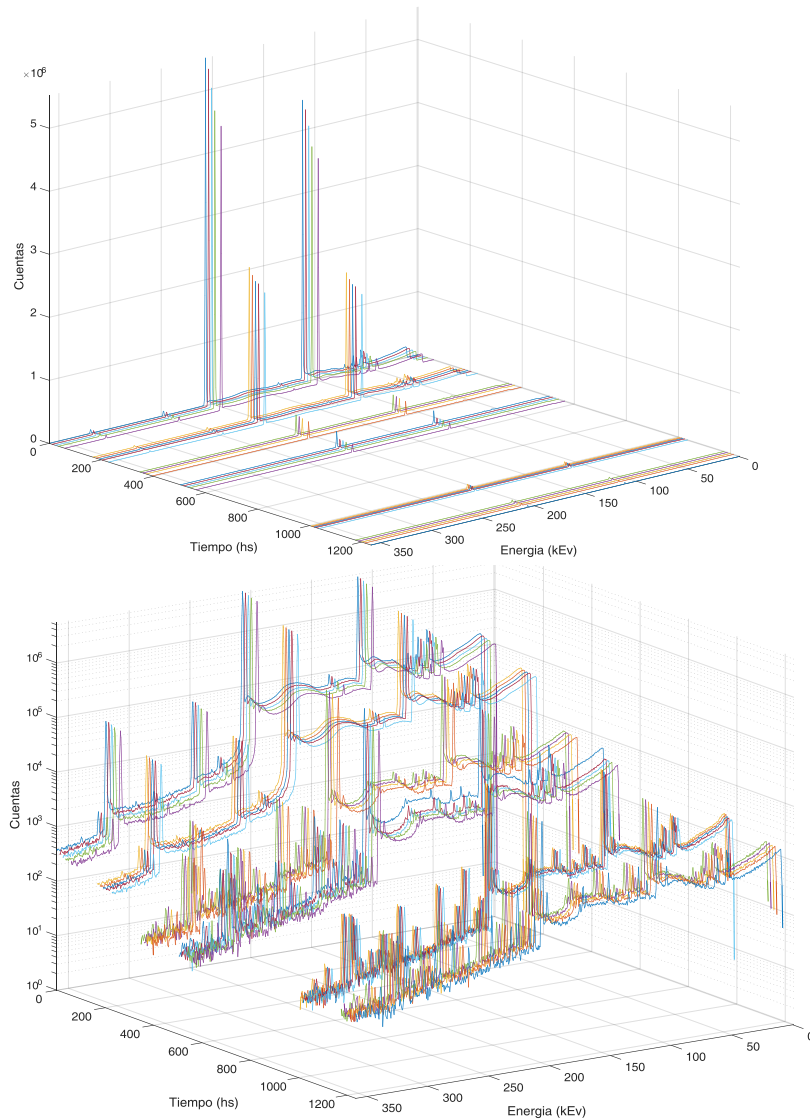


Figura 4.1- Espectros gamma de las muestras obtenidas a diferentes tiempos. Escala lineal (arriba), escala logarítmica (abajo)

#### 4.2.1.- Modelado No Paramétrico Mediante Resolución Multivariada De Curvas Con Cuadrados Mínimos Alternantes (MCR-ALS)

Para ejecutar el algoritmo de MCR-ALS lo primero que debe decidirse es la cantidad de factores a seleccionar. Se utilizaron cuatro factores uno por cada uno de los

analitos de interés, uno para modelar la forma del fondo espectral y otro que modela componentes inesperados no modelado por los anteriores.

Como se explicara en el capítulo 1, con el efecto de acelerar al proceso iterativo de cuadrados mínimos alternantes es recomendable utilizar una serie de restricciones para que la convergencia a la solución sea lo más rápido posible. En este trabajo se aplicaron dos restricciones: no negatividad en ambos modos de manera de impedir que el algoritmo asigne valores negativos tanto a la concentración como al espectro, y unimodalidad en el modo de concentración que impide la presencia de más de un máximo para mejorar la curva de decaimiento.

De esta manera se alcanzaron luego de cuatrocientas iteraciones una varianza explicada del 99,7% del total. Demostrando una alta efectividad en modelar el comportamiento de este set de datos.

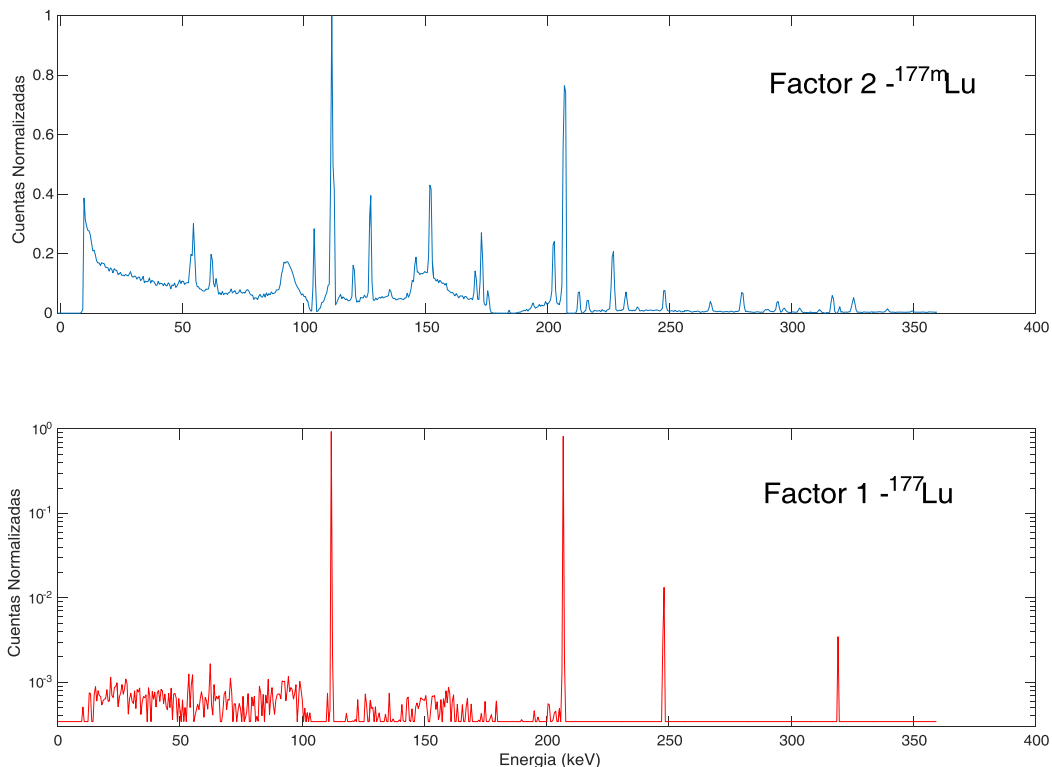


Figura 4.2.- Descomposición mediante el método de MCR-ALS en la vía espectral del factor 1 y el factor 2

En la figura 4.2 se muestran las figuras de la descomposición en la vía espectral del factor 1 y el factor 2 de este modelo. En la base de datos del Nudat pueden encontrarse

las señales analíticas de cada uno de los radionucleidos en el espectro gamma <sup>34</sup> y por lo tanto, puede asociarse al factor 1 con el <sup>177</sup>Lu y al factor 2 con <sup>177m</sup>Lu. En el apéndice B se muestran la base de datos encontrada.

Por otro lado, en la descomposición de la vía temporal se tienen los valores de concentración que pueden convertirse en actividad utilizando la ecuación 2.4. En la figura 4.3 Se muestra los valores de actividad calculados por MCR-ALS para los distintos tiempos. Además, se ajustaron los valores de actividad mediante exponenciales de la forma:

$$y = ae^{bt} \quad [\text{Ec. 4.1}]$$

De esta manera se puede calcular el valor de periodo de semidesintegración para cada uno de los radionucleidos.

