

TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LA ESPECTROMETRÍA DE
RADIACIÓN GAMMA DE ALTA RESOLUCIÓN
EN LA PRODUCCIÓN DE LOS
RADIOFÁRMACOS $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ Y QUADRAMET
 $[^{153}\text{Sm}]\text{EDTMP}$

JESÚS CARLOS CARBAJO CHÁVEZ

PROGRAMA DE DOCTORADO: MODELIZACIÓN Y
EXPERIMENTACIÓN EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

2020



TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LA ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA DE ALTA RESOLUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS [^{18}F]FDG Y QUADRAMET [^{153}Sm]EDTMP

Jesús Carlos Carbajo Chávez

Programa de Doctorado: Modelización y
Experimentación en Ciencia y Tecnología

Conformidad del Director:

Fdo: Dr. D. Miguel Jurado Vargas

2020

El Dr. D. MIGUEL JURADO VARGAS, Catedrático de Física Atómica, Molecular y Nuclear, y miembro del Departamento de Física de la Universidad de Extremadura

INFORMA

Que la presente memoria titulada “Aplicación de la espectrometría de radiación gamma de alta resolución en la producción de los radiofármacos [^{18}F]FDG y QUADRAMET [^{153}Sm]EDTMP”, ha sido realizada por D. Jesús Carlos Carbajo Chávez bajo su dirección en el Departamento de Física de la Universidad de Extremadura.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente informe en Badajoz, a 11 de Septiembre de 2020.

Fdo.: Miguel Jurado Vargas

Le conocimos en aquellos días inseguros en que nos conformábamos con poder conservar en nuestras manos vida y hacienda. Ninguno de nosotros, creo, disfruta ahora de hacienda alguna y tengo entendido que muchos, por descuido, perdieron la vida; más sé bien que los escasos supervivientes no son tan miopes que no acierten a discernir, en la dudosa exactitud de los periódicos, las noticias de las varias rebeliones de indígenas ocurrida en el archipiélago Oriental. Entre las líneas de aquellos breves párrafos brilla el sol y se percibe el destello del mar.

JOSEPH CONRAD, *Karain*, un recuerdo.

AGRADECIMIENTOS

Como la fuga y el regreso son inherentes a todo viaje, debo agradecer a mi esposa e hijos por fugarme diariamente de su lado para volver junto a ellos, siempre arrepentido por el tiempo perdido. A mis padres les agradezco todo, pero en especial, haberme permitido estudiar lo que deseara, sin exigirme nunca nada a cambio.

El viaje como metáfora del conocimiento contaba con la tradición de necesitar un tutor o cicerón que instruía al joven que emprendía el "Grand Tour" con sabios consejos para su provecho. Mucho más allá de esa figura, debo agradecer a Miguel Jurado, no solo convencerme de emprender esta loca aventura y guiarme con infinita paciencia en esta tesis doctoral, sino también asegurarme en mi primera vía clásica de escalada como primero de cordada y enseñarme a esquiar. Lo que demuestra que esta tesis ha sido un viaje de descubrimiento de amigos más que de conocimientos. Porque además he tenido la suerte de conocer, en los pasados tiempos de gestación de este trabajo a las dos personas que nos ofrecieron generosamente las cuestiones que intenta resolver este trabajo. María Ángeles Rossell, quien fue la primera persona que me animó a convertir nuestro trabajo diario en el hospital en una tesis. Y a Román Sánchez, a quien demasiada poca gente le da el reconocimiento que se merece como pionero de una instalación Ciclotrón y PET-TC en España. A ellos mi afecto y mi agradecimiento de por vida.

ÍNDICE

RESUMEN	1
CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS.	3
CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [¹⁵³ Sm]QUADRAMET.	7
2.1. INTRODUCCIÓN.	7
2.2. RADIOFÁRMACO QUADRAMET.	7
2.3. GESTIÓN PREVIA DE RESIDUOS.	12
2.4. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA AL ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS DEL RADIOFÁRMACO QUADRAMET.	15
2.4.1. Equipo de detección empleado.	15
2.4.2. Calibración del equipo de detección.	17
2.4.3. Identificación y cuantificación de impurezas.	22
2.4.4. Análisis de resultados y comparativa.	26
2.4.5. Consideraciones dosimétricas.	31
2.5. GESTIÓN DE RESIDUOS.	32
2.5.1. Introducción.	32
2.5.2. Gestión de residuos sólidos.	35
2.5.3. Gestión de residuos líquidos.	37
CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [¹⁸ F]FDG	45
3.1. INTRODUCCION.	45
3.2. PRODUCCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO [18F]FDG	46
3.2.1. Ciclotrón empleado en el CHUB.	46
3.2.2. Tasa de producción.	48
3.2.3. Módulo de síntesis.	49
3.2.4. Administración al paciente y técnica PET.	50
3.3. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA A LA PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.	52
3.3.1. Introducción.	52
3.3.2. Identificación y cuantificación de radionúclidos en la producción y síntesis de [¹⁸ F]FDG.	53
3.3.3. Discusión de resultados y comparativa bibliográfica.	61

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.	69
4.1. INTRODUCCIÓN.	69
4.2. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA AL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.	70
4.3. MODELO PREDICTIVO.....	73
4.4. MODELO DE PRODUCCIÓN REAL.....	78
4.5. APLICACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO A OTRAS INSTALACIONES.	82
CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.	95
5.1. INTRODUCCIÓN.	95
5.2. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA A LOS COMPONENTES DEL BLANCO.....	96
5.2.1. Calibración en eficiencia.	99
5.2.2. Análisis de espectros y determinación de actividades.	102
5.3. ESTUDIO DE COMPONENTES DEL BLANCO CON ALTA ACTIVIDAD.	106
5.3.1. Calibraciones en Eficiencia.	108
5.3.2. Análisis de espectros y determinación de actividades en la lámina de Havar™.	110
5.3.3. Análisis de espectros y determinación de actividades en la lámina de titanio.	112
5.3.4. Análisis de espectros y determinación de actividades en la junta Helicoflex™.	115
5.4. GESTIÓN DE RESIDUOS.....	117
5.4.1. Lámina de Havar™.	118
5.4.2. Lámina de titanio.	119
5.4.3. Junta Helicoflex™.....	120
5.4.4. Contenedor global de residuos.....	121
5.5. ESTIMACIÓN DE DOSIS A TRABAJADORES.....	123
5.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y COMPARATIVA.	129
5.6.1. Lámina de Havar™.	131
5.6.2. Lámina de titanio.	133
5.6.3. Junta Helicoflex™.....	134
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.	135
BIBLIOGRAFÍA.	139

APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.....	147
APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.....	153
B.1 Libreria patronfull UEX (mrc 2007-013 CIEMAT).NLB	153
B.2 Libreria impurezas ¹⁵³ Sm.NLB.....	154
B.3 Posibles reacciones causadas por la interacción de un haz de protones de 10 MeV y un campo secundario de neutrones de 7 MeV con el blanco de plata y la lámina de Havar™.....	156
B.4 Posibles reacciones causadas por la interacción de un haz de protones de 10 MeV y un campo secundario de neutrones de 7 MeV con la lámina de Titanio.....	162
B.5 Libreria ciclotron.NBL	163
APÉNDICE C. LEGISLACION.	167
APÉNDICE D. PARTICIPACION EN EVENTOS.....	169
D.1 XXXV Reunión Biemal de la RSEF y 25º Encuentro Ibérico de Enseñanza de la Física. Gijón. Del 13 de Julio al 17 de Julio de 2015.	169
D.2 Congreso Luso-Extremadurens de Ciencia y Tecnología. Badajoz. Del 18 de Octubre al 1 de Noviembre de 2018.....	173
APÉNDICE E. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	177
E.1 Implicaciones de impurezas de Eu y Gd en la gestion de residuos de [¹⁵³ Sm]Quadramet.	177
E.2 Measurement of activation products generated in the [¹⁸ F]FDG production by a 9.6 MeV ciclotron.....	185
E.3 Gamma-ray measurements of the activated target components in a ciclotron used for positron emission tomography.	191

RESUMEN.

RESUMEN.

Durante el verano de 2005 se instalaron en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB) un ciclotrón y un PET-TC. Desde el primer momento, el acelerador de protones se aplica a la producción exclusiva del radiofármaco [^{18}F]FDG, utilizado en las exploraciones del PET-TC del Servicio de Medicina Nuclear (SMN).

Por otra parte, también desde el año 2005, en este mismo servicio se emplea el radiofármaco QUADRAMET, nombre comercial del radiofármaco [^{153}Sm]EDTMP, que incluye el ^{153}Sm como radioisótopo activo. La radiación beta emitida por este nucleido contribuye a paliar el dolor de las metástasis óseas de los pacientes.

Como radiofísicos hospitalarios, entre las funciones fundamentales de nuestra cartera de servicios se hallan la protección radiológica de los pacientes tratados en el CHUB, de sus trabajadores y de la población del Área Sanitaria de Badajoz. En este sentido, se detectó la presencia de impurezas radiactivas generadas en la producción de ambos radiofármacos. Al tratarse de radionúclidos con vidas medias altas, superiores a 5 años, pueden presentar riesgos radiológicos para pacientes, trabajadores y población. En un primer momento se intentó caracterizar estas impurezas con un espectrómetro gamma portátil de NaI, poniéndose de manifiesto que la resolución característica de este tipo de detectores no permitiría obtener resultados precisos. Este hecho fue el que nos animó a buscar la colaboración del Grupo Experimental de Radiaciones Nucleares (GERN) de la Universidad de Extremadura (UEX), que puso a nuestra disposición el detector de alta resolución de germanio hiperpuro (HPGe).

En este trabajo abordaremos la evaluación de las impurezas generadas en los radiofármacos [^{18}F]FDG y [^{153}Sm]EDTMP, empleando la técnica de espectrometría de radiación gamma. Con los resultados obtenidos, realizaremos un análisis detallado y discutiremos los aspectos relacionados con la gestión de los residuos radiactivos que se generan en el CHUB, así como algunos espectros dosimétricos relativos a exposiciones ocupacionales, médicas y del público.

El proyecto de tesis fue inscrito el 6 de marzo de 2015 y presentado en el Departamento de Física bajo el título: Espectrometría de radiación gamma de alta resolución aplicada a los radiofármacos [^{18}F]FDG y Quadramet [^{153}Sm]EDTMP.

RESUMEN.

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS.

La medicina nuclear es la especialidad médica que utiliza moléculas radiactivas en forma de fuentes no encapsuladas con fines diagnósticos, terapéuticos y de investigación. Comienza su andadura a finales de la década de 1940, cuando se decide utilizar la física nuclear con fines médicos. El factor común de la gran variedad de procedimientos que abarca, lo constituye la administración al paciente de radiofármacos, definidos en el art. 2 del RD 1345/2007, relativo a los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (RD 1345/2007, de 11 de octubre) como *"cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos)"*. En general, están constituidos por dos componentes diferenciados, una molécula que determina la ruta metabólica que el radiofármaco seguirá dentro del paciente hacia el órgano diana (vector selectivo) y el propio radionúclido, (vector de información o terapéutico). No obstante, el radiofármaco puede estar constituido exclusivamente por un radionúclido, que determinará, en este caso y por sí mismo, la ruta metabólica. También existen radiofármacos formados por radionúclidos que se unen a células del propio paciente.

En cualquier caso, el radionúclido se escoge con características diferentes según forme parte de radiofármacos utilizados en procedimientos diagnósticos o terapéuticos. En el primer caso, el objetivo es la detección del radiofármaco en su recorrido por el organismo hacia el tejido, órgano o sistema a estudiar, con la intención de obtener información funcional y morfológica. El radionúclido suele ser un emisor gamma puro con energías en torno a 150 keV si se utilizan en técnicas de adquisición de imágenes planares (gammacámaras) o de tomografía por emisión de fotón simple (SPECT). Si se utilizan para exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET), se emplean emisores de positrones. Por otra parte, en los procedimientos terapéuticos, el objetivo de la medicina nuclear consiste en dirigir el radionúclido a la lesión a tratar para depositar en ella una dosis reparativa suficiente. En este caso, los radionúclidos suelen ser emisores alfa o beta, generalmente de altas energías, aunque también es deseable que posean emisiones gamma de energías en torno a 150 keV para la obtención de imágenes de control de su biodistribución.

Simultáneamente al avance tecnológico y clínico de la medicina nuclear, se desarrolló el cuerpo de recomendaciones y normas legales referidas a la garantía de calidad de sus procedimientos. En este sentido, los radiofármacos deben poseer estándares de calidad en un doble sentido, farmacológico y radiactivo, con el fin de cumplir determinadas normas de seguridad y eficiencia. El objetivo de este trabajo abarca transversalmente los aspectos de estas normas que se refieren al control de la dosis en exposiciones médicas, ocupacionales y del público y, principalmente, a la gestión de los residuos generados por el uso de radiofármacos. El punto de partida es la evaluación de la pureza radionúclida, definida como el porcentaje de actividad del radionúclido en relación con la actividad total de la fuente considerada, en nuestro caso, el propio radiofármaco. En la última edición de la Farmacopea Internacional (The International Pharmacopoeia/WHO 2018c), así como en las anteriores ediciones, se establecen las especificaciones de los distintos fármacos y su dosificación, incluyendo los radiofármacos. En particular, en su capítulo dedicado a los radiofármacos, se encuentran sendas monografías sobre

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS.

el [^{18}F]FDG y el [^{153}Sm]EDTMP, que incluyen a su vez recomendaciones sobre sus purezas radionúclidas.

Nuestro interés sobre estos radiofármacos surge cuando se detecta la presencia de impurezas durante su aplicación en procedimientos del SMN del Hospital Universitario de Badajoz (por revisión bibliográfica en el caso del ^{18}F y por medidas directas sobre residuos en el ^{153}Sm). El método más eficiente y que emplearemos para la identificación y cuantificación de las impurezas presentes en los radiofármacos, lo constituye la espectrometría de radiación gamma con detectores de semiconductor, siguiendo recomendaciones del Organismo Internacional de la Energía Atómica (IAEA 2006).

Identificando y cuantificando los niveles de actividad de los radionúclidos presentes en los radiofármacos mencionados, podremos revisar los procedimientos de protección radiológica relativos a las dosis en pacientes y profesionales involucrados en su uso, así como los procedimientos de gestión de los residuos generados.

En el Capítulo 2 se presentan, en primer lugar, las características del radiofármaco QUADRAMET. Posteriormente, se describe el procedimiento de gestión de residuos existente en el Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica del Área de Salud de Badajoz (SPRyRF) anterior a las investigaciones desarrolladas en este trabajo. A continuación, detallamos la investigación realizada con el objetivo de determinar las impurezas presentes en el radiofármaco. Tras describir el equipo de detección utilizado en la adquisición de los espectros de radiación gamma, así como los procedimientos de calibración del sistema, se explican los resultados y conclusiones extraídos de las medidas realizadas sobre las impurezas de europio y gadolinio que se identificaron en el [^{153}Sm]EDTMP. Una vez obtenidos sus valores de actividad, evaluamos la pureza radionúclida del radiofármaco comparándola con los resultados del BIPM (Bureau International des Poids et Mesures) y los límites impuestos por la Organización Mundial de la Salud (WHO) relativos a la Farmacopea Internacional. Entonces, revisaremos la gestión de residuos establecida en los procedimientos existentes en el SPRyRF, desarrollando nuevas recomendaciones siguiendo las indicaciones de varias publicaciones que constituyen la normativa nacional aplicable al respecto. En particular, el estudio de las impurezas en el [^{153}Sm]EDTMP pretende ampliar los datos expuestos en el Informe de Actividades del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el medio hospitalario de la Sociedad Española de Física Médica (Chapel Gómez et al. 2002).

El Capítulo 3 es el primero de los tres dedicados al análisis de las impurezas presentes en los distintos pasos de la producción del radiofármaco [^{18}F]FDG en el ciclotrón perteneciente al Hospital Universitario de Badajoz. En este primer capítulo empezaremos explicando el funcionamiento general del ciclotrón donde se produce el radiotrazador ^{18}F , describiendo las características físicas del radionúclido. A continuación, siguiendo el itinerario real del procedimiento de producción, describiremos brevemente el módulo de síntesis del [^{18}F]FDG, para explicar en qué puntos se tomaron muestras en él. Una vez sintetizado el radiofármaco, se transporta inmediatamente al SMN para la exploración PET, que detallaremos en un nuevo apartado. Finalmente, de modo análogo al trabajo desarrollado para el [^{153}Sm]EDTMP, se describen los resultados obtenidos del análisis de los espectros de radiación gamma para identificar y cuantificar las impurezas presentes en varias muestras escogidas a lo largo del

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS.

proceso de producción del radiofármaco. En particular, se evalúa la pureza radionúclida del producto final según las recomendaciones de la WHO relativas a la Farmacopea Internacional, además de analizar las consecuencias que la presencia de los radionúclidos identificados en los demás puntos del proceso de síntesis tiene sobre la dosimetría de los trabajadores, centrándonos en la gestión de los residuos generados. Revisaremos los procedimientos de evacuación de residuos del Hospital Universitario de Badajoz, evaluando los niveles de actividad obtenidos de los espectros con las Normas Básicas de Seguridad, BSS (IAEA 2016).

En el Capítulo 4 se analizan muestras extraídas de los contenedores de agua enriquecida recuperada tras la producción de ^{18}F , identificando de nuevo las impurezas presentes y analizando la evolución temporal de sus actividades. Estos resultados nos permitirán discutir la conveniencia de devolver el agua enriquecida generada tras el bombardeo en el ciclotrón a la empresa suministradora, empleando para ello el documento marco relativo al transporte de material radiactivo, detallado en el Reglamento para Transporte Seguro de Material Radiactivo de la IAEA (IAEA 2012c).

Con el ánimo de completar la evaluación de los residuos radiactivos generados en el ciclotrón y el estudio de las exposiciones ocupacionales asociadas, en el capítulo 5 aplicaremos de nuevo la espectrometría de radiación gamma a varias muestras de los principales componentes que el operador sustituye periódicamente durante el mantenimiento semestral del blanco: la lámina de Havar™, la lámina de titanio y la junta Helicoflex™. A partir de los resultados relativos a las actividades de los radionúclidos hallados, se establecen los procedimientos adecuados de gestión de estos residuos y se evalúan las dosis adquiridas por el operador durante la manipulación del blanco.

En el Capítulo 6 se sintetizan las principales conclusiones de los trabajos de análisis de resultados llevados a cabo, con principal interés en el campo de la gestión de residuos.

Finalmente, se incluyen varios apéndices. El primero muestra el certificado de calibración de la muestra radiactiva de referencia empleada en la calibración del detector HPGe de alta resolución empleado en el presente trabajo. Los siguientes apéndices incluyen diferentes librerías de radionúclidos empleadas en el análisis de impurezas mediante espectrometría de radiación gamma. A continuación, se introduce un apéndice donde se definen los conceptos de residuo radiactivo y nivel de exención en el marco legal. Los dos últimos apéndices se refieren a las actividades de divulgación de algunos trabajos que se han realizado a partir de las investigaciones desarrolladas y descritas en la presente memoria.

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN Y OBJETIVOS.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [¹⁵³SM]QUADRAMET.

ROSSELL M.A., CARBAJO J., JURADO M., SÁNCHEZ R., PEÑA J.J. y RAYO J.I., 2014. Implicaciones de impurezas de Eu y Gd en la gestión de residuos de [¹⁵³Sm] Quadramet. *Radioprotección*, n.º. 78, pp. 28-34.

2.1. INTRODUCCIÓN.

En el Servicio de Medicina Nuclear del CHUB se generan residuos tanto de los radiofármacos utilizados con fines diagnósticos como de aquellos utilizados en procedimientos terapéuticos. El Consejo de Seguridad Nuclear (Consejo de Seguridad Nuclear 2002) obliga a realizar una serie de medidas de control previas a la evacuación de los residuos que, después de un periodo de desintegración adecuado en la propia instalación, sean evacuados como convencionales. Con ello, se pretende garantizar la seguridad desde el punto de vista de la protección radiológica de la población y del medio ambiente, ya que este tipo de residuos se liberan al alcantarillado público. En particular, el ¹⁵³Sm es un isótopo radiactivo con un período de semidesintegración de 46,3 h. Cabría esperar que transcurrido un cierto tiempo, estimado en tres meses, su actividad hubiera decaído lo suficiente para que, por una parte, desaparecieran los riesgos de exposición y contaminación y, por otra, que los residuos generados pudieran gestionarse como residuos convencionales. No obstante, durante las labores rutinarias de control de evacuación de residuos, se detectó un nivel de dosis por encima del esperado al medir viales con restos del radiofármaco QUADRAMET, que condujeron a plantear como hipótesis de trabajo la presencia de impurezas de periodos de semidesintegración mayores que los del ¹⁵³Sm.

Por otra parte, aunque la responsabilidad principal de evaluar la pureza radionúclida de sus productos recae en los productores de radiofármacos, de acuerdo con un código de buenas prácticas del Organismo Internacional de la Energía Atómica relativo a las medidas de actividad en medicina nuclear (IAEA 2006), los usuarios finales deben realizar sus propias evaluaciones cuando sea posible.

Estos dos requerimientos nos condujeron a plantearnos la aplicación de la técnica de la espectrometría de radiación gamma para identificar y cuantificar las impurezas presentes en el radiofármaco QUADRAMET.

2.2. RADIOFÁRMACO QUADRAMET.

QUADRAMET es un radiofármaco cuyo principio activo es el samario [¹⁵³Sm] lexidronam pentasódico, formado por el ácido etilendiaminotetrametilenofosfónico (EDTMP) unido al radioisótopo ¹⁵³Sm, y que fue introducido comercialmente en el año 1997 por la empresa

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [¹⁵³Sm]QUADRAMET.

Cytogen Corporation (Guerra Liberal, Tavares y Tavares 2016). En la Tabla 2.1 se muestran los excipientes que forman parte de su composición.

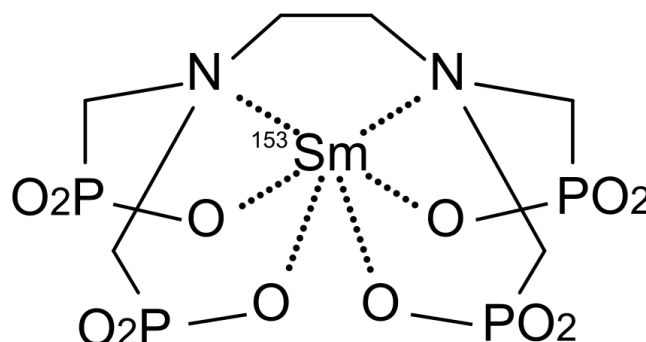


Figura 2.1. Composición química de [¹⁵³Sm]EDTMP (Wikimedia Commons contributors 2009).

Lista de Excipientes
EDTMP total (como EDTMP.H ₂ O)
Sal sódica de Calcio-EDTMP (como Ca)
Sodio total (como Na)
Agua para preparaciones inyectables

Tabla 2.1. Excipientes del radiofármaco QUADRAMET (CISBio/IBA 2008).

Este radiofármaco está indicado en el tratamiento del dolor debido a las metástasis óseas osteoblásticas. El ácido EDTMP presenta una gran afinidad por el tejido óseo, concentrándose especialmente en zonas de rápido crecimiento óseo, como las metástasis osteoblásticas. El espectro de radiación beta emitido por el ¹⁵³Sm presenta valores de energías moderados, de modo que los electrones emitidos poseen un rango pequeño en agua (0,83 mm), actuando a nivel local y contribuyendo así a aliviar el dolor óseo. Por otra parte, la emisión gamma de 103 keV puede utilizarse para hacer medidas de retención en el paciente del propio radiofármaco mediante contadores de centelleo de cuerpo completo (Fischer et al. 2004). En la Tabla 2.2 se muestran las principales emisiones radiactivas del ¹⁵³Sm.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Principales emisiones del ¹⁵³ Sm					
Gamma o RX		Beta		Electrones	
Energía (keV)	Abundancia (%)	Energía (keV)	Abundancia (%)	Energía (keV)	Abundancia (%)
41	49	634	35	21	24
47	12	703	44	55	41
103	28	807	21	95	6

Tabla 2.2. Principales emisiones del ¹⁵³Sm, mostrando las energías máximas de las emisiones beta. El valor medio de emisión del espectro beta es de 233 KeV (Delacroix et al. 2002).

El compuesto ¹⁵³Sm-EDTMP, tras su inyección intravenosa, es rápidamente liberado del torrente sanguíneo y distribuido a los espacios extracelulares para ser excretado por el sistema urinario o bien ser incorporado al hueso, principalmente en las zonas con actividad osteoblástica. La captación del radiofármaco muestra una gran variabilidad entre pacientes, relacionada con el tipo y grado de la actividad osteoblástica y la extensión de las metástasis (Kalef-Ezra, Valakis y Pallada 2015). Finalmente, la eliminación por vía renal del radiofármaco es lo suficientemente rápida como para reducir la mielotoxicidad, que supone el principal limitante de la actividad del radiofármaco inyectada al paciente. Según el fabricante del producto (CISBio/IBA 2008), la dosis típica al hueso metastásico de un adulto estándar de 70 kg es de 86,5 Gy y las dosis típicas a la médula ósea y a las superficies óseas normales son de 4,0 Gy y 17,5 Gy, respectivamente, asumiendo un porcentaje de captación del $65,5 \pm 15,5\%$.

La concentración comercial de ¹⁵³Sm en cada vial es de 1,3 GBq/ml a la fecha de referencia del vial, mostrada en la etiqueta del radiofármaco QUADRAMET, y es constante para todos los lotes comprados (CISBio/IBA 2008). Por otra parte, la actividad administrada en el tratamiento con QUADRAMET a un paciente con metástasis óseas es de 37 MBq por cada kg de peso, es decir, entre 2220 MBq y 6290 MBq de actividad total para pacientes entre 60 kg y 170 kg. Por ello, la incorporación de ¹⁵³Sm a una persona supone que se convierta en fuente de radiación con el consiguiente riesgo de exposición para las personas que están a su alrededor. Por otro lado, en el propio procedimiento de administración del radiofármaco se produce la contaminación de jeringuillas, viales, algodones, etc., materiales que deberán pasar a tratarse como residuos radiactivos y que deben evacuarse de forma adecuada.

El ¹⁵³Sm puede producirse por activación neutrónica mediante Sm₂O₃ natural o enriquecido con ¹⁵²Sm ($\approx 98\%$). En el primer caso, la principal ventaja consiste en la disponibilidad más económica del blanco, mientras que en el segundo obtendremos una concentración de actividad mayor en el producto final, a la vez que se evita una mayor producción de ¹⁵⁵Eu. Al enriquecer en ¹⁵²Sm, se disminuye la proporción natural del ¹⁵⁴Sm, responsable por activación neutrónica de la generación de ¹⁵⁵Sm, radionúclido inestable emisor beta que decae a ¹⁵⁵Eu. En cualquier caso, en la producción del ¹⁵³Sm estarán presentes los isótopos estables del samario, cuyas abundancias naturales se muestran en la Tabla 2.3, extraídas del último informe técnico de la

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

IUPAC publicado por Meija et al. (2016), produciéndose por distintas vías impurezas constituidas por diferentes isótopos del europio y del gadolinio. La Tabla 2.4 muestra los isótopos y algunas de las vías de producción de mayor interés en el presente estudio.

Isótopo	Abundancia natural (%)
^{144}Sm	3,07
^{147}Sm	15,00
^{148}Sm	11,25
^{149}Sm	13,82
^{150}Sm	7,36
^{152}Sm	26,74
^{154}Sm	22,74

Tabla 2.3. Abundancia natural isotópica del samario (Meija et al. 2016).

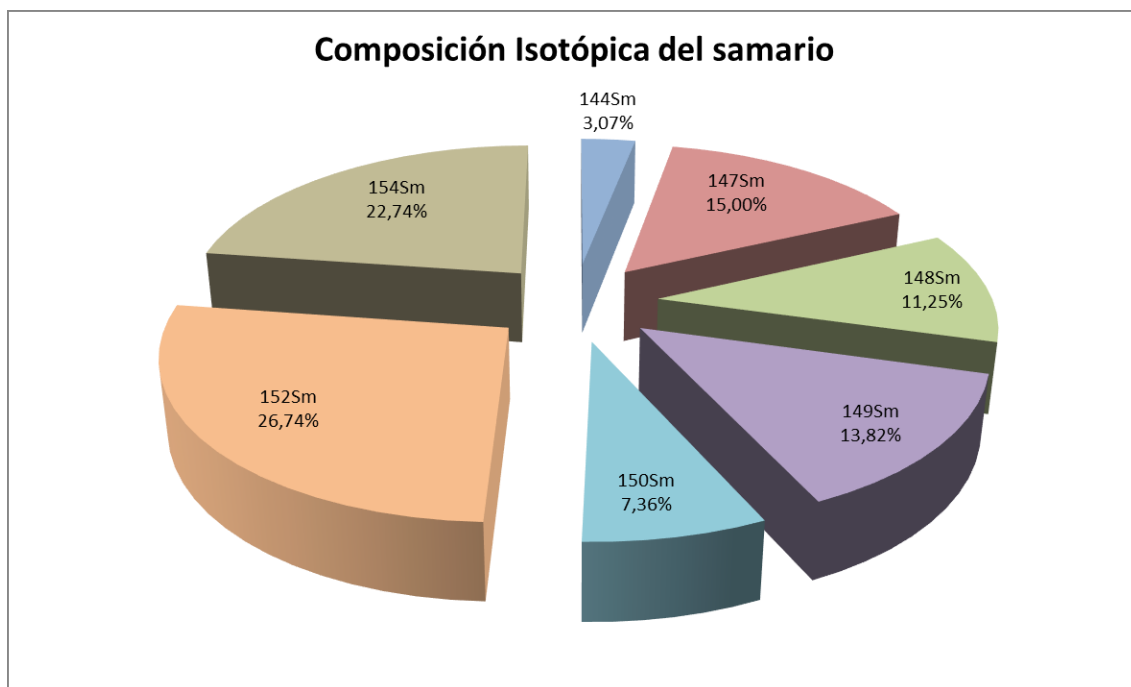


Figura 2.2. Abundancia natural isotópica del samario.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Isótopo	Vías de producción
$^{152}_{62}\text{Sm}$ ESTABLE (26,74%)	$^{152}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^+} ^{152}_{62}\text{Sm} + \beta^+ + \nu$
$^{153}_{62}\text{Sm}$ 46,284 h β^- (100%)	$^{152}_{62}\text{Sm} + n \longrightarrow ^{153}_{62}\text{Sm} + \gamma$
$^{154}_{62}\text{Sm}$ ESTABLE (22,74%)	$^{154}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^+} ^{154}_{62}\text{Sm} + \beta^+ + \nu$
$^{155}_{62}\text{Sm}$ 22,3 min β^- (100%)	$^{154}_{62}\text{Sm} + n \longrightarrow ^{155}_{62}\text{Sm} + \gamma$
$^{152}_{63}\text{Eu}$ 13,5 a ϵ (72,10%) β^- (27,90%)	$^{151}_{63}\text{Eu} + n \longrightarrow ^{152}_{63}\text{Eu} + \gamma$
$^{153}_{63}\text{Eu}$ ESTABLE (52,19%)	$^{153}_{62}\text{Sm} \xrightarrow{\beta^-} ^{153}_{63}\text{Eu} + \beta^- + \bar{\nu}$ $^{153}_{64}\text{Gd} \xrightarrow{\beta^+} ^{153}_{63}\text{Eu} + \beta^+ + \nu$
$^{154}_{63}\text{Eu}$ 8,601 a β^- (99,98%) β^+ (0,02%)	$^{153}_{63}\text{Eu} + n \longrightarrow ^{154}_{63}\text{Eu} + \gamma$
$^{155}_{63}\text{Eu}$ 4,753 a β^- (100%)	$^{155}_{62}\text{Sm} \xrightarrow{\beta^-} ^{155}_{63}\text{Eu} + \beta^- + \bar{\nu}$
$^{156}_{63}\text{Eu}$ 15,19 d β^- (100%)	$^{155}_{63}\text{Eu} + n \longrightarrow ^{156}_{63}\text{Eu} + \gamma$
$^{152}_{64}\text{Gd}$ ESTABLE (0,2%)	$^{152}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^-} ^{152}_{64}\text{Gd} + \beta^- + \bar{\nu}$
$^{153}_{64}\text{Gd}$ 240,4 d ϵ (100%)	$^{152}_{64}\text{Gd} + n \longrightarrow ^{153}_{64}\text{Gd} + \gamma$
$^{154}_{64}\text{Gd}$ ESTABLE (2,2%)	$^{154}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^-} ^{154}_{64}\text{Gd} + \beta^- + \bar{\nu}$
$^{155}_{64}\text{Gd}$ ESTABLE (14,8%)	$^{155}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^-} ^{155}_{64}\text{Gd} + \beta^- + \bar{\nu}$
$^{156}_{64}\text{Gd}$ ESTABLE (20,5%)	$^{156}_{63}\text{Eu} \xrightarrow{\beta^-} ^{156}_{64}\text{Gd} + \beta^- + \bar{\nu}$

Tabla 2.4. Reacciones nucleares e isótopos formados en la producción del ^{153}Sm .

2.3. GESTIÓN PREVIA DE RESIDUOS.

Como consecuencia de la actividad administrada a los pacientes tratados con QUADRAMET, se generan dos tipos de residuos: líquidos y sólidos. Como residuos líquidos acuosos se genera la orina de los pacientes tratados, y como residuos sólidos contaminados, principalmente viales, jeringuillas y agujas que contienen restos del radiofármaco. En nuestro hospital, la orina de estos pacientes se almacena en depósitos de 4000 litros de capacidad junto con la orina proveniente de otros pacientes sometidos a tratamiento o diagnóstico con otros radionúclidos, dejándose decaer su contenido hasta que la dosis efectiva comprometida derivada por incorporación en la población es inferior a 1/20 del límite anual de dosis (LAD) para miembros del público (1 mSv). Los residuos sólidos se tratan, en principio, como materiales residuales que potencialmente pueden evacuarse por vía convencional, lo que significa que se dejan decaer en el almacén de residuos radiactivos del hospital durante tres meses desde su generación. En particular, en el CHUB existía un procedimiento (PRIN-081-RE03-30/03/04) redactado por el SPRyRF para gestionar y evacuar los residuos radiactivos generados en el SMN. Los residuos sólidos producidos por los tratamientos con ^{153}Sm se clasifican, dentro del procedimiento, como residuos radiactivos sólidos de gestión interna, al tratarse, en principio, de un radionúclido de periodo de semidesintegración corto y baja actividad (tiempo de almacenamiento no superior a dos años). Estos residuos venían tratándose junto con los residuos de ^{67}Ga , ^{123}I , ^{201}Tl y otros, todos ellos con periodos de semidesintegración comprendidos entre 10 h y 3 días. En la Figura 2.3 se resume mediante un diagrama de flujo el procedimiento de gestión y evacuación de residuos sólidos.