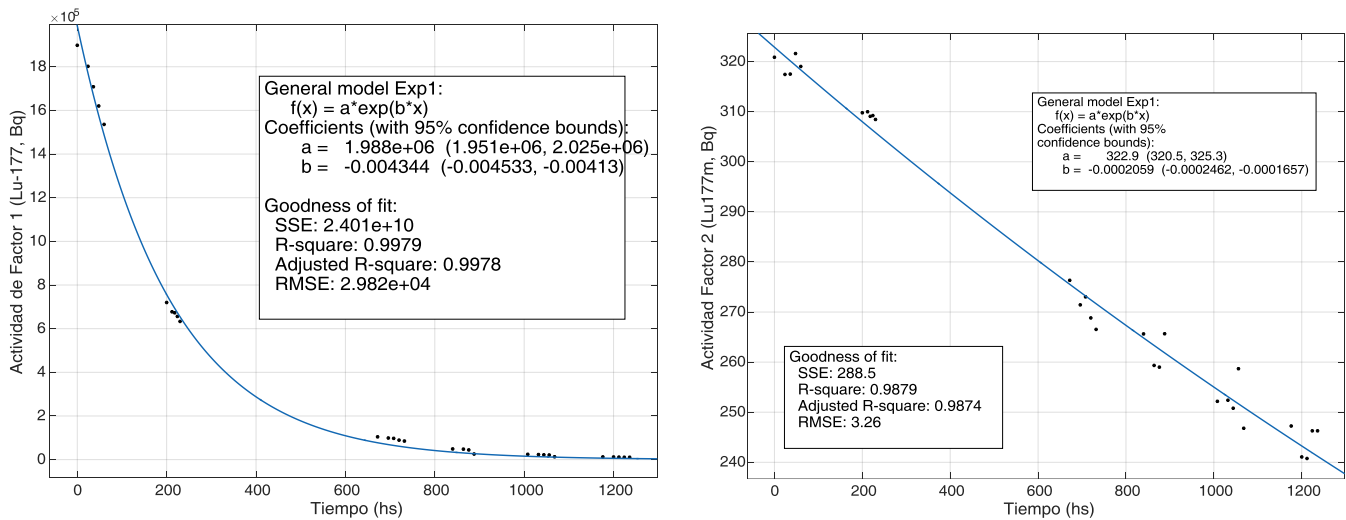


Figura 4.3.- Actividades calculadas por MCR-ALS para los distintos tiempos para los factores 1 y 2 con sus respectivos ajustes exponenciales.

Los resultados en la estimación del periodo de semidesintegración para cada analito se muestran en la tabla 4.1.

#### 4.2.2.- Modelado paramétrico

En esta sección se ensayará una aproximación diferente a la resolución del problema. En este caso se integraron las áreas de los picos correspondientes a los

analitos de interés en cada espectro obtenido a los diferentes tiempos, obteniendo el área de cada señal en los distintos tiempos de análisis. Luego, se calcularon las áreas normalizadas dividiendo el área de cada señal (Área) por el área de la señal a tiempo cero ( $Area_0$ ). Los resultados se observan en la figura 4.4.

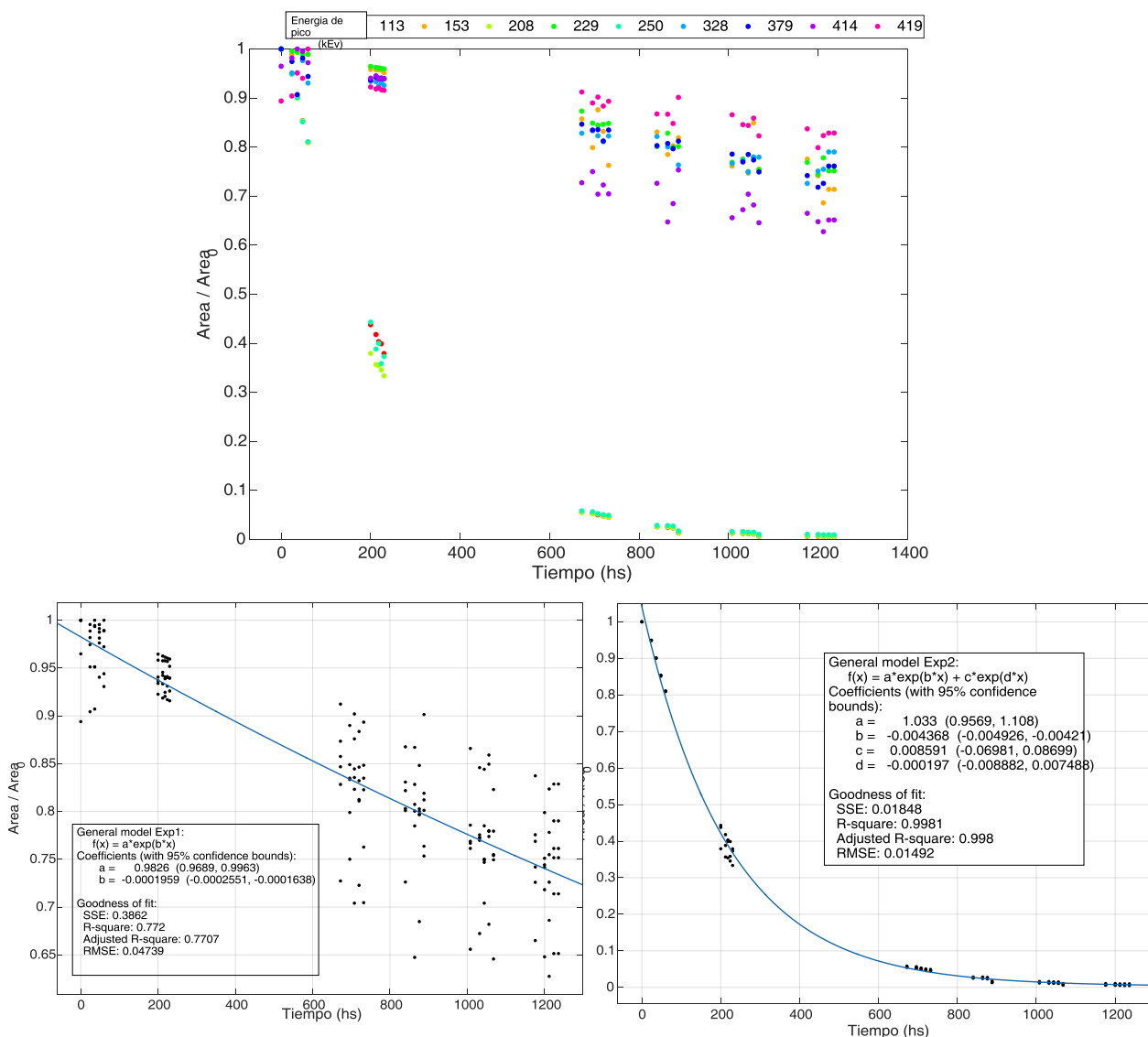


Figura 4.4.- Áreas normalizadas por el área inicial ( $Area/Area_0$ ) de las señales principales del  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (Arriba). Ajustes por exponenciales de las ecuaciones 4.1 y 4.2.

Puede observarse en esta figura que existen dos tipos de comportamientos, los que decaen a casi cero (las señales de energías 113, 208 y 250 keV), y las que decaen más lentamente (las señales de energías 153, 229, 379, 414 y 419 keV). Por los valores de energías de las señales y por el ritmo de decaimiento, el primer tipo de

comportamiento corresponde a las señales analíticas de ambos radionucleidos mientras que el segundo tipo de comportamiento es asignable solo al  $^{177m}\text{Lu}$ .

Entonces se agrupan todas las señales de igual comportamiento y se ajustan las del primer comportamiento de decaimiento más veloz por la ecuación 4.2, ya que se considera la contribución de ambos analitos, y las del segundo tipo de comportamiento de decaimiento más lento se ajusta por la ecuación 4.1 Los resultados de estos ajustes se encuentran en la parte inferior de la figura 4.5.

$$y = ae^{bt} + ce^{dt} \quad [4.2]$$

Luego si se desea calcular la actividad de cada uno de los analitos se puede implementar las siguientes ecuaciones para cada una de las señales. Los resultados en la estimación del periodo de semidesintegración para cada analito se muestran en la tabla...

$$A_{177\text{Lu}} = \frac{\text{Area}_0 ae^{bt}}{t \varepsilon(E_n) i_{(177\text{Lu})} M} \quad [4.3]$$

$$A_{177m\text{Lu}} = \frac{\text{Area}_0 ce^{dt}}{t \varepsilon(E_n) i_{(177m\text{Lu})} M} \quad [4.4]$$

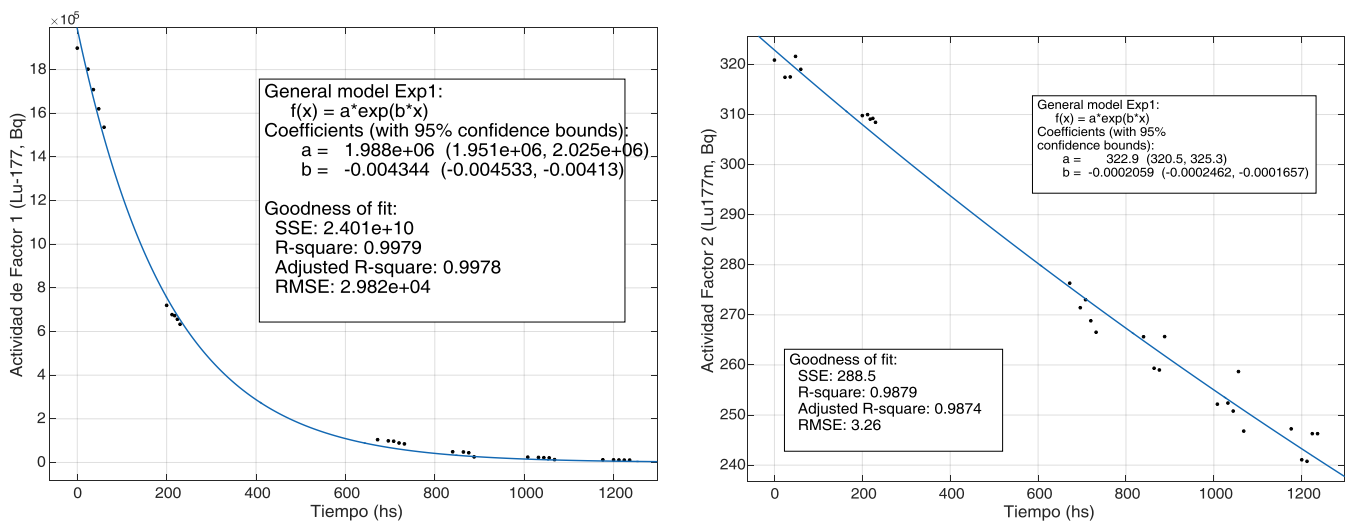


Figura 4.5.- Actividades calculadas mediante modelado paramétrico, para  $^{177}\text{Lu}$  (izquierda) y  $^{177m}\text{Lu}$  (derecha) en la muestra en función del tiempo

Luego se promedian los valores obtenidos a cada energía. Los resultados se muestran en la figura 4.5. Los resultados muestran un alto grado de correlación con el método anterior.

#### 4.2.3.- Metodología de resolución empleando datos de primer orden

Las metodologías de análisis propuestas son de gran utilidad para resolver interferencias espectrales resolviendo las mezclas de manera eficiente y así obtener un resultado adecuado. Sin embargo, para este tipo de análisis los métodos de segundo orden aquí propuestos carecen de utilidad práctica debido a que es necesario registrar el decaimiento a lo largo de un gran lapso de tiempo para obtener un resultado confiable debido a que el periodo de semidesintegración de uno de los componentes es de 160 días. Por lo tanto, para registrar un decaimiento apreciable tiene que pasar una cantidad de tiempo que dificulta su implementación rutinaria.

Por esta razón en esta sección se evaluará una alternativa de primer orden para resolver la mezcla aprovechando la multiplicidad de señales analíticas registradas. Para ello planteamos las ecuaciones...

$$Area(E)_{177Lu} = A_{177Lu} t i(E)_{177Lu} \epsilon(E) M_{177Lu} \quad [4.5]$$

$$Area(E)_{177mLu} = A_{177mLu} t i(E)_{177mLu} \epsilon(E) M_{177mLu} \quad [4.6]$$

$$Area(E)_{Total} = Area(E)_{177mLu} + Area(E)_{177Lu} \quad [4.7]$$

Si se reemplazan las ecuaciones 4.5 Y 4.6 En la ecuación 4.7 Se obtiene

$$Area(E)_{Total} = (A_{177mLu} i(E)_{177mLu} M_{177mLu} + A_{177Lu} i(E)_{177Lu} M_{177Lu}) \epsilon(E) t \quad [4.8]$$

Esta ecuación se puede plantear para cada una de las señales de los radionucleidos de interés, y se puede plantear un sistema de ecuaciones cuya únicas incógnitas son la actividad de los analitos. De esta manera puede calcularse las actividades. Los resultados se muestran en las figura 4.7.

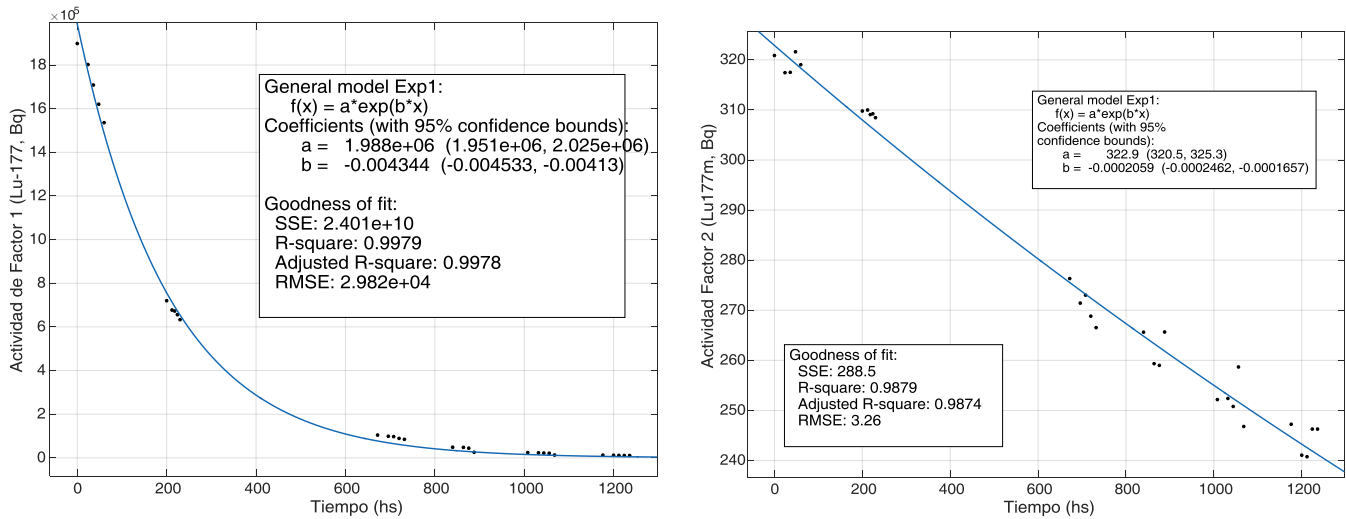


Figura 4.7.- Actividades calculadas mediante modelado de primer orden, para  $^{177}\text{Lu}$  (izquierda) y  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (derecha) en la muestra en función del tiempo

Los resultados en la estimación del periodo de semidesintegración para cada analito se muestran en la tabla 4.1. Puede observarse en la tabla que existe una excelente correlación entre las metodologías. De esta sencilla manera se puede determinar el contenido de  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  sin necesidad de registrar el espectro a diferentes tiempos, lo cual lo convierte en una metodología más práctica para su implementación rutinaria.