Por otra parte, la Guía de Seguridad 9.2 del CSN (Consejo de Seguridad Nuclear 2002) establece que *“debería garantizarse que la gestión de los materiales residuales con contenido radiactivo no supone riesgos radiológicos inaceptables para los trabajadores, para el público y para el medio ambiente”* y por tanto, *“previamente a su salida de la instalación, los materiales que vayan a ser evacuados como residuos convencionales deberían ser sometidos a una serie de medidas de control, para que dicha evacuación se realice con todas las garantías de seguridad y protección radiológica”* debiéndose realizar la *“comprobación de los niveles de radiación o contaminación antes de la salida de la instalación, ya que un resultado distinto al previsto será indicativo de una desviación en el proceso y debe dar origen a investigar la causa y, en su caso, a no llevar a cabo la evacuación.”*

Atendiendo a las recomendaciones metodológicas de esta guía, se realizaron medidas de tasa de dosis en contacto con recipientes que contenían residuos de ^{67}Ga , ^{123}I , ^{153}Sm y otros isótopos con periodos de semidesintegración del orden de 0,5 a 3 días y que iban a ser eliminados como residuos convencionales (ver Figura 2.4).

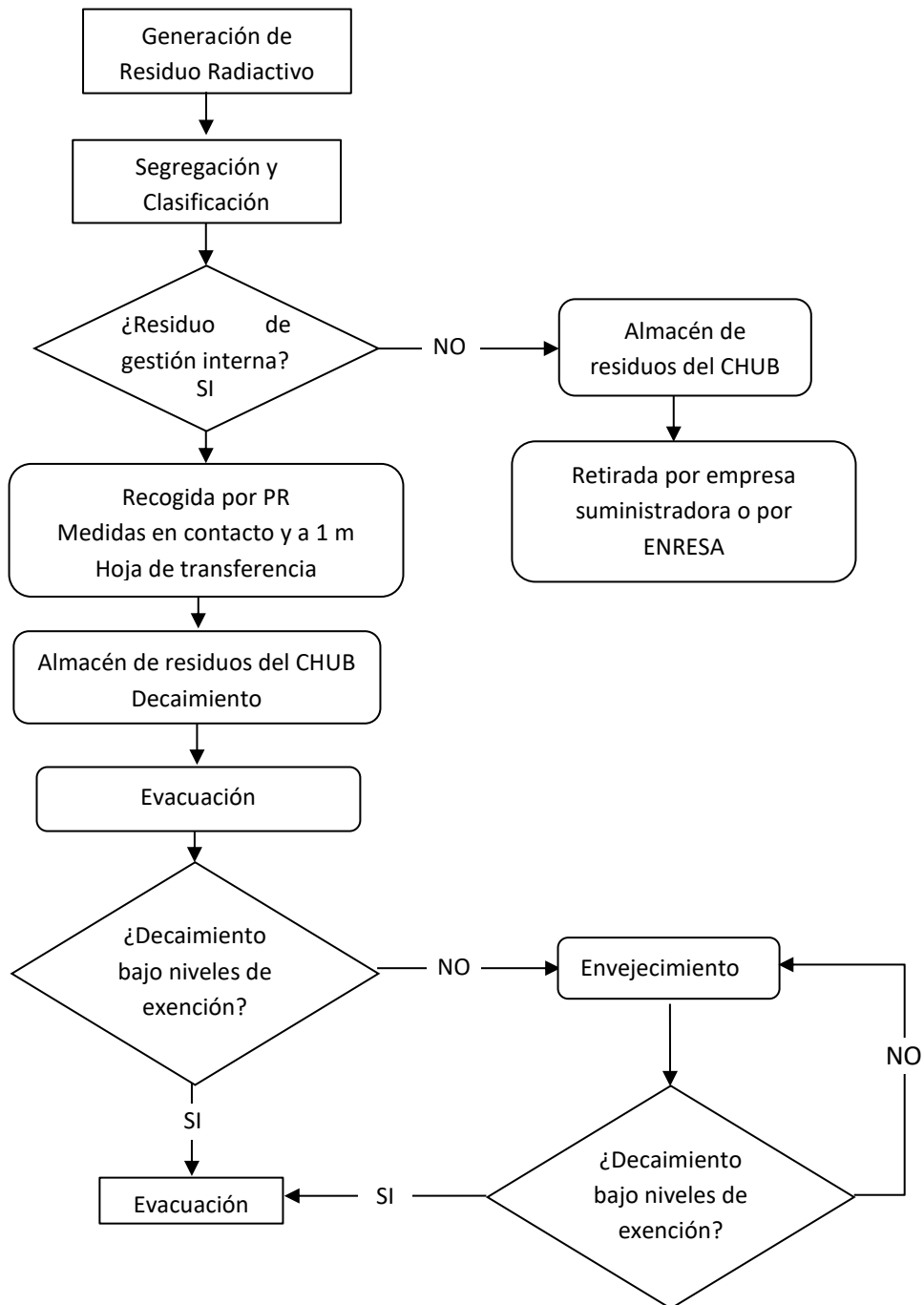


Figura 2.3. Diagrama de evacuación de residuos sólidos de gestión interna en el CHUB.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [^{153}Sm]QUADRAMET.

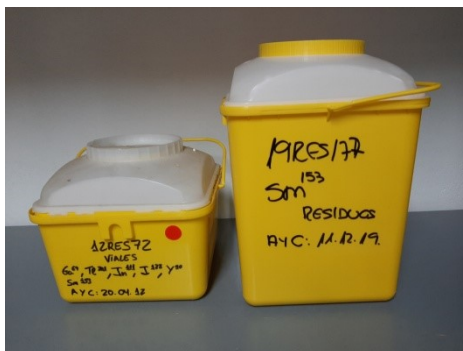


Figura 2.4. Recipientes de residuos sólidos en el almacén central del CHUB.

Se obtuvieron valores de tasa de dosis que oscilaban entre 4 y 25 $\mu\text{Sv/h}$, valores de 10 a 100 veces por encima del fondo radiactivo natural. Tras las medidas, se segregaron de ellos los viales de ^{153}Sm y se midieron las correspondientes tasas de dosis en contacto, comprobándose que los niveles de dosis mencionados se debían a los viales de ^{153}Sm . Los mismos resultados se obtuvieron cuando el tiempo de desintegración fue superior a 1 año. Esto puso en evidencia la presencia, junto al ^{153}Sm , de radionúclidos contaminantes de vida media larga. Las medidas se realizaron con el monitor LB UMo-1230 conectado a la sonda de radiación ambiental LB 1236 (ver Figura 2.5).



Figura 2.5. Monitor de radiación LB UMo-1230 y sonda LB 1236 CHUB.

Según se describe en varios trabajos extraídos de la bibliografía (Ramamoorthy et al. 2002 ; Fischer et al. 2004 ; Ratel y Michotte 2004 ; Moro et al. 2006 ; Pérez, Ruiz y Roca 2007), en la producción del ^{153}Sm mediante activación neutrónica a partir de Sm_2O_3 enriquecido con ^{152}Sm (98%), se producen impurezas indeseadas de diferentes radioisótopos, fundamentalmente de europio.

Mediante la técnica de la espectrometría de radiación gamma nos planteamos los siguientes objetivos:

- Identificar los radionúclidos presentes en estos residuos.
- Cuantificar los niveles de actividad presentes a partir de los espectros obtenidos.
- Replantear los procedimientos de evacuación.

2.4. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA AL ANÁLISIS DE LOS RESIDUOS DEL RADIOFÁRMACO QUADRAMET.

El primer intento de identificar las impurezas presentes en los residuos líquidos de QUADRAMET se realizó obteniéndose los espectros de emisión gamma de los viales mediante el detector de centelleo portátil "Inspector 1000" de Canberra (Figura 2.6), pero la baja resolución en energía del NaI (≈ 60 keV respecto a la energía de 662 keV del ^{137}Cs) no fue suficiente para discriminar los picos presentes.

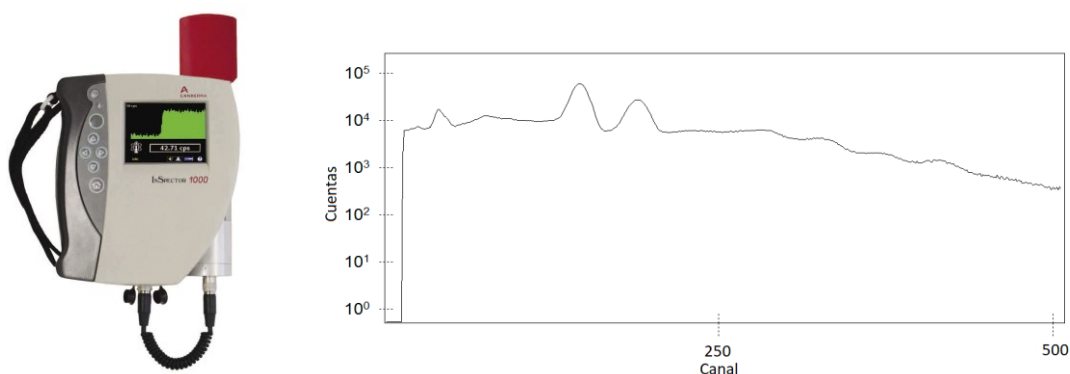


Figura 2.6. Detector Inspector 1000 de Canberra y espectro de vial de QUADRAMET.

Por este motivo, se solicitó la colaboración del grupo GERN, para obtener así los espectros gamma con un detector de germanio. Los espectros obtenidos permitirían analizar las muestras con el fin de identificar y cuantificar las impurezas presentes, al ofrecer este tipo de detectores una alta resolución en energía.

2.4.1. Equipo de detección empleado.

Las medidas de radiación gamma se realizaron con un detector de unión de germanio intrínseco o puro. La cadena electrónica asociada al detector está formada por fuente de alta tensión, preamplificador, amplificador, convertidor analógico-digital, analizador multicanal y el sistema informático para el tratamiento de los espectros (Figura 2.7).

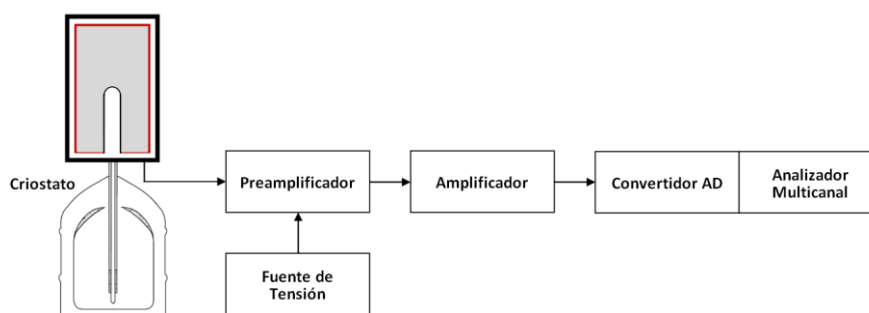


Figura 2.7. Diagrama de bloques de la cadena electrónica asociada al detector.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

El detector de germanio, de la empresa Canberra (referencia B87016) es de tipo coaxial, de alta pureza (HPGe) con un extremo cerrado y de brazo vertical (modelo 7500). Básicamente, el detector consiste en un cristal cilíndrico de 48 mm de diámetro y 57 mm de altura y está formado por germanio tipo p (concentración de impurezas 10^{10} átomos/cm³). La eficiencia relativa es del 20% respecto a la eficiencia de un detector de NaI(Tl) de 3"x3", y proporciona una resolución en energía de 1,93 keV, ambas referidas a la energía de 1332 keV del ⁶⁰Co.

Para minimizar el ruido térmico, los detectores de semiconductor de germanio deben operar a bajas temperaturas. Así, el detector está montado sobre un criostato compuesto por una cámara de vacío acoplada a un recipiente Dewar de 30 l de capacidad que contiene nitrógeno líquido a 77 K. Con el fin de aislar del exterior el conjunto detector-fuente, el detector se encuentra alojado dentro de un blindaje construido mediante ladrillos de plomo de 10 cm de espesor, recubierto internamente por una capa de cadmio y otra de cobre con el fin de absorber los rayos X generados en el plomo. Las dimensiones internas del alojamiento son 23x23 cm² de base y 44 cm de altura.

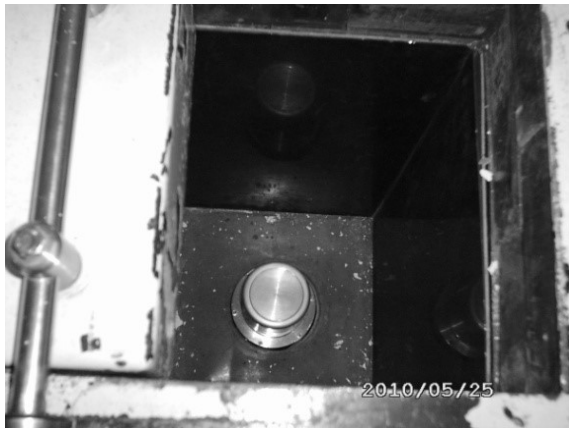


Figura 2.8. Vista superior del detector coaxial HPGe dentro de su blindaje.



Figura 2.9. Blindaje exterior del detector HPGe.

La fuente de alta tensión es el modelo 31060 de Canberra, que permite suministrar hasta 5000 V de forma regulable. El detector opera a 5000 V, con el fin de maximizar la zona de deplexión. El preamplificador está localizado junto al detector, y es el modelo 2001 de Canberra. Ofrece una capacidad de contaje superior a 2×10^5 cuentas/s (para el fotopico 1332 keV del ⁶⁰Co). Además de optimizar la relación señal-ruido, eleva la amplitud de los débiles pulsos generados en el detector hasta el orden de los mV y acopla la señal de salida del detector (alta impedancia) con el resto de la cadena.

La señal procesada por el preamplificador es recogida por el amplificador, modelo 2021 de Canberra. Este elemento aplica una ganancia estable e independiente de la señal de entrada del orden de 1000, ofreciendo al resto de la cadena electrónica señales entre 0,1 y 10 V. Además, modela el pulso proveniente del preamplificador a una forma gaussiana. La salida del amplificador va conectada a un convertidor analógico-digital (ADC) que finalmente conduce los pulsos ya digitalizados a un analizador multicanal (MCA), el cual se encarga de recoger los pulsos enviados por el ADC y clasificarlos según su altura, que es proporcional al número de cargas

formadas en el proceso de detección y, por tanto, proporcional a la energía depositada en el detector. En nuestro caso, el ADC y el MCA están integrados en un mismo módulo, modelo "919 Spectrum Master" de la casa ORTEC. Finalmente, el espectro es almacenado en el ordenador para su posterior análisis.

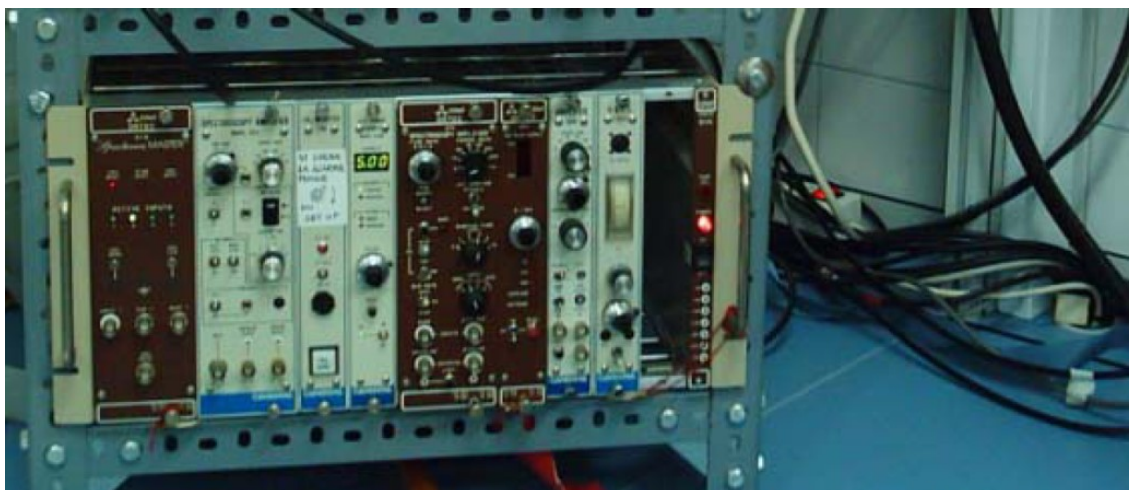


Figura 2.10. Cadena electrónica.

2.4.2. Calibración del equipo de detección.

Preparación del patrón de calibración

Como disolución patrón, en la mayor parte de las muestras analizadas en el presente trabajo, se emplea una solución suministrada por el CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) y etiquetada como "Patrón CIEMAT MRC 2007-013". La solución se presenta en un vial de vidrio de 5 ml y cuenta con su certificado de calibración (ver APÉNDICE A).

Inicialmente, debemos elegir cuál será la geometría del patrón de nuestras medidas. Las primeras medidas de interés en el presente trabajo se realizaron sobre residuos de radiofármacos empleados en medicina nuclear, que habitualmente se presentan como restos líquidos sobre viales de vidrio cuyos estándares están definidos en la farmacopea nacional e internacional. Como se muestra en la Figura 2.11, se escogió como recipiente del patrón el mismo tipo de vial empleado en la presentación comercial de QUADRAMET: vial de vidrio incoloro tipo I de la Farmacopea Europea de 15 ml, cerrado con tapón de caucho natural/clorobutilo recubierta de teflón y cápsula de aluminio (CISBio/IBA 2008). Los viales tienen un diámetro de 25 mm y una altura útil hasta el cuello de unos 40 mm. Se decide preparar el patrón sobre uno de estos viales, vertiendo 50 μ l de la disolución certificada y enrasando hasta 5 ml con HCl 1 N para evitar la adsorción de los radionúclidos en las paredes del vial.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.



Figura 2.11. Geometría del patrón elegido en el presente trabajo a partir de la disolución del CIEMAT MRC 2007-013.

Para la calibración de la pipeta de 50 µl se empleó una balanza de precisión Adventurer de OHAUS (precisión ± 1 mg). Se tomaron diez muestras de agua con la pipeta para determinar la incertidumbre en el volumen. El resultado fue de: $50,0 \pm 0,3$ µl.

Transcurrieron algo más de dos años desde la fecha de referencia de las actividades en el certificado de la solución patrón del CIEMAT y la adquisición del espectro. En la Tabla 2.5 se muestran las actividades de los radionúclidos presentes en la solución en la fecha de adquisición del espectro, calculadas a partir de las actividades incluidas en el certificado del CIEMAT.

Radionúclido	$T_{1/2}$ (d)	Actividad a fecha de 23/6/2009 (Bq)
^{57}Co	271,80	4,79 (5)
^{60}Co	1925,28	158 (2)
^{85}Sr	64,850	0,0169 (1)
^{88}Y	106,626	0,8 (1)
^{109}Cd	461,4	333 (3)
^{113}Sn	115,09	0,802 (7)
^{137}Cs	10956,6	89,3 (9)
^{139}Ce	137,642	0,88 (1)
^{241}Am	157899	90,2 (7)

Tabla 2.5. Radionúclidos presentes en la disolución patrón y actividades.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Adquisición del espectro.

El siguiente paso consistió en la adquisición del espectro correspondiente a la medida de la muestra patrón en el detector HPGe. Para ello se situó el vial centrado sobre una caperuza que cubre la ventana de entrada del detector, con el fin de preservarlo de daños o contaminaciones (ver Figura 2.12). El tiempo real de adquisición del espectro fue de 1673 s.

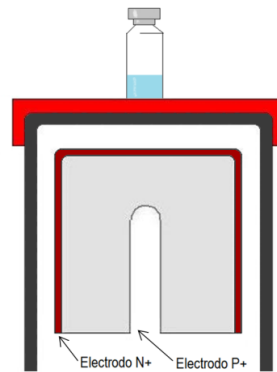


Figura 2.12. Disposición geométrica de fuente y detector.

En el espectro de la Figura 2.13 se puede comprobar que algunos de los radionúclidos que formaban el cóctel habían decaído desde la generación del patrón en el CIEMAT (abril de 2007), no generando líneas. En la Tabla 2.5 se observa que los radionúclidos que presentan bajas actividades tras su desintegración son: ^{85}Sr , ^{88}Y y ^{113}Sn . Así pues, únicamente seis radionúclidos mantienen actividades apreciables, generando siete líneas útiles para la calibración. En el espectro se puede observar que las líneas útiles abarcan un amplio rango energético.

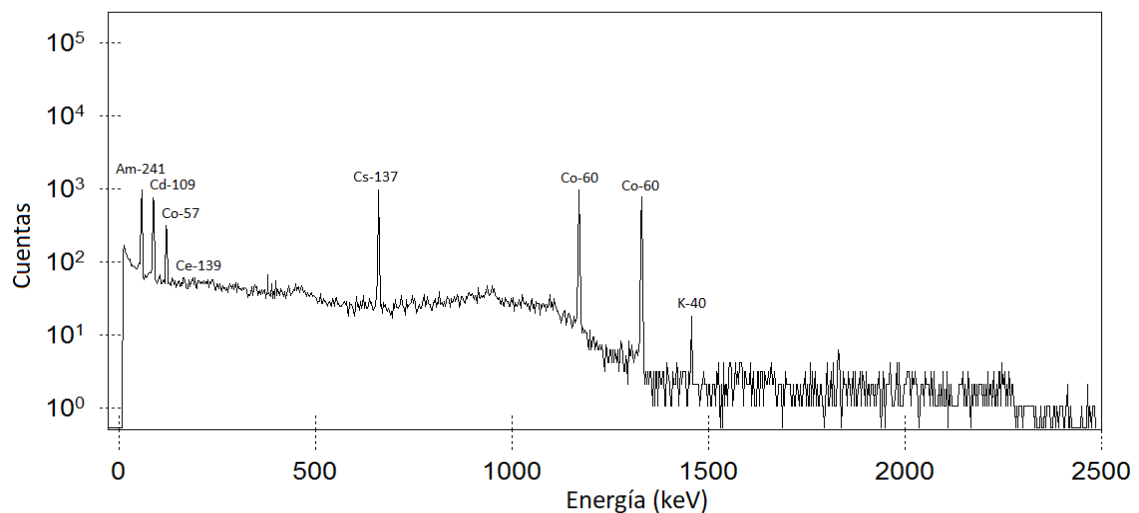


Figura 2.13. Espectro de radiación gamma correspondiente a la muestra patrón.

Calibración en Energía.

La calibración en energía consiste en obtener la función que relaciona la posición de las líneas en el espectro, es decir, los canales, con la energía de emisión de cada línea espectral. Para ello

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

realizamos un ajuste a un polinomio de segundo orden mediante el método de mínimos cuadrados ponderados:

$$E \text{ (keV)} = a_1 + a_2Ch + a_3Ch^2 \quad (2.1)$$

Siendo "Ch" el número de canal, y E la energía. La Figura 2.14 muestra la función de calibración obtenida y en la Tabla 2.6 se muestran los resultados del ajuste. Se valora la bondad del ajuste mediante el coeficiente de correlación.

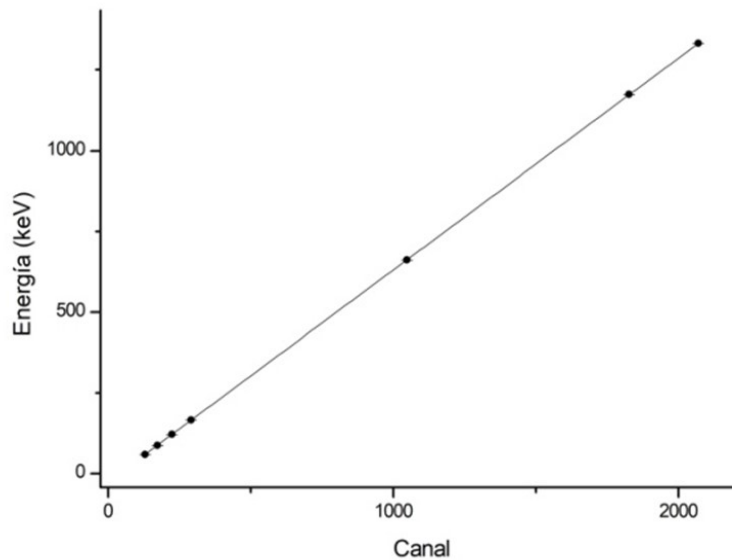


Figura 2.14. Curva de calibración en energía.

COEFICIENTES DEL AJUSTE						
a ₁	σ(a ₁)	a ₂	σ(a ₂)	a ₃	σ(a ₃)	Coficiente r ²
-25,05713	0,01251	0,65617	0,00008	-1,23x10 ⁻⁰⁷	0,50x10 ⁻⁰⁷	0,99999235

Tabla 2.6. Coeficientes e incertidumbres del ajuste por mínimos cuadrados en la calibración en energía.

Calibración en Eficiencia.

En espectrometría gamma se definen diferentes tipos de eficiencias. La que será de utilidad en este trabajo es la denominada "eficiencia absoluta de pico" (ϵ_{FEP}). Esta eficiencia relaciona el número de fotones que depositan toda su energía en el volumen activo del detector respecto al número de fotones gamma emitidos por la fuente en el ángulo sólido de 4π sr. Este valor dependerá de la configuración geométrica de la fuente y el detector, de las características propias de la muestra y el detector, y de la energía de los fotones incidentes. Experimentalmente, la eficiencia ϵ_{FEP} para cada energía E_i , vendrá dada por la expresión:

$$\epsilon_{FEP}(E_i) = \frac{N_i}{\Delta t \cdot A_k \cdot p_k(E_i)} \quad (2.2)$$

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

siendo:

- N_i : número de cuentas netas en el pico de energía E_i .
- Δt : tiempo real (“live time”) de medida del espectro.
- A_k : actividad de la fuente del radionúclido k en la fecha de medida del espectro.
- $p_k(E_i)$: probabilidad de emisión de un fotón con energía E_i por cada desintegración radiactiva del radionúclido k .

En la calibración en eficiencia de un detector se obtiene el área N_i de varios picos o líneas gamma en el espectro de la muestra patrón, y se calcula la eficiencia en función de la energía para todo el rango de interés. Representando los resultados de la energía y eficiencia en forma logarítmica, la relación para la mayoría de los detectores resulta lineal en un amplio rango de energías, aproximadamente entre 130 keV y 2000 keV. Por debajo de unos 130 keV, la eficiencia cae debido a la mayor atenuación de los fotones de baja energía en la capa muerta de la ventana de entrada. En la Tabla 2.7 se muestran los resultados de la eficiencia absoluta de pico para cada una de las siete líneas útiles del espectro patrón.

Radionúclidos	Energía E_i (keV)	Probabilidad de emisión $p_k(E_i)$	N_i (Cuentas)	Eficiencia ϵ_{FEPI}
^{241}Am	59,5409 (1)	0,3578 (9)	1830 (44)	0,034 (1)
^{109}Cd	88,0336 (11)	0,03626 (20)	1630 (42)	0,081 (2)
^{57}Co	122,06065 (12)	0,8551 (6)	624 (28)	0,091 (4)
^{139}Ce	165,8575 (11)	0,799 (4)	83,1 (16)	0,071 (19)
^{137}Cs	661,657 (3)	0,8499 (20)	2550 (51)	0,0201 (5)
^{60}Co	1173,228 (3)	0,9985 (3)	3010 (55)	0,0114 (2)
	1332,492 (4)	0,999826 (6)	2690 (54)	0,0102 (2)

Tabla 2.7. Datos de eficiencia obtenidos del análisis del espectro patrón.

La calidad de los resultados obtenidos dependerá tanto de la calidad del espectro del patrón de partida como de la precisión y exactitud de los datos nucleares que extraigamos de la bibliografía (Gilmore 2008). Particularmente, los datos de las energías de las líneas emitidas por cada radionúclido, las probabilidades de emisión y los periodos de semidesintegración se han obtenido de las bases de datos de la IAEA (IAEA 2007) y del National Nuclear Data Center (Sonzogni 2010).

Para obtener la curva de calibración realizamos un ajuste por mínimos cuadrados a una relación polinómica de quinto orden, aplicándolo al rango de media y alta energía (de 59,541 keV del ^{241}Am hasta 1332,493 keV del ^{60}Co).

$$\ln(\varepsilon) = a_1 + a_2 \ln(E) + a_3 \ln(E)^2 + a_4 \ln(E)^3 + a_5 \ln(E)^4 + a_6 \ln(E)^5 \quad (2.3)$$

En la Figura 2.15 se muestra la curva resultante y en la Tabla 2.8 los coeficientes del ajuste.

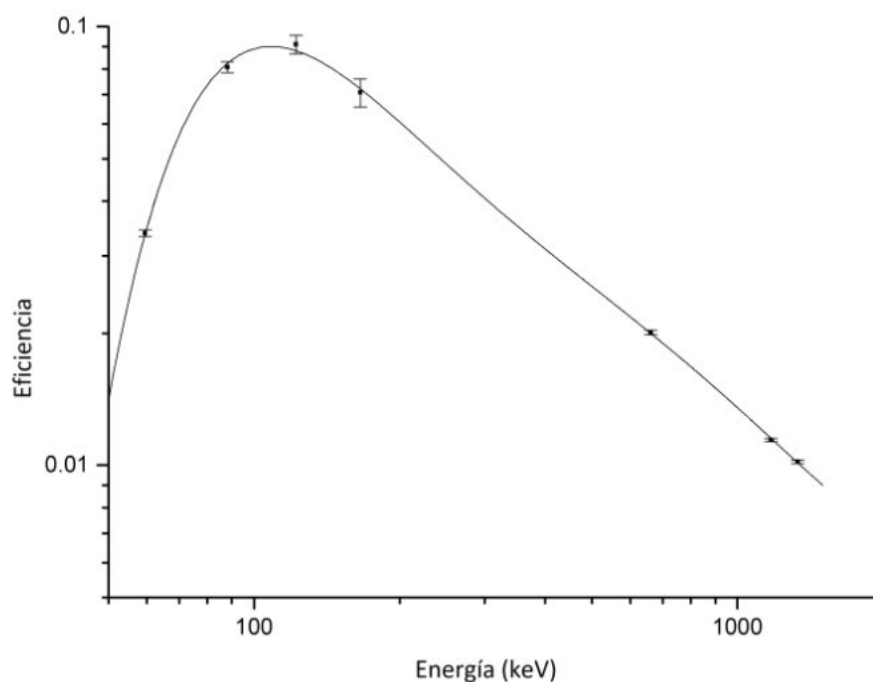


Figura 2.15. Curva resultante del ajuste por mínimos cuadrados.

COEFICIENTES DEL AJUSTE (CALIBRACIÓN EN EFICIENCIA)						
a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	Coficiente r ²
-548,60	449,36	-146,43	23,673	-1,9027	0,0608	0,9996

Tabla 2.8. Coeficientes del ajuste realizado para la calibración en eficiencia. La energía está dada en keV.

2.4.3. Identificación y cuantificación de impurezas.

Se han analizado seis viales residuales representativos de la administración a pacientes del radiofármaco QUADRAMET [¹⁵³Sm]EDTMP entre los años 2005 y 2012. Los viales seleccionados son parte de un conjunto de viales segregados del resto de residuos del almacén central de residuos del CHUB (ver Figura 2.16), que en su momento no pudieron ser evacuados como residuos convencionales al presentar altas tasas de dosis en contacto y a una distancia de 1 m.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO $[^{153}\text{Sm}]$ QUADRAMET.



Figura 2.16. Viales de QUADRAMET segregados del resto de residuos del almacén central de residuos del CHUB.

Las muestras se prepararon con la misma geometría que el patrón de calibración. Se extrajeron cantidades que oscilaron entre 0,3 ml y 0,7 ml de los residuos presentes en cada vial, según los restos remanentes en los viales tras la administración de la dosis terapéutica a cada paciente. Se vertieron en un nuevo vial vacío, añadiendo HCl 1N hasta completar 5 ml. La Figura 2.17 muestra una fotografía de los viales ya preparados para su medida.



Figura 2.17. Viales ^{153}Sm (2005) y ^{153}Sm (2008) preparados para la adquisición de espectros.

En la Tabla 2.9 se indican las características principales de las muestras seleccionadas. La segunda columna de la tabla especifica la fecha y hora de referencia de la actividad ofrecida por la empresa suministradora en cada vial. Esta fecha será tomada como referencia en nuestros cálculos posteriores de la actividad para cada radionúclido identificado en la muestra. Las dos últimas columnas indican el volumen sobrante en el vial tras la administración al paciente (que se convertirá en residuo) y qué cantidad de ese volumen tomamos para generar nuestra muestra.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [^{153}Sm]QUADRAMET.

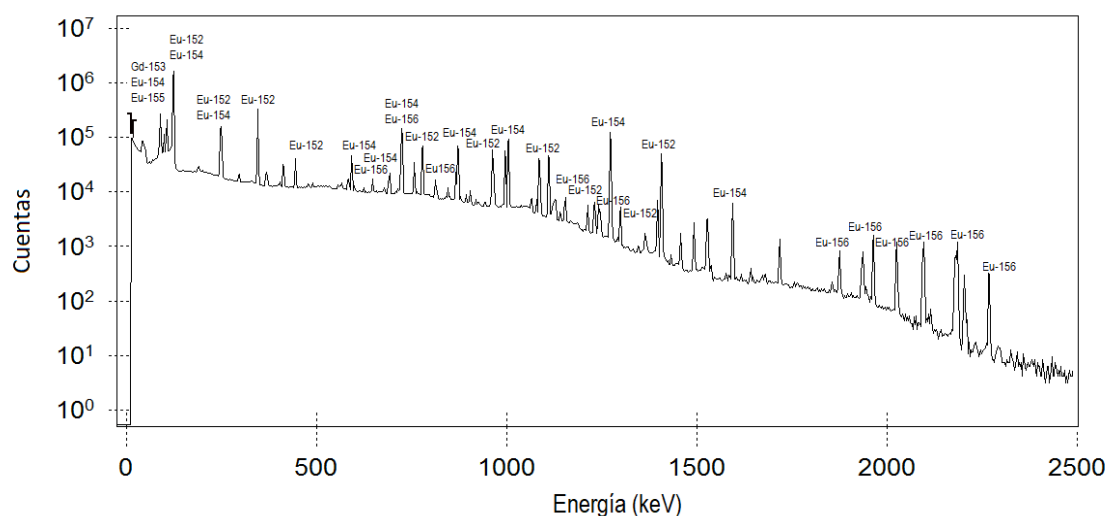


Figura 2.19. Espectro correspondiente a la muestra GeUEx Sm-153-2012.

Analizando cada línea del espectro (E_i) correspondiente a un determinado radionúclido (k), se calcula su actividad A_k mediante la expresión:

$$A_k = \frac{N_i}{\Delta t \cdot \varepsilon_{FEPi} \cdot p_k(E_i)} \quad (2.4)$$

donde los términos N_i , Δt , ε_{FEPi} y $p_k(E_i)$ son los ya descritos en el apartado de la calibración en eficiencia.

En la Tabla 2.10 se muestran las concentraciones de actividad obtenidas para las impurezas identificadas. Se ha considerado una incertidumbre del 3% asociada a la eficiencia de detección. En las tres primeras columnas, se muestran las concentraciones de actividad en volumen de las impurezas en la fecha de referencia del vial, así como las incertidumbres asociadas y el valor medio sobre el conjunto de viales. En las siguientes columnas, se muestra la proporción de impurezas relativas a la actividad de ^{153}Sm en cada vial, así como su media en la fecha de referencia mencionada.