Tabla 4.1.- Comparación de los periodos de semidesintegración (en días) real y calculados por los diferentes métodos de resolución de interferencias espectrales ensayados

Analito	Tabla de Radionucleidos	MCR-ALS	Modelado Paramétrico	Primer Orden
$T_{1/2} \text{ } ^{177}\text{Lu}$	6,71	$6,65 \pm 0,34$	$6,61 \pm 0,24$	$6,67 \pm 0,31$
$T_{1/2} \text{ } ^{177\text{m}}\text{Lu}$	160,1	$140 \pm 34$	$147 \pm 34$	$152 \pm 38$

Si bien el objetivo de este trabajo no es calcular el periodo de semidesintegración de los radionucleidos, al carecer de materiales de referencia certificados de estos analitos, se plantea el cálculo de este parámetro como una suerte de validación que otorga un grado mayor de certidumbre respecto de los analitos que se quieren analizar. Si bien los resultados de los métodos de cálculo coinciden con los valores tabulados, es interesante remarcar que la precisión para el  $T_{1/2}$  de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  es menor. Esto se debe a que en el periodo analizado (50 días) corresponde a tan solo una tercera parte del periodo de semidesintegración de este radionucleido, con lo cual la variación de las señales

correspondientes solo decaen una pequeña fracción y debido a esto la información adquirida es menos significativa y los ajustes mediante cualquiera de las metodologías traen aparejado una incertidumbre mayor.

### 4.3.- Optimización semi-empírica de variables operacionales para producción de $^{177}\text{Lu}$

En esta sección se utilizará los resultados adquiridos en la sección anterior, sabiendo que el tiempo de irradiación de la muestra analizada fue de dos horas en la posición D6-4X, para modelar semiempíricamente la respuesta de actividades de ambos analitos y así poder estimar las condiciones óptimas de operación.

#### 4.3.1.- Descripción matemática de la reacción $^{176}\text{Lu} (n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$

Cuando un isótopo de  $^{176}\text{Lu}$  es irradiado en el reactor se forma  $^{177}\text{Lu}$  mediante la reacción  $n, \gamma$  y tan pronto como se forma comienza su decaimiento radiactivo  $\beta^-$ . En la versión simplificada de la ecuación de activación solo se consideran estos efectos. Sin embargo, en el caso del Lu hay que considerar otras contribuciones. Por un lado, teniendo en cuenta las secciones eficaces de captura neutrónica elevada y sobre todo bajo tiempos de irradiación largos, debe considerarse también el intenso agotamiento del blanco, por lo que el número de átomos no pueden considerarse constantes durante la irradiación. Además, también se vuelve relevante el quemado del producto. En estos casos la tasa neta de producción del radionucleido puede expresarse utilizando la siguiente ecuación:

$$\frac{d^{177}\text{Lu}}{dt} = \left( ^{176}\text{Lu}_0 e^{-\Phi \sigma_{176}\text{Lu} t} \Phi \sigma_{176}\text{Lu} \right)_{\text{Crecimiento}} - \left( ^{177}\text{Lu} \lambda_{177}\text{Lu} \right)_{\text{Decaimiento}} - \left( ^{177}\text{Lu} \Phi \sigma_{177}\text{Lu} \right)_{\text{Quemado de producto}} \quad [4.9]$$

Donde  $^{176}\text{Lu}$  y  $^{177}\text{Lu}$  son el número de átomos de  $^{176}\text{Lu}$  y  $^{177}\text{Lu}$  respectivamente,  $\Phi$  es el flujo neutrónico ( $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ ),  $\sigma_{176}\text{Lu}$  y  $\sigma_{177}\text{Lu}$  es la sección eficaz de captura neutrónica de  $^{176}\text{Lu}$  y  $^{177}\text{Lu}$  ( $\text{cm}^2$ ),  $\lambda_{177}\text{Lu}$  es la constante de decaimiento de  $^{177}\text{Lu}$  y  $t$  es el tiempo de irradiación. Si se integra la ecuación 4.9 se obtiene

$$^{177}\text{Lu} = \frac{^{176}\text{Lu}_0 e^{-\Phi \sigma_{176}\text{Lu} t} \Phi \sigma_{176}\text{Lu}}{\lambda_{177}\text{Lu} - \Phi \sigma_{176}\text{Lu}} (e^{\Phi \sigma_{176}\text{Lu} t} - e^{-\lambda_{177}\text{Lu} t}) \quad [4.10]$$

Además, como se observa en la figura 4.8, la sección eficaz de captura de la reacción tiene una fuerte resonancia a 0.1413 eV, de modo que la función  $\sigma(v)$  se desvía de la ley  $1/v$ . En la figura 4.8 se muestran en la parte superior la sección eficaz de captura para la reacción  $^{176}\text{Lu} (n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$  y en la parte inferior la sección eficaz de captura para la reacción  $^{114}\text{Cd}(n,\gamma) ^{115}\text{Cd}$  a modo de ejemplo de la diferencia energética que suele existir entre la región térmica y la zona de resonancia.

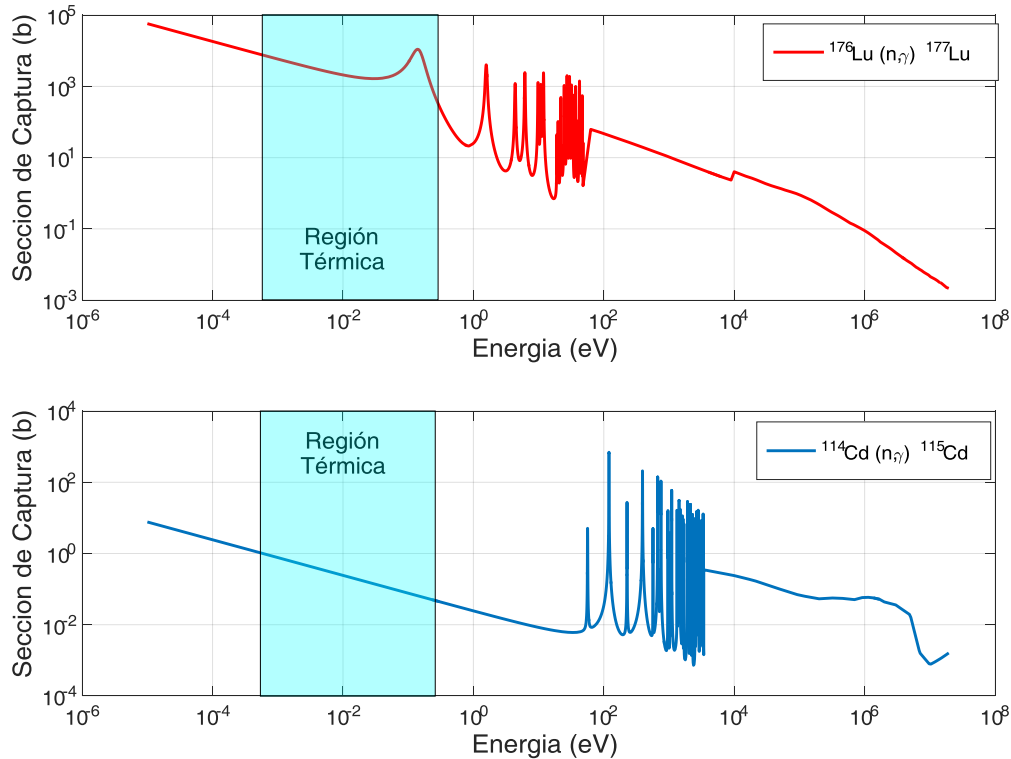


Figura 4.8.-Funcion excitación expresa la variación de la sección eficaz con la energía de las partículas para la reacción  $^{176}\text{Lu} (n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$  (arriba) y  $^{114}\text{Cd}(n,\gamma) ^{115}\text{Cd}$  (abajo). J. Kopecky. Atlas of Neutron Capture Cross Sections (IAEA). <http://www-nds.iaea.org/ngatlas2/>

Hasta ahora, la tasa de reacción se calcula como un producto constante  $R=\phi\sigma$ , que es una aproximación válida en la región  $1/v$ . No obstante, en un reactor nuclear tanto el flujo neutrónico como la sección eficaz de captura neutrónica dependen de la energía del neutrón. La ecuación general es la siguiente

$$R = \int \frac{d(\Phi\sigma)}{dE} dE \quad [4.11]$$

Esta integral puede descomponerse en dos términos uno de contribución térmico y otro epitérmico. En el análisis por activación neutrónica, la tasa de reacción se calcula utilizando la convención de Högdahl<sup>36-37</sup>

$$R = \phi_{th}\sigma_0 + \phi_{ep} I_0(\alpha) = \phi_{th} \left( \sigma_0 + \frac{\phi_{ep}}{\phi_{th}} I_0(\alpha) \right) = \phi_{th}\sigma_{eff} \quad [4.12]$$

Donde,  $\phi_{th}$  y  $\phi_{ep}$  son el flujo neutrónico térmico y epitérmico respectivamente ( $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ ),  $\sigma_0$  es la sección eficaz de captura a  $E_n = 0,0253 \text{ eV}$ ,  $I_0(\alpha)$  es la integral de resonancia para la región  $1/v$  en el espectro epitérmico. Esta convención requiere que la sección eficaz de captura siga la aproximación  $1/v$  en todo el rango de energía de los neutrones empleados, lo cual se consigue con la mayoría de los radionucleidos. Sin embargo, algunos nucleidos se desvían en mayor o menor medida de este tipo de comportamiento (ej.  $^{151}\text{Eu}$ , y  $^{176}\text{Lu}$ )<sup>38,41</sup>. En estos casos se utiliza la modificación de Westcott<sup>39-41</sup>, que toma en cuenta un comportamiento no ideal de la función de excitación neutrónica.

$$R = \phi_{th}\sigma_0 \left( G_{th} g(T_n) + G_r r(\alpha) \sqrt{\frac{T_n}{T_0}} s_0(\alpha) \right) \quad [4.13]$$

Donde  $G_{th}$  y  $G_r$  son el factor de autoblandaje para neutrones térmicos y epitérmicos respectivamente,  $g(T_n)$  es el factor de Westcott con neutrones térmicos,  $(\alpha) \sqrt{\frac{T_n}{T_0}}$  es el índice espectral de Westcott. Por lo tanto combinando las ecuaciones anteriores se obtiene la actividad de  $^{177}\text{Lu}$  ( $A_{177Lu_0}$ ) luego de tiempo (t) de irradiación en el reactor.

$$A_{177Lu_0} = \frac{{}^{176}\text{Lu}_0 e^{-\Phi \sigma_0 kt} \Phi_{th} \sigma_0 k}{\lambda_{177Lu} - \Phi_{th} \sigma_0 k} \left( e^{-\Phi_{th} \sigma_0 k t} - e^{-\lambda_{177Lu} t} \right) \quad [4.14]$$

Donde el factor k se calcula

$$k = G_{th} g(T_n) + G_r r(\alpha) \sqrt{\frac{T_n}{T_0}} s_0(\alpha) \quad [4.15]$$

Pero si además consideramos el tiempo de decaimiento (td) luego de salida del reactor, es posible calcular la actividad del  $^{177}\text{Lu}$  ( $A_{177\text{Lu}}$ ) en cualquier tiempo según la ecuación:

$$A_{177\text{Lu}} = A_{177\text{Lu}_0} e^{-\lambda_{177\text{Lu}} t_d} \quad [4.16]$$

Un planteo matemático análogo puede realizarse para  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ . De esta manera solo restan conocer algunos parámetros fisicoquímicos del funcionamiento del reactor para poder predecir las curvas de actividad de los analitos. No obstante, se puede realizar otro procedimiento más sencillo para modelarlo de forma semi-empírica que se basa en utilizar los datos de tiempo de irradiación y decaimiento obtenidos para la curva resuelta en la sección anterior variando un parámetro  $C = \Phi_{th} \sigma_0 k$  hasta encontrar el que mejor ajuste a los resultados obtenidos.

Una vez encontrado este valor se graficó la actividad de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  y la proporción entre ambos en función del tiempo de irradiación en el reactor y el tiempo de decaimiento luego de salida del reactor. Estos resultados se muestran en la figura 4.9.

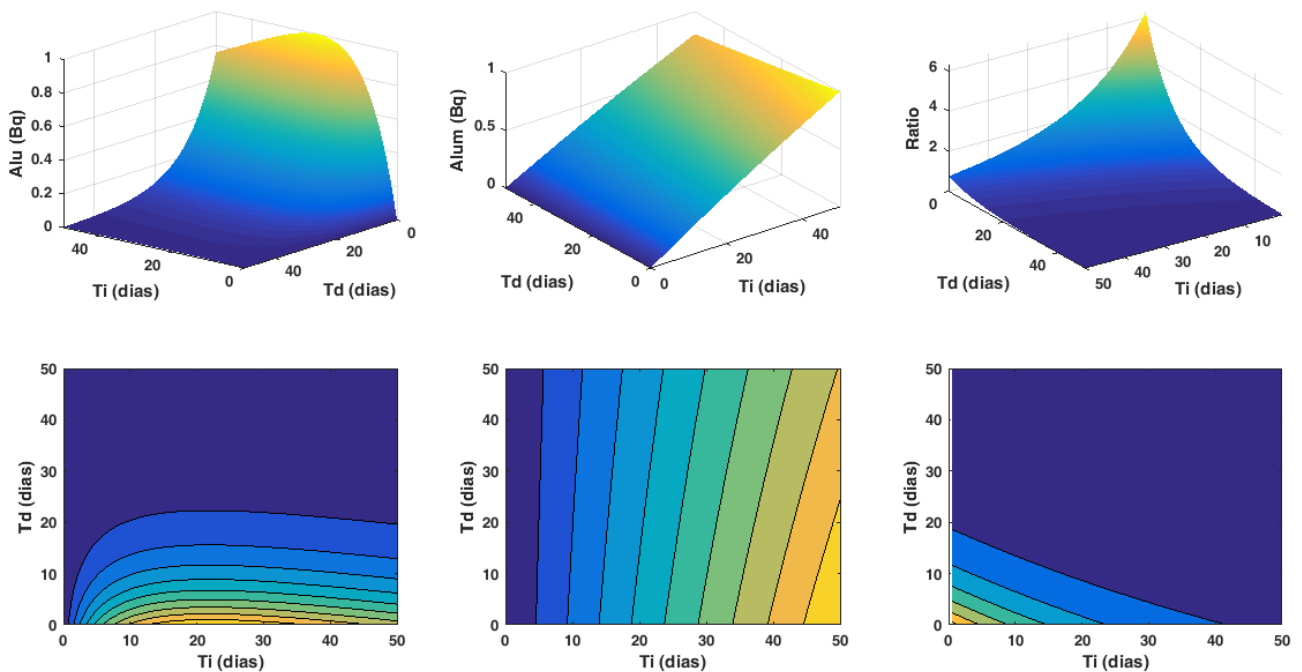


Figura 4.9.- de izquierda a derecha actividad de  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  y relación entre ambas en función de los tiempos de decaimiento y de irradiación. Figuras tridimensionales (Arriba), proyecciones al plano (abajo).

De esta manera el objetivo es optimizar el tiempo de irradiación en el reactor de manera que sea lo menor posible, obteniendo un máximo de actividad de  $^{177}\text{Lu}$  y un mínimo de actividad de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , de manera tal que la actividad de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  no supere el 10% de la actividad total. Además, es necesario evaluar el periodo de tiempo en el cual el radionucleido será útil en términos de actividad de  $^{177}\text{Lu}$  con fines radio-farmacéuticos. Para esto se utiliza la función de deseabilidad. En la figura 4.10 Se muestran las condiciones para generar las funciones de deseabilidad individuales utilizando la ecuación 1.11.