Para estas determinaciones, se ha considerado la concentración de ^{153}Sm en cada vial declarada por el suministrador comercial, 1,3 GBq/ml. Estos valores serán necesarios para evaluar los requerimientos impuestos sobre la pureza radionúclida, como se explica detalladamente a continuación. Un primer análisis de los resultados muestra que las concentraciones de actividad relativas al ^{153}Sm se hallan en el rango de 0,001% al 0,005% para los radionúclidos ^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{156}Eu , mientras que para el ^{155}Eu y el ^{153}Gd son de un orden de magnitud inferior. Por otra parte, puede apreciarse variabilidad en las concentraciones de impurezas entre cada muestra analizada. Esta dispersión, relativa al valor medio, es del 28%, 31%, 24% y 15% para el ^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{155}Eu y ^{153}Gd , respectivamente.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Radionúclido	Muestra	Concentraciones de Actividad (MBq/ml)	Media de Concentración de Actividad (MBq/ml)	Porcentaje de A en vial relativo a A(¹⁵³ Sm) (%)	Media de Porcentaje de Actividad (%)
¹⁵² Eu	GeUEx Sm-153-2005	0,0132 (2)	0,018 (4)	0,0010 (1)	0,0014 (3)
	GeUEx Sm-153-2008	0,0139 (2)		0,0011 (1)	
	GeUEx Sm-153-2009	0,0199 (2)		0,0015 (2)	
	GeUEx Sm-153-2010	0,0223 (3)		0,0017 (2)	
	GeUEx Sm-153-2011	0,0200 (2)		0,0015 (2)	
	GeUEx Sm-153-2012	0,0191 (2)		0,0015 (2)	
¹⁵⁴ Eu	GeUEx Sm-153-2005	0,0201 (4)	0,022 (4)	0,0015 (2)	0,0017 (3)
	GeUEx Sm-153-2008	0,0166 (3)		0,0013 (2)	
	GeUEx Sm-153-2009	0,0294 (6)		0,0023 (4)	
	GeUEx Sm-153-2010	0,0204 (4)		0,0016 (2)	
	GeUEx Sm-153-2011	0,0242 (5)		0,0019 (3)	
	GeUEx Sm-153-2012	0,0235 (4)		0,0018 (3)	
¹⁵⁵ Eu	GeUEx Sm-153-2005	0,0033 (1)	0,004 (1)	0,0003 (1)	0,0003 (1)
	GeUEx Sm-153-2008	0,0034 (1)		0,0003 (1)	
	GeUEx Sm-153-2009	0,0054 (2)		0,0004 (2)	
	GeUEx Sm-153-2010	0,0047 (2)		0,0004 (2)	
	GeUEx Sm-153-2011	0,0048 (2)		0,0004 (2)	
	GeUEx Sm-153-2012	0,0045 (2)		0,0003 (2)	
¹⁵⁶ Eu	GeUEx Sm-153-2012	0,0611 (5)	-----	0,0049 (3)	-----
¹⁵³ Gd	GeUEx Sm-153-2005	<0,0018	0,0014 (2)	<0,00014	0,00011 (1)
	GeUEx Sm-153-2008	0,00122 (4)		0,00009 (2)	
	GeUEx Sm-153-2009	0,00134 (21)		0,00010 (3)	
	GeUEx Sm-153-2010	0,00150 (8)		0,00012 (3)	
	GeUEx Sm-153-2011	0,00146 (5)		0,00010 (2)	
	GeUEx Sm-153-2012	0,00165 (14)		0,00013 (3)	

Tabla 2.10. Concentraciones de actividad y concentraciones relativas a la actividad por unidad de volumen de ¹⁵³Sm a la fecha de referencia de cada vial.

2.4.4. Análisis de resultados y comparativa.

Como ya mencionamos en el primer capítulo, el Comité de Expertos de la WHO sobre "Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas", estableció indicaciones sobre los niveles recomendables de impurezas del radiofármaco [¹⁵³Sm]EDTMP. En 2018 se redactó un documento (The International Pharmacopoeia/WHO 2018b) que, en lo relativo a la pureza radionúclida, menciona:

“Se registrarán los espectros gamma y de RX utilizando un instrumento apropiado y midiendo la vida media mediante un método igualmente apropiado. Se determinarán las cantidades relativas de ¹⁵³Sm, ¹⁵⁴Eu y otras impurezas radionúclidas que puedan estar presentes. No menos del 99,8% de la radiactividad será debida al ¹⁵³Sm y no más del 0,01% de la radiactividad total será debida al ¹⁵⁴Eu. La suma del resto de impurezas emisoras gamma será menor del 0,2%”.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Atendiendo a los porcentajes de actividad mostrados en la Tabla 2.10, podemos comprobar que todos los viales cumplen estas indicaciones. No obstante, llama la atención que en estas recomendaciones el ^{152}Eu se incluya junto con otras impurezas con un límite del 0,2%, y no de forma separada, como sí ocurre para el ^{154}Eu . En primer lugar, de nuestros resultados se deduce que sus porcentajes de actividad son solo ligeramente menores que los del ^{154}Eu . Y, por otro lado, el ^{152}Eu es un radionúclido al que el Organismo Internacional de la Energía Atómica (IAEA) le asigna el mismo nivel de riesgo que al ^{154}Eu , como puede deducirse de los niveles de exención asignados en las Normas Básicas Internacionales de Seguridad para la Protección contra la Radiación Ionizante y para la Seguridad de las Fuentes de Radiación (BSS) (IAEA 2016). A ese "resto" mencionado del 0,2% sí parece justificable atribuir las otras especies de radionúclidos identificadas. De hecho, el ^{155}Eu y el ^{153}Gd aparecen con porcentajes de actividad de un orden menor y sus niveles de riesgo son inferiores, de nuevo según el criterio expresado en los niveles de exención de las BSS de la IAEA. En el caso del ^{156}Eu , aun cuando su nivel de actividad, así como su nivel de riesgo, son del mismo orden que los del ^{154}Eu , su periodo de semidesintegración es corto, del orden de días y no de años. Cabe mencionar la presencia del ^{155}Eu , debida a trazas de ^{154}Sm , aun cuando se utilicen para la producción del radiofármaco blancos enriquecidos en ^{152}Sm al 98%, (Ramamoorthy et al. 2002).

La otra referencia internacional en cuanto a los niveles de impurezas en el radiofármaco lo constituye el sistema internacional de referencias para las medidas de actividad de radionúclidos del "Bureau International des Poids et Mesures" (BIPM), disponible desde 1976. Entre ellos, existe una "referencia de comparación clave" de medidas de actividad de ^{153}Sm : (BIPM.RI(II).Sm-153) (Ratel y Michotte 2004). El objetivo de esta clave es fijar los valores de referencia en la medida de la actividad del ^{153}Sm , tomando para ello una media no ponderada de las medidas ofrecidas por los laboratorios metrológicos nacionales participantes. El método de trabajo consiste en que estos laboratorios envíen periódicamente muestras medidas localmente en ampollas suministradas por el BIPM, que llenarán con 3,6 g del radionúclido en forma líquida. En el mismo informe se ofrecen, paralelamente a las medidas de actividades de éste, medidas detalladas de los porcentajes de actividad de las impurezas presentes en las muestras enviadas por los cinco laboratorios nacionales de metrología participantes, que son los que se muestran en la Tabla 2.11.

Si comparamos la Tabla 2.10, correspondiente a nuestros resultados, y la Tabla 2.11, observamos que nuestros porcentajes de actividad de todas las impurezas coinciden en orden de magnitud con las obtenidas por otros laboratorios, con excepción del laboratorio estadounidense, NIST, que presenta únicamente dos impurezas identificadas y con valores extrañamente altos. Por otra parte, y de acuerdo con nuestros resultados, los órdenes de magnitud del ^{152}Eu y ^{154}Eu son similares, incluso en algún caso resultando mayor el porcentaje de actividad del primero (laboratorio ANSTO). En relación al ^{152}Eu , debe mencionarse que este radionúclido se identifica por primera vez en el artículo de Fischer et al. (2004) y en las medidas del BIPM mencionadas y publicadas el mismo año. Volviendo a la mención aparte del ^{154}Eu en las recomendaciones de la WHO del año 2009, resulta extraño comprobar que estas medidas estaban disponibles ya en 2004, advirtiendo de la presencia de ^{154}Eu con el mismo orden de magnitud del ^{152}Eu . Más aún, en 2014, Loebe, Hettwig y Fischer (2014) redactan un artículo,

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

mencionando que las impurezas conocidas del proceso de producción del ^{153}Sm eran únicamente: ^{154}Eu , ^{155}Eu y ^{156}Eu , aunque detectarán el ^{152}Eu en sus medidas.

Laboratorio	Composición Química	Disolvente (mol/dm ³)	Soluto (μg)	Densidad (g/cm ³)	Impureza	Actividad relativa %
NIST	SmCl ₃ en HCl	1,05	SmCl ₃ : 265	1,016	^{154}Eu	0,034 (2)
					^{156}Eu	0,105 (8)
PTB	SmCl ₃ en HCl	0,1	Sm ⁺⁺⁺ : 20	0,999	^{152}Eu	$9,90 (10) \times 10^{-4}$
					^{154}Eu	$3,95 (5) \times 10^{-3}$
					^{155}Eu	$5,35 (16) \times 10^{-4}$
					^{156}Eu	$9,0 (8) \times 10^{-3}$
					^{153}Gd	$1,4 (3) \times 10^{-4}$
NPL	SmCl ₃ en HCl	1,0	Sm: 20	1,05	^{152}Eu	$2,0 (2) \times 10^{-3}$
					^{154}Eu	$3,7 (6) \times 10^{-3}$
					^{156}Eu	$5,0 (6) \times 10^{-3}$
BNM-LNHB	SmCl ₃ en HCl	0,1	Sm: 20	1	^{152}Eu	$1,4 (1) \times 10^{-3}$
					^{154}Eu	$2,0 (2) \times 10^{-3}$
					^{156}Eu	$4,9 (5) \times 10^{-3}$
					^{153}Gd	$2,5 (1,3) \times 10^{-4}$
ANSTO	Sm en HCl	0,1	Sn:720	1,04	^{152}Eu	$1,43 (10) \times 10^{-3}$
					^{154}Eu	$7,8 (7) \times 10^{-4}$
					^{155}Eu	$2,3 (3) \times 10^{-4}$
					^{156}Eu	$1,16 (14) \times 10^{-3}$

Tabla 2.11. Actividad relativa (a la actividad del ^{153}Sm en la fecha de referencia) de las impurezas detectadas por laboratorios nacionales de metrología.

Por otra parte, cabe destacar la identificación en todos los casos del ^{156}Eu . En nuestras medidas únicamente se identificó en la muestra del año 2012, por los motivos ya mencionados. Finalmente, aunque el ^{153}Gd no es mencionado en ninguna publicación, sí está presente en los resultados de los laboratorios alemán (PTB) y francés (BNM-LNHB), así como en nuestras medidas.

En la Tabla 2.12 se resume la bibliografía encontrada y relacionada con la producción de impurezas del ^{153}Sm . Resulta difícil extraer valores absolutos de las magnitudes de interés: actividades de impurezas relativas a la actividad del ^{153}Sm en la fecha de referencia incluida en el vial del radiofármaco o bien, en la fecha del final del bombardeo (EOB). Las dificultades para ello son de diversa naturaleza:

- No se informa adecuadamente del blanco del que se obtiene el ^{153}Sm : enriquecimiento en ^{152}Sm , tiempo de bombardeo, flujo de neutrones...
- No hay coincidencia entre los diferentes autores sobre el momento en el que se mide la actividad de referencia del ^{153}Sm al que se refieren las actividades de las distintas impurezas de europio: final del bombardeo, fecha de referencia del radiofármaco en el vial, fecha de inyección al paciente.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

- Se usan distintos métodos de medida: espectrometría con semiconductor, con NaI, contadores de cuerpo entero, gammacámaras o por centelleo líquido.
- Son diferentes los objetivos de los artículos científicos: producción de ^{153}Sm , métodos de purificación del radiofármaco o estudio metabólico del radiofármaco en los pacientes.

En cualquier caso, cuando fue posible por los datos ofrecidos por los diferentes investigadores en sus publicaciones, a partir de las actividades mostradas en la séptima columna de la tabla, se calcularon las actividades de las impurezas relativas a la actividad del ^{153}Sm al final del bombardeo, mostrándose en la última columna de la Tabla 2.12. Sobre estos valores, podemos observar que todos los autores identificaron el ^{154}Eu y únicamente cuatro de ellos identificaron el ^{155}Eu . Por otra parte, tres autores identificaron, y conjuntamente, los radionúclidos ^{152}Eu y ^{156}Eu . Ninguno identificó el ^{153}Gd .

Realizaremos un breve análisis comparativo de cada impureza identificada por los autores.

El ^{152}Eu es identificado únicamente por tres autores, con porcentajes de actividad EOB relativos al ^{153}Sm semejantes entre ellos (valores del mismo orden de magnitud). La coincidencia en los porcentajes de actividad del ^{152}Eu , así como con los porcentajes de actividad ofrecidos por el BIPM, justifican de nuevo, en este caso sobre los autores de la bibliografía consultada, la sorpresa sobre el hecho de que este radionúclido sea incluido en el límite de 0,2% de "otras impurezas" mencionado en las recomendaciones de la farmacopea.

El ^{154}Eu es identificado por todos los autores, hecho que, aunque justifica que la farmacopea internacional lo considere la principal impureza en la producción de ^{153}Sm , no debería ser impedimento para la mención explícita del ^{152}Eu como venimos defendiendo en este trabajo. Los porcentajes de actividad de impurezas en todos los trabajos son del mismo orden, excepto los medidos por Bahrami-Samani et al. (2009), extrañamente bajos. También son ligeramente inferiores al resto de medidas las concentraciones de impurezas medidas por Saraswathy et al. (2001) y Ramamoorthy et al. (2002), que coinciden en sus resultados y pertenecen al mismo grupo de investigación.

El ^{155}Eu es identificado por todos los autores con valores de un orden de magnitud inferior que el resto de las impurezas de europio. De nuevo, Saraswathy et al. (2001) y Ramamoorthy et al. (2002) coinciden en sus resultados, que, junto a los de Bahrami-Samani et al. (2009) son un orden de magnitud inferiores a los de Loebe, Hettwig y Fischer (2014), quienes sí ofrecen concentraciones de ^{155}Eu del mismo orden que las obtenidas por el BIPM y las medidas en el CHUB.

Por último, el ^{156}Eu es también identificado únicamente por tres autores, como ya se mencionó y las concentraciones de actividad ofrecidas son del mismo orden de magnitud.

A efectos de comparación de los resultados de concentraciones de impurezas relativas al ^{153}Sm obtenidas en el presente trabajo y por los motivos arriba mencionados, se toman en mayor consideración los resultados del BIPM y los límites impuestos por la WHO relativas a la Farmacopea Internacional.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [¹⁵³Sm]QUADRAMET.

Referencia	Año	Reactor	Fabricante	Blanco	Impurezas	% A respecto a A(¹⁵³ Sm)	Tiempo de medida	% A respecto a A(¹⁵³ Sm)EOB
(Marcus, Applebaum y Minami 1997)	1997		DuPont	---	¹⁵⁴ Eu Especies de Eu	0,0093% 0,1907%	Inyección	0,0038% ---
(Saraswathy et al. 2001)	1999	Dhruva reactor at BARC		¹⁵² Sm natural (26.7%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,0018% 0,0170% 0,2260%	2 d después EOB	0,0009% 0,0083% 0,12%
				¹⁵² Sm ₂ enriquecido (98%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,0014% 0,0002% ---	2 d después EOB	0,00068% 0,00008% ---
(Ramamoorthy et al. 2002)	2002	Dhruva reactor at BARC	American Potash	Sm ₂ O ₃ natural	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,5% 0,008% 0,06%	EOB	0,5% 0,008% 0,06%
			ISOTEC Inc.	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu	0,0004% 0,00008%		0,00040% 0,00008%
(Fischer et al. 2004)	2004			¹⁵² Sm ₂ O ₃ enriquecido	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu	2,7% 1,3% 3,5%	3 semanas después de administración	0,0015% 0,0007% 0,0050%
(Moro et al. 2006)	2006			¹⁵² Sm ₂ O ₃ enriquecido	¹⁵⁴ Eu	0,0012%	6 horas después de administración	0,0012%
(Pérez, Ruiz y Roca 2007)	2007			¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98%)	¹⁵⁴ Eu		528 días tras EOB.	0,0027%
(Bahrami-Samani et al. 2009)	2009	Tehran Research Reactor (TRR)	ISOTEC Inc.	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98,7%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu	<0,000047% <0,000024%	EOB	<0,000047% <0,000024%
(Loebe, Hettwig y Fischer 2014)	2014		CIS Bio International	¹⁵² Sm ₂ O ₃ enriquecido	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,00104% 0,00157% 0,00047% 0,00424%	Inyección.	0,0010% 0,0016% 0,0005% 0,0042%
(Kalef-Ezra, Valakis y Pallada 2015)	2015		IBA, QUADRAMET	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98%)	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,36% 0,40% 0,38%	21 días tras EOB	0,0010% 0,0013% 0,0033%

Tabla 2.12. Resumen de búsqueda bibliográfica con medidas de concentraciones relativas de impurezas en ¹⁵³Sm.

2.4.5. Consideraciones dosimétricas.

Por otra parte, podemos hacer algunas consideraciones sobre las implicaciones dosimétricas que la presencia de las impurezas detectadas en el radiofármaco QUADRAMET tiene sobre el paciente. En la bibliografía consultada, existen algunos autores que centran su interés en calcular las dosis absorbidas debidas a estas impurezas en el paciente tras la inyección intravenosa del radiofármaco, empleando herramientas de los dos sistemas que actualmente se aplican a los cálculos de dosimetría interna: el sistema MIRD desarrollado por la Sociedad de Medicina Nuclear de Estados Unidos (Bolch et al. 2009) o el sistema ICRP 106 desarrollado por la ICRP (ICRP 2008).

En ambos casos, se modela la biocinética del radiofármaco utilizando modelos compartimentales de los tejidos y órganos del paciente. Fijaremos la atención en la dosis efectiva, la dosis en hueso y la dosis recibida por la médula ósea. El límite propuesto de dosis absorbida por la médula ósea es de 2,85 Gy (Fischer et al. 2004). En primer lugar, podemos comprobar la equivalencia de los modelos biocinéticos aplicados revisando las dosis absorbidas en estos órganos debidas a la presencia del ¹⁵³Sm mencionadas por los trabajos que más se ocupan del análisis dosimétrico, [Fischer et al. (2004) y Loebe et al. (2014)], así como por el suministrador de QUADRAMET, (CISBio/IBA 2008). Como podemos observar en la Tabla 2.13, los valores obtenidos en ambos trabajos están de acuerdo con los valores especificados por el fabricante, resultando solo ligeramente inferiores.

Dosis Absorbida por actividad inyectada debida al ¹⁵³Sm (mGy/MBq)			
Órgano	Referencia		
	CISBio/IBA	(Fischer et al., 2004)	(Loebe et al., 2014)
Hueso	6,76	3,5523	4,67
Médula	1,54	0,7211	0,74

Tabla 2.13. Dosis absorbida por actividad inyectada en cada órgano debida a la actividad del ¹⁵³Sm para un adulto medio de 70 kg de peso, según cálculos de dosimetría interna (MIRD e ICRP 106).

Una vez comprobada la coherencia en los cálculos de dosimetría interna en ambos trabajos y considerando que los niveles de impurezas detectados por ambos son del mismo orden de los medidos en el radiofármaco en nuestro trabajo (como acabamos de mostrar en el apartado anterior), podemos extrapolar sus resultados sobre la dosis efectiva debida a las impurezas de europio. Con este fin se muestran en la Tabla 2.14 las dosis efectivas declaradas por el fabricante y calculadas por Fischer et al. (2004) y Loebe et al. (2014). El fabricante de QUADRAMET únicamente ofrece el valor debido a la presencia del radionúclido activo del radiofármaco, el ¹⁵³Sm. Fischer et al. (2004) ofrecen la dosis efectiva en conjunto de los tres radionúclidos detectados. Por el contrario Loebe et al. (2014) ofrecen las dosis efectivas desglosadas para cada impureza. Como podemos ver en la tabla, las dosis efectivas comprometidas calculadas como dosis efectivas a 50 años debidas a las impurezas son del orden de 4% a 6% de la dosis efectiva

debida al ^{153}Sm . No obstante, como mencionan Kalef-Ezra, Valakis y Pallada (2015), debido a la corta esperanza de vida de los pacientes que reciben este tratamiento, pacientes con múltiples metástasis óseas, se considera aceptable la carga extra de dosis efectiva debida a las impurezas.

Dosis Efectiva por actividad inyectada de QUADRAMET (mSv/GBq)			
Radionúclido	Referencia		
	CIS Bio	(Fischer H. et al., 2004)	(Loebe T., 2014)
^{152}Eu	-----		2,1
^{154}Eu	-----	8,4	3,3
^{156}Eu	-----		0,36
^{153}Sm	307	130	146
Porcentaje de dosis efectiva debida a Eu respecto ^{153}Sm		6%	4%

Tabla 2.14. Dosis Efectiva por actividad inyectada de QUADRAMET debida al ^{153}Sm y a las impurezas de europio.

Es más, atendiendo al principal órgano sano limitante, la dosis recibida por la médula ósea debida al ^{153}Sm , con un semiperiodo de 1,938 días, se adquiere en un periodo de tiempo muy corto, siendo su efecto sobre la depresión medular mucho mayor que las dosis recibidas por el ^{152}Eu y el ^{154}Eu , con semiperiodos de 5,6 años y 4,4 años, respectivamente.

En definitiva, una vez comprobado que los niveles de impurezas de europio presente en los viales de QUADRAMET administrados a los pacientes en el CHUB son del mismo orden que los presentes en la bibliografía, podemos concluir que las dosis debidas a estas impurezas no representan una limitación para el tratamiento de los pacientes con múltiples metástasis óseas.

2.5. GESTIÓN DE RESIDUOS.

2.5.1. Introducción.

En las instalaciones radiactivas del ámbito sanitario se generan cantidades no despreciables de materiales residuales con contenido radiactivo provenientes del uso, entre otros, de fuentes no encapsuladas, principalmente en los servicios de medicina nuclear. Es responsabilidad de los servicios de protección radiológica gestionar estos residuos para su evacuación del centro hospitalario. Como se mencionó, surgió un problema de gestión del radiofármaco QUADRAMET cuando en un control radiológico previo a su evacuación se detectaron niveles de radiación por

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

encima del fondo. A continuación, expondremos las consecuencias que los resultados de este trabajo tienen sobre la gestión particular de los residuos de este radiofármaco en el CHUB.

En términos generales existen dos vías de evacuación de los residuos radiológicos en el ámbito hospitalario, la evacuación convencional y la evacuación mediante empresa autorizada. El primer caso se refiere a los residuos que no requieren tratamiento especial desde el punto de vista de su riesgo radiológico, es decir, su contenido radiactivo está por debajo de ciertos niveles establecidos en la legislación (niveles de exención y de dispensa) permitiéndose su evacuación como residuos convencionales. En el segundo caso, el hospital debe tener un contrato para evacuarlos con la empresa encargada de la gestión de residuos radiactivos a la que se refiere el art. 38 bis de la Ley 25/1964 (Ley 25/1964, de 29 de abril), la Empresa Nacional de Residuos Radiactivos S.A. (ENRESA), pues su contenido radiactivo está por encima de los niveles mencionados.

La administración del radiofármaco QUADRAMET al paciente genera distintos tipos de residuos radiactivos en el servicio de medicina nuclear: orinas de pacientes, algodones, guantes de plástico, jeringuillas y agujas, viales, etc. Para saber cuál es la vía adecuada de evacuación para cada uno de estos tipos de residuos, debido a sus contenidos de impurezas, debemos seguir los pasos establecidos en los procedimientos de evacuación, que a nivel nacional, se basan en la Guía Técnica de Gestión de Materiales Residuales con Contenido Radiactivo de Instalaciones del Ámbito Sanitario (SEPR y ENRESA 2002). El primer paso consiste en la segregación de estos materiales, atendiendo en nuestro caso a su estado físico, pudiendo diferenciar dos grupos:

- Sólidos contaminados no putrescibles: agujas, jeringuillas y viales.
- Líquidos acuosos: orinas procedentes de los pacientes tratados.

A continuación, abordaremos la gestión de los residuos generados por el radiofármaco QUADRAMET distinguiendo entre residuos sólidos, (cuyos procedimientos de gestión están descritos en la guía conjunta de la SEPR y ENRESA), y líquidos, cuyos procedimientos, aunque también mencionados en la misma guía, se remiten a efectos prácticos a los trabajos del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario (Chapel Gómez et al. 2002).

Una segunda segregación se realiza atendiendo a los periodos de semidesintegración de los radioisótopos presentes en los residuos. Según la guía de las SEPR y ENRESA, existen cuatro categorías:

- Periodo muy corto: horas.
- Periodo corto: < 100 días.
- Periodo medio: entre 100 días y 5 años.
- Periodo superior a 5 años.

Aunque a primera vista la situación podría resultar sencilla (el ^{153}Sm posee un periodo de semidesintegración de 46,7 horas y se clasificaría como de "periodo corto") la presencia de impurezas como las de ^{152}Eu , ^{154}Eu y ^{155}Eu , con semiperiodos de años, complican la segregación de los materiales generados tras la administración del radiofármaco. De este modo, debe ser la

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

caracterización radiológica referida a la actividad o concentración de actividad del residuo, el dato más importante que finalmente decida la vía de evacuación. En este sentido debemos diferenciar tres grupos de clasificación:

- Materiales residuales que pueden evacuarse por vía convencional: aquellos cuyo contenido radiactivo está por debajo de los niveles de exención, establecidos en la legislación (ver el APÉNDICE C de legislación sobre niveles de exención).
- Materiales residuales que potencialmente pueden evacuarse por vía convencional: materiales que presentarían un contenido radiactivo que, aun no estando por debajo de los niveles de exención, tras un periodo de tiempo de almacenamiento en el hospital para su desintegración, pasarían al grupo anterior, pudiendo evacuarse como residuos convencionales.
- Residuos radiactivos: aquellos para los que no es probable que los hospitales dispongan de mecanismos para reducir su contenido radiactivo con el fin de que sean evacuados de forma convencional. Deben ser evacuados por ENRESA.

A priori, el caso de los residuos generados tras la administración del radiofármaco QUADRAMET en ausencia de impurezas, correspondería al grupo de materiales que pueden potencialmente evacuarse por vía convencional, como contempla el procedimiento redactado por el SPRYRF (Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica/CHUB 2004) para gestionar y evacuar los residuos radiactivos generados en el SMN. Los residuos producidos por los tratamientos con ^{153}Sm se clasificaban, dentro de este procedimiento, como residuos radiactivos sólidos de gestión interna, al tratarse en principio de un radionúclido de periodo corto y baja actividad (tiempo de almacenamiento no superior a dos años). Los residuos de ^{153}Sm venían tratándose junto con los residuos de ^{67}Ga , ^{123}I , ^{201}Tl , y otros, todos ellos con periodos de semidesintegración comprendidos entre 10 h y 3 días. Debido a su periodo de semidesintegración de 46,7 horas y a las cantidades usualmente disponibles en los servicios de medicina nuclear, tras un periodo de almacenamiento de unos tres meses (aproximadamente 46 periodos de semidesintegración) en el almacén de residuos radiactivos disponible en el CHUB, se esperaba que la desintegración tanto de los residuos sólidos como de los líquidos acuosos disminuyeran su contenido radiológico a niveles despreciables. Las medidas realizadas sobre los residuos sólidos como parte del control radiológico previo a su evacuación convencional dieron valores por encima del fondo. Es más, aun cuando en un primer momento se decidió segregarse los viales de QUADRAMET del resto de residuos y mantenerlos almacenados durante un año más para favorecer su desintegración, nuevas medidas con el monitor de radiación para su control radiológico dieron valores nuevamente por encima del fondo de radiación. Estas medidas ponen en evidencia la presencia de impurezas con periodos de semidesintegración superiores.

El procedimiento que seguimos para reevaluar la gestión de los residuos del radiofármaco QUADRAMET, una vez conocidas las impurezas presentes, implica en primer lugar la identificación de las corrientes de residuos generados en la técnica de administración del radiofármaco. Básicamente existen dos corrientes de residuos que analizaremos por separado, debido a que son diferentes los procedimientos de evacuación: residuos sólidos y residuos líquidos.

2.5.2. Gestión de residuos sólidos.

Dentro de este tipo se estudian las jeringuillas, agujas y viales con restos del radiofármaco. Durante la administración del radiofármaco al paciente pueden generarse residuos derivados en la etapa de inyección, o bien como resultado de la contaminación de material auxiliar: algodones, papel absorbente, guantes, calzas, restos de la cromatografía realizada durante el control de calidad, etc. Es una práctica común considerar que en las jeringuillas, agujas y viales está la mayor parte de la actividad, de modo que el material auxiliar puede incluirse junto con ellos sin modificar los cálculos (SEPR y ENRESA 2002). Estos residuos son recogidos en recipientes en el SMN. Una vez completados los recipientes (como máximo a 2/3 de su capacidad) se cierran y se anota en la ficha la fecha de cierre. Permanecerán aún en los armarios blindados del SMN hasta que son retirados periódicamente por el SPRyRF, que los traslada al almacén central de residuos radiactivos situado en la planta sótano del Hospital Universitario de Badajoz, de acuerdo con el procedimiento.

Debemos evaluar si los recipientes forman parte de los residuos evacuables por vía convencional o deben ser retirados por ENRESA. Primeramente, utilizamos la técnica de asignar porcentajes de actividad a cada material residual respecto a la actividad inicial administrada al paciente durante el tratamiento. Con estos valores y los pesos estándares para el instrumental utilizado (jeringuillas, agujas y viales, ver Tabla 2.15), podremos calcular las concentraciones de actividad para compararlas con los niveles de exención. En este sentido debemos considerar los valores de exención que se recogen en la orden ECO/1449/2003 de gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo (Orden ECO/1448/2003, de 23 de mayo).

Instrumental	Peso (g)
Vial	15
Jeringuilla	2,5
Aguja	0,6

Tabla 2.15. Peso del instrumental utilizado en la inyección del radiofármaco al paciente.

Finalmente, calcularemos los tiempos de almacenamiento mediante la expresión:

$$t = -\frac{T_i}{\ln 2} \times \ln \left(\frac{N_i}{C_i} \right) \quad (2.5)$$

donde:

- t es el tiempo de almacenamiento necesario para alcanzar el nivel de evacuación convencional.
- T_i es el periodo de semidesintegración para el radionúclido i .
- N_i es el nivel de evacuación convencional en Bq/g para el radionúclido i .
- C_i es la concentración de actividad en Bq/g presente en el material residual para el radionúclido i .

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

En la Tabla 2.16, se presentan los cálculos necesarios para caracterizar los residuos sólidos según el procedimiento establecido en la Guía Técnica de Materiales Residuales de SEPR y ENRESA (2002), teniendo en cuenta las proporciones de impurezas halladas en los viales del CHUB. Todos los residuos se generan durante la inyección del radiofármaco al paciente. En la columna de actividad inicial se introduce la actividad inyectada en un paciente estándar de 80 kg de peso ($2,96 \times 10^9$ Bq = 80 mCi). A continuación, debemos tomar la decisión de qué porcentajes de actividad residual corresponden a cada residuo. Hemos asumido que se inyecta la mitad de la actividad suministrada en el vial al paciente, quedando un porcentaje del 3% tanto en la jeringuilla como en su aguja, siguiendo las recomendaciones de la guía según un criterio conservador. El peso de la siguiente columna es el estándar para el instrumental utilizado (mostrado en la Tabla 2.15) sumándole allí el volumen correspondiente al propio residuo, el radiofármaco QUADRAMET, suponiendo una densidad de 1 g/ml, valor mostrado en la siguiente columna. En las dos columnas siguientes calculamos la actividad másica y mostramos los niveles de exención para cada tipo de residuo y para cada tipo de impureza identificada mediante espectrometría gamma. Por último, calculamos el tiempo de almacenamiento.

Radionúclido	Peso Total (g)	Volumen del residuo (ml)	% Actividad Residual	Descripción del residuo	Actividad inicial (Bq)	C _i (Bq/g)	N _i (Bq/g)	Tiempo almacenamiento
Vial	16,1	1,14	50	¹⁵³ Sm	2,96E+09	9,17E+07	1E+02	38 días
				¹⁵² Eu 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	1,38E+03	1E+01	96,2 años
				¹⁵⁴ Eu 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	1,68E+03	1E+01	63,5 años
				¹⁵⁵ Eu 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	2,96E+02	1E+02	7,4 años
				¹⁵³ Gd 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	9,87E+01	1E+02	---
Jeringuilla	2,6	0,07	3	¹⁵³ Sm	2,96E+09	3,46E+07	1E+02	36 días
				¹⁵² Eu 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	4,97E+02	1E+01	76,3 años
				¹⁵⁴ Eu 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	6,04E+02	1E+01	50,9 años
				¹⁵⁵ Eu 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	1,07E+02	1E+02	0,4 años
				¹⁵³ Gd 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	3,55E+01	1E+02	---
Aguja	0,7	0,07	3	¹⁵³ Sm	2,96E+09	1,33E+08	1E+02	39 días
				¹⁵² Eu 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	2,07E+03	1E+01	104,2 años
				¹⁵⁴ Eu 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	2,52E+03	1E+01	68,6 años
				¹⁵⁵ Eu 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	4,44E+02	1E+02	10,2 años
				¹⁵³ Gd 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	1,48E+03	1E+02	0,4 años

Tabla 2.16. Caracterización de residuos sólidos contaminados.

De la propia expresión del tiempo de almacenamiento se deduce que el periodo de semidesintegración de cada radionúclido tendrá un peso mayor en el resultado que el cociente de concentraciones, que aparece como argumento de un logaritmo. Esto implica que las concentraciones de isótopos de europio o gadolinio respecto a sus correspondientes niveles de exención son las que determinan si el tiempo de almacenamiento es del orden o no de su periodo de semidesintegración. En nuestro caso, debido a las vidas medias del ^{152}Eu , ^{154}Eu y ^{155}Eu , obtenemos tiempos de almacenamiento de años. Análogamente, se comprueba que al poseer el ^{153}Gd una vida media más reducida, no presentaría problemas de evacuación tras su almacenamiento durante medio año. Esto justifica que no incluyamos en la tabla al nucleido ^{156}Eu , cuya vida media es del orden de unos pocos días.

Para entender las implicaciones de estos resultados, debemos mencionar que en los hospitales no suelen existir medios para segregar químicamente los radionúclidos de europio o gadolinio del residuo. Por ello, la única presencia del ^{152}Eu en viales, jeringuillas y agujas, ya supone que estos residuos no puedan clasificarse como potencialmente evacuables tras esperar un tiempo de desintegración, pues en la Tabla 2.16 se observa que deberían almacenarse un tiempo del orden de 100 años.