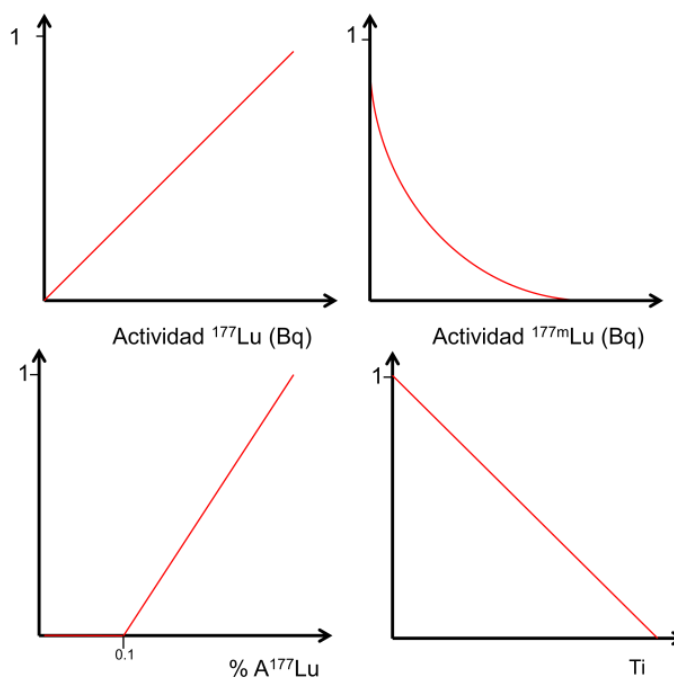


Figura 4.10.- Condiciones para generar las funciones de deseabilidad individuales para las variables Actividad de  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , % actividad de  $^{177}\text{Lu}$  y tiempo de irradiación utilizando la ecuación 1.11.

Luego, se combinaron las funciones de deseabilidad individuales para calcular la función deseabilidad global según la ecuación 1.11 empleando los pesos ( $w_j$ ) iguales a uno. La respuesta de la función de deseabilidad global se muestra en la figura 4.11.

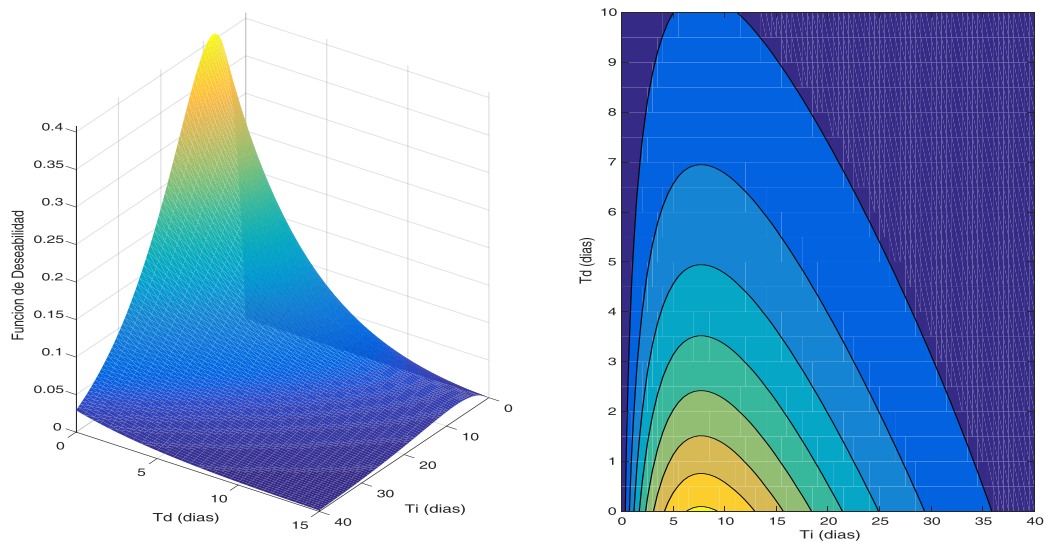


Figura 4.11.- Funcion de deseabilidad global para la producción de  $^{177}\text{Lu}$  en funcion de los tiempos de irradiacion y tiempo de decaimiento. Superficie 3D (izquierda) y proyección en el plano (derecha)

Puede verse que el tiempo de irradiación optimo se encuentra entre los 5 y los 10 días, y que si se irradia este tiempo hay un periodo de aproximadamente 10 días en el cual existe una actividad apreciable de  $^{177}\text{Lu}$  y la actividad de  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  no supera la décima parte de la actividad de  $^{177}\text{Lu}$  con lo cual se limitan su efectos radio-tóxicos.

#### 4.4.- Resultados y Conclusiones

En la primera parte de este capítulo se desarrollarlo tres metodologías diferentes que permiten cuantificar adecuadamente  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  de manera simultánea. De estas tres dos están basadas en el uso de datos de segundo orden, aprovechando la diferencia existente entre periodos de semidesintegración. La tercera utiliza datos de primer orden, es decir el espectro gamma completo, sin tener que recurrir a la colección de datos a diferentes tiempos lo cual hace al análisis más práctico para su implementación. Sin embargo, las metodologías de segundo orden han probado su valía en el ámbito radio-analítico ya que han demostrado su capacidad de resolver mezclas complejas sin necesidad de separaciones radioquímicas costosas. Existen otros métodos de segundo orden que pueden llegar a obtener resultados igualmente alentadores. Este trabajo abre

la posibilidad de comparar estas metodologías matemáticas en nuevos sistemas que así lo requieran.

Por otro lado, en la segunda parte de este capítulo se aprovecharon los datos adquiridos en la primera etapa de medición para realizar una optimización semi-empírica alguna de las variables operacionales de la producción de  $^{177}\text{Lu}$  como son el tiempo de irradiación en el reactor y el tiempo de decaimiento que puede esperarse para aplicar el radionucleido en pacientes. En este caso este es un trabajo preliminar, ya que si se registraran otros tiempos de irradiación, otras posiciones dentro del reactor, otros enriquecimientos de  $^{176}\text{Lu}$  como blanco de irradiación, etc. se podrían modelar mejor las variables operacionales para encontrar el máximo. Sin embargo, este trabajo logra desarrollar satisfactoriamente conceptos matemáticos rigurosos de optimización multiparamétrica que pueden aplicarse al modelo con más cantidad de variables.

## Capítulo 5.- Conclusiones Generales

En este trabajo final se presentaron distintas alternativas para coleccionar datos con distinta cantidad de órdenes instrumentales de origen radioquímico aplicados a espectrometría alfa y gamma. Ello habilitó la aplicación de diversos algoritmos quimiométricos para resolver problemáticas radioanalíticas, que tradicionalmente requieren tratamientos laboriosos, costosos y complicados, y resolverlo de una manera sencilla.

En el Capítulo 2 se mostró el desarrollo del software GammaCal 2.0 que simplifica y automatiza la etapa de tratamiento de datos en mediciones rutinarias de espectrómetros gamma. Este programa permite cargar reportes generados por el GammaVision o adquirir datos desde una planilla de Excel, realizar automáticamente la calibración pudiendo cambiar el grado del polinomio del ajuste, poder tratar una gran cantidad de muestras rápidamente. Pero además, a diferencia de otros programas existentes, permite calcular las contribuciones a la incertidumbre de cada una de las fuentes y la incertidumbre total combinada de cada uno de los resultados.

En el Capítulo 3 se desarrolló un algoritmo matemático basado en herramientas quimiométricas de primer orden para modelar espectros alfa con distinto grado de ensanchamiento por auto-absorción sin la necesidad de deconvoluciones o ajustes con funciones matemáticas complejas. Este algoritmo permite la cuantificación de señales de espectrometría alfa severamente interferidas por otros radioisótopos, permitiendo la posibilidad de determinar composición isotópica de uranio y cuantificar mezclas de distintos radioisótopos presentes en una misma fuente. Si bien fue un trabajo empleando simulaciones abre las puertas al trabajo con espectros reales.

En el Capítulo 4 se aplicaron diferentes metodologías de segundo y primer orden para la resolución de interferencias espectrales entre el  $^{177}\text{Lu}$  y el  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  en espectrometría gamma. Esto habilitó la determinación conjunta de ambos radionucleidos. Aunque las herramientas de segundo orden demostraron no ser prácticas para el análisis de rutina, es posible que estas metodologías resuelvan satisfactoriamente diversos casos de interferencias espectrales encontrados que requieran una separación radioquímica. Luego, con la información obtenida se realizó una optimización semi-empírica multivariable en combinación con la función de deseabilidad para conseguir las condiciones óptimas para la producción de  $^{177}\text{Lu}$  para su uso en radiofarmacia. Esta optimización preliminar fue hecha con pocos datos y ajustando pocas variables, pero la metodología permite la optimización de variables como costos de producción, enriquecimiento del blanco, preparación de las ampollas de irradiación, etc. Este capítulo otorga herramientas matemáticas avanzadas para poder optimizar de manera eficiente cualquier proceso químico o radioquímico.

Si bien este trabajo muestra ejemplos en espectrometría alfa y gamma, abre los caminos para extender estas metodologías de trabajo con datos instrumentales de otros orígenes como centelleo líquido, fluorescencia de rayos x, análisis por activación neutrónica de manera de poner a disposición herramientas matemáticas y estadísticas que permitan evitar el empleo de costosos tratamientos químicos. En otras palabras, este trabajo pionero logra incorporar la Quimiometría como herramienta para la resolución y optimización de sistemas radioanalíticos complejos.

## **6.- Materiales y Métodos**

### **6.1.- Algoritmos y programas**

La labor de cálculo, rutinas y software desarrollados se hicieron empleando el programa Matlab 2017b. Las rutinas de MLR, PCR y PLS fueron desarrolladas siguiendo las instrucciones de Brereton<sup>6</sup>. El programa de MCR-ALS utilizado fue desarrollado por Tauler<sup>44</sup> y se encuentra para ser bajado libremente en entorno Matlab.

### **6.2.- Simulación de espectros Alfa**

El AASI (Advanced Alpha-Spectrometric Simulation, 2011)<sup>46</sup>, es un código de simulación de Monte Carlo donde la absorción y la auto-absorción que dependen de la composición, densidad, homogeneidad y rugosidad superficial del absorbente y fuente pueden ser ajustados para obtener simulaciones de espectros alfa con una alta correspondencia con el espectro real.

Se simularon fuentes homogéneas de espesor 1  $\mu\text{m}$  de una matriz de óxido de uranio ( $\text{U}_2\text{O}_3$ ) y se fue variando la densidad como parámetro de control del efecto de auto-absorción desde un valor de 0,01  $\text{g}/\text{cm}^3$  hasta 23  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

### **6.3.- Espectrometría gamma**

El detector semiconductor utilizado en la colección de espectros gamma del Capítulo 4 posee una resolución de 2,0 keV en el pico de 1332,5 keV de Co-60, y una eficiencia del 18% con respecto a un cristal de NaI(Tl) de 3" x 3", a una distancia de 25 cm, con un sistema electrónico por módulos compuestos por la fuente de alta tensión ORTEC 660, amplificador espectroscópico ORTEC 672, y analizador multicanal ORTEC 919E. Los datos se adquirieron y analizaron con el software GammaVision versión 5.3,

también marca ORTEC. Posee un blindaje de plomo de 10 centímetros de espesor de pared con recubrimientos internos que permiten la atenuación de los rayos X producidos en el plomo. Este detector se controla diariamente, verificando las calibraciones en energía mediante la medición de un patrón puntual de Eu-152, y procediéndose a la recalibración si se observa un corrimiento de 0.5 keV en al menos uno de los picos del patrón a alta, media y baja energía analizados (ellos son 121.7817; 778.9045 y 1408.013 keV). Con las mediciones realizadas se construyen cartas de control, utilizando los datos de FWHM (ancho a mitad de altura de pico, según sus siglas en inglés) y área neta de cada pico, y los gráficos obtenidos son analizados para asegurar la confiabilidad de los sistemas de medición.

### Apéndice A.- Incertidumbre asociado al ajuste polinómico

Cuando se realiza un ajuste polinómico del tipo

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 x_i^2 + \beta_3 x_i^3 + \dots + \beta_k x_i^k + \varepsilon_i$$

El intervalo de predicción para el nivel de confianza deseado  $\alpha$  es el intervalo dentro del cual se espera que el 100 -  $\alpha$ % de todos los puntos experimentales en una serie de mediciones repetidas caiga en valores particulares de las variables independientes. La incertidumbre estándar para la función de ajuste se puede calcular como:

$$u(\hat{Y}) = \sqrt{1 + X (X^T X)^{-1} X^T}$$

Dónde:

$$\mathbf{x} = \left[ \frac{\partial y}{\partial \beta_0}, \frac{\partial y}{\partial \beta_1}, \frac{\partial y}{\partial \beta_2}, \dots, \frac{\partial y}{\partial \beta_k} \right]$$

## Apéndice B.- Emisiones Gamma de $^{177}\text{Lu}$ y $^{177\text{m}}\text{Lu}$

$^{177}\text{Lu}$	
Energía (keV)	Intensidad (%)
7.9	3.06 % 12
54.611	1.60 % 5
55.79	2.77 % 9
62.985	0.310 % 1
63.243	0.599 % 1
64.942	0.205 % 6
71.6418 5	0.172 % 4
112.9498 4	6.17 % 7
136.7245 5	0.0469 %
208.3662 4	10.36 %
249.6742 6	0.2008 % 2
321.3159 5	0.210 % 4

$^{177\text{m}}\text{Lu}$	
Energía (keV)	Intensidad (%)
7.9	45.6 % 19
14.16	0.151 % 8
54.611	33.7 % 10
55.15 2	1.79 % 12
55.79	58.1 % 17
62.985	6.51 % 18
63.243	12.6 % 4
64.942	4.29 % 12
69.2	0.010 % 4
71.6418 5	0.94 % 5
88.4	0.037 % 9
105.3589 4	12.4 % 5
112.9498 4	21.9 % 9
117.1442 12	0.19 % 3
128.5027 4	15.6 % 7
136.7245 5	1.40 % 8
145.7693 7	0.91 % 5
153.2842 4	17.0 % 7
159.7341 7	0.53 % 3
174.3988 4	12.7 % 5
177.0007 4	3.45 % 18
181.9093 13	0.125 % 13
203.0	0.121 % 15
204.1050 4	13.9 % 6
208.3662 4	57.4 % 24
214.4341 5	6.6 % 3
223.3	0.0115 % 1
228.4838 6	37.1 % 16
233.8615 5	5.6 % 3
242.07 10	0.037 % 12
249.6742 6	6.16 % 23
281.7868 5	14.2 % 6
283.609 3	0.40 % 7
291.5429 12	1.02 % 8
292.5266 14	0.83 % 6
296.4584 5	5.10 % 24
299.0534 7	1.81 % 9
305.5033 5	1.83 % 9
313.7250 5	1.26 % 7
321.3159 5	1.28 % 8
327.6829 5	18.1 % 8
341.6432 10	1.69 % 9
378.5036 5	29.9 % 17
385.0304 9	3.14 % 17
418.5388 5	21.3 % 12
426.4726 24	0.43 % 3
465.8416 10	2.36 % 15

- Información de Nuclear Database (Nudat 2.7) Ver referencia 34.