2.5.3. Gestión de residuos líquidos.

En los hospitales donde existen servicios de medicina nuclear se producen vertidos de efluentes radiactivos al alcantarillado público. Si nos restringimos a los efluentes líquidos, pueden producirse por dos vías, bien por los sistemas de control de efluentes del hospital o bien directamente a través de las orinas de los pacientes, sin pasar por el sistema de control. En cualquier caso, la población puede recibir determinadas dosis de radiación por incorporación indirecta de los radionúclidos contenidos en ellos. Independientemente de la vía de evacuación, la legislación española establece en el art. 52 del Reglamento sobre protección sanitaria contra las radiaciones ionizantes (RD 783/2001, de 6 de julio) que los niveles de actividad evacuados deben ser siempre inferiores a los que produzcan dosis a la población superiores a los límites de dosis para el público, establecidos en la misma norma (1 mSv/año). No obstante, este artículo solo expresa, de un modo general, la relación de los vertidos con los límites de dosis.

Por ello, un año después de la publicación del reglamento se constituyó un grupo de trabajo con profesionales de la protección radiológica en el medio hospitalario y representantes del Consejo de Seguridad Nuclear. Puesto que es en el ámbito hospitalario donde se producen vertidos de efluentes radiactivos de cierta entidad, la intención del grupo era la de realizar una revisión de los niveles legales evacuables de los radionúclidos empleados conforme al reglamento recién publicado. Los resultados se muestran en el Informe del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario (Chapel Gómez et al. 2002). Su propuesta de especificación de vertidos constituye el resumen de sus trabajos y la guía práctica de cómo proceder. A continuación, se reproduce literalmente este resumen, incluido en el propio informe:

"Las descargas de efluentes líquidos al sistema de alcantarillado público deberán cumplir los siguientes requisitos:

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

- *El material liberado estará en forma soluble en agua, o se tratará de material biológico fácilmente dispersable.*
- *La actividad total de material radiactivo vertido al alcantarillado público en un año no superará 10 GBq de ^3H , 1 GBq de ^{14}C y la suma de las actividades de los restantes radionúclidos será inferior a 1 GBq.*
- *La concentración de actividad en el punto final de vertido a la red general de alcantarillado no superará, en cada descarga, los límites de concentración obtenidos al dividir los límites de incorporación por ingestión para el grupo de edad "mayor que 17 años", entre la tasa de ingestión anual de agua para el individuo adulto (600 l).*
- *Si se descarga más de un radionúclido, la suma de las fracciones obtenidas al dividir el valor de concentración de cada radionúclido por el correspondiente límite de concentración no superará la unidad."*

En la práctica se está considerando un límite de dosis anual por ingestión que representa una fracción del límite de dosis efectiva para el público. En otros términos, en vez de tomar como límite 1 mSv/año, el límite para los vertidos de las instalaciones radiactivas es de 0,1 mSv/año, pues pueden existir varias instalaciones en la misma área geográfica que produzcan en los mismos miembros del público dosis efectivas por incorporación de los vertidos radiactivos.

Una vez establecido este límite básico, se descompone en dos límites derivados secundarios que facilitan en la práctica los procedimientos de vigilancia y control de los vertidos: límite de actividad en un año, y límite instantáneo de concentración de actividad. La evaluación de estas "magnitudes operativas" constituirá nuestro objetivo, intentando reproducir los cálculos incluidos en el Informe del Grupo de Efluentes, ampliándolos con las impurezas identificadas en este trabajo en el radiofármaco QUADRAMET. A continuación, introducimos las definiciones de ambas magnitudes.

Límite integrado a un año (Actividad).

Se define como:

$$A_L = \frac{E_L}{h(> 17)} \quad (2.6)$$

donde:

- $h(>17)$: dosis efectiva comprometida por unidad de incorporación, para mayores de 17 años, en Sv/Bq. En nuestro caso, la incorporación se refiere a ingestión, al tratarse de efluentes líquidos.
- E_L : límite de dosis efectiva anual para miembros del público, dada en Sv.

Con estas unidades, el límite integrado a un año, A_L , estará dado en Bq.

Límite instantáneo (Concentración de Actividad).

Se define como:

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{A_L}{600} \quad (2.7)$$

donde el denominador hace referencia al consumo anual de agua supuesto para un individuo adulto (600 litros).

Con relación a las posibles vías de vertido del radiofármaco QUADRAMET desde el hospital, el informe incluye en sus anexos una tabla general de isótopos no encapsulados utilizados en los hospitales, así como otra tabla donde se estiman los vertidos efectuados desde el sistema de control de efluentes, apareciendo en ambos el ¹⁵³Sm. Como ya mencionamos, ampliaremos aquí los cálculos para este radionúclido reproduciendo estas tablas, pero con la inclusión de las impurezas identificadas en este trabajo.

En este sentido, en la Tabla 2.17 presentamos la estimación de las actividades anuales eliminadas, debidas a la administración de QUADRAMET, teniendo en cuenta las proporciones obtenidas en este trabajo para cada radionúclido. Debe hacerse notar, que la primera fila incluye la información relativa al ¹⁵³Sm, extraída del Informe del Grupo de Efluentes.

Isótopo	Proporción (%)	Actividad por Aplicación (Bq)	Nº Pruebas Año	Actividad Utilizada (Bq/a)	Fracción Eliminada	Actividad Eliminada (Bq/a)
¹⁵³ Sm	100	3,33E+09	15	5,00E+10	50%	2,50E+10
¹⁵² Eu	0,0014	4,66E+04	15	6,99E+05	50%	3,50E+05
¹⁵⁴ Eu	0,0017	5,66E+04	15	8,49E+05	50%	4,25E+05
¹⁵⁵ Eu	0,0003	9,99E+03	15	1,50E+05	50%	7,49E+04
¹⁵⁶ Eu	0,0049	1,63E+05	15	2,45E+06	50%	1,22E+06
¹⁵³ Gd	0,00011	3,66E+03	15	5,49E+04	50%	2,75E+04

Tabla 2.17. Estimación de las actividades anuales debidas a la administración del radiofármaco QUADRAMET. Tabla similar a la tabla 1 del Anexo 1 del Informe de Actividades del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario (Chapel Gómez et al. 2002).

En la tercera columna de la tabla se introduce el valor conocido de actividad por aplicación, suponiendo un paciente de 90 kg, al que se le administra una actividad de 1mCi/kg. Dado que en el SMN se administraron en promedio 18 tratamientos anuales en el periodo 2005-2011 (rango de 13 a 24), hemos optado por mantener el valor recomendado por el Informe del Grupo de Efluentes (15 tratamientos). Para calcular las actividades anuales utilizadas y eliminadas en el centro hospitalario, se descartan ajustes por desintegración, y se aplica una estimación de la fracción eliminada por el paciente en la orina. Debemos mencionar en este sentido, que la captación metabólica del ¹⁵³Sm tras la administración del tratamiento es muy variable, hallándose en la bibliografía valores de captación en hueso en el rango 32%-87%, (Fischer et al.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

2004). En el trabajo desarrollado por Pérez, Ruiz y Roca (2007), publicado en el XI Congreso Nacional de la SEPR, ya se apuntó el problema de la gestión de los residuos de QUADRAMET, mencionando que la retención en hueso del ácido EDTMP provoca que un porcentaje entre el 20% y el 50% de la dosis sea eliminada por la orina del paciente durante las tres primeras horas tras la administración. Siguiendo una filosofía conservadora, se ha escogido una fracción de eliminación del 50%, en concordancia con el valor recomendado por el Informe del Grupo de Efluentes.

Los resultados de las actividades eliminadas para cada radionúclido serán el punto de partida para estimar los vertidos efectuados desde el sistema de control de efluentes del hospital.

Sistema de Control de Efluentes.

El paciente tratado con QUADRAMET debe permanecer 6 horas en la habitación del SMN asignada a tal efecto, acudiendo a su aseo donde orinará tras beber frecuentemente. La corriente de evacuación relativa a los residuos líquidos la compone la orina del paciente vertida en el inodoro del aseo que está conectado con los depósitos del almacén de residuos radiactivos del hospital. La eliminación de estos residuos líquidos de ^{153}Sm y de los radionúclidos contaminantes se realiza con el resto de los isótopos utilizados en el SMN que son conducidos al sistema de control de efluentes. En el Anexo 3 del Informe del Grupo de Efluentes se realiza una estimación del impacto radiológico debido al vertido de efluentes desde los sistemas de control de efluentes a la red. La función de estos sistemas es la de almacenar los efluentes radiactivos generados para su desintegración antes de su evacuación controlada. Constan de varios depósitos, una unidad de control y dispositivos para la toma de muestras. En particular, el sistema del CHUB se compone de dos tanques de 4000 l de capacidad (Figura 2.20) conectados a dos aseos situados en el SMN: el aseo incluido en la habitación para pacientes metabólicos, donde se alojan los pacientes a los que se administra QUADRAMET, y el aseo de la sala de control de calidad, en desuso.



Figura 2.20. Depósitos para el almacenamiento de residuos radiactivos líquidos generados en Medicina Nuclear.

En su funcionamiento normal, solo uno de los dos depósitos está llenándose, de manera que cuando alcanza aproximadamente el 80% de su capacidad, se cierra, dejándose decaer su contenido generalmente durante un periodo de 3 meses. Los vertidos se derivan entonces al otro depósito, llevándose para ambos un registro de su nivel de llenado y de los niveles de actividad que poseen mediante cálculos conservadores. Una vez que el tiempo de

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

desintegración provoca que los niveles de actividad y concentración de actividad estén por debajo de los niveles de exención, se produce la evacuación diluida, en la que el contenido del depósito se evacúa a la red del hospital con un caudal de 7000 l/h, para posteriormente evacuar a la red de alcantarillado por la red general del hospital, cuyo caudal es de 10000 l/h.

En la Tabla 2.18 se calculan las actividades anuales vertidas desde el sistema de control de efluentes, siguiendo las directrices de la tabla 3.1 del Anexo 3 del Informe del Grupo de Efluentes, aunque ampliándola a las impurezas de europio y gadolinio. Para calcular la actividad debida a la administración de QUADRAMET en un depósito justo antes de su evacuación debemos considerar las siguientes suposiciones:

- La instalación recibe al mes 1/12 de la actividad que utiliza anualmente, e incorpora al tanque la fracción residual de cada isótopo.
- No se da crédito a la desintegración antes de la incorporación de los efluentes al tanque.
- Se considera un tiempo de llenado del tanque de tres meses, durante los cuales se vierten al tanque 3/12 de la actividad anual generada como residuo.
- El período de almacenamiento de cada tanque tras su llenado es de tres meses, estimándose la desintegración en dicho período.

Isótopo	Actividad Eliminada (Bq/a)	Actividad tras 3 meses de almacenamiento (Bq)	Actividad anual vertida (4 tanques/a) (Bq/a)
¹⁵³ Sm	2,50E+10	2,66E-05	1,06E-04
¹⁵² Eu	3,50E+05	8,60E+04	3,44E+05
¹⁵⁴ Eu	4,25E+05	1,03E+05	4,13E+05
¹⁵⁵ Eu	7,49E+04	1,79E+04	7,14E+04
¹⁵⁶ Eu	1,22E+06	2,21E+03	8,86E+03
¹⁵³ Gd	2,75E+04	4,87E+03	1,95E+04

Tabla 2.18. Estimación de los vertidos efectuados desde el Sistema de Control de efluentes.

La mayor parte de estas suposiciones reproducen la filosofía conservadora general en los cálculos de protección radiológica, ofreciéndonos un margen amplio de seguridad. En la tercera columna, teniendo en cuenta estas consideraciones, se muestra la estimación de las actividades existentes en cada depósito justo tras los tres meses de almacenamiento y los tres meses de desintegración, es decir, justo antes de la evacuación. En la última columna de la tabla se calculan las actividades anuales vertidas por cada radionúclido debidas al consumo de QUADRAMET si se vierten 4 tanques al año. La suma de todas estas actividades es de $8,57 \times 10^5 Bq/a$. Esta cantidad es inferior al primer límite de 1 GBq/a que debe verificarse para evacuar los residuos líquidos del conjunto de radiofármacos producidos por el SMN.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Nos resta verificar el límite instantáneo de concentración de actividad en cada vertido. Para ello, se estima que el consumo de agua para un individuo adulto es de 600 l/año. A continuación, se considera que los residuos procedentes de los depósitos (flujo de evacuación: 7000 l/h) se mezclan con el resto de los residuos líquidos del hospital (flujo: 10000 l/h) y que la evacuación se realiza bajo las condiciones de tiempo de llenado (3 meses) y tiempo de almacenamiento (3 meses) equivalentes a las mencionadas. Bajo estas condiciones, la concentración de actividad evacuada del hospital a la red de alcantarillado público se calcula mediante la expresión:

$$C_V^i = \frac{A_D^i \Phi_D}{V_D \Phi_H} \quad (2.8)$$

donde:

- A_D^i : actividad del radionúclido i tras tres meses de vertido y tres meses más de almacenamiento, en Bq.
- V_D : volumen de cada depósito de residuos líquidos (4000 l).
- Φ_D : caudal de evacuación del depósito, en l/h.
- Φ_H : es el caudal de evacuación del hospital, en l/h.

Por otra parte, como se menciona en el Informe del Grupo de Efluentes, si se descarga más de un radionúclido, debe verificarse:

$$\sum_i \frac{C_V^i}{C_{V,máx}^i} \leq 1 \quad (2.9)$$

donde:

- C_V^i : concentración de actividad calculada anteriormente para cada radionúclido i .
- $C_{V,máx}^i$: límite instantáneo de concentración de actividad para cada radionúclido, ver expresión (2.7).

Teniendo en cuenta estas definiciones, se han evaluado las concentraciones de actividad en el punto final de vertido, como se muestra en la Tabla 2.19. En la segunda columna se calcula la concentración de actividades al finalizar el periodo de desintegración, dividiendo la actividad por la capacidad del depósito (4000 l). En la siguiente columna se calcula la concentración de actividad en el punto final de vertido asumiendo los caudales del depósito y del hospital (C_V). Los coeficientes de dosis por ingestión $h(>17)$, fueron extraídos de la ICRP 119 (ICRP 2012).

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

Isótopo	Concentración de A tras 3 meses de almac. (Bq/l)	C _v ⁱ (Bq/l)	h(>17) (Sv/Bq)	C _{v,máx} ⁱ (Bq/l)	C _v ⁱ / C _{v,máx} ⁱ	Dosis efectiva comprometida (para ing. 600 l) (mSv)
¹⁵³ Sm	6,65E-09	4,65E-09	7,4E-10	2,25E+03	2,07E-12	2,07E-12
¹⁵² Eu	2,15E+01	1,50E+01	1,4E-09	1,19E+03	1,26E-02	0,0126
¹⁵⁴ Eu	2,58E+01	1,81E+01	2,0E-09	8,33E+02	2,17E-02	0,0217
¹⁵⁵ Eu	4,46E+00	3,12E+00	3,2E-10	5,21E+03	6,00E-04	0,0006
¹⁵⁶ Eu	5,54E-01	3,87E-01	2,2E-09	7,58E+02	5,11E-04	0,0005
¹⁵³ Gd	1,22E+00	8,52E-01	2,7E-10	6,17E+03	1,38E-04	0,0001

Tabla 2.19. Concentraciones de actividad en el punto final de vertido y dosis efectiva comprometida debida a los residuos de ¹⁵³Sm, teniendo en cuenta las proporciones de impurezas obtenidas.

Como puede apreciarse, se verifica la condición dada en la expresión (2.9) para la descarga de una mezcla de radionúclidos:

$$\sum_i \frac{C_v^i}{C_{v,máx}^i} = 0,036 < 1$$

Por tanto, la presencia de las impurezas de europio y gadolinio en el radiofármaco no presenta un problema para la evacuación de los residuos líquidos generados en la orina del paciente, considerando su almacenamiento durante tres meses y la dilución según los caudales de evacuación de los depósitos del sistema de control y del hospital.

Cabe destacar que, en el cálculo de los límites instantáneos C_vⁱ para cada radionúclido, hemos considerado un límite de dosis efectiva anual para miembros del público, E_L, de 1 mSv. Esto nos permite considerar a cada cociente C_vⁱ/ C_{v,máx}ⁱ como la dosis efectiva comprometida anual debida a cada impureza presente en el radiofármaco, únicamente realizando un ajuste de unidades, y suponiendo una ingesta anual de 600 l de agua. Como puede observarse, la evacuación del radiofármaco QUADRAMET, si considerásemos exclusivamente la contribución del ¹⁵³Sm, supondría una dosis efectiva comprometida anual de tan solo 10⁻¹² mSv. El valor más realista de 0,036 mSv, considerando el total de impurezas, constituye un aumento de 10 órdenes de magnitud, lo que justifica su evaluación detallada, tal y como se ha realizado en este trabajo.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN EL RADIOFÁRMACO [153Sm]QUADRAMET.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

CARBAJO CHÁVEZ J.C., JURADO VARGAS M. y SÁNCHEZ SÁNCHEZ R., 2016. Measurement of activation products generated in the [18F]FDG production by a 9.6 MeV cyclotron. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 126, pp. 32-36.

3.1. INTRODUCCION.

La producción en un ciclotrón de [18F]FDG, el radiofármaco más empleado en el diagnóstico mediante tomografía por emisión de positrones (PET), comprende en primer lugar la producción del radioisótopo ¹⁸F, al bombardear con un intenso haz de protones un blanco de agua enriquecida en ¹⁸O ([¹⁸O]H₂O):



En segundo lugar, el agua irradiada obtenida del ciclotrón se introduce en un módulo de síntesis para obtener el radiofármaco final. El bombardeo directo del haz primario de protones, así como el campo secundario de neutrones generado en las reacciones nucleares producidas en el blanco, activan los materiales del ciclotrón, contaminando el agua enriquecida con iones metálicos y con subproductos radiactivos. Las impurezas arrastradas al módulo de síntesis dependerán, por una parte, de la composición de estos materiales y, por otra, de los parámetros propios de producción del ciclotrón (energía, corriente, tiempo y otros). Las consecuencias negativas de la generación de estos subproductos radiactivos comprenden la sobredosificación de los pacientes y profesionales expuestos, la degradación de la imagen diagnóstica y la necesidad de gestionar los residuos como radiactivos.

El CHUB cuenta con un ciclotrón MINITrace de General Electric Healthcare (GE). En este trabajo pretendemos identificar y cuantificar las impurezas radiactivas presentes en la producción y síntesis del radiofármaco [18F]FDG para los parámetros de producción específicos utilizados en el CHUB. Para ello utilizaremos la espectrometría de radiación gamma, con dos objetivos esenciales:

- Comparar los resultados con los existentes en la bibliografía para otras instalaciones similares.
- Establecer las necesidades de gestión de los residuos generados en la producción, centrándonos especialmente en el problema de transporte del agua enriquecida recuperada y la lámina de Havar™.

3.2. PRODUCCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO [18F]FDG

La PET es una técnica de diagnóstico por imagen tomográfica que utiliza la administración a los pacientes de un radiofármaco, constituido en el mayor número de casos por un análogo de la glucosa, (2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa) marcado con ^{18}F , un emisor de positrones. Este radiofármaco se denota de forma abreviada como [18F]FDG. Su estructura básica está representada en la Figura 3.1. La imagen se forma por la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación generados al decaer el ^{18}F inyectado al paciente. Este radiofármaco presenta una captación fisiológica variable en múltiples órganos y tejidos, pero su utilidad estriba en su alta captación en muchos procesos oncológicos, siendo esta técnica de gran sensibilidad en detección, estadificación y monitorización de efectos terapéuticos de los procesos neoplásicos.

La bioquímica del radiofármaco [18F]FDG es conocida desde finales de la década de los años 70 (Reivich et al. 1979), así como la producción de ^{18}F en ciclotrones mediante la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, que debido a las altas secciones eficaces constituye desde entonces el método estándar para obtener altos rendimientos de producción (Hess et al. 2001 ; Ruth y Wolf 1979). Más tarde, en los años 80 y 90, se desarrollaron métodos de síntesis eficientes que hicieron posible su producción para un uso exclusivamente local y regional, hecho condicionado por el semiperiodo del ^{18}F (≈ 110 min), (Nickles et al. 1986). Al mismo tiempo se desarrollaba la legislación relativa a las normas de calidad de obligado cumplimiento para su producción y síntesis.

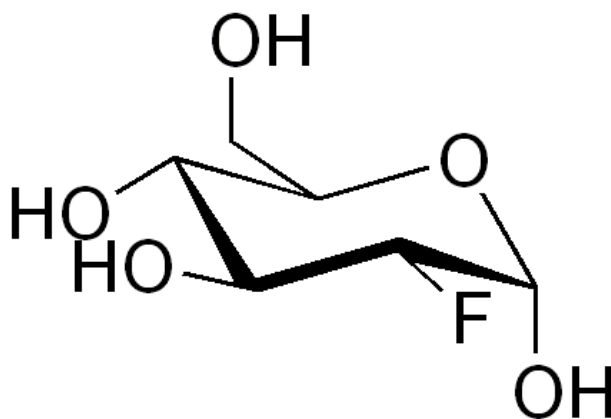


Figura 3.1. 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (Wikimedia Commons contributors 2006).

3.2.1. Ciclotrón empleado en el CHUB.

En el seno del programa europeo INTERREG IIIA correspondiente al periodo 2000-2006, cuyo objetivo fue el desarrollo integrado de las fronteras mediante el apoyo a proyectos en materias de sanidad, educación, medio ambiente, etc., las regiones fronterizas de Extremadura y el Alentejo portugués dispusieron de las condiciones económicas necesarias para la adquisición y puesta en marcha de un tomógrafo PET-TC y un ciclotrón. El destino de este equipamiento es el CHUB, debido a la posición fronteriza de la ciudad y a la existencia en ella de un SMN. Aunque

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

las exploraciones de pacientes realizadas con el PET-TC arrancan en febrero del año 2006, no es hasta el año siguiente cuando el ciclotrón comienza la producción del ^{18}F .

El ciclotrón adquirido a la empresa GE fue el modelo MINITrace, un acelerador de iones negativos de hidrógeno a una energía de 9,6 MeV, diseñado para la producción de radioisótopos PET, compacto, autoblandado y de diseño en vertical. Su capacidad de producción de ^{18}F con un blanco de agua enriquecida al 95% o mayor es de 55,5 GBq/h (GE Healthcare 1994).



Figura 3.2. Ciclotrón Minitrace de GE instalado en el CHUB.

El ciclotrón del CHUB se utiliza exclusivamente en la producción diaria en promedio de 12-13 GBq de ^{18}F FDG. Los recipientes del blanco en los ciclotrones utilizados para sintetizar ^{18}F suelen ser blancos sólidos fabricados preferentemente de plata, titanio, tántalo y recientemente de niobio. En nuestro caso, el blanco de 2 cm³ que incorpora está compuesto de plata, material muy empleado en los primeros recipientes de blancos líquidos debido a que es un material con excelentes conductividades térmica y eléctrica, así como de fácil fabricación. Además, no reacciona con el aire, el agua ni con la mayoría de ácidos en condiciones normales (IAEA 2012b). En contra, presenta mayores necesidades de mantenimiento que el resto de materiales, razón por la que históricamente ha sido sustituida por los recipientes de tántalo y niobio (IAEA 2012a). Para contener el blanco líquido en el recipiente, se emplea una fina lámina que permite la entrada en el blanco del haz de protones. En el ciclotrón MINITrace está construida de 25 μm de Havar™, una aleación de materiales que comprende Co, Fe, Cr y Ni principalmente, y otros elementos como W, Mo y Mn en menor medida. Debido a su localización, tal y como se puede

apreciar en la Figura 3.3, esta lámina está sometida al intenso haz de protones del ciclotrón y al campo de neutrones secundarios generados por la reacción de producción del ^{18}F , lo que determinará que las impurezas presentes en las muestras analizadas en las diferentes etapas de producción del radiofármaco en este trabajo sean radionúclidos de los elementos mencionados (O'Donnell et al. 2004).

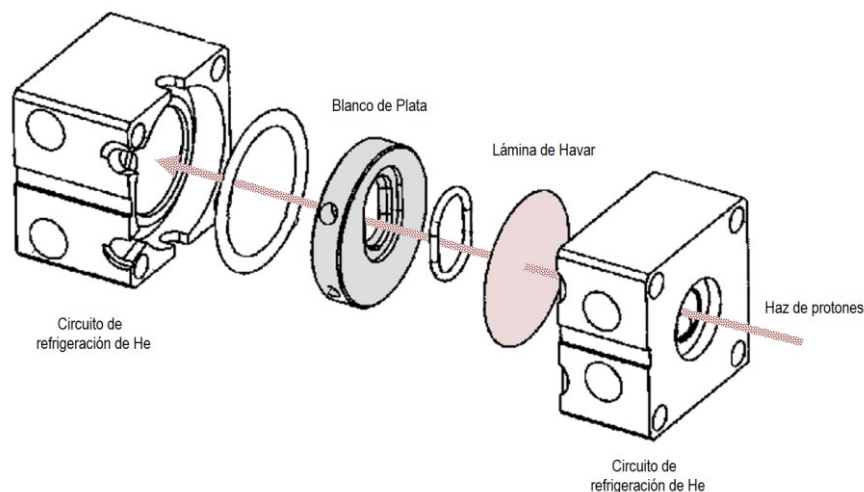


Figura 3.3. Ensamblaje del "blanco" de un ciclotrón con recipiente del blanco de plata y lámina de entrada de Havar™.

3.2.2. Tasa de producción.

Las tasas de producción de ^{18}F en el ciclotrón dependen de múltiples factores: la sección eficaz en el intervalo de energías de los protones del haz, el grosor del blanco de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, el flujo de protones incidentes (relacionado con la corriente del haz), y el tiempo de bombardeo. Así, la tasa de producción puede expresarse como:

$$-\frac{dn}{dt} = R = nI(1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{dE/dx} dE \quad (3.2)$$

donde:

- R es la tasa de producción de núcleos.
- n representa el grosor del blanco en núcleos por unidad de área.
- I es el flujo de protones incidente, relacionado con la corriente de producción.
- λ es la constante de desintegración.
- t es el tiempo de bombardeo.
- $\sigma(E)$ es la sección eficaz como función de la energía de los protones incidentes.
- x es el recorrido de los protones en el blanco.

Para los radionúclidos de semiperiodo corto, la producción viene determinada por la competencia entre su producción en el blanco y su desintegración, provocando que se alcance un equilibrio cuando el tiempo de bombardeo sea suficiente. Es decir, cuando el tiempo de bombardeo es equivalente a varios periodos de semidesintegración del radionúclido producido, se alcanza la saturación de la producción. Por razones prácticas, los ciclotrones empleados solo pueden mantener el haz durante periodos de decenas de minutos y, en estas condiciones, la tasa de producción viene determinada por el denominado factor de saturación, SF.

$$SF = 1 - e^{-\lambda t} \quad (3.3)$$

Si el tiempo de bombardeo es de un periodo de semidesintegración, la saturación es del 50% y para cuatro periodos, ya se alcanza una saturación superior al 90%, como puede apreciarse en la Figura 3.4.

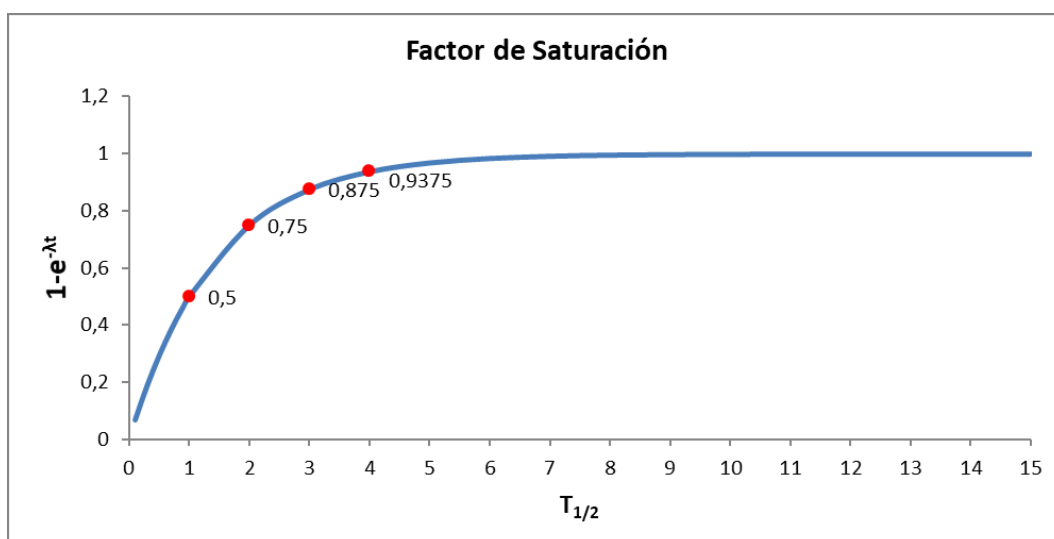


Figura 3.4 Factor de saturación en función del tiempo de bombardeo expresado en periodos de semidesintegración.

Los tiempos de irradiación en la producción del ¹⁸F están limitados debido a su periodo de semidesintegración (110 min), resultando imposible irradiar el blanco durante tiempos próximos a la saturación.

3.2.3. Módulo de síntesis.

La instalación del ciclotrón del CHUB cuenta con dos módulos de síntesis Tracerlab MX_{FDG} (ver Figura 3.5), también de la empresa GE (GE Healthcare 2008a). Tras la producción previa de los iones de fluoruro mediante el bombardeo del agua enriquecida en el ciclotrón y su transferencia al módulo, el primer paso de la síntesis comienza cuando el [¹⁸O]H₂O ya irradiada atraviesa un cartucho de intercambio aniónico (Sep-Pak Light Accell Plus QMA). Los iones de ¹⁸F quedan atrapados en el cartucho y se recupera el agua enriquecida. A continuación, se eluyen los iones de ¹⁸F del cartucho al reactor, donde a partir del precursor triflato de manosa se lleva a cabo la síntesis de ¹⁸FDG tetracetilada. La hidrólisis en el interior de un cartucho de fase inversa (Sep-

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Pak Plus tC18) permite obtener [18F]FDG, que tras su purificación, el ajuste de pH y la isotonzación da lugar al producto final (Sánchez Sánchez 2008).

El módulo incorpora cuatro detectores de radiación situados a la entrada del cartucho de intercambio aniónico, en el reactor, en el cartucho de hidrólisis y en el recipiente del producto final.

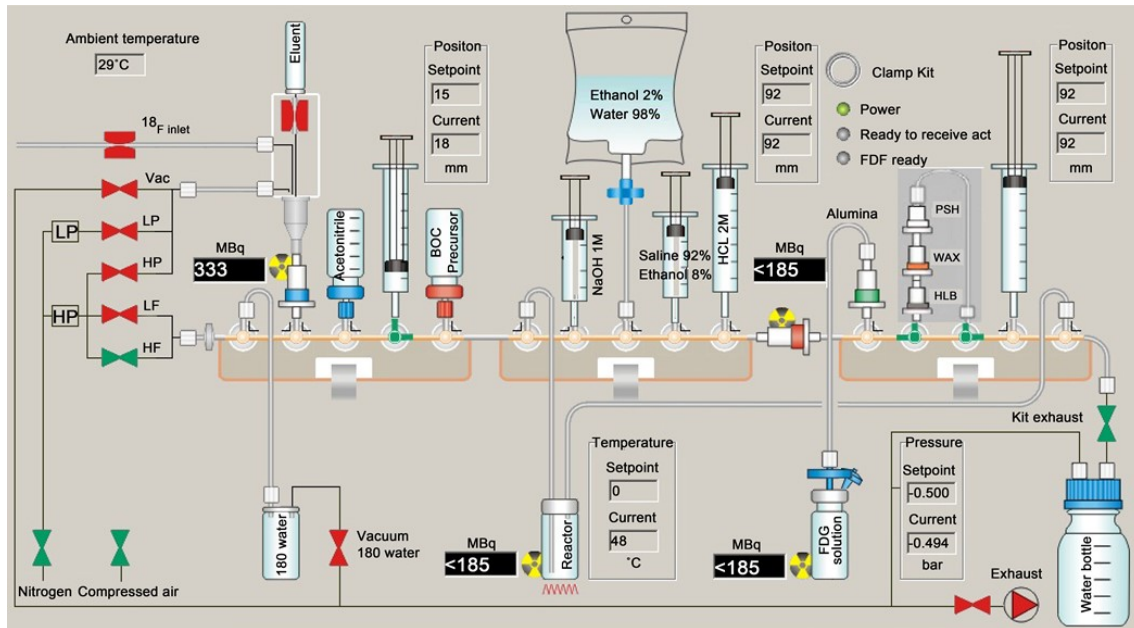


Figura 3.5. Módulo de síntesis Tracerlab MXFDG (GE Healthcare 2008a).

3.2.4. Administración al paciente y técnica PET.

La tomografía por emisión de positrones es una técnica diagnóstica de la especialidad de medicina nuclear que fue vaticinada ya en 1920 por el físico británico Paul Dirac. Aún serían necesarios los trabajos sobre la generación de imágenes tomográficas de Brownell en la década de 1950 (Brownell 1999), para que se desarrollara en 1953 el primer equipo clínico dedicado a generar imágenes por positrones. Durante la década de 1960 se estudian los procesos de reconstrucción de imágenes y en 1976 la empresa *The Cyclotron Corporation* lanza la primera versión comercial del PET.

Esta técnica utiliza las propiedades radiactivas de aquellos núcleos que poseen un exceso de protones y alcanzan la estabilidad mediante la desintegración β^+ , es decir, mediante la conversión de un protón en un neutrón, un positrón y un neutrino:



En este tipo de radionúclidos, el positrón emitido sufre múltiples colisiones en el medio, agotando su energía cinética y combinándose con un electrón en una reacción de aniquilación. Esta reacción se produce en algo menos de 10^{-9} s y con un "recorrido libre medio", que es del

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

orden del mm en agua, tal y como muestra la Tabla 3.1 sobre las características de los principales emisores de positrones utilizados en MN. Esta tabla nos permite observar una de las características que ha hecho del ^{18}F el radioisótopo más extendido en los campos de la investigación y el diagnóstico médico, su período de semidesintegración cercano a las 2 h, el mayor con diferencia de los incluidos (IAEA 2009a).

Radionúclido	Período de Semidesintegración (min)	Energía máxima (keV)	Recorrido Libre Medio (mm)
^{11}C	21,4	960	1,1
^{13}N	10,0	1190	1,4
^{15}O	2,1	1720	1,5
^{18}F	109,6	640	1,0
^{68}Ga	68	1890	1,9
^{82}Rb	1,25	3150	2,6

Tabla 3.1. Características de los principales emisores de positrones empleados en medicina nuclear.

Como se muestra en el esquema de desintegración de la Figura 3.6, el ^{18}F decae por desintegración β^+ en un 96,86 (16) % y por captura electrónica en un 3,14 (16) % al núcleo estable ^{18}O (Bé et al. 2004).

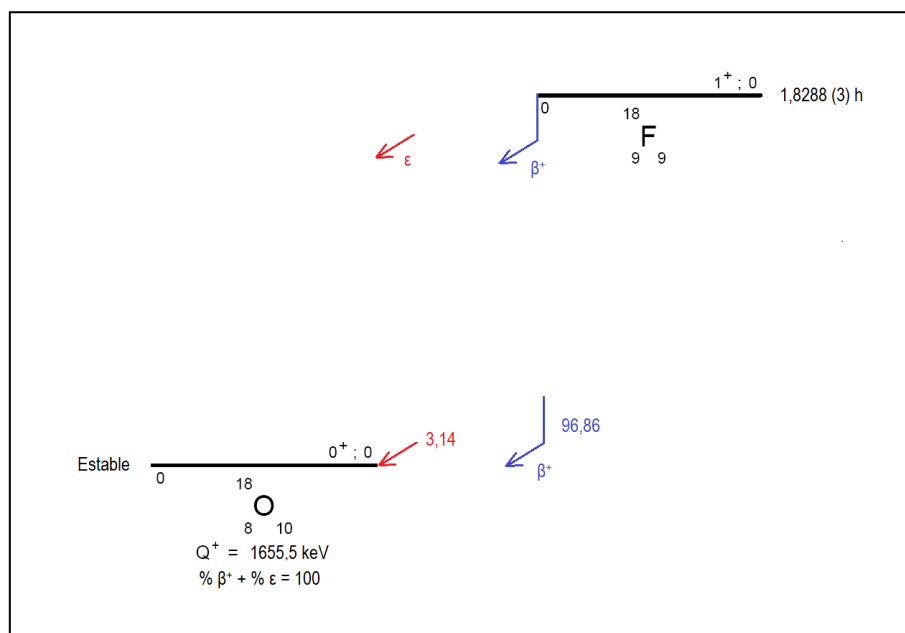


Figura 3.6. Esquema de desintegración del ^{18}F .

Lo que permite a la técnica PET crear una imagen es el hecho de que, tras la desintegración del ^{18}F , el positrón emitido recorrerá una distancia del orden de 1 mm aniquilándose con un electrón del medio, generándose dos fotones de 511 keV que pueden ser detectados fácilmente al ser emitidos en la misma dirección y en sentidos opuestos. Así, la cámara PET está formada por un anillo de detectores en cuyo centro se sitúa al paciente sobre una mesa móvil y al que,

previamente, se le ha administrado el radiofármaco que contiene como radiotrazador uno de los radionúclidos emisores β^+ . La imagen se forma cuando dos detectores situados en posiciones opuestas sobre el anillo detectan dos fotones en el mismo instante, "en coincidencia", interpretándose como fotones que provienen de la aniquilación de un positrón emitido en algún lugar de la línea que une ambos detectores, dentro del paciente (ver Figura 3.7). La detección coincidente de numerosos pares de fotones permite, mediante algoritmos de reconstrucción, generar la imagen tomográfica del paciente.

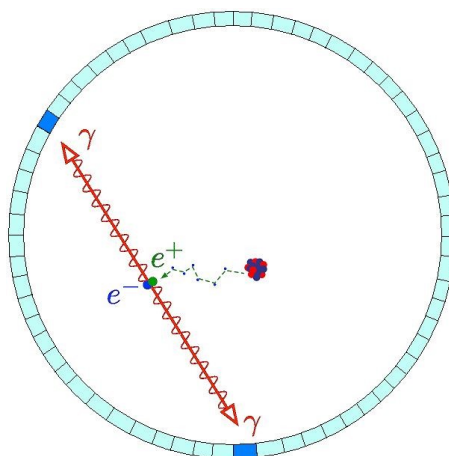


Figura 3.7. Reacción de aniquilación de un positrón y detección en coincidencia por pareja de detectores opuestos.

Inicialmente, la técnica fue utilizada para el estudio de las funciones cerebrales, aunque hoy en día se ha recorrido un largo camino y se emplea para la detección del Alzheimer, para el estudio de los accidentes cerebrovasculares y la epilepsia y para la localización, estadificación y monitorización de efectos terapéuticos de los procesos neoplásicos, como ya se mencionó. También se aplica al estudio de la farmacocinética de fármacos utilizados en trastornos neurológicos y se espera que con el desarrollo de nuevos radiofármacos y la mejora tecnológica de los equipos PET, las aplicaciones podrán ampliarse en el futuro (IAEA 2009b).

3.3. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA A LA PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

3.3.1. Introducción.

En el año 2010 surge nuestro interés por identificar las impurezas generadas en el ciclotrón del CHUB. Aunque existía bibliografía relativa a las impurezas del [18F]FDG en otras instalaciones, en toda la bibliografía consultada se señala la variabilidad de las actividades o concentraciones de actividad obtenidas dependiendo de las características de producción de cada instalación (energía, corriente, tiempo, materiales del blanco, lámina de entrada). Adicionalmente, son escasos los artículos referidos a aquellas instalaciones diseñadas para la producción exclusiva de ^{18}F , que cuentan con haces de 9,6 MeV, como es el caso del ciclotrón Minitrace del CHUB. Como mencionan Ito et al. (2006), el hecho de que las impurezas dependan tanto de la composición

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

de los materiales del blanco del ciclotrón como de los parámetros de irradiación, justifican el interés por identificar las impurezas generadas en cada instalación particular.

Por otra parte, existía un problema real de transporte de material radiactivo al solicitar la empresa suministradora del agua enriquecida en ^{18}O la devolución para su reutilización, práctica común debido a su alto coste como ya mencionaban Mochizuki et al. (2006). El dilema consistía en si la contaminación por impurezas radiactivas del agua cumplía la normativa sobre transporte, ya que la responsabilidad de la seguridad se hace recaer, en su mayor parte, en el remitente.

Estas razones motivaron inicialmente los trabajos de obtención de los espectros de radiación gamma para identificar el contenido radiactivo de distintas muestras localizadas tanto en la fase de producción del radiofármaco como en los depósitos de agua enriquecida recuperada almacenados en el mismo ciclotrón. Analizaremos en este capítulo los espectros obtenidos en la producción del radiofármaco, mientras que aquellos obtenidos de muestras del agua enriquecida recuperada se discutirán en el capítulo 4.

3.3.2. Identificación y cuantificación de radionúclidos en la producción y síntesis de [18F]FDG.

Entre los años 2011 y 2012 se decide adquirir los espectros de cuatro muestras representativas de las distintas fases del proceso de síntesis del radiofármaco [18F]FDG, cada una de ellas por triplicado en diferentes días de producción real del ciclotrón. En la Tabla 3.2 se describen las muestras seleccionadas, mostrándose de modo esquemático en la Figura 3.8 los lugares donde son recogidas.

El módulo de síntesis TRACERlab MX_{FDG} incorpora cuatro activímetros que permiten evaluar la actividad que es introducida en él desde el ciclotrón, en el cartucho de hidrólisis y en el recipiente final de [18F]FDG, representados en la Figura 3.5 mediante tréboles radiactivos. Las muestras denominadas A y B se toman del recipiente situado justo a la entrada del módulo de síntesis, donde se evalúa la actividad obtenida de ^{18}F en el ciclotrón (GE Healthcare 2008b). La muestra A se obtiene durante la preirradiación de [^{16}O]H₂O, realizada para el acondicionamiento del blanco, con el fin de aumentar de este modo la producción de ^{18}F . La muestra B se obtiene ya de la irradiación del agua enriquecida en ^{18}O para su producción, [^{18}O]H₂O. Tras la separación de $^{18}\text{F}^-$ al atravesar la columna de QMA, recuperamos el agua enriquecida en un nuevo recipiente, de donde extraemos la muestra C. En principio, se supone que los metales radiactivos deben atravesar la columna de QMA, que únicamente retendrá el ^{18}F . Así, en la muestra C deberían hallarse la mayor cantidad y variedad de ellos (Ferguson et al. 2011). Por último, la muestra D se obtiene del producto final: [18F]FDG.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

Etiqueta	Descripción
A	Residuo tras Preirradiación de $[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$
B	Residuo tras Irradiación de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$
C	Residuo tras Separación de $^{18}\text{F}^-$ y Recuperación de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$
D	Producto final $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Tabla 3.2. Etiquetas asignadas a cada una de las muestras seleccionadas en el proceso de síntesis del radiofármaco $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

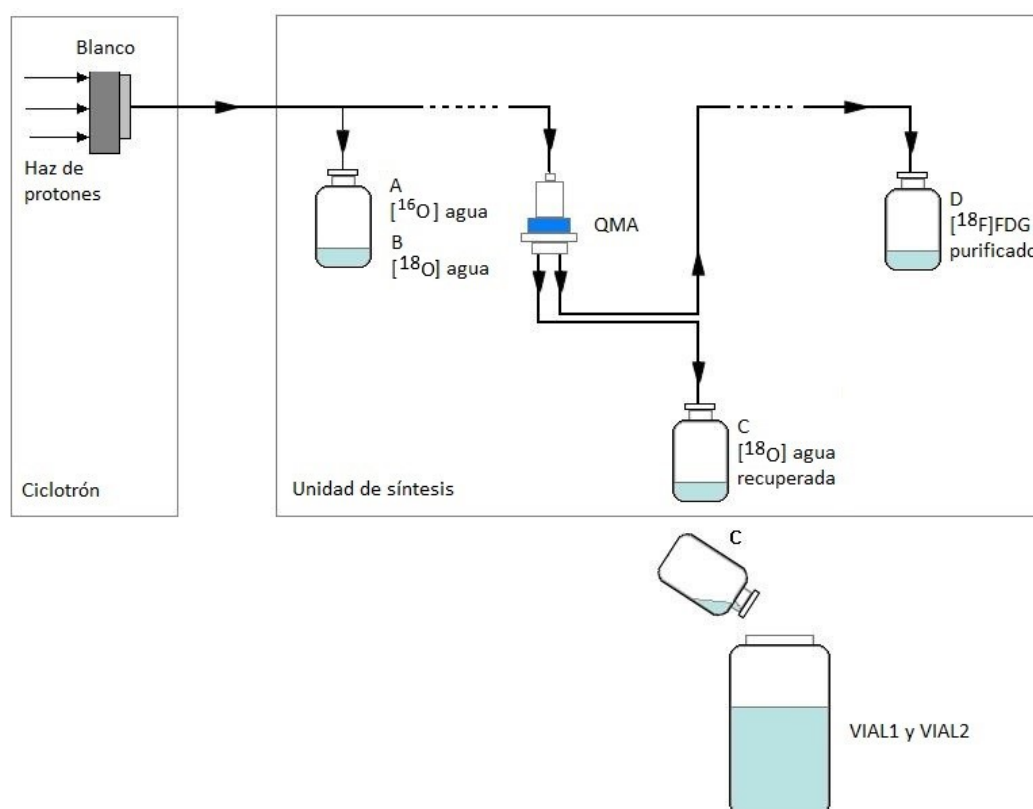


Figura 3.8. Localización de las muestras en el proceso de síntesis del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

Con el fin de identificar y cuantificar las impurezas radiactivas presentes en las muestras, se empleó el detector coaxial de germanio hiperpuro perteneciente a la Universidad de Extremadura, ya descrito en el capítulo 2. Las muestras se prepararon con la misma geometría que en el caso del estudio del radiofármaco $[^{153}\text{Sm}]\text{EDTMP}$, es decir, en vial estándar tipo I de la Farmacopea Europea, enrasando el soluto en todas las muestras con HCl 1 N a 5 ml, con el objetivo de hacer válidas las calibraciones en energía y eficiencia también descritas en el capítulo 2. Las alícuotas extraídas se dejan decaer durante un tiempo superior a tres días, antes de preparar las muestras y adquirir sus espectros. De este modo, han transcurrido más de 40 periodos de semidesintegración del ^{18}F , evitando así las altas dosis provocadas por su manipulación y permitiendo centrar el interés de los espectros en las impurezas producidas. En

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

contra, esta metodología nos impide identificar aquellos radionúclidos cuyos periodos de semidesintegración sean menores que el del ^{18}F (Köhler et al. 2013).

Durante el análisis de los espectros de las muestras que acabamos de mencionar, y para aplicar el algoritmo automático de identificación de picos del programa Genie2000 (Canberra/Canberra Industries Inc 2002) es necesario generar una librería de radionúclidos que contenga aquellos que esperamos encontrar. Con este objetivo, realizamos un estudio prospectivo de las posibles reacciones nucleares que el haz de protones de 9,6 MeV puede provocar tanto en la plata del blanco como en la lámina de Havar™. En primer lugar, es necesario conocer la composición elemental de la aleación de Havar™ según figura en su patente (Wilson, McQuarrie y Johnson 2009), y que reproducimos en la Tabla 3.3.

Composición del Havar™	
Elemento	%
Co	42
Fe	17,3
Cr	19,5
Ni	12,7
W	2,7
Mo	2,2
Mn	1,6
C	2

Tabla 3.3. Composición de la aleación que compone el Havar™ según patente (Wilson, McQuarrie y Johnson 2009).

A continuación, teniendo en cuenta las composiciones isotópicas naturales de cada metal, extraídas del informe técnico de la IUPAC (Meija et al. 2016), calculamos las composiciones isotópicas de los metales que compone el Havar™ (ver Tabla 3.4).

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Composición del Havar™.	
Elemento	%
⁵⁹ Co	42
⁵⁴ Fe	1,0
⁵⁶ Fe	15,9
⁵⁷ Fe	0,4
⁵⁸ Fe	0,1
⁵⁰ Cr	0,8
⁵² Cr	16,3
⁵³ Cr	1,9
⁵⁴ Cr	0,5
⁵⁸ Ni	8,6
⁶⁰ Ni	3,2
¹⁸⁰ W	0,003
¹⁸² W	0,72
¹⁸³ W	0,39
¹⁸⁴ W	0,83
¹⁸⁶ W	0,77
⁹⁵ Mo	0,3
⁹⁶ Mo	0,4
⁹⁷ Mo	0,2
⁹⁸ Mo	0,5
⁵⁵ Mn	1,6
¹² C	2
¹³ C	0,02

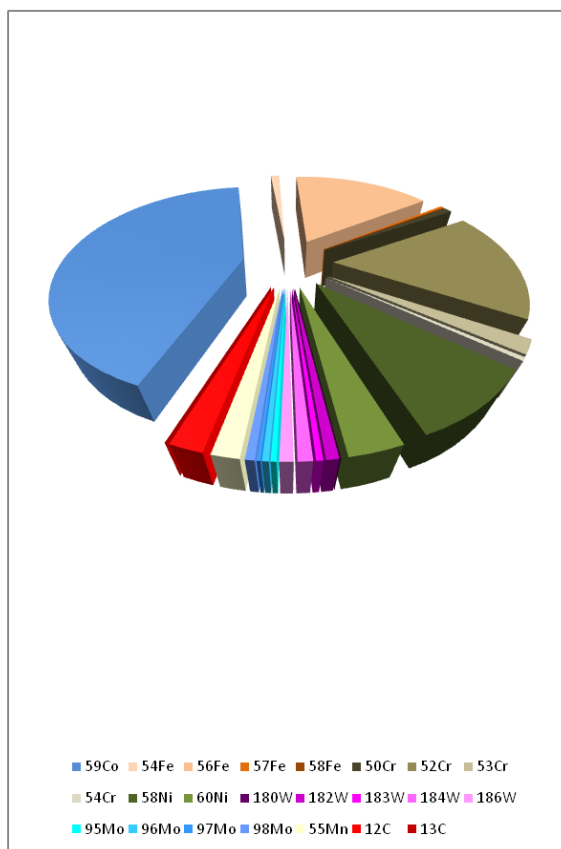


Tabla 3.4. Abundancias isotópicas en el Havar™ según composición de la aleación y abundancias isotópicas naturales de cada metal.

Finalmente, se realizó el estudio prospectivo de las reacciones más probables mediante la aplicación web "QCalc" (Sonzogni y Pritychenko 2003). Una vez introducido el blanco, la partícula incidente y la energía de laboratorio, esta aplicación ofrece el núcleo y las partículas resultantes, así como los valores Q y las energías umbrales, con la condición de que esta última resulte positiva. La búsqueda considera el haz primario de protones y el campo secundario de neutrones que se generan en la colisión con el cuerpo del blanco de plata y los elementos que componen la aleación de la lámina de Havar™, mostrados en la tabla anterior. Para el haz de protones se asume una energía de laboratorio máxima de 10 MeV. Por otra parte, puesto que el haz secundario de neutrones se produce principalmente por la reacción $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, cuyo valor Q es de -2,4 MeV, se contempla una energía de laboratorio máxima para este haz de 7 MeV (Mochizuki et al. 2013). Se hallaron 840 reacciones posibles con las condiciones mencionadas, que dan lugar a 250 isótopos (ver apéndice B.3). De ellos, unos 46 fueron radioisótopos cuyos periodos de semidesintegración pertenecen a un rango aceptable para su identificación mediante espectrometría de radiación gamma (aproximadamente entre 2 h y 10 años).

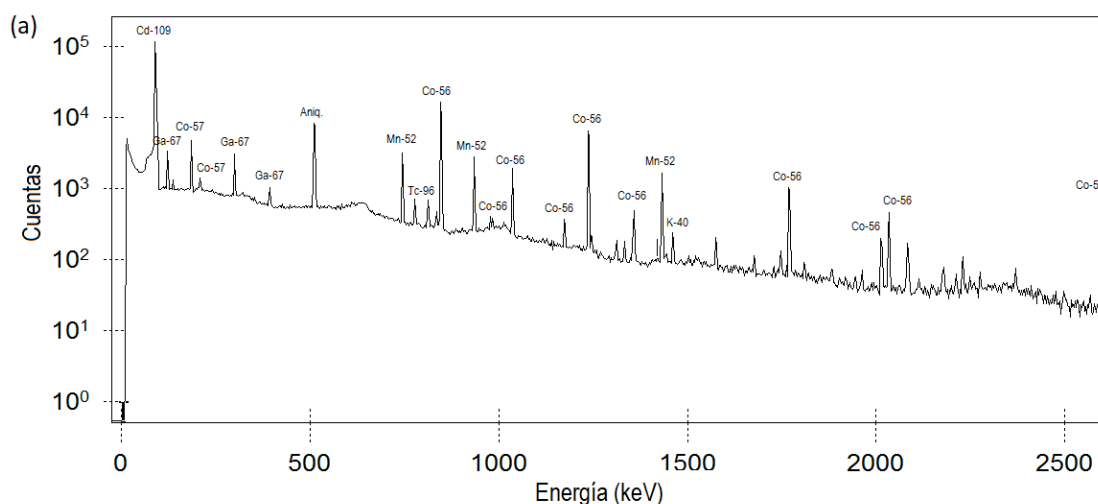
Extraídas del análisis anterior, en la Tabla 3.5 se muestran las reacciones posibles correspondientes a los isótopos identificados mediante espectrometría gamma en las muestras analizadas en este capítulo.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Isótopo	Periodo de semidesintegración (d)	Reacciones probables
⁵² Mn	5,591	⁵² Cr(p,n) ⁵² Mn
⁵⁵ Co	0,7304	⁵⁸ Ni(p,α) ⁵⁵ Co ⁵⁴ Fe(p,γ) ⁵⁵ Co
⁵⁶ Co	77,236	⁵⁶ Fe(p,n) ⁵⁶ Co
⁵⁷ Co	271,80	⁵⁶ Fe(p, γ) ⁵⁷ Co ⁵⁷ Fe(p,n) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Ni(p,2p) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Ni(p,d) ⁵⁷ Co ⁶⁰ Ni(p,α) ⁵⁷ Co
⁵⁸ Co	70,86	⁵⁷ Fe(p, γ) ⁵⁸ Co ⁵⁸ Fe(p,n) ⁵⁸ Co ⁵⁸ Ni(n,p) ⁵⁸ Co ⁵⁹ Co(p,d) ⁵⁸ Co
⁹⁵ Tc	0,833	⁹⁵ Mo(p,n) ⁹⁵ Tc
⁹⁶ Tc	4,27	⁹⁵ Mo(p, γ) ⁹⁶ Tc ⁹⁶ Mo(p,n) ⁹⁶ Tc
¹⁰⁹ Cd	461,40	¹⁰⁹ Ag(p,n) ¹⁰⁹ Cd

Tabla 3.5. Probables reacciones para los radionúclidos identificados y extraídas del estudio prospectivo mediante la aplicación web "QCalc" (Sonzogni y Pritychenko 2003).

Una vez concluido el estudio prospectivo de las reacciones probables, se generó la librería necesaria para la identificación automática de radionúclidos en Genie2000 (ver apéndice B.5) y se procedió a la colección de los espectros de las cuatro muestras por triplicado en producciones reales de [18F]FDG en el SMN. La adquisición de los espectros se realizó situando las muestras sobre la caperuza de protección del detector. Los espectros correspondientes a una de estas producciones se muestran en la Figura 3.9.



CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

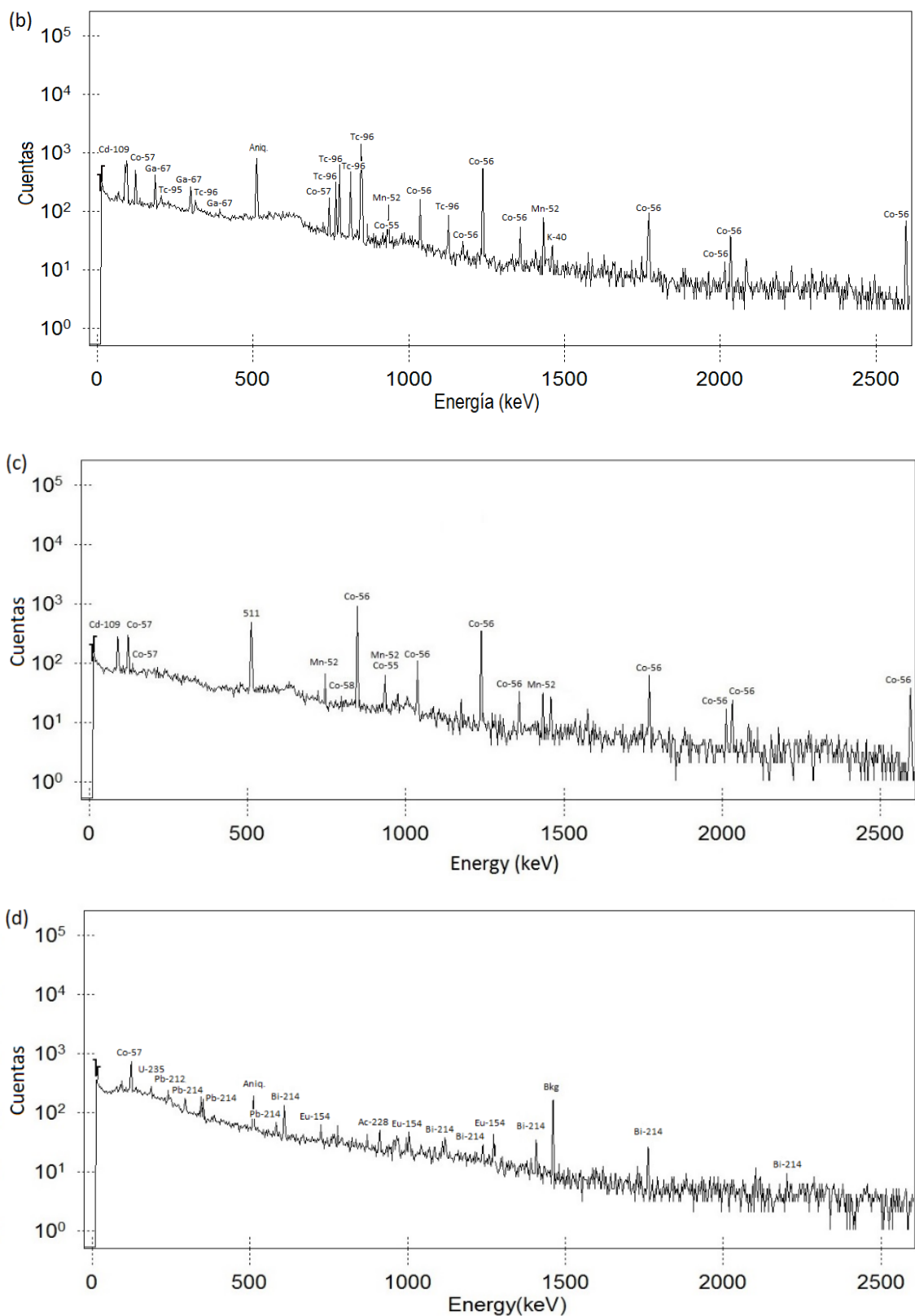


Figura 3.9. Espectros colectados: (a) residuo tras preirradiación de $[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; (b) residuo tras irradiación de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; (c) residuo tras separación de ^{18}F -y recuperación de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$; (d) producto final $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Se identificaron 8 radionúclidos en el conjunto de las muestras A, B y C: ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc y ^{109}Cd . Las especies de Mn, Co y Tc provienen de la espalación producida en la lámina de Havar™, mientras que el ^{109}Cd proviene de la activación del blanco de plata (IAEA 2012b ; Ferguson et al. 2011 ; Köhler et al. 2013).

En la Tabla 3.6 se muestran las concentraciones de actividad de los radionúclidos identificados. Para el cálculo de las actividades se han considerado las emisiones de mayor intensidad incluidas en la librería del apéndice B.5, mostradas en la segunda columna de la tabla. El cálculo de las incertidumbres individuales de las actividades corresponde principalmente a la propagación de las incertidumbres asociadas a la calibración en eficiencia ($\approx 4\%$), intensidad de emisión ($< 1\%$), área neta del pico (porcentaje dependiente de cada emisión en el espectro) y el volumen de la muestra ($< 0,3\%$). Ya que las muestras se situaron sobre la caperuza de protección del detector, serían necesarias ciertas correcciones debidas al efecto de suma por coincidencias. Los radionúclidos ^{58}Co y ^{109}Cd presentan emisiones aisladas por lo que están exentos de necesitar estas correcciones. Por otra parte, aunque el resto de los radionúclidos sí presentan emisiones en cascada, hemos estimado que las correcciones por suma de coincidencias son en todos los casos inferiores al 4%, valores del orden de las incertidumbres asociadas a las eficiencias de detección. Por este motivo hemos optado por no considerar las correcciones por suma en coincidencias en el cálculo de las actividades.

Varios trabajos de la bibliografía mencionan las fluctuaciones en las actividades de las impurezas debidas a la influencia en una misma instalación de las condiciones de producción: frecuencia de producciones, uso de la lámina de entrada al blanco, temperatura del blanco, ... (Marengo et al. 2008; Bowden et al. 2009). El objetivo principal de este trabajo se orienta a establecer la gestión de los residuos a partir de valores reales de las actividades de impurezas generadas en la producción del [18F]FDG en nuestra instalación. Por este motivo, hemos realizado medidas de tres producciones de cada muestra distribuidas en el tiempo, sin pretender obtener una estadística exhaustiva para caracterizar dichas fluctuaciones. De este modo, se ofrecen en la Tabla 3.6 las concentraciones de actividad medias del conjunto de las tres producciones para las muestras A, B y C, así como sus desviaciones estándar. Debemos aclarar, que las incertidumbres totales de cada impureza fueron muy variables en cada producción, pero siempre resultaron menores que las desviaciones estándar mostradas en la Tabla 3.6.

Para aquellos radionúclidos que no están presentes en alguna de las muestras, pero sí son identificados en las restantes, se muestra en la tabla sus valores de mínima actividad detectable. Estos valores se obtuvieron según el método de Currie (Currie 1968), empleando para el límite de detección un factor $k = 1,65$ correspondiente al nivel de confianza del 95% (Bagatelas et al. 2010).

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Radionúclido	Emisiones más probables (keV)	Concentración de actividad (Bq/g)		
		A	B	C
⁵² Mn	1434,09	13,2 (10,2)	5,0 (1,8)	1,3 (0,7)
⁵⁵ Co	931,10	< 40	40,8 (6,4)	23,9 (5,1)
⁵⁶ Co	846,77	41,3 (28,4)	37,0 (9,2)	18,2 (4,0)
⁵⁷ Co	133,06	1,1 (0,5)	1,6 (0,2)	0,6 (0,4)
⁵⁸ Co	810,76	0,6 (0,4)	<0,6	<0,4
⁹⁵ Tc	765,79	17,5 (3,1)	137 (87)	< 13
⁹⁶ Tc	204,12	2,8 (1,6)	25,6 (8,2)	< 0,8
¹⁰⁹ Cd	88,03	927 (945)	812 (751)	61,7 (37,3)

Tabla 3.6. Promedios de las concentraciones de actividad en las distintas muestras referidas al final del bombardeo (EOB). Las desviaciones estándar se muestran con 1σ .

Como puede observarse, las concentraciones de actividad calculadas disminuyen conforme avanza el proceso de síntesis. Es decir, los valores en C son inferiores a los de A y B. Finalmente, como es deseable, no se detecta ningún radionúclido en el producto final (muestra D) como se aprecia en la Tabla 3.7, donde se muestran los valores de mínima actividad detectable de los radionúclidos identificados en las muestras previamente analizadas.

Radionúclido	MDA (Bq)
	D
⁵² Mn	< 0,1
⁵⁵ Co	< 0,1
⁵⁶ Co	< 1,0
⁵⁷ Co	< 0,3
⁵⁸ Co	< 0,1
⁹⁵ Tc	< 2,0
⁹⁶ Tc	< 0,2
¹⁰⁹ Cd	< 1,1
Sum	< 6,3

Tabla 3.7. Valores de actividad (expresadas como < MDA) en la muestra D incluyendo los radionúclidos identificados en los pasos previos del proceso de síntesis.

3.3.3. Discusión de resultados y comparativa bibliográfica.

En la Tabla 3.8 se resumen los apartados relativos a material y métodos de una selección de artículos que han analizado las impurezas que aparecen en la producción del radiofármaco [18F]FDG. En la primera columna se muestran la marca y el modelo del ciclotrón del CHUB, así como los parámetros de producción, la composición del blanco y el proveedor de agua enriquecida, extendiéndose la descripción, cuando es posible, al resto de instalaciones consultadas de la bibliografía. También se incluyen en las últimas filas los módulos de síntesis, el tipo de columna de retención del ^{18}F y el número de producciones anuales. Los parámetros de producción que más varían entre instalaciones son la corriente de producción (entre 20 μA y 50 μA) y el tiempo (entre 25 min y 120 min). En cuanto a la energía de los ciclotrones, se pueden clasificar en dos grupos: baja energía (únicamente 9,6 MeV) y altas energías (entre 16 MeV y 18 MeV). En cualquier caso, la mayoría de las instalaciones producen con aceleradores de GE y predomina el Havar™ y la plata como materiales que componen el blanco.

Por otra parte, otro factor que condiciona la producción de ^{18}F es el grado de enriquecimiento del agua en ^{18}O . Generalmente se utiliza agua enriquecida en porcentajes mayores del 97%, ya que si el enriquecimiento es menor, se produce más ^{13}N vía la reacción $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$, que puede transferirse al producto final (IAEA 2012a). En la fila correspondiente al "blanco" puede comprobarse, cuando se ofrece, el grado de enriquecimiento utilizado por las instalaciones de los artículos consultados. También predomina como módulo de síntesis TRACERlab, al ser el utilizado por GE, aunque varía la columna de retención del ^{18}F , incluso en aquellas instalaciones que montan este módulo de síntesis.

En general, la identificación de radionúclidos depende de la disponibilidad de espectrometría gamma de baja energía (de hecho, únicamente Ito et al. (2006) disponen de espectrometría de baja energía para identificar radionúclidos con picos de energía menores de 30 keV), así como del límite impuesto por el hábito de dejar decaer las muestras al menos 3 días para evitar las altas dosis de los operadores debidas al ^{18}F generado. Por este motivo, no es posible detectar adecuadamente los radionúclidos de corto periodo de semidesintegración en el espectro gamma, como ya se mencionó. También es común, como detallaremos a continuación, que las instalaciones que cuenten con ciclotrones de alta energía detecten más especies de radionúclidos y con actividades superiores. De hecho, al ser la energía del haz determinante en las especies de radionúclidos producidos como impurezas, cotejaremos frecuentemente nuestros resultados con los de Ito et al. (2006), pues es la única instalación que coincide en la energía de producción, así como en el material de la ventana y del propio blanco, aunque la corriente y el tiempo de producción varíen apreciablemente.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Referencia	CHUB	O'Donnell (2004)	Mochizuki (2006)	Ito (2006)	Marengo (2008)	Bowden (2009)	Al Rayyes (2010)	Ferguson (2011)	Köhler (2013)	Kilian (2014)
Ciclotrón	GE MINITrace	GE PETtrace (Molecular Imaging Institute, Dublin).	CYPRIS HM-18, Sumitomo Heavy Industries (Nagoya, Japón)	GE CYPRIS MINITrace (Tohoku University, Japón)	GE PETtrace (S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italia)	GE PETtrace (Molecular Imaging Institute, Dublin).		GE PETtrace6	CYCLONE 18/9 IBA	GE PETtrace840
Energía (MeV)	9.6	16	18	9.6	16,5	16	17,5	16,5	18	16,5
Corriente (µA)	45	38	20	25	35-38	50	30	40	25	40-45
Tiempo (min)	25-30	60	30	60	60-70	70-100	90	120	30-100	120
Recipiente del blanco	Ag	Ag	Ti	Ag	Ag	Ag	Ti	Ag	Plansee Metall GmbH (Nb>99.8%)	Nb
Lámina de entrada al blanco	Havar™	Havar™	Havar™	Havar™	Havar™ (25 µm)	Havar™	Havar™	Havar™	Goodfellow Cambridge Ltd. (Nb>99%)	Havar™ (Nb)
Volumen Blanco (ml)	2,0	1,4	1,3	1,38	1,5	1,4-2,2	2,0		2,0	
Blanco	[¹⁸ O]H ₂ O ROTEM (98%)	[¹⁸ O]H ₂ O	[¹⁸ O]H ₂ O	[¹⁸ O]H ₂ O (97.5%) Isotec Inc., USA	[¹⁸ O]H ₂ O (95%) Cambridge Isotopes Lab. Inc, USA		[¹⁸ O]H ₂ O (97%) ISOFLEX	[¹⁸ O]H ₂ O (Sercon)	[¹⁸ O]H ₂ O (95%)	
Módulo de Síntesis	TracerLab MX (GE)	TracerLab MX (GE)	F-1 Sumitomo Heavy Industries	PETtrace FDG MicroLab™ (GE)	TracerLab FX (GE)	TracerLab MX (GE)		TracerLab MX (GE)	TracerLab FX (GE)	TracerLab MX (GE)
[¹⁸ F]-F trap column	QMA		Resina AG1X8	Columna de piridina	Chromafix PS-HCO ₃	PS-HCO ₃	QMA		QMA	
Producciones /año	150-200	147	104	300		147				

Tabla 3.8. Ciclotrón y parámetros de producción de los artículos consultados en la bibliografía.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Para profundizar en la comparativa con los resultados de este autor, debemos mencionar que en la producción de ^{18}F , como sucede con todos los radionúclidos de periodo de semidesintegración relativamente corto, las tasas de producción dependen fuertemente del factor de saturación. Puede comprobarse en la Tabla 3.9 que los productos de la corriente de bombardeo y el SF correspondientes a las condiciones de irradiación en las instalaciones del CHUB y del artículo de Ito et al. (2006) son muy semejantes. Sin embargo, aunque en ambas instalaciones se produzcan en cada bombardeo los mismos valores de actividad de ^{18}F , el resultado general es que Ito et al. (2006) se identifican más especies de impurezas y con mayores CA en las muestras B y C, como se discutirá a continuación.

Referencia	CHUB	Ito et al. (2006)
	Irradiación (45 μA , 30 min)	Irradiación (25 μA , 60 min)
$I(1-e^{-\lambda t})$	7,8	7,9
Producción de ^{18}F (GBq)	12-13	13,1

Tabla 3.9. Producto de la corriente de producción y el factor de saturación en las instalaciones que emplean haces de 9,6 MeV.

Muestra A

La muestra A se obtiene durante la preirradiación de $[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Este primer bombardeo se realiza con 20 μA durante unos 10 min. En la bibliografía, sin embargo, no existen trabajos en los que se analice el agua utilizada para la preirradiación previa del blanco. En nuestro caso, como se muestra en la Tabla 3.6, las especies presentes son las que provienen de reacciones nucleares sobre los materiales de la lámina de Havar™ y la plata del blanco.

Esperaríamos encontrar las mismas impurezas en las muestras A y B, pues tanto el acondicionamiento como la producción real en el ciclotrón se realizan sobre el mismo blanco de plata y con la misma ventana de entrada de Havar™, ambos materiales orígenes de las impurezas por espalación en el propio blanco de agua, independientemente de si está enriquecida en ^{18}O o no. Al ser los parámetros de producción utilizados en la preirradiación sensiblemente menores, cabría esperar obtener concentraciones de actividad menores en la muestra A respecto a la muestra B, hecho que no se cumple de forma general. Los isótopos que tienen periodos de semidesintegración muy cortos (horas o algunos días) se identifican en A y en B con concentraciones de actividad muy diferentes, debido a las diferencias de tiempo de bombardeo y corriente entre el acondicionamiento y la producción: ^{52}Mn , ^{95}Tc y ^{96}Tc . Por el contrario, los isótopos con semiperiodos altos (entre 70 y 460 días) son los que muestran concentraciones de actividad algo más similares: ^{56}Co , ^{57}Co y ^{109}Cd .

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Consideración aparte merecen los isótopos ^{55}Co y ^{58}Co , debido a sus bajas concentraciones de actividad. El ^{55}Co no es identificado en la muestra A, siendo solamente posible establecer un valor de actividad inferior a su MDA. Sin embargo, este radionúclido es claramente identificado en las muestras B y C, así como en las muestras equivalentes analizadas por Ito et al. (2006) Este resultado se debe a la baja corriente de bombardeo y el corto tiempo de irradiación empleados en el acondicionamiento, en comparación con los empleados en la producción real de las muestras B y C. Téngase en cuenta que su vida media es muy inferior a los tres días de enfriamiento de las muestras previos a su detección. El ^{58}Co es identificado solamente en la muestra A, aunque presentando una muy baja actividad, cercana además al valor del MDA (0,3 Bq/g). Por otra parte, la única línea detectable del ^{58}Co (810,759 keV) se encuentra muy próxima a la línea del ^{96}Tc de 812,54 keV, por lo que es difícil su evaluación en el caso de tener bajas actividades para este nucleido. El bajo valor de la concentración de actividad del ^{58}Co en la muestra A es compatible con los valores de concentración de actividad inferiores al MDA correspondientes a las muestras B y C.

Muestra B

En la Tabla 3.10 se muestran los radionúclidos identificados en la bibliografía para las muestras B, cuando es posible identificarlas inequívocamente en los artículos consultados. Como se aprecia, los únicos autores que ofrecen datos sobre radionúclidos identificados en la muestra B son Ito et al. (2006) y Bowden et al. (2009). Los primeros, además de los radionúclidos identificados en el CHUB, identifican el ^{55}Fe y el ^{59}Ni al disponer de espectrometría gamma de bajas energías, situación que se repetirá con los resultados de las muestras C. No obstante, deben estar presentes en las muestras del CHUB al provenir del ^{59}Co , presente en la lámina de Havar™ con una abundancia del 42% y poseer las reacciones $^{59}\text{Co}(p,n)^{59}\text{Ni}$ y $^{59}\text{Co}(p,n+\alpha)^{55}\text{Fe}$ energías umbrales inferiores a 9,6 MeV. En el caso del ^{55}Fe existe, al menos, una vía más de producción: $^{55}\text{Mn}(p,n)^{55}\text{Fe}$, siendo el ^{55}Mn el único isótopo estable del manganeso aunque se encuentre en el Havar™ en una proporción menor: 1,6%. En todos los casos, las concentraciones de actividad medidas por Ito et al. (2006) son mayores, excepto para el ^{109}Cd .

Bowden et al. (2009) coinciden en la detección de ^{52}Mn , en las especies de cobalto, excepto en el ^{55}Co y en los isótopos de tecnecio. Sin embargo, no detecta ^{55}Fe ni ^{59}Ni , al carecer de espectrometría de baja energía. Por otra parte, sí detecta el ^{51}Cr , al igual que sucederá en las muestras de agua enriquecida recuperada (muestra C) para otros autores, únicamente con ciclotrones de alta energía en sus instalaciones. Como ya mencionan Ferguson et al. (2011), el hecho de que este radionúclido se forme mediante el bombardeo con neutrones en el Havar™, sugiere que las energías de los neutrones secundarios son claramente diferentes en los ciclotrones de baja y alta energía. Por último, Bowden et al. (2009) también detectan las especies de renio: ^{183}Re y ^{184}Re .

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Radionúclido	CHUB B (Bq/g)	Ito (2006) (Bq/g)	Bowden (2009) (Bq/g)
⁵¹ Cr			168,20
⁵² Mn	5,0 (1,8)	162,9	678,00
⁵⁵ Fe		1243,7	
⁵⁵ Co	40,8 (6,4)	312,1	
⁵⁶ Co	37,0 (9,2)	825,7	5693
⁵⁷ Co	1,6 (0,2)	19,8	423
⁵⁸ Co	<0,6	16,1	5049
⁵⁹ Ni		561,8	
⁹⁵ Tc	137 (87)	3,6	
^{95m} Tc			23,6
⁹⁶ Tc	25,6 (8,2)	115,2	230,5
¹⁰⁹ Cd	812 (751)	247,9	2745,00
¹⁸³ Re	<0,4		82,20
¹⁸⁴ Re	<0,6		9,20

Tabla 3.10. Concentraciones de actividad en el agua enriquecida tras la irradiación del blanco, muestra B. Actividades normalizadas al final del bombardeo.

Muestra C

La muestra C se obtiene después del paso del agua enriquecida irradiada por el cartucho de QMA donde, únicamente debería retenerse el ¹⁸F⁻, eluyéndose los metales radiactivos al contenedor del que extraemos la muestra, siendo de esperar que halláramos en él la mayor cantidad y variedad de ellos.

Sin embargo, la comparativa de las concentraciones de actividad detectadas en las muestras B y C, antes y después del paso de la producción por la columna de QMA, demuestran que existe una retención parcial de estos metales en ella, convirtiendo este componente del módulo de síntesis en un residuo radiactivo. En la Tabla 3.11 se muestran los porcentajes de retención para nuestra instalación y las otras dos fuentes bibliográficas en las que se pudo identificar claramente la muestra B, haciendo posible la comparativa. Todos los casos se refieren a diferentes columnas de retención, mostrando una gran variabilidad para cada especie de impurezas radiactivas. El único punto en común entre todas ellas es la retención total de las especies de tecnecio.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

Núcleo	CHUB	Ito et al. (2006)	Bowden et al. (2009)
	TracerLab MX (GE)	PETtrace FDG MicroLab™ (GE)	PETtrace FDG MicroLab™ (GE)
	QMA	Columna de piridina	PS-HCO ₃
⁵² Mn	74%	32%	21%
⁵¹ Cr			80%
⁵⁵ Co	19%	81%	
⁵⁵ Fe		65%	
⁵⁶ Co	51%	83%	15%
⁵⁷ Co	63%	83%	15%
⁵⁸ Co		100%	16%
⁵⁹ Ni		64%	
⁹⁵ Tc	100%	100%	
^{95m} Tc			100%
⁹⁶ Tc	100%	100%	100%
¹⁰⁹ Cd	92%	62%	22%
¹⁸³ Re			100%
¹⁸⁶ Re			100%

Tabla 3.11. Retención porcentual de metales radiactivos en la columna del módulo de síntesis.

La Tabla 3.12 muestra las concentraciones de actividad de los radionúclidos identificados en el CHUB, así como los identificados por los autores de los artículos seleccionados con muestras equivalentes a la muestra C (cuando es posible identificarlas). En nuestra instalación se identifican las especies de cobalto y el ⁵²Mn, así como el ¹⁰⁹Cd, análogamente a los autores revisados. Las actividades son siempre menores, excepto en el caso del ⁵⁶Co cuantificado en el artículo de Al Rayyes (2010), hecho que podría estar relacionado con el menor tiempo de bombardeo en el ciclotrón del CHUB con respecto al resto.

No aparecen las especies de tecnecio, resultado análogo al hallado por Ito et al. (2006). Sin embargo, para los autores que emplean haces de alta energía, podemos observar que Marengo et al. (2008) sí los detecta en la muestra equivalente y, aunque Bowden et al. (2009) y Kilian et al. (2014) no los detecten en esta muestra, mencionan en sus artículos que las especies de tecnecio y renio son, ambas, identificadas y cuantificadas en el cartucho de retención del ¹⁸F. Revisando el artículo de Ito et al. (2006), comprobamos que también detectan las especies del tecnecio en el cartucho de retención del ¹⁸F. En nuestro caso, no disponemos de medidas del cartucho, pero podemos deducir, ya que se identifican en la muestra B, que se producirán mediante reacciones nucleares con el molibdeno del Havar™, reteniéndose igualmente en el cartucho de QMA del módulo de síntesis, sin llegar a la muestra C.

Como acabamos de mencionar, análogamente a la muestra B, el ⁵⁵Fe y ⁵⁹Ni no son identificados en nuestra producción, pero deben estar presentes.

Por otra parte, no se identifican las especies de renio mencionadas en los artículos de la bibliografía (aunque el ¹⁸³Re se produce en la lámina de Havar™, como se mostrará en el capítulo

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

5). Es un resultado generalizado para la mayoría de los autores con ciclotrones de alta energía que las especies de renio, como las de tecnecio, son identificadas en los correspondientes cartuchos de retención del ^{18}F . Mención aparte merece la detección de $^{182\text{m}}\text{Re}$, ^{183}Re y ^{186}Re por parte de Marengo et al. (2008) en la muestra equivalente a la C. En nuestras muestras los radionúclidos ^{183}Re y ^{184}Re no se detectaron, de nuevo en concordancia con los resultados de Ito et al. (2006).

Radionúclido	CHUB C (Bq/g)	Ito (2006) (Bq/g)	Mochizuki (2006) (Bq/g)	Marengo (2008) (Bq/g)	Bowden (2009) (Bq/g)	Al Rayyes (2009) (Bq/g)	Kilian (2014) (Bq/g)
^3H		43,3X10 ³	130	140-180x10 ³	146-183x10 ³	115x10 ³	
^{48}V			26			0,2	
^{51}Cr				428,7	34		20
^{52}Mn	1,3 (0,7)	110		529,3	537	23,35	494
^{54}Mn				14,3			90
^{55}Fe		430					
^{55}Co	23,9 (5,1)	60		614,0		5,75	
^{56}Co	18,2 (4,0)	140		673,3	4862	7	520
^{57}Co	0,6 (0,4)	3,3		114,7	358	26	438
^{58}Co	<0,4			1086,7	4250	26,6	1216
^{59}Ni		200					
^{95}Tc	<10,2			13,9		1,25	
$^{95\text{m}}\text{Tc}$				7,3			
^{96}Tc	<0,8			43,1			
^{109}Cd	61,70 (37,3)	94		100	2134		
$^{182\text{m}}\text{Re}$				18			
^{183}Re				26,7			
^{186}Re				16,3			

Tabla 3.12. Concentraciones de actividad en el agua enriquecida recuperada tras la irradiación del blanco, muestra C. Actividades normalizadas al final del bombardeo.

Muestra D

No se detectan impurezas, situación común a todas las instalaciones de la bibliografía. Este resultado muestra que en la producción actual de [18F]FDG, la condición impuesta por la Farmacopea Internacional sobre la pureza radionúclida de este radiofármaco se cumple ampliamente en todas las instalaciones productoras.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE IMPUREZAS EN LAS ETAPAS DE PRODUCCIÓN DE [18F]FDG.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

CARBAJO CHÁVEZ J.C., JURADO VARGAS M. y SÁNCHEZ SÁNCHEZ R., 2016. Measurement of activation products generated in the [^{18}F]FDG production by a 9.6 MeV cyclotron. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 126, pp. 32-36.

4.1. INTRODUCCIÓN.

La recuperación del agua enriquecida utilizada para la producción del ^{18}F tiene importantes implicaciones económicas debido a que es un producto de producción caro (precio de venta aprox: 80 €/g). Para su reutilización en el blanco después de ser irradiada, es necesario purificarla mediante procedimientos que, a menudo, no suelen estar disponibles en la propia instalación. Por ello es común que la empresa proveedora solicite la devolución del agua enriquecida recuperada tras ser utilizada en la producción de ^{18}F (IAEA 2008). En este sentido, debemos aclarar la complicada situación normativa sobre el transporte de materiales radiactivos existente en España. El transporte por carretera de mercancías peligrosas en general, no solo radiactivas, está regulado por el Real Decreto 97/2014 (RD 97/2014, de 14 de febrero), que remite al Acuerdo Europeo sobre Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera (Ministerio de Fomento/Gobierno de España 2011), mientras que para el transporte por vía aérea, marítima y ferrocarril, existen códigos internacionales propios. En cualquier caso, todos se basan en las recomendaciones del Reglamento para el transporte seguro de material radiactivo N^o TS-R-1 del IAEA, cuya última revisión corresponde al año 2012 (IAEA 2012c). Con el objetivo de favorecer el buen cumplimiento de la normativa relativa al transporte de material radiactivo en este contexto de confusión, el CSN editó, ya en 2011, una guía de seguridad: Guía de ayuda para la aplicación de los requisitos reglamentarios sobre transporte de material radiactivo (Consejo de Seguridad Nuclear 2011). En ella, se aclara que la responsabilidad del transporte de material radiactivo se hace recaer en gran parte en el remitente, que deberá en primer lugar clasificar el tipo de bulto que forma la remesa para determinar los requisitos de seguridad que debe cumplir. En definitiva, si queremos atender la petición de devolución del agua enriquecida, es obligatorio identificar las especies de radionúclidos presentes en los depósitos de agua recuperada existentes en nuestra instalación y cuantificar sus actividades antes de autorizar el envío.

La producción de ^{18}F en el ciclotrón del CHUB comenzó en enero del 2007. Habitualmente, cada producción diaria genera 2 ml de agua enriquecida irradiada que se recupera vertiéndola en contenedores de plástico de 1000 ml de capacidad, llenándose pues al cabo de 500 días de producción. Estos contenedores de plástico son actualmente almacenados en el búnker del ciclotrón dentro de depósitos plomados (ver Figura 4.1).

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.



Figura 4.1. Contenedores (CONT1 y CONT2) de agua enriquecida recuperada y depósitos de plomo donde son almacenados en el interior del búnker del ciclotrón.

Teniendo en cuenta averías, vacaciones y otras circunstancias de la instalación, cada recipiente tardó realmente alrededor de tres años en llenarse. En este escenario, como ya mencionamos, estamos interesados en saber bajo qué condiciones podemos atender la petición de la empresa suministradora de devolver el agua enriquecida. El documento marco relativo al transporte, como acabamos de mencionar, es la norma de seguridad N° TS-R-1 de la IAEA. En él se menciona que se entiende por materiales radiactivos aquellos que contengan radionúclidos cuyas actividades y concentraciones de actividad en la remesa excedan simultáneamente los valores especificados en las tablas conocidas de los niveles de exención de las BSS (IAEA 2016). En caso contrario, la expedición de ese material está exenta, es decir, no se le aplica el reglamento de transporte de material radiactivo. Atendiendo a la norma, intentaremos determinar qué tipo de remesa constituye el agua enriquecida recuperada en nuestra instalación.

4.2. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA AL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Con el objetivo de identificar y cuantificar las impurezas radionúclidas presentes en los contenedores CONT1 y CONT2, se prepararon muestras de cada uno, que denominaremos VIAL1 y VIAL2, respectivamente. Las muestras se prepararon con la misma geometría que el patrón utilizado en las medidas anteriormente referidas en este trabajo, para utilizar las calibraciones en energía y eficiencia ya descritas. Se extrajo una alícuota de 1 ml de cada contenedor enrasando el vial hasta 5 ml con HCl 1 N. En la Tabla 4.1 se muestran las fechas significativas en el llenado de ambos contenedores, así como la fecha de adquisición de los espectros. Debemos observar que la muestra VIAL1 se tomó dos años después del llenado completo del contenedor CONT1, mientras que la muestra VIAL2 se tomó cuando el CONT2 aún estaba, aproximadamente, a 3/4 de su capacidad.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

	Inicio de llenado	Fin de llenado	Adquisición del espectro
CONT1	10/07/2008	19/04/2010	12/6/2012
CONT2	20/04/2010	28/06/2013	11/6/2012

Tabla 4.1. Fechas significativas en el llenado de los dos contenedores de residuos de agua enriquecida recuperada almacenados en el búnker del ciclotrón, así como las fechas de adquisición de los espectros gamma.

A continuación, se colectaron los espectros de las muestras preparadas colocándolas sobre la caperuza de protección del detector HPGe. Los espectros obtenidos se muestran en la Figura 4.2.

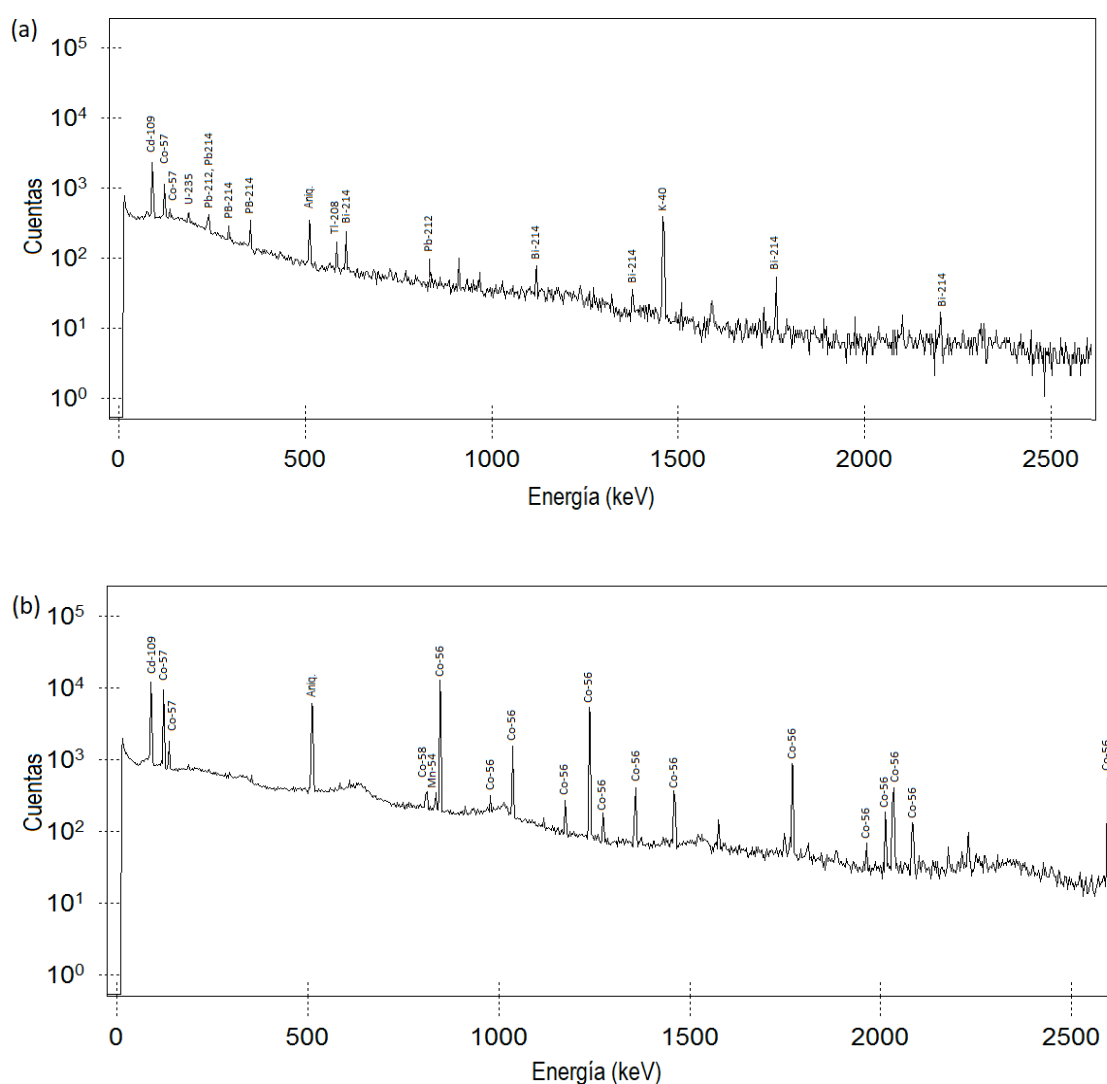


Figura 4.2. Espectros colectados: (a) muestra VIAL1 extraída del CONT1; (b) muestra VIAL2 extraída del CONT2.

De nuevo, empleando la librería generada en Genie2000 mediante el estudio prospectivo (ver apéndice B.5), se identificaron en estos espectros las impurezas en los contenedores. En primera instancia, deberían hallarse presentes todas las especies de radionúclidos que se identificaron

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

anteriormente en las muestras C, pues es su contenido el que se vierte en cada producción sobre los contenedores. No obstante, podemos observar que en el CONT1 únicamente se detectan los radionúclidos ^{57}Co y ^{109}Cd , al poseer periodos de semidesintegración altos, de 0,74 y 1,26 años, respectivamente, ya que el VIAL1 se tomó dos años después de finalizar los vertidos sobre él. Por otra parte, al tomarse el VIAL2 durante el proceso de llenado del CONT2, se detectaron dos radionúclidos más, el ^{56}Co y el ^{58}Co , con periodos de semidesintegración inferiores, de 0,21 y 0,19 años, respectivamente. No se detectan en los espectros los radionúclidos ^{52}Mn y ^{55}Co , también identificados en las muestras C, ya que sus periodos de semidesintegración son bajos (5,591 y 0,7304 días, respectivamente) y, por otra parte, debido a que están muy diluidos.

En la Tabla 4.2 se muestran las concentraciones de actividad a la fecha de adquisición de los espectros. En el caso de los radionúclidos presentes en las muestras C y no identificados en los contenedores, hemos dado los valores de la concentración de actividad como inferiores a la actividad mínima detectable.

Radionúclido	Emisiones más Probables (keV)	VIAL1		VIAL2	
		CA	u(CA)	CA	u(CA)
		(Bq/g)	(Bq/g)	(Bq/g)	(Bq/g)
^{52}Mn	1434,09	<0,08		<0,2	
^{55}Co	931,1	<0,08		<0,3	
^{56}Co	846,77	<0,07		35,5	0,5
^{57}Co	133,06	0,25	0,01	3,9	0,1
^{58}Co	810,76	<0,08		0,46	0,04
^{95}Tc	765,79	<0,07		<0,2	
^{96}Tc	204,12	<0,07		<0,2	
^{109}Cd	88,03	14,5	0,8	117	4

Tabla 4.2. Concentraciones de actividad presentes en el VIAL1 y el VIAL2, junto a las incertidumbres, referidas al instante de adquisición de los espectros gamma.

Compararemos las actividades y concentraciones de actividad presentes en los contenedores con los niveles de exención de las BSS. En las tablas 4.3 y 4.4 se muestran estos valores para los contenedores CONT1 y CONT2, habiendo sido calculadas teniendo en cuenta los volúmenes de agua recuperada en los contenedores (1000 ml y 844 ml, respectivamente). Para facilitar la comparación con los valores de exención, se identifican en las tablas las razones de la actividad y de las concentraciones de actividad respecto a los niveles de exención (BSS).

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Radionúclido	VIAL1		BSS	
	Razón de Actividad	Razón de Concentración de Actividad	BSS Actividad (Bq)	BSS Concentración de Actividad (Bq/g)
⁵⁷ Co	2,5E-04	2,5E-03	1E+06	1E+02
¹⁰⁹ Cd	1,4E-02	1,4E-03	1E+06	1E+04

Tabla 4.3. Razones de actividad y de concentración de actividad y sus correspondientes valores de exención en el VIAL1 referidas al instante de adquisición del espectro.

Radionúclido	VIAL2		BSS	
	Razón de Actividades	Razón de Concentraciones de Actividades	BSS Actividad (Bq)	BSS Concentración de Actividad (Bq/g)
⁵⁶ Co	3,0E-01	3,5E+00	1E+05	1E+01
⁵⁷ Co	3,3E-03	3,9E-02	1E+06	1E+02
⁵⁸ Co	3,9E-04	4,6E-02	1E+06	1E+01
¹⁰⁹ Cd	9,9E-02	1,2E-02	1E+06	1E+04

Tabla 4.4 . Razones de actividad y de concentración de actividad y sus correspondientes valores de exención en el VIAL2 referidas al instante de adquisición del espectro.

Únicamente la concentración de actividad del ⁵⁶Co en el VIAL2 resulta mayor que la unidad, es decir, su valor es superior al correspondiente límite de los niveles de exención de las BSS.

Como ya se mencionó, todos los trabajos que se encuentran en la bibliografía señalan la variabilidad de las actividades o concentraciones de actividad obtenidas dependiendo de las características de producción de una determinada instalación: energía, corriente, tiempo, materiales del blanco, lámina de entrada. Esta variabilidad proporciona tantos escenarios posibles de residuos de agua enriquecida recuperada como instalaciones productoras de ¹⁸F.

Básicamente, la actividad y la concentración de actividad en los contenedores dependen principalmente del aporte debido al ritmo de vertido de radionúclidos en el depósito y de su eliminación debida a la desintegración radiactiva. A continuación, establecemos dos modelos de vertido, atendiendo a los parámetros de producción del ciclotrón del CHUB.

4.3. MODELO PREDICTIVO.

Con el modelo que describiremos a continuación, estimaremos las actividades y concentraciones de actividad de los radionúclidos identificados, en el día de llenado completo del depósito, comparando estos valores con los niveles de exención de las BSS. Según los valores obtenidos, investigaremos posteriormente si es posible almacenar los futuros contenedores en la propia instalación para que los radionúclidos presentes reduzcan sus actividades por debajo de estos niveles y sea posible devolver el agua enriquecida recuperada al suministrador después

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

de cierto tiempo. Las características del modelo supondrán, en cualquier caso, hipótesis conservadoras del tipo que usualmente se aplica en el campo de la protección radiológica.

El modelo establece las siguientes condiciones de llenado de los contenedores:

- Vertido cada día natural de una producción de 2 ml de agua enriquecida recuperada.
- Se asume la incorporación de actividades constantes de impurezas radiactivas durante todos los días de vertido.
- El volumen del depósito es de 1000 ml, llenándose por tanto al cabo de 500 días de producción.

La primera condición del modelo establece un ritmo alto de llenado, correspondiente al total de días naturales del año, sin tener en consideración ningún tipo de parada que permita aumentar el peso relativo de la desintegración de los residuos frente al vertido en el contenedor. Es decir, supone la hipótesis más conservadora posible, con una producción diaria de ^{18}F . En este caso, es posible obtener una expresión matemática de la evolución de las actividades de impurezas presentes en los contenedores utilizando las herramientas del análisis de sucesiones. Si A_0 es la actividad vertida de un determinado radionúclido al contenedor el primer día, que se mantendrá constante, y A_n la actividad presente tras "n" producciones, la expresión analítica de la actividad presente en el contenedor es una sucesión recurrente, cuya fórmula general viene dada por:

$$A_n = (A_{n-1} + A_0)e^{-\lambda t} \quad (4.1)$$

donde:

- λ es la constante de desintegración del radionúclido considerado.
- t : tiempo transcurrido entre producciones (1 día en el presente modelo).

Esta sucesión es convergente, siendo su límite:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} A_n = \frac{A_0}{\frac{1}{e^{-\lambda t}} - 1} \quad (4.2)$$

Para analizar las actividades presentes al cabo de "n" producciones (transcurridos n días) es conveniente hallar la función generatriz de esta sucesión, eliminando la recurrencia, obteniéndose como expresión análoga y más adecuada:

$$A_n = A_0 \left[\frac{-2(e^{-\lambda t})^{n+1} + (e^{-\lambda t})^n + (e^{-\lambda t})}{1 - e^{-\lambda t}} \right] \quad (4.3)$$

La virtud de esta expresión radica en que podemos estudiar las actividades o concentraciones de actividad presentes en el contenedor para cada radionúclido introduciendo únicamente la actividad inicial vertida A_0 y el número de producciones "n", (en el caso de llenado será 500).

A continuación, aplicaremos este primer modelo de vertido y desintegración al agua enriquecida recuperada en nuestra instalación para responder a la cuestión de qué tipo de remesa

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

constituye. Siguiendo con la filosofía conservadora, introduciremos en la expresión (4.3), para cada radionúclido detectado, la actividad inicial, A_0 , basándonos en el valor máximo de las actividades obtenidas para las 3 muestras C analizadas. En la Tabla 4.5 se muestran las concentraciones de actividad calculadas para cada una de las muestras: C1, C2 y C3. Cada día de producción se vierten 2 ml de agua recuperada, asumiendo una densidad de 1 g/ml para el vertido.

Radionúclido	Concentraciones de actividad en las muestras C (Bq/g)		
	C1	C2	C3
^{52}Mn	2,1 (0,1)	1,0 (0,1)	0,9 (0,1)
^{55}Co	24 (5)	<24,5	<21,6
^{56}Co	22,5 (0,5)	17,7 (0,4)	14,5 (0,3)
^{57}Co	1,0 (0,1)	0,45 (0,02)	0,33 (0,02)
^{58}Co	<0,41	<0,24	<0,17
^{109}Cd	20 (1)	73,0 (3)	92 (3)

Tabla 4.5. Concentraciones de actividad referidas al final del bombardeo, para las distintas muestras C.

La Tabla 4.6 muestra los resultados de aplicar el modelo predictivo a las actividades máximas escogidas entre las muestras C_i para cada impureza, dando los resultados en términos de cocientes respecto a los niveles de exención de las BSS a fecha de llenado. Se presentan también los valores de actividad a los 12 meses y a los 24 meses después del llenado, cuando solo se produce desintegración de las impurezas. De este modo, podremos extraer conclusiones sobre la viabilidad de almacenar los contenedores en la propia instalación, esperando que el agua enriquecida sea un residuo exento. Para una mejor visualización, también se muestran las figuras 4.3 y 4.4. En ellas se representan, mediante un diagrama de barras, dichas razones en el eje de abscisas en escala logarítmica, y en el eje de ordenadas las impurezas, cruzando en la unidad. Esta representación nos permite detectar las especies que presentan actividades del orden de sus niveles de exención, correspondiendo a aquellas cuyas barras estén próximas al eje vertical.

Como podemos ver en la Figura 4.4, el ^{56}Co es el radionúclido que presenta una concentración de actividad más cercana a su nivel de exención a fecha de llenado, siendo un orden de magnitud inferior. Al cabo de 12 meses de desintegración tras el llenado ya reduce su razón en dos órdenes de magnitud. En cualquier caso, la razón de su actividad se mantiene alejada del orden de magnitud de su correspondiente límite de exención, motivo por el que podemos concluir que el agua enriquecida recuperada en nuestra instalación, mientras no varíen los parámetros generales de producción en el ciclotrón, sería una remesa exenta para el transporte.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

MODELO PREDICTIVO	Valores Máximos A ₀ (Bq)	Razones de Actividad			Razones de Concentraciones de Actividad			BSS Actividad (Bq)	BSS Concentración de Actividad (Bq)
		Llenado (500 producciones)	12 meses	24 meses	Llenado (500 producciones)	12 meses	24 meses		
⁵² Mn	4,3	3,3E-04	1,3E-23	5,6E-43	3,3E-03	1,3E-22	5,6E-42	1,0E+05	1,0E+01
⁵⁵ Co	47,7	3,0E-05	1,3E-153	5,5E-302	3,0E-03	1,3E-151	5,5E-300	1,0E+06	1,0E+01
⁵⁶ Co	44,9	4,9E-02	1,9E-03	7,7E-05	4,9E-01	1,9E-02	7,7E-04	1,0E+05	1,0E+01
⁵⁷ Co	2,0	5,6E-04	2,3E-04	9,0E-05	5,6E-03	2,3E-03	9,0E-04	1,0E+06	1,0E+02
⁵⁸ Co	0,8	8,1E-05	2,4E-06	7,1E-08	8,1E-03	2,4E-04	7,1E-06	1,0E+06	1,0E+01
¹⁰⁹ Cd	184,0	6,5E-02	3,8E-02	2,2E-02	6,5E-03	3,8E-03	2,2E-03	1,0E+06	1,0E+04

Tabla 4.6. Resultado de aplicar el modelo predictivo a los máximos de actividad de impurezas de las muestras C, en términos de las razones con sus correspondientes niveles de exención de las BSS.

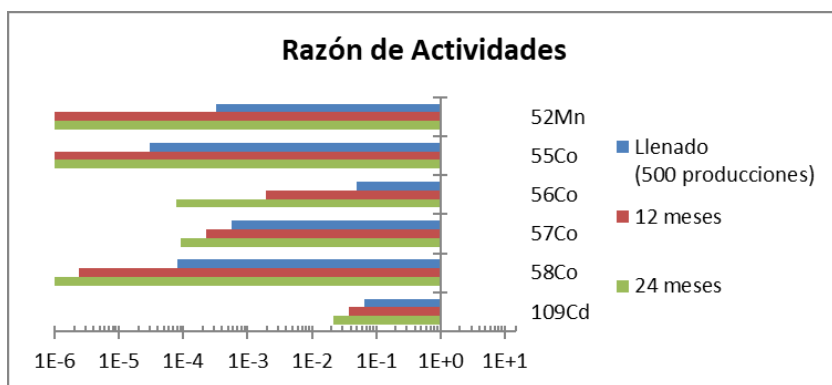


Figura 4.3. Razones de actividad en el llenado, al cabo de 12 meses y 24 meses tras la finalización de vertidos.

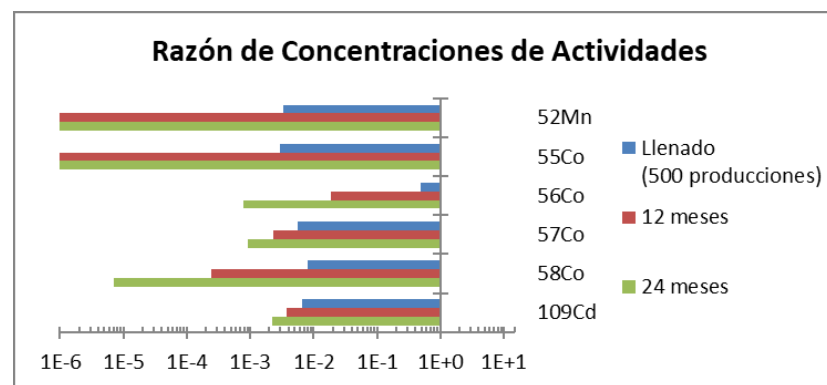
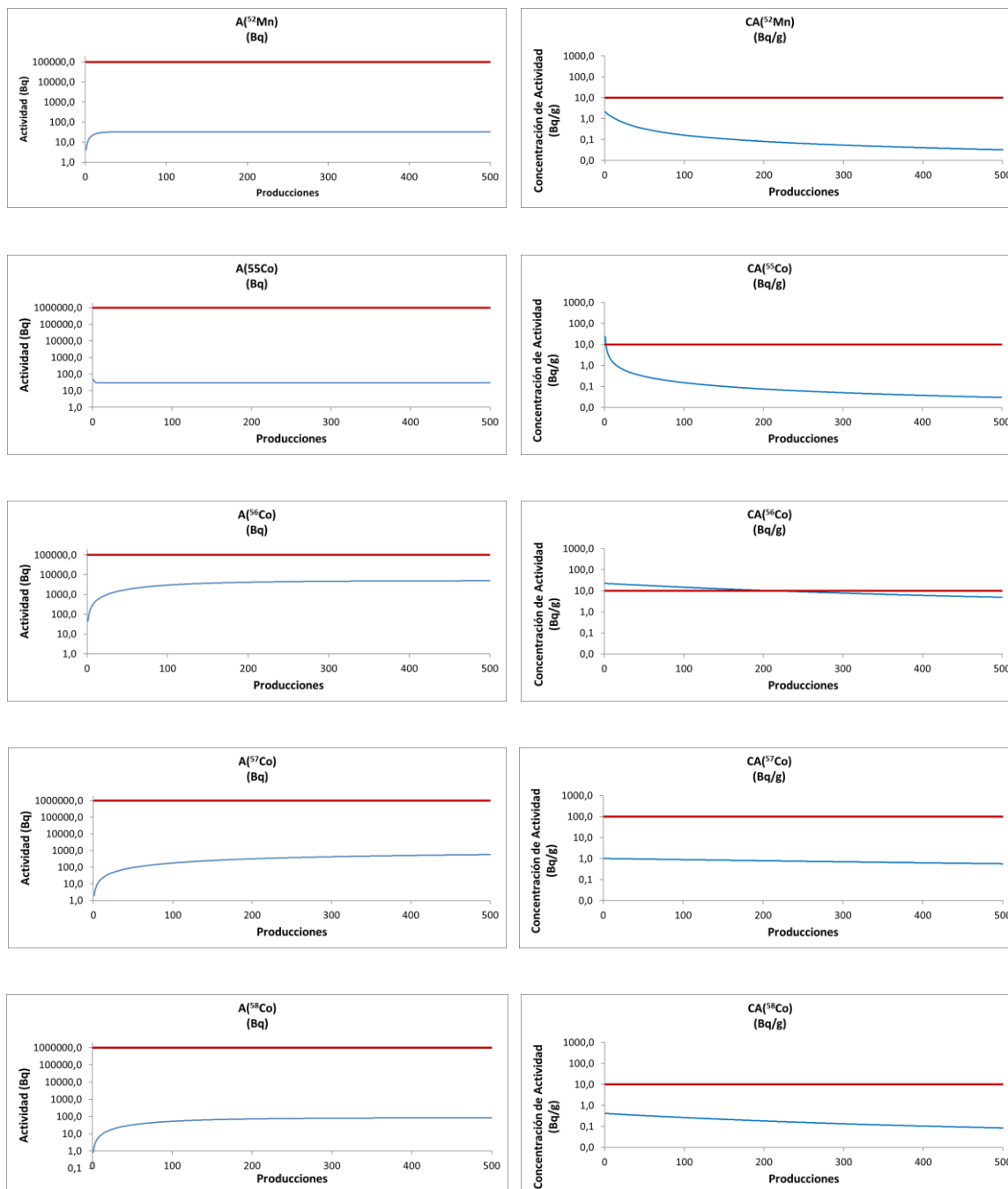


Figura 4.4. Razones de concentraciones de actividad en el llenado, al cabo de 12 meses y 24 meses tras la finalización de vertidos.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

La evolución temporal de las actividades y concentraciones de actividad a medida que se produce el llenado de los contenedores de agua enriquecida en las condiciones descritas en este modelo se muestra gráficamente en la Figura 4.5. Las líneas rectas en color rojo representan los valores correspondientes de los niveles de exención de las BSS, de modo que puede compararse con la gráfica que muestra la evolución temporal de los dos fenómenos competitivos, vertido y desintegración, para cada radionúclido. La escala logarítmica del eje de ordenadas ayuda a realizar un análisis basado en órdenes de magnitud.



CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

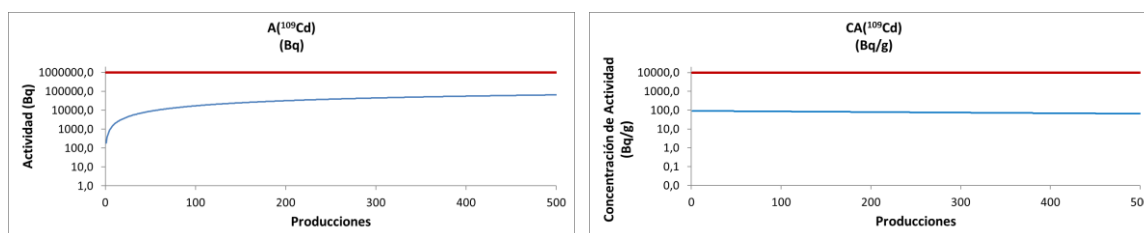


Figura 4.5. Evolución temporal de la actividad y concentración de actividad durante el llenado de los contenedores de agua enriquecida recuperada.

En primer lugar debemos destacar que, para el amplio rango de semiperiodos de las impurezas detectadas, que abarca entre unas horas a algo más de un año, las gráficas corroboran la convergencia de la sucesión que describe el modelo predictivo. El análisis de las gráficas nos permite observar que las actividades de todas las impurezas en las condiciones del modelo se mantienen siempre inferiores a los correspondientes valores de los niveles de exención de las BSS. Por otra parte, las concentraciones de actividad también se mantienen inferiores a las correspondientes BSS, excepto en el caso del ⁵⁶Co. No obstante, para esta impureza, la concentración de actividad disminuye de su correspondiente valor de exención (10 Bq/g) tras 200 producciones aproximadamente.

4.4. MODELO DE PRODUCCIÓN REAL.

Para establecer cuál es el escenario real de producción en el ciclotrón, poniendo el foco de atención en el ⁵⁶Co, la impureza más significativa en nuestra instalación, establecemos un segundo modelo más realista que el predictivo.

Los datos de partida van a ser las actividades de ¹⁸F producidas diariamente en el ciclotrón del CHUB, y registradas por el personal en el activímetro que se sitúa a la entrada del módulo de síntesis. En primer lugar, comparamos los valores de actividad del ¹⁸F en los días de producción correspondientes a las muestras C_i, con los valores de actividad del ⁵⁶Co determinados por espectrometría de radiación gamma. Encontramos un comportamiento que se aproxima a la linealidad:

$$A(^{56}\text{Co}) = a_1 + a_2 A(^{18}\text{F}) \quad 4.4$$

En la Figura 4.6 se muestra el ajuste lineal, y en la Tabla 4.7 se muestran los coeficientes del mismo.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

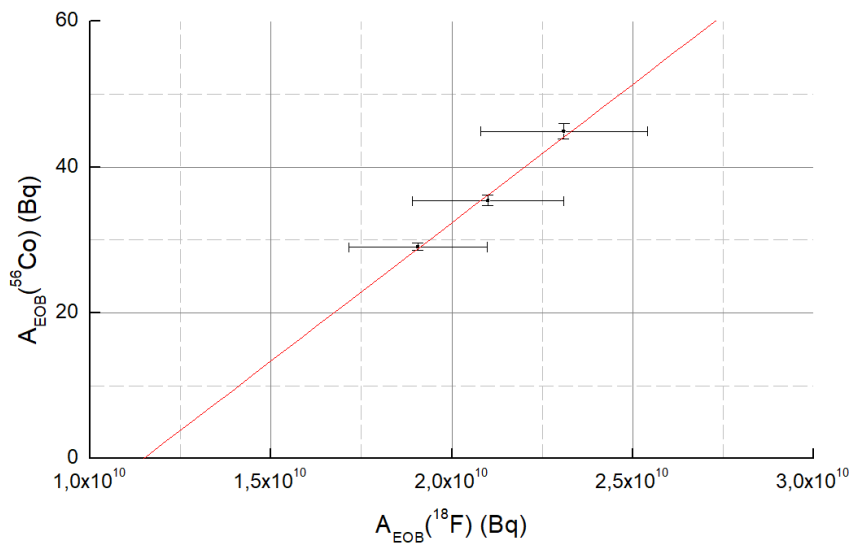


Figura 4.6. Recta resultante del ajuste por mínimos cuadrados a los datos de actividad de ^{56}Co y ^{18}F .

COEFICIENTES DEL AJUSTE (ACTIVIDADES DE ^{56}Co)				
a_1	$\sigma(a_1)$	a_2	$\sigma(a_2)$	Coefficiente r^2
-43,63327	7,68292	3,79884E-9	3,78462E-10	0,98034

Tabla 4.7. Coeficientes e incertidumbres del ajuste lineal de los datos de actividad de ^{56}Co y ^{18}F .

Asumiendo esta relación lineal, podemos estimar por tanto la producción diaria de impurezas de ^{56}Co durante el bombardeo del blanco de $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, relacionada con las condiciones reales de producción, atendiendo a los días festivos, vacaciones del personal, interrupciones por averías y demás incidencias reales en el ciclotrón del CHUB. En la Figura 4.7 se muestran las actividades de ^{18}F registradas, así como las actividades estimadas para el ^{56}Co desde abril del 2010 a julio del 2013. El eje de ordenadas se muestra en escala logarítmica atendiendo a la diferencia de 9 órdenes de magnitud entre las actividades de ^{18}F y ^{56}Co en cada producción. El intervalo de tiempo correspondiente al llenado del CONT2 fue: 20/5/2010-15/7/2013. La fecha de adquisición de la muestra VIAL2 (12/6/2012) está representada mediante una línea discontinua vertical y se muestran las actividades de ^{18}F registradas y las actividades de ^{56}Co determinadas mediante espectrometría gamma en las muestras C_i . Sobre la gráfica se aprecian dos paradas largas en la producción causadas por averías del ciclotrón antes de la fecha de la toma de la muestra sobre el contenedor 2. También se aprecia una parada anormalmente larga que abarca desde agosto de 2012 hasta finales de enero de 2013, que no afecta a las medidas sobre la muestra del CONT2, pero sí a las actividades presentes al finalizar su llenado.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

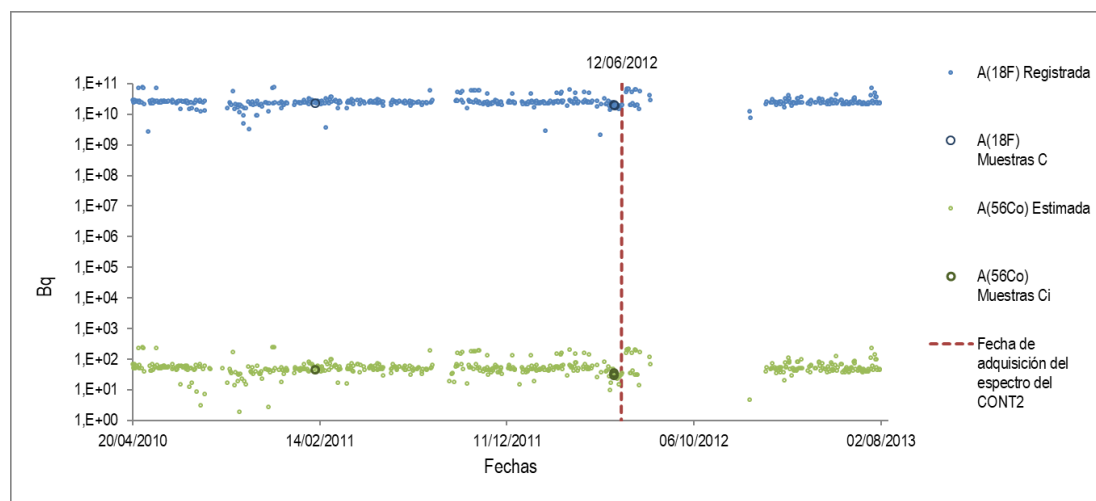


Figura 4.7. Actividades de ^{18}F producidas en el ciclotrón del CHUB junto a las estimadas para el ^{56}Co en el intervalo 20/5/2010-15/7/2013.

A la vista de estos registros diarios, deben considerarse algunos aspectos sobre la producción diaria de ^{18}F en el CHUB. Con anterioridad y de un modo general, hemos establecido como valores constantes las corrientes y tiempos de producción ($45\ \mu\text{A}$ y $30\ \text{min}$), así como las actividades producidas de ^{18}F FDG ($12\text{-}13\ \text{GBq/día}$). En realidad, la producción varía en función de la demanda de los pacientes programados para exploraciones PET cada día, modificándose por tanto los parámetros de corriente y tiempo de bombardeo en función de las actividades de ^{18}F necesarias. Para caracterizar el conjunto de datos que conforman las actividades de ^{18}F registradas y las actividades estimadas para el ^{56}Co , se muestran en la Tabla 4.8 algunos valores estadísticos. Se observa que la producción media real de ^{18}F fue prácticamente el doble que el valor establecido a priori de $12\text{-}13\ \text{GBq/día}$, existiendo un máximo de producción diaria de $95,5\ \text{GBq/día}$. Estos resultados plantean ciertas dudas sobre si el modelo predictivo es lo "suficientemente" conservador en lo relativo a las actividades vertidas en los contenedores de agua enriquecida recuperada, justificando el presente análisis sobre la producción real.

	$A(^{18}\text{F})$ (GBq)	$A(^{56}\text{Co})$ estimadas (Bq)	$A(^{56}\text{Co})$ en muestras C (Bq)
Media	29,4	24,7	36,5
Máximo	95,5	246,1	44,9

Tabla 4.8. Estadística descriptiva de las actividades de ^{18}F y de las impurezas de ^{56}Co producidas durante el tiempo de llenado del CONT2.

Debemos recordar que el modelo predictivo partía de un vertido constante, escogido como el máximo de actividad encontrado en las muestras C_i . En el caso del ^{56}Co esta actividad fue de $44,9\ \text{Bq}$. Pero observamos en la Tabla 4.8 que, en realidad, hubo un máximo de vertido estimado en $246,1\ \text{Bq}$. No obstante, el valor promedio de la actividad estimada para el ^{56}Co ($24,7\ \text{Bq}$) no presenta grandes diferencias con el hallado experimentalmente en las muestras C_i ($36,5\ \text{Bq}$).

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Con el objetivo de resolver las dudas planteadas, procedemos a evaluar la evolución temporal de las actividades y concentraciones de actividad del ^{56}Co en el CONT2, en términos del modelo de producción real, atendiendo al ritmo real de producciones realizadas en el ciclotrón del CHUB durante el periodo de llenado. En las figuras 4.8 y 4.9 se muestra esta evolución para los dos modelos estudiados.

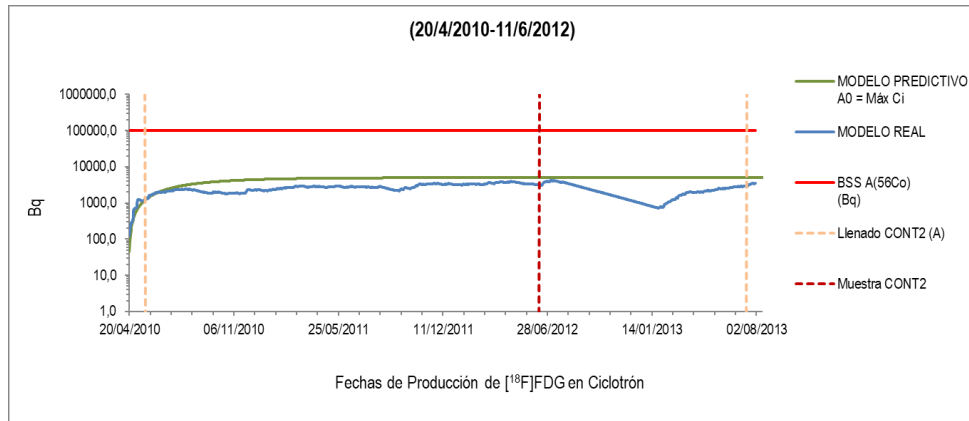


Figura 4.8. Evolución temporal de la actividad de ^{56}Co en el CONT2 según los 2 modelos analizados en el periodo de llenado.

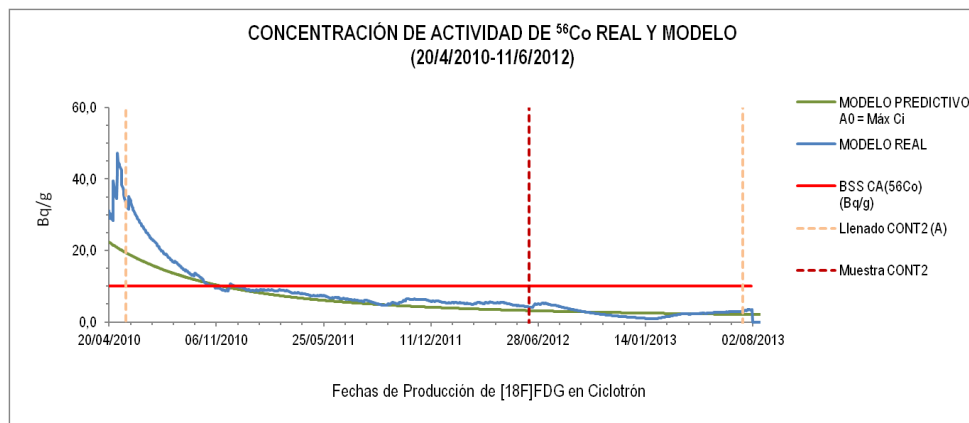


Figura 4.9 . Evolución temporal de la concentración de actividad de ^{56}Co en el CONT2 según los 2 modelos analizados en el periodo de llenado.

Como puede apreciarse, los valores de la actividad y concentración de actividad en ambos modelos convergen una vez transcurridos los primeros días de vertido. Este resultado pone de relieve la consistencia del modelo predictivo en lo referido a la convergencia de la sucesión matemática asumida. En otras palabras, se establece que el modelo real muestra también el predominio de la desintegración y la dilución, frente a la acumulación de vertidos en el contenedor.

Finalmente, en la Tabla 4.9 se muestran los valores de actividad y concentración de actividad del ^{56}Co , a la fecha de llenado del contenedor, según los dos modelos aplicados. Podemos observar que, tanto los valores de actividad como de concentración de actividad son mayores en el modelo predictivo, demostrando así su carácter conservador.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

MODELO	A (Bq)	CA (Bq/g)
MODELO PREDICTIVO	4924,7	4,9
MODELO REAL	2980,0	3,0

Tabla 4.9. Actividades y concentraciones de actividad de ^{56}Co en el CONT2 a la fecha de llenado estimadas con los dos modelos.

Por otra parte, el valor de la concentración de actividad de ^{56}Co detectada mediante espectrometría gamma en el CONT2, cuando se encontraba a unos dos tercios de su volumen de llenado, fue de 3,73 Bq/g, valor próximo a su límite de exención (10 Bq/g). Como se muestra en la Tabla 4.9, el modelo real nos ofrece un valor estimado de 3,0 Bq/g, muy concordante con el valor detectado experimentalmente. Esta concordancia es debida a la prevalencia de la desintegración en los últimos días de llenado y a la larga parada sufrida en el ciclotrón del CHUB en esos últimos días.

4.5. APLICACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO A OTRAS INSTALACIONES.

La activación de las láminas de entrada al recipiente del blanco debida al haz de protones es inevitable, provocando que radionúclidos metálicos contaminen el agua enriquecida. Una vez iniciada la síntesis, el agua proveniente del blanco atraviesa un cartucho de intercambio de anión, de modo que los iones de fluoruro quedan atrapados en él y se recupera el agua enriquecida. Para su reutilización, este agua enriquecida debe ser redestilada. Debido al alto consumo del agua enriquecida en las instalaciones PET, la necesidad de su purificación es una prioridad mencionada en distintas publicaciones (Schueller, Alexoff y Schlyer 2007 ; Asti et al. 2007 ; Uhlending et al. 2018 ; Todorov et al. 2018 ; Rötering et al. 2015 ; Al Rayyes 2010). Recientemente, en los trabajos de Rötering et al. (2015) y Uhlending et al. (2018) se menciona que el alto precio y la escasa disponibilidad del agua enriquecida han aumentado la necesidad de su reciclaje para poder ser empleada varias veces como blanco en la producción de ^{18}F .

En base a estos antecedentes, procedemos en este trabajo a ampliar la aplicación del modelo predictivo al agua enriquecida generada en otras instalaciones. Se analizará la situación más desfavorable del residuo formado por el agua enriquecida recuperada que pudiera generarse de las instalaciones productoras de ^{18}F FDG extraídas de la bibliografía. Para ello, escogeremos el máximo de concentración de actividad de cada una de las impurezas detectadas en el agua enriquecida de entre todos los autores, y lo redondearemos en orden de magnitud para introducir este valor como actividad inicial en nuestro modelo predictivo. De este modo podremos, de nuevo con una filosofía conservadora, hacernos una idea global del problema de transporte de residuos que supone la devolución del agua enriquecida recuperada. En la Tabla 4.10 se aúnan los resultados propios y los recopilados en la bibliografía para las concentraciones de actividad en la recuperación de agua enriquecida.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Radionúclido	CHUB VIAL1 (Bq/g) ^b	CHUB VIAL2 (Bq/g) ^b	CHUB vial C (Bq/g) ^a	Ito (2006) (Bq/g) ^a	Marengo (2008) (Bq/g) ^a	Bowden (2009) (Bq/g) ^a	Al Rayyes (2010) (Bq/g) ^a	Kilian (2014) (Bq/g) ^a
⁴⁸ V							0,2	
⁵¹ Cr					428,7	34		20
⁵² Mn			1,3	110	529,3	537	23,35	494
⁵⁴ Mn					14,3			90
⁵⁵ Fe				430				
⁵⁵ Co			23,9	60	614,0		5,75	
⁵⁶ Co		35,5	18,2	140	673,3	4862	7	520
⁵⁷ Co	0,25	3,9	0,6	3,3	114,7	358	26	438
⁵⁸ Co		0,46	<0,4		1086,7	4250	26,6	1216
⁵⁹ Ni				200				
⁹⁵ Tc			<13		13,9		1,25	
⁹⁶ Tc			<0,8		43,1			
¹⁰⁹ Cd	14,5	117	61,7	94	100	2134		

Tabla 4.10. Concentraciones de actividad en el agua enriquecida recuperada tras la irradiación del blanco. ^aReferidas al final del bombardeo. ^bReferidas a la fecha de adquisición del espectro.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Como puede observarse, las magnitudes de las impurezas detectadas son inferiores a 10^3 Bq/g, excepto en los casos de los radionúclidos ^{56}Co , ^{58}Co y ^{109}Cd , cuyos valores para la concentración de actividad son de ese orden. Para aplicar el modelo predictivo, extraemos de la Tabla 4.10 la actividad para cada impureza suponiendo que en todos los trabajos el volumen del vertido diario es de 2 ml (aproximadamente 2 g) y será redondeada al alza en orden de magnitud sobre los máximos de la bibliografía. La Tabla 4.11 muestra los resultados de aplicar el modelo predictivo en términos de los cocientes de las actividades y concentraciones de actividad respecto a los niveles de exención de las BSS a fecha de llenado, así como los correspondientes valores a los 12 meses y a los 24 meses después del llenado, tras la finalización de los vertidos en los contenedores.

Del mismo modo, en las figuras 4.10 y 4.11 se representan los diagramas de barras correspondientes, análogos a los ya reflejados en el apartado anterior.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

MODELO PREDICTIVO	A ₀ (Bq)	Razón de Actividades			Razón de Concentraciones de Actividades			BSS	BSS
		Llenado (500 producciones)	12 meses	24 meses	Llenado (500 producciones)	12 meses	24 meses	Actividad (Bq)	Concentración de Actividad
⁴⁸ V	10	2,3E-03	3,7E-10	6,1E-17	2,3E-02	3,7E-09	6,1E-16	1,0E+5	1,0E+01
⁵¹ Cr	1000	3,9E-03	4,8E-07	5,9E-11	3,9E-02	4,8E-06	5,9E-10	1,0E+07	1,0E+03
⁵² Mn	1000	7,6E-02	3,1E-21	1,3E-40	7,6E-01	3,1E-20	1,3E-39	1,0E+05	1,0E+01
⁵⁴ Mn	100	3,0E-01	1,4E-01	6,1E-02	3,0E+01	1,4E+01	6,1E+00	1,0E+06	1,0E+01
⁵⁵ Fe	1000	4,2E-01	3,3E-01	2,6E-01	4,2E-02	3,3E-02	2,6E-02	1,0E+06	1,0E+04
⁵⁵ Co	1000	6,3E-04	0,0E+00	0,0E+00	6,3E-02	0,0E+00	0,0E+00	1,0E+06	1,0E+01
⁵⁶ Co	10000	1,1E+01	4,3E-01	1,7E-02	1,1E+02	4,3E+00	1,7E-01	1,0E+05	1,0E+01
⁵⁷ Co	1000	2,8E-01	1,1E-01	4,5E-02	2,8E+00	1,1E+00	4,5E-01	1,0E+06	1,0E+02
⁵⁸ Co	10000	1,0E+00	3,0E-02	8,8E-04	1,0E+02	3,0E+00	8,8E-02	1,0E+06	1,0E+01
⁵⁹ Ni	1000	5,0E-03	5,0E-03	5,0E-03	5,0E-02	5,0E-02	5,0E-02	1,0E+08	1,0E+04
⁹⁵ Tc	100	7,7E-05	0,0E+00	0,0E+00	7,7E-03	0,0E+00	0,0E+00	1,0E+06	1,0E+01
⁹⁶ Tc	100	5,7E-04	2,7E-29	1,3E-54	5,7E-02	2,7E-27	1,3E-52	1,0E+06	1,0E+01
¹⁰⁹ Cd	10000	3,5E+00	2,0E+00	1,2E+00	3,5E-01	2,0E-01	1,2E-01	1,0E+06	1,0E+04

Tabla 4.11. Resultado de aplicar el modelo predictivo a los valores máximos de actividades de impurezas halladas en la bibliografía, en términos de cocientes respecto a sus correspondientes límites de exención (BSS).

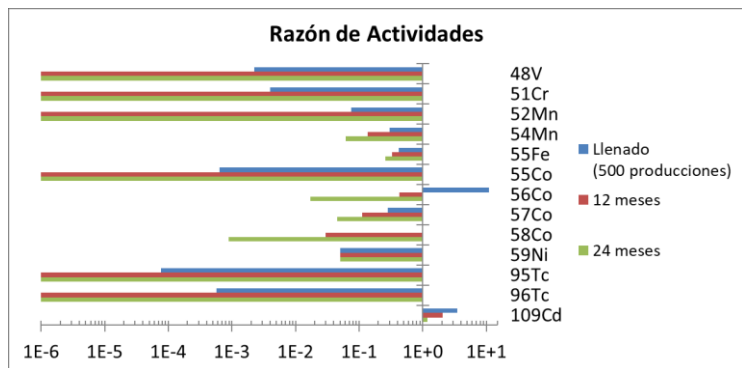


Figura 4.10. Razones de actividad en el llenado, al cabo de 12 meses y 24 meses tras la finalización de vertidos.

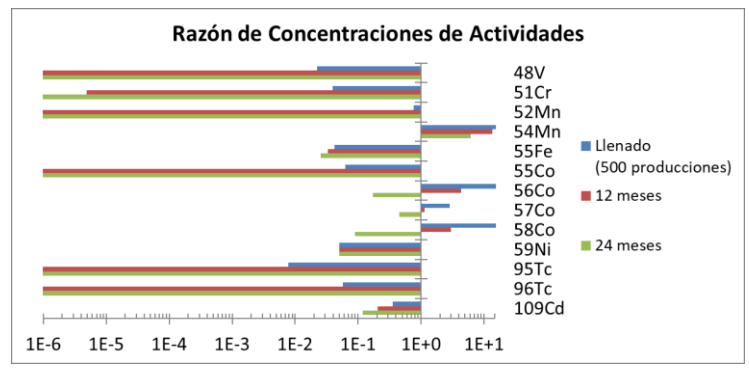


Figura 4.11. Razones de concentraciones de actividad en el llenado, al cabo de 12 meses y 24 meses tras la finalización de vertidos.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

La primera diferencia observable en relación con el análisis restringido a nuestra instalación es que los altos niveles de actividad obtenidos en instalaciones que operan con ciclotrones de alta energía, provocan que varios radionúclidos se encuentren con actividades y concentraciones de actividad superiores a sus correspondientes niveles de exención. Como es evidente, las impurezas con periodos de semidesintegración mayores de 70 días son los que presentan problemas de exención en el agua enriquecida recuperada, isótopos del manganeso, del cobalto y del cadmio. Entre ellos, el ^{56}Co es el único catalogado por Delacroix et al. (2002) en el grupo de riesgo 2, perteneciendo el resto al grupo 3. Esta clasificación se fundamenta en los niveles de exención de las BSS, pues reflejan los riesgos tanto de exposición interna como externa a los radionúclidos descritos.

GRUPO DE RIESGO (Delacroix, et al., 2002)	Límite de Exención (Bq)
Grupo 1	$\leq 1,0\text{E}+4$
Grupo 2	$= 1,0\text{E}+5$
Grupo 3	$= 1,0\text{E}+6$
Grupo 4	$= 1,0\text{E}+7$
Grupo 5	$\geq 1,0\text{E}+8$

Tabla 4.12. Grupos de riesgo según Delacroix et al (2002).

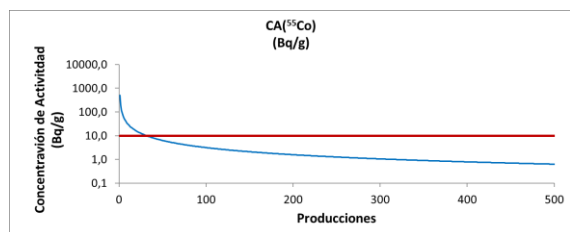
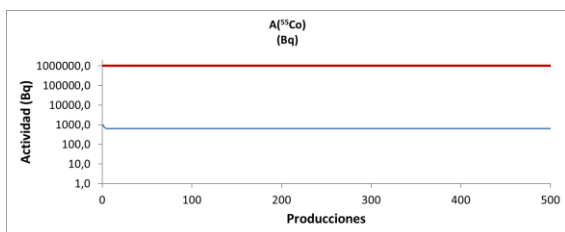
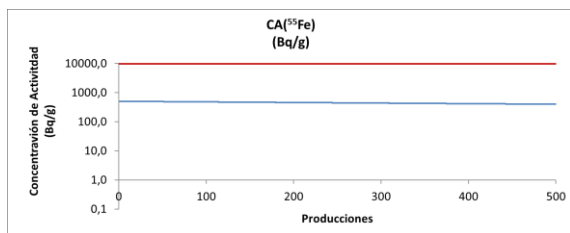
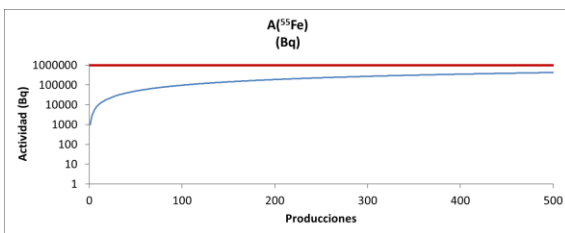
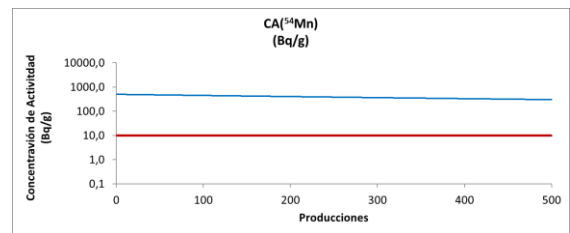
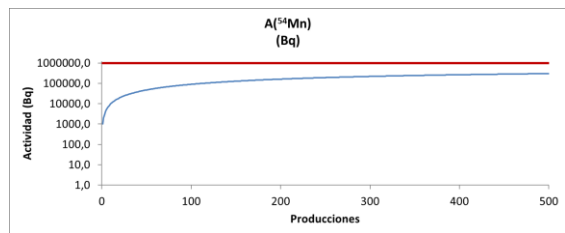
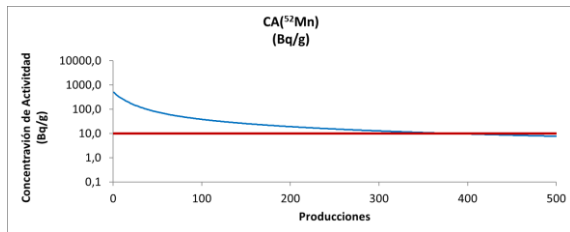
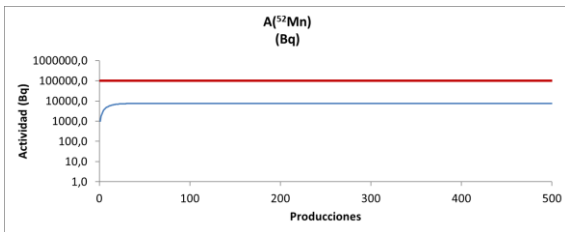
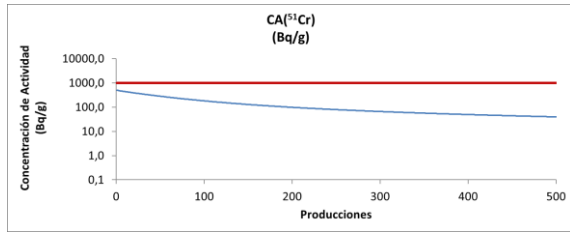
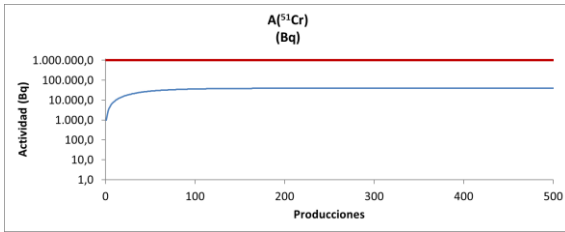
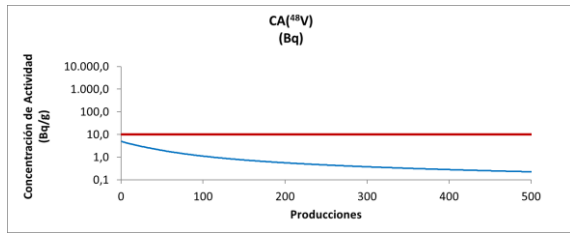
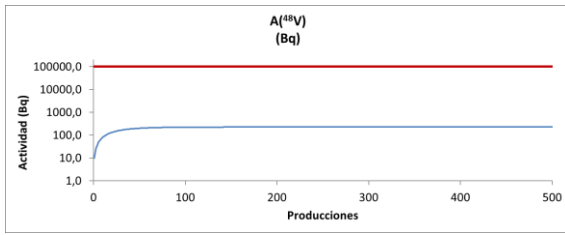
Los radionúclidos ^{55}Fe y ^{59}Ni , con periodos de desintegración de 1001,56 días y $2,77 \times 10^7$ días, respectivamente, constituyen dos excepciones a esta regla. La razón es que ambos son emisores gamma de baja energía, depositando dosis muy bajas tanto por irradiación externa como interna. Ello justifica que sean catalogados en el grupo 3 de riesgo, con niveles de exención muy altos.

Es de resaltar que el ^{109}Cd , común a todos los ciclotrones con blancos de plata, se muestra en el diagrama de barras de actividades siempre a la derecha del eje de ordenadas, lo que significa que, incluso tras 24 meses de desintegración en el contenedor, su actividad es superior a su nivel de exención. Este hecho justifica la tendencia actual de construir los recipientes del blanco de otros materiales. Los nuevos blancos construidos de titanio producen ^{48}V pero con niveles de actividad muy inferiores a los del ^{109}Cd , como se aprecia en el dato de Al Rayyes (2010) dado en la Tabla 4.10. Los blancos construidos de niobio no aportan ningún radionúclido al agua irradiada (IAEA 2008).

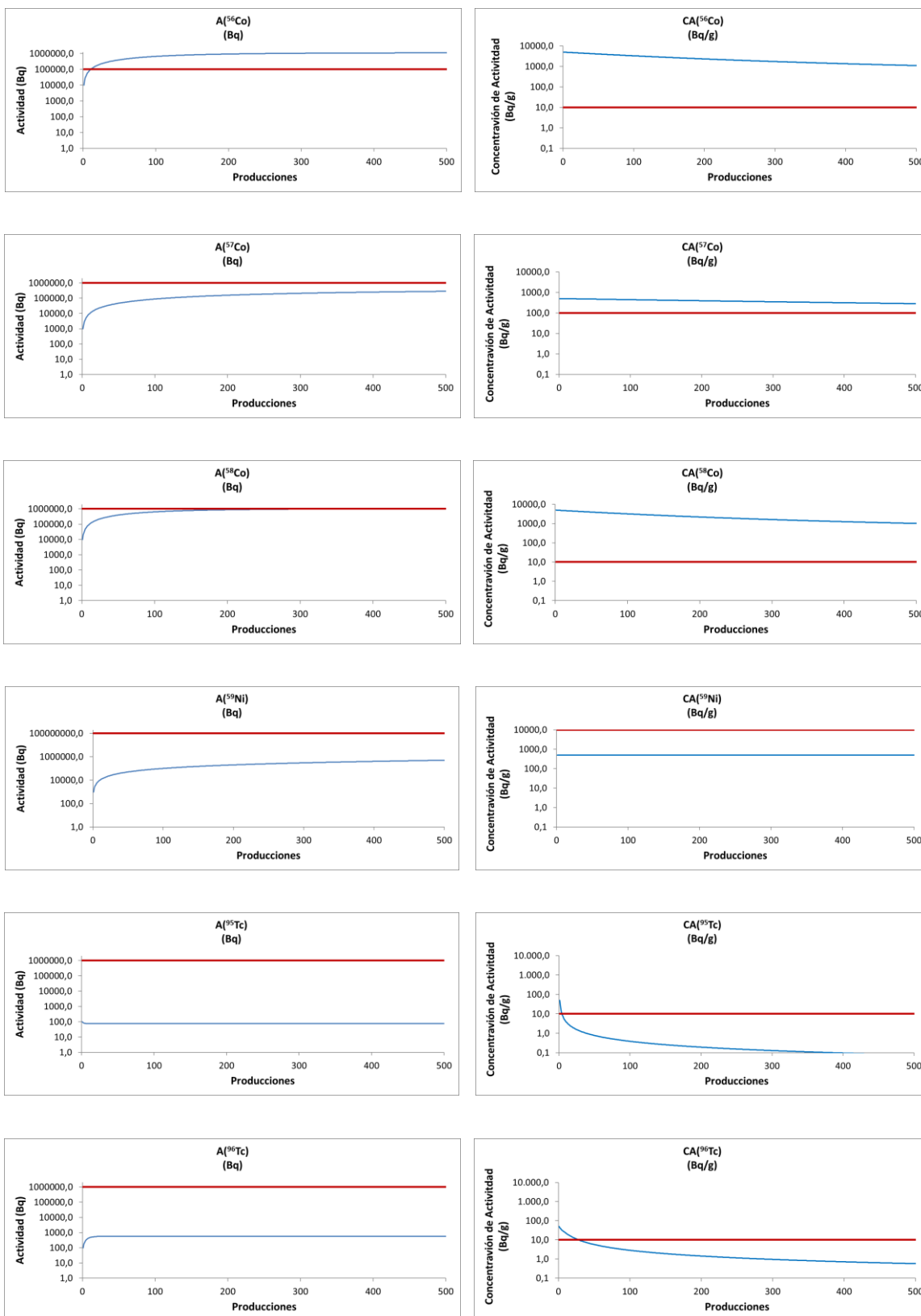
Además del ^{109}Cd , únicamente el ^{56}Co presenta valores superiores a su nivel de exención de actividad. Por otra parte, el ^{54}Mn y todos los isótopos del cobalto excepto el ^{55}Co , presentan concentraciones de actividad superiores a sus niveles de exención. La situación se invierte para todos los casos una vez transcurridos 24 meses de decaimiento en los contenedores, excepto para el ^{54}Mn .

La evolución temporal de las actividades y concentraciones de actividad, según el modelo predictivo, a medida que se produce el llenado de los contenedores de agua enriquecida se muestra en la Figura 4.12.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.



CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.



CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

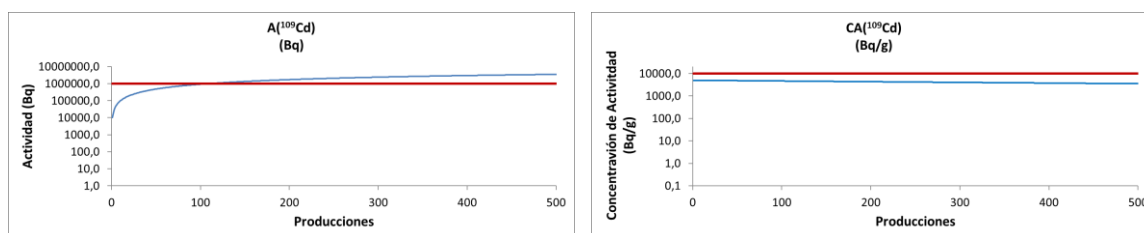


Figura 4.12. Evolución temporal, según el modelo predictivo, de la actividad y concentración de actividad durante el llenado de los contenedores de agua enriquecida recuperada, asumidos los valores máximos de la bibliografía.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las últimas tablas y figuras y aplicando el modelo predictivo, realizaremos una discusión detallada para cada impureza. Asimismo, indicaremos el grupo de riesgo al que pertenecen cada una, según la clasificación de Delacroix et al. (2002).

Impurezas de ^{48}V .

El ^{48}V es un radionúclido que aparece en aquellas instalaciones que incluyen componentes de titanio en el blanco de sus ciclotrones, bien en el material que conforma el blanco o en la lámina de entrada. Mochizuki et al. (2006) detectan ^{48}V en el agua recuperada tras varias producciones, así como en una muestra de agua almacenada durante 30 min en el blanco de titanio sin irradiar, con el objetivo de investigar los radionúclidos eluidos de anteriores producciones. Mencionan que este hecho dificultaría la evaluación precisa de las actividades generadas en cada producción. En cualquier caso, no facilitan concentraciones de actividad en el agua enriquecida recuperada tras una única producción. El único valor de concentración de actividad del ^{48}V extraíble de la bibliografía consultada se debe al otro autor cuyo ciclotrón incluye un blanco de titanio, (Al Rayyes 2010). Aunque el valor es bajo, 0,2 Bq/g, se analiza por ser un radionúclido cuyo nivel de exención de concentración de actividad es 10 Bq/g, catalogado por Delacroix et al. (2002) como perteneciente al grupo 2 de riesgo.

Según el modelo predictivo puede clasificarse como exento, pues tanto las actividades como las concentraciones de actividad están por debajo de los niveles de exención desde el inicio del llenado hasta su final. Aun cuando su bajo nivel de exención de concentración de actividad nos sugirió incluirlo en el análisis, su corto periodo de semidesintegración provoca que el factor de desintegración tras 12 meses sea del orden de 10^{-7} , por lo que no presenta problemas para su transporte.

Impurezas de ^{51}Cr .

El ^{51}Cr no es detectado en las muestras de nuestra instalación. Marengo et al. (2008) son los investigadores que mayor actividad detectan de este radionúclido. El valor máximo de la bibliografía para el modelo predictivo se refiere a su actividad media. Pertenece al grupo de riesgo 4 según el libro de Delacroix et al. (2002). Según el modelo predictivo puede clasificarse como exento, pues tanto las actividades como las concentraciones de actividad están por debajo de los niveles de exención desde el inicio del llenado hasta su final. No presentaría problemas para su transporte.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Impurezas de ^{52}Mn .

El ^{52}Mn es detectado en nuestra instalación, así como en el resto de las instalaciones de la bibliografía, tanto en las muestras extraídas antes de la resina de separación del $^{18}\text{F}^-$ como después. No obstante, no es detectado en nuestros depósitos de agua enriquecida recuperada. Ito et al. (2006) si lo detectan en sus contenedores y mencionan que las concentraciones de actividad medidas superan los niveles de exención, aunque finalmente lo declaran exento al hallar sus actividades inferiores.

Pertenece al grupo de riesgo 2. Según el modelo predictivo, puede clasificarse como exento, pues tanto las actividades como las concentraciones de actividad en la fecha de llenado están por debajo de los niveles de exención. Aunque la concentración de actividad es superior al límite de exención al comienzo del vertido, el corto periodo de semidesintegración, algo mayor de cinco días, provoca que el factor de desintegración tras 12 meses sea del orden de 10^{-20} , de modo que su valor es inferior al nivel de exención en la fecha de llenado. Por este motivo, no se detecta en los contenedores, como se pone de relieve al calcular la actividad presente según el modelo predictivo al cabo de 12 meses después del llenado. No presentaría problemas para su transporte.

Impurezas de ^{54}Mn .

El ^{54}Mn es detectado únicamente en dos trabajos de los consultados, el de Marengo et al. (2008) y el de Kilian et al. (2014), ambos con ciclotrones de alta energía en sus instalaciones. Es en la instalación de Kilian et al. (2014) donde se obtiene una mayor concentración de este radionúclido con un ciclotrón de la nueva serie PETtrace serie 800 de GE, quizás debido al alto tiempo de irradiación empleado en la producción de ^{18}F . Aunque la concentración de actividad de este radionúclido es, en cualquier caso, moderada (90 Bq/g), el bajo nivel de exención aplicable (10 Bq/g) y su vida media alta provocan que se mantenga sobre el nivel de exención incluso tras 24 meses después del llenado del contenedor. En cualquier caso, las actividades se mantienen desde el primer día inferiores a su nivel de exención, por lo que la presencia de este radionúclido no presentaría problemas para su transporte. Con el modelo predictivo podemos estimar que un vertido diario de aproximadamente 3500 Bq supondría que, a fecha de llenado del contenedor, la actividad sería superior a su nivel de exención.

Impurezas de ^{55}Fe .

En el caso del ^{55}Fe , las líneas del espectro de radiación gamma son de baja energía, por lo que no lo detectamos en ninguna muestra, como ya se mencionó. En la bibliografía, únicamente es detectado por Ito et al. (2006). Comparando nuestras condiciones de producción con las suyas, deducimos que este radionúclido debe estar presente en nuestras muestras.

Pertenece al grupo de riesgo 3. Según el modelo predictivo, puede inicialmente clasificarse como exento si tomamos como actividad inicial de vertido diario 1000 Bq, pues tanto las actividades como las concentraciones de actividad están por debajo de los niveles de exención al final del llenado del depósito. Este radionúclido es uno de lo de mayor periodo de semidesintegración de los estudiados: 2,7 años; justificando que sus valores de actividad se aproximen peligrosamente

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

a su límite de exención, ver la Figura 4.12. De hecho, podemos utilizar el modelo predictivo para calcular el límite de convergencia que ofrece un valor de $1,4 \times 10^6$ Bq, superior al límite de exención. No obstante, una actividad de 3000 Bq vertida cada día de producción bastaría para provocar que la actividad fuera superior al nivel de exención en la fecha de llenado, manteniéndose muy próxima al nivel de exención aun transcurridos 12 y 24 meses. La concentración de actividad disminuye debido al fenómeno competitivo de la dilución, aunque lentamente. En definitiva, la actividad puede ser un problema, aunque no en lo que se refiere al transporte, siempre y cuando se verifique que la concentración de actividad es inferior a su límite de exención.

Impurezas de ^{55}Co .

El ^{55}Co es detectado por Ito et al. (2006), Marengo et al. (2008) y Al Rayyes (2010). En el trabajo de Ito et al. (2006) también se menciona que las concentraciones de actividad para este radionúclido superan los niveles de exención, incluida la cantidad vertida en los depósitos provenientes de la muestra de agua enriquecida recuperada. No es detectado en las muestras de los contenedores de nuestra instalación, aun cuando sí se identifica en los viales C_i . El motivo puede ser la corta vida media del ^{55}Co junto a su dilución en los contenedores.

No se menciona su pertenencia a grupo de riesgo en el libro de Delacroix et al. (2002). Según el modelo predictivo, debido a que su periodo de semidesintegración es inferior a un día, la actividad presente en el depósito oscila fuertemente mientras que la concentración de actividad decae rápidamente. En cualquier caso, una vez cortado el aporte de nuevas producciones, tanto la actividad como la concentración de actividad disminuyen rápidamente. A los dos meses de la fecha de llenado ya han disminuido en un factor de 10^{-17} y 10^{-15} , respectivamente. No presentaría problemas para su transporte.

Impurezas de ^{56}Co .

El ^{56}Co es detectado por todos los autores de la bibliografía consultada. También es detectado en nuestras muestras y en el último contenedor lleno. Ito et al. (2006) incluyen este radionúclido entre aquellos cuyas concentraciones de actividad superan los niveles de exención, incluida la cantidad vertida en los depósitos provenientes de la muestra de agua enriquecida recuperada.

Pertenece al grupo de riesgo 2. La máxima actividad calculada se encuentra en el trabajo de Bowden et al. (2009) que destaca con diferencia del resto de actividades de otras investigaciones, quizás debido a la alta combinación de corriente y tiempo empleada en la producción (ver Tabla 3.8). Según el modelo predictivo, debido a la alta actividad referida, puede hallarse en el agua enriquecida recuperada por encima de los niveles de exención en la fecha de llenado de los depósitos. No obstante, al cabo de 12 meses de desintegración, la actividad caería a valores inferiores. Por otra parte, las concentraciones de actividad del ^{56}Co se mantienen superiores a su nivel de exención tanto a fecha de llenado como tras 12 meses. Dejando transcurrir 24 meses el problema desaparece, aun cuando partamos de un aporte en cada producción mayor (el límite se halla en torno a 80000 Bq/g). En resumen, puesto que la actividad al cabo de 12 meses ya es inferior a su nivel de exención, bastaría este tiempo para que no supusiera un problema de transporte su presencia en el contenedor.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

Impurezas de ^{57}Co .

El ^{57}Co es de nuevo detectado por todos los autores de la bibliografía consultada. También lo detectamos en nuestras muestras C_i y en los contenedores. Pertenece al grupo de riesgo 3. En esta ocasión, son Kilian et al. (2014) quienes calculan la mayor actividad, ya que comparte con Bowden et al. (2009) los mayores valores de corriente y tiempo de producción en sus ciclotrones. Según el modelo predictivo, su concentración de actividad puede hallarse en el agua enriquecida recuperada por encima de los niveles de exención en la fecha de llenado de los depósitos y al cabo de 12 meses. Si partimos de un aporte en cada producción mayor puede ser necesario un tiempo mayor: para una concentración de actividad de 4000 Bq/g se necesitarían 18 meses de almacenamiento antes de su transporte exento. En cualquier caso, la actividad no es un problema, únicamente la concentración de actividad, por lo que no presenta un problema para el transporte, aunque puede ser recomendable un tiempo de desintegración de 24 meses para su transporte.

Impurezas de ^{58}Co .

Análogamente, el ^{58}Co ha sido detectado en la bibliografía por todos los autores. También lo detectamos en el último contenedor llenado.

Pertenece al grupo de riesgo 3. Según el modelo predictivo, debido a la alta actividad referida por Bowden et al. (2009), la actividad y la concentración de actividad pueden hallarse en el agua enriquecida recuperada por encima de los niveles de exención en la fecha de llenado de los depósitos. Al cabo de 12 meses la actividad decae por debajo de su nivel de exención. Dejando transcurrir 24 meses el problema desaparece también para la concentración de actividad. Si partimos de un aporte en cada producción mayor puede ser necesario un tiempo superior: para una concentración de actividad de 30000 Bq/g se necesitarían 18 meses de almacenamiento antes de su transporte exento. Puede ser recomendable un tiempo de 24 meses para su transporte.

Impurezas de ^{59}Ni .

Al igual que en el caso del ^{55}Fe , las líneas del espectro de radiación gamma del ^{59}Ni son de baja energía, por lo que es detectado únicamente por Ito et al. (2006). Análogamente, el análisis comparativo de nuestras condiciones de producción con las suyas nos hace considerar la presencia de este radionúclido en nuestras muestras.

Delacroix et al. (2002) no lo incluyen en su manual. Debido a su alto periodo de semidesintegración (aprox. 76000 años) la desintegración de este radionúclido prácticamente no tiene lugar durante el llenado de los contenedores. Puede comprobarse en la Figura 4.12 que el valor de la concentración de actividad es constante desde el inicio del vertido hasta su llenado. Es decir, para determinar si representa un problema para el transporte del agua enriquecida recuperada únicamente son relevantes la actividad inicial vertida y el ritmo de vertido. Según el modelo predictivo y el valor calculado por Ito et al. (2006) puede inicialmente clasificarse como exento si tomamos 1000 Bq como actividad inicial de vertido diario, pues tanto las actividades como las concentraciones de actividad al final del llenado del depósito se encuentran por debajo

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

de los altos niveles de exención asociados a este radionúclido. De nuevo, podemos utilizar el modelo predictivo para calcular el límite de convergencia que ofrece un valor de 4×10^{10} Bq, muy superior al límite de exención. No obstante, en este caso también podemos estimar la actividad de vertido diario necesaria para sobrepasar los niveles de exención, resultando un valor de 20000 Bq, 100 veces la actividad calculada por Ito et al. (2006), para provocar que la concentración de actividad fuera igual a su nivel de exención en la fecha de llenado, manteniéndose en el nivel de exención aun transcurridos 12 y 24 meses. Por otra parte, la actividad se mantiene inferior a su nivel de exención (10^8 Bq) al ser uno de los más altos considerados en las BSS, lo que implica que la presencia de este radionúclido no sería un problema para el transporte del agua enriquecida recuperada. Sería recomendable estudiar los niveles de actividad de ^{59}Ni generados en los ciclotrones de alta energía con espectrometría gamma de baja energía, para comprobar si su concentración de actividad en el agua enriquecida recuperada es un problema para su transporte.

Impurezas de ^{95}Tc .

La mayor actividad calculada de ^{95}Tc corresponde al trabajo de Marengo et al. (2008), con un valor muy moderado. De cualquier forma, su periodo de semidesintegración es inferior al ritmo de vertido diario propuesto en el modelo predictivo de 1 día, lo que provoca que la representación gráfica de la actividad en la Figura 4.12 muestre una curva invertida al resto de radionúclidos. Así, la actividad es inferior a su nivel de exención en 5 órdenes de magnitud casi desde los primeros vertidos, una razón que es la menor de todos los radionúclidos analizados. Del mismo modo, la concentración de actividad se mantiene 3 órdenes de magnitud inferior a su nivel de exención. No representa un problema para el transporte.

Impurezas de ^{96}Tc .

El ^{96}Tc solo es identificado por Marengo et al. (2008). Aun cuando su periodo de semidesintegración es superior al ritmo de vertido de 1 día, su situación es parecida a la del ^{95}Tc , en el sentido de que tanto su actividad como su concentración de actividad se mantienen inferiores a sus niveles de exención, en 4 y 2 órdenes de magnitud, respectivamente.

Impurezas de ^{109}Cd .

Los autores que utilizan blanco de Ag detectan ^{109}Cd y también es detectado en nuestras muestras y en el último contenedor lleno. Ito et al. (2006) lo detectan en bajas proporciones en las muestras recogidas antes y después de la columna de retención del ^{18}F ; así como en varios componentes del módulo de síntesis. Análogamente al caso del ^{56}Co , el valor máximo de la bibliografía para el modelo predictivo se refiere a la actividad media de Bowden et al. (2009), alta en comparación con el resto de los autores y con alta variabilidad, mostrando un rango de 234 Bq/g a 5739 Bq/g.

Pertenece al grupo de riesgo 3. Según el modelo predictivo, debido a la alta actividad referida por Bowden et al. (2009), la actividad puede hallarse en el agua enriquecida recuperada por encima de los niveles de exención, tanto en la fecha de llenado de los depósitos como al cabo de 12 meses. Dejando transcurrir 24 meses el problema persiste en lo referido a la actividad,

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA.

aunque no así en concentración de actividad, pues desde la fecha de llenado se encuentra en niveles por debajo del nivel de exención. Se necesitan unos 48 meses para que decaiga su actividad por debajo de los niveles de exención debido al alto periodo de semidesintegración. No obstante, su concentración de actividad se, mantiene por debajo del nivel de exención y no es un problema para el transporte.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

JURADO VARGAS M., CARBAJO CHÁVEZ J. C., SÁNCHEZ SÁNCHEZ R., SOSA C., 2020. Gamma-ray measurements of the activated target components in a cyclotron used for positron emission tomography. *Radiation Physics and Chemistry*, doi: 10.1016/j.radphyschem.2020.109153.

5.1. INTRODUCCIÓN.

Debido a la cesión de energía del haz de protones durante la irradiación que incide en el blanco, se generan elevadas temperaturas y presiones sobre los materiales que lo conforman. En particular, las láminas que se sitúan a la entrada del blanco y son atravesadas por el haz justo antes de impactar en el agua enriquecida, deben diseñarse para soportar grandes presiones y disipar el calor cedido por el haz. Por este motivo, el material empleado en su fabricación debe mantener una gran dureza respecto al aumento de temperatura, y además debe construirse con espesores muy finos, del orden de 50 μm . Los materiales usualmente empleados son el aluminio, el niobio, el titanio y el Havar™. Aunque los tres primeros suelen emplearse también en la construcción del cuerpo del blanco, es el Havar™ el que mantiene mayores valores de tensión de ruptura al aumentar su temperatura y, por tanto, el más empleado en las láminas de entrada del haz. Por otro lado, al ser una aleación formada por varios metales (véase Tabla 3.3), el número de impurezas formadas al ser bombardeado durante la producción de cualquier radiofármaco es mucho mayor que en los restantes materiales.

De este modo, los elementos que constituyen la lámina de Havar™ presentan una gran relevancia en el estudio de los productos de activación de todo el sistema de transporte del haz y el cuerpo del ánodo donde se aloja el blanco, durante el funcionamiento de un ciclotrón de uso médico. Tal y como se menciona en el trabajo de O'Donnell et al. (2004), son tres los motivos. En primer lugar, la localización de la lámina de Havar™ a la entrada del blanco motiva que reciba el impacto directo del haz de protones y del campo secundario de neutrones generados por la reacción de producción del ^{18}F . Por otra parte, la manipulación, almacenaje y dispensa de la lámina de Havar™ son cuestiones de interés debido a que es un componente que requiere su sustitución periódica. La razón es la reducción en el rendimiento de la reacción de fluoración de ^{18}F , debida a la asociación iónica competitiva con las impurezas metálicas introducidas en el agua enriquecida provenientes de los materiales del blanco y la propia lámina (Berridge y Kjellström 1999). Finalmente, el Havar™ es una aleación que posee gran parte de los metales que están en el resto de los elementos del ciclotrón, de modo que el estudio de los productos de activación presentes en la lámina aporta información sobre los radionúclidos producidos en el resto de los componentes.

En general, la elección del tipo de ciclotrón está condicionada en la práctica por la energía del haz de partículas requerida para producir una determinada reacción nuclear. Así, aquellas instalaciones que solo producen los radionúclidos PET convencionales (^{11}C , ^{11}N , ^{15}O y ^{18}F)

requieren ciclotrones de baja energía, con haces de unos 10 MeV. Sin embargo, las instalaciones que requieren producir radionúclidos utilizados en exploraciones de SPECT, tales como ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{123}I y ^{111}In , necesitan ciclotrones capaces de generar haces de partículas de mayor energía. En consecuencia, diferentes radionúclidos se producen en la lámina de Havar™, dependiendo fundamentalmente de la energía del haz de protones generado por el ciclotrón, aunque también de la intensidad de corriente del haz y del tiempo de irradiación. Mochizuki et al. (2013) identifican y cuantifican las impurezas radiactivas generadas en láminas de Havar™ en un ciclotrón IBA Cyclone 10/5 de 10 MeV. Como mencionan en ese trabajo, son muy pocas las publicaciones que analizan las impurezas radiactivas producidas en la lámina de Havar™ en ciclotrones de 10 MeV. Con el objetivo de completar el estudio de la producción de ^{18}F con un haz de protones de 9,6 MeV en el ciclotrón MINItace de nuestra instalación, nos propusimos identificar y cuantificar las impurezas contenidas en la lámina de Havar™ y otros componentes del blanco, mediante espectrometría gamma de alta resolución.

5.2. ESPECTROMETRÍA DE RADIACIÓN GAMMA APLICADA A LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Las láminas de Havar™ que se han analizado en una primera etapa, provienen del conjunto de residuos almacenados dentro de los contenedores situados en el búnker del ciclotrón, producto de las sustituciones periódicas del blanco realizadas durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2007 y 2012. Dentro del programa de mantenimiento preventivo descrito en el Manual del operador del ciclotrón (GE Healthcare 2007), recomendado por General Electric, existe un apartado relativo al mantenimiento del ánodo donde se incluyen el cuerpo del blanco de plata y la lámina de Havar™, así como otros componentes. Se recomienda realizarlo cada seis meses, advirtiéndose que dependerá de factores como la frecuencia de producción, el correcto funcionamiento del sistema, etc. Una vez retirada la cámara del ánodo donde se aloja el blanco de su conexión al ciclotrón, se traslada todo el conjunto a un contenedor de plomo situado dentro del propio búnker, donde se dejará decaer durante seis meses, hasta una nueva operación de mantenimiento (ver Figura 5.1). Para no manipular el conjunto antes de que haya decaído, será en el siguiente mantenimiento cuando la lámina de Havar™ se retirará mediante unas pinzas del reborde del circuito de refrigeración de helio donde se aloja (ver Figura 3.3). Se introduce en una bolsa de residuos junto a la lámina de titanio y varias juntas, trasladándose rápidamente al mismo contenedor para su almacenamiento como residuo radiactivo (ver Figura 5.2). Como resultado del historial de mantenimientos preventivos realizados en el ciclotrón del CHUB y las sustituciones debidas a averías, desde su inauguración en el año 2007 hasta el año 2015 se emplearon unas 20 láminas de Havar™, de las cuales 17 fueron sometidas a producción real. Todas estas láminas se hayan almacenadas en este contenedor de plomo localizado en el interior del búnker del ciclotrón.



Figura 5.1. Contenedor de plomo donde se almacena el ánodo retirado durante los mantenimientos.



Figura 5.2. Lámina de Havar™, junto a lámina de Ti y juntas, en bolsa de residuos.

Debido a la alta actividad que presentan las láminas, y para evitar irradiaciones excesivas en su manipulación, se decidió seleccionar en esta primera etapa las muestras más antiguas, de modo que se escogieron láminas retiradas entre los años 2008 y 2012. En la Tabla 5.1 se describen las características de las láminas seleccionadas. Se identifica cada muestra con el código asignado en la instalación como residuo radiactivo y se detallan las fechas del mantenimiento en el que fueron retiradas del blanco, aproximadamente seis meses tras su último bombardeo, como puede comprobarse de las fechas correspondientes al periodo de uso mostradas en la tabla. También se muestran los parámetros de irradiación de cada una de las láminas, relativos a tiempos de uso y corrientes aplicadas, así como la fecha de adquisición del espectro y los días transcurridos desde el último bombardeo.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Lámina (código residuo)	Fecha de mantenimiento del blanco	Periodo de uso del blanco	Días de uso	Número de bombardeos	Corriente (μA)	Tiempo total bombardeo (minutos)	Fecha de adquisición de espectro	Tiempo de desintegración (días)
1.08	30/01/2008	01/06/2007-30/01/2008	243	106	35	2965	23/05/2016	2993
7.09	05/05/2009	30/01/2008-01/09/2008	215	110	39	3272	24/05/2016	2783
6.10	12/05/2010	05/05/2009-11/11/2009	190	80	45	2804	24/05/2016	2353
5.11	25/03/2011	12/05/2010-14/10/2010	155	76	43	2034	27/05/2016	2023
10.11	04/10/2011	14/10/2010-25/03/2011	162	90	43	2415	27/05/2016	1862
1.12	13/03/2012	25/03/2011-04/10/2011	193	87	45	3043	27/05/2016	1673

Tabla 5.1. Parámetros de uso en el ciclotrón de las láminas de Havar™ seleccionadas para la adquisición de sus espectros.

5.2.1. Calibración en eficiencia.

Para identificar y cuantificar las impurezas radiactivas presentes en las distintas muestras, se empleó el detector coaxial de germanio hiperpuro ya descrito en el capítulo 2. Se realizó una calibración en eficiencia específica para la geometría de estas muestras, empleando la solución suministrada por el CIEMAT y etiquetada como "Patrón CIEMAT MRC 2007-013" (ver APÉNDICE A). La geometría patrón de referencia se preparó vertiendo 150 μl de esta solución sobre un papel de filtro de celulosa, extendiéndose uniformemente sobre una superficie circular de 4,6 cm de diámetro. Este filtro se introdujo en un recipiente Petri con paredes de poliestireno de 1 mm de espesor, y se colocó sobre la caperuza de protección del cristal de germanio para su medida.

La lámina de Havar™ es también circular, con un espesor de 25 μm y un diámetro de 4,0 cm, aunque la zona de impacto del haz es inferior (1,2 cm de diámetro), como se muestra en la Figura 5.3. La geometría es similar al filtro de celulosa, lo que permitió obtener los valores de eficiencia utilizando el método de transferencia de eficiencia descrito por Jurado Vargas et al. (2003).

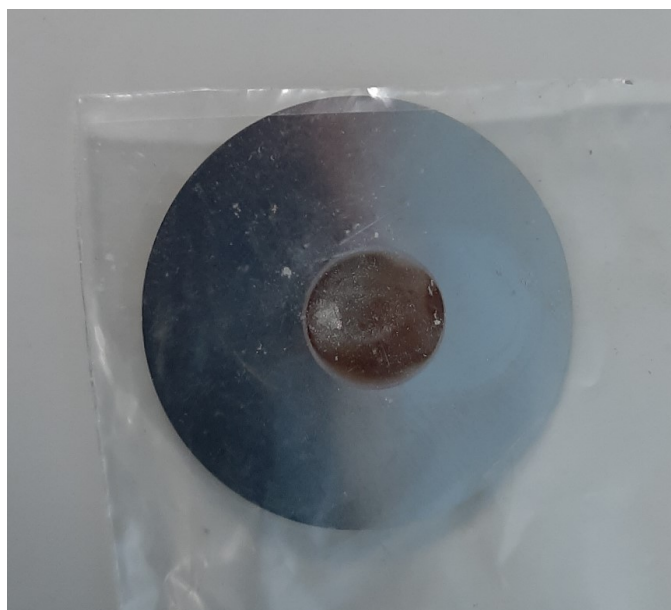


Figura 5.3. Lámina de Havar™ y zona de impacto del haz.

Para ello se empleó el código Monte Carlo DETEFF (Cornejo Díaz 2009) desarrollado específicamente para el cálculo de la eficiencia en detectores gamma. Dicho código ha sido ampliamente empleado y verificado en distintas aplicaciones en espectrometría de radiación gamma (Jurado Vargas et al. 2002 ; Cornejo Díaz y Jurado Vargas 2008). En la simulación se consideraron las dimensiones del detector coaxial (dimensiones del cristal, core interno, capa muerta, ventana de entrada y carcasa externa) recogidas en la Tabla 5.2 y mostradas en la Figura 5.4.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Parámetro	Valor (mm)
Diámetro del cristal de Ge	48
Longitud del cristal de Ge	57
Espesor Capa muerta (frontal y lateral)	1
Distancia entre el cristal y el criostato	5,5
Diámetro del core interno	12
Longitud del core interno	45
Espesor del soporte lateral de Al	1,0
Espesor del soporte frontal de Al	0,5
Espesor de la cubierta lateral del criostato	1,0
Espesor de la cubierta frontal del criostato	0,5
Diámetro exterior del criostato	75,0

Tabla 5.2. Dimensiones del detector de HPGe consideradas para la simulación con el código DETEFF.

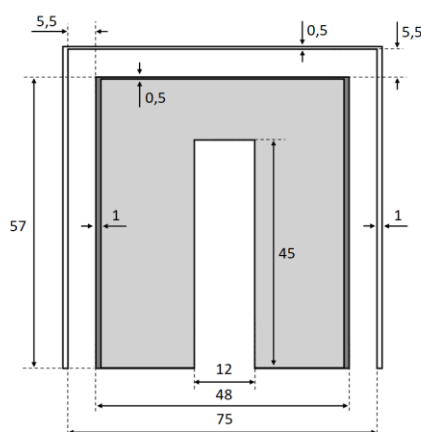


Figura 5.4. Modelo del detector HPGe. Las dimensiones están dadas en mm.

También se introdujeron los parámetros de las fuentes de referencia (filtro de celulosa) y de interés (lámina de Havar™), así como del contenedor de éstas (en ambos casos, recipiente tipo Petri). En la Tabla 5.3 se resumen las dimensiones de las fuentes empleadas. Los coeficientes de atenuación másica de los diferentes materiales involucrados se obtuvieron del código XCOM (Berger et al. 2009). No se consideraron correcciones por autoabsorción