## 7.- Bibliografía

- [1] Escandar, G. M., Faber, N.M., Goicoechea, H.C., Muñoz de la Peña, A. et al. *Second- and third-order multivariate calibration: data, algorithms and applications*. Trends Anal.Chem. 2007, 26(7), 752-765.
- [2] Kiers, H. A. L. *Towards a standardized notation and terminology in multiway analysis*. J.Chemom. 2000, 14, 105-122.
- [3] Olivieri, A. C. and G. M. Escandar. *Practical Three-Way Calibration*; Elsevier: Waltham, USA, 2014b.
- [4] Olivieri, A. C. *Recent advances in analytical calibration with multi-way data*. Anal. Methods 2012, 4, 1876-1886.
- [5] Brereton, R. *Introduction to multivariate calibration in analytical chemistry*, The Analyst, 2000, 125, 2125-2154.
- [6] Massart, D. L.; Vandeginste, B. G. M.; Buydens, L. M. C.; DeJong, S.; et al. *J. Handbook of Chemometrics and Qualimetrics*; Elsevier: Amsterdam, 1997.
- [7] Maeder M., and Neuhold, Y.M. *Data Handling in Science and Technology 26 - Practical Data Analysis in Chemistry* - Elsevier Science: Netherlands, 2007.
- [8] Brown, S.D., Tauler, R., and Walczak, B. *Comprehensive chemometrics - chemical and biochemical data analysis*; Elsevier: Oxford, 2009.
- [9] de Juan, A., et al. En *Comprehensive Chemometrics*, S. D. Brown, R. Tauler and B.Walczak, Eds.; Elsevier: Oxford, 2009, pp 325-344.
- [10] Muñoz de la Peña, A., et al. *Data Handling in Science and Technology 29 - Fundamentals and Analytical Applications of Multiway Calibration*; Elsevier: Amsterdam, 2015.
- [11] Bro, R. *Multi-way Analysis in the Food Industry*. Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark, 1997.
- [12] Tauler, R. *Multivariate curve resolution applied to second order data*. Chemom. Intell. Lab. Syst. 1995, 30, 133-146.
- [13] Wu, H.-L., Shibukawa, M., Oguma, K. *An alternating trilinear decomposition algorithm with application to calibration of HPLC-DAD for simultaneous determination of overlapped chlorinated aromatic hydrocarbons*. J. Chemom. 1998, 12, 1-26.
- [14] Hurtado, S., García León, M., García Tenorio, R., *GEANT4 code for simulation of a germanium gamma-ray detector and its application to efficiency calibration*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A, 2004, 518, 764-774.
- [15] Akkurt, I., Tekin, H.O., Mesbahi, A., *Calculation of Detection Efficiency for the Gamma Detector using MCNPX*, Acta. Phys. Pol. A, 2015, 128, B332-334.
- [16] Sima, O., Arnold, D., *On the Monte Carlo simulation of HPGe gamma-spectrometry systems*. Appl. Radiat. Isot. 2009, 67(5), 701-705.

- [17] Committee Guides Metrology, Joint. Evaluation of measurement data – Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) 2008.
- [18] Quantifying Uncertainty in Nuclear Analytical Measurements, IAEA-TECDOC-1401, International Atomic Energy Agency, Viena, 2004
- [19] GammaVision<sup>®</sup> 5.3, Gamma Spectroscopy Software, ORTEC<sup>®</sup>, [www.ortec-online.com](http://www.ortec-online.com)
- [20] Genie<sup>™</sup> 2000, basic spectroscopy software, Mirion Technologies, CANBERRA, [www.canberra.com](http://www.canberra.com)
- [21] Surbeck, H., *Alpha spectrometry sample preparation using selectively adsorbing thin films*. Appl. Radiat. Isot. 2000, 53, 97-100.
- [22] Ranebo, Y., Pöllänen, R., Eriksson, M., Siiskonen, T., Niagolova, N., *Characterization of radioactive particles using non-destructive alpha spectrometry*, Appl. Radiat. Isot. 2010, 68, 1754-1759.
- [23] Samuelsson, C., *Exerpts from the history of alpha recoils*. J. Environ. Radioact. 2011, 102, 531-533.
- [24] Alamelu, D., Jagadish Kumar, S. *Determination of isotopic composition of uranium samples using alpha spectrometry*, J. Radioanal.Nucl.Chem. 2016, 310, 541–546.
- [25] Capote Noy, R., Garcia Toraño, E., Mainegra, E., Lopez, E. *The WinALPHA code for the analysis of alpha-particle spectra*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. 2004, 525, 522–528.
- [26] Aggarwal, S.K., Alamelu, D. *High resolution alpha-particle spectrometry for the determination of <sup>240</sup>Pu/<sup>239</sup>Pu atom ratio in Pu samples from PHWR*. J. Alloys Compd. 2007, 444–445, 656–659.
- [27] Olivieri, A.C., *Analytical Figures of Merit: From Univariate to Multiway Calibration*, Chem. Rev. 2014, 114, 5358–5378.
- [28] Feiveson, H., Mian, Z., Ramana, M.V., von Hippel, F. *Spent Fuel from Nuclear Reactors*, International panel on fissile materials (IPFM) 2011. [fissilematerials.org/library/rr10.pdf](http://fissilematerials.org/library/rr10.pdf)
- [29] Cutler, C.S., Hennkens, H.M., Sisay, N., Huclier-Markai, S., Jurisson, S.S. *Radiometals for combined imaging and therapy*. Chem Rev. 2013, 113, 858–83.
- [30]. Dash, A., Knapp Jr., F.F., Pillai, M.R.A. *Targeted radionuclide therapy—an overview*. Curr. Radiopharm. 2013, 6, 152–80.
- [31] Ramogida, C.F., Orvig, C. *Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy*. Chem. Commun. 2013, 49, 4720–39.
- [32]. Volkert, W.A., Goeckeler, W.F., Ehrhardt, G.J., Ketring, A.R. *Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations*. J. Nucl. Med. 1991, 32, 174–85.

- [33] Ercan M.T., Caglar, M. *Therapeutic radiopharmaceuticals*. Curr. Pharm. Des. 2000, 6, 1085–121.
- [34] National Nuclear Data Center, *NuDat 2.7 database*. <https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/chartNuc.jsp>
- [35] Kopecky, J. *Atlas of Neutron Capture Cross Sections* (IAEA). <http://www-nds.iaea.org/ngatlas2/>
- [36] Høgdahl, O.T. *Neutron absorption in pile neutron activation analysis*. Michigan Memorial Phoenix Project MMPP-226-1, University of Michigan, Ann Arbor, 1962.
- [37] Høgdahl, O.T. En: *Proceedings of IAEA Symposium on Radiochemical Methods of Analysis*. IAEA, 1965, 1, 23.
- [38] De Corte, F., Simonits, A., Bellemans, F., Freitas, M.C., et. al. *Recent advances in the  $k_0$ -standardization of neutron activation analysis: Extensions, applications, prospects*. J. Radioanal. Nucl. Chem. 1993, 169,125–158.
- [39] Westcott, C.H. *The specification of neutron flux and nuclear cross-sections in reactor calculations*. J. Nuclear Energy, 1955, 2, 59–75.
- [40] De Corte, F., Bellemans, F., De Neve, P., Simonits, A. *The use of a modified Westcott-formalism in the  $k_0$ -standardization of NAA: The state of affairs*. J. Radioanal. Nucl. Chem. 1994, 179, 93–103.
- [41] Dvorakova, Z., Henkelmann, R., Lin, X., Turler, A., Gerstenberg, H. *Production of  $^{177}\text{Lu}$  at the new research reactor FRM-II: Irradiation yield of  $^{176}\text{Lu} (n;\gamma) ^{177}\text{Lu}$* . Appl. Radiat. Isot. 2008, 66, 147–151.
- [42] Escandar, G. M., Goicoechea, H.C., Muñoz de la Peña, A., Olivieri, A. *Second- and higher-order data generation and calibration: A tutorial*. Anal. Chim. Acta 2014,806, 8-26.
- [43] de Juan, A., Jaumot, J., Tauler, R. *Multivariate Curve Resolution (MCR). Solving the mixture analysis problem*, Anal. Methods, 2014, 6, 4964.
- [44] Jaumot, J., Gargallo, R., de Juan, A., Tauler, R. *A graphical user-friendly interface for MCR-ALS: a new tool for multivariate curve resolution in MATLAB*. Chemom. Intell. Lab. Syst. 2005,76, 101-110.
- [45] Siiskonen, T., Pöllänen, R. *Advanced simulation code for alpha spectrometry*, Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. 2005, 550, 425-434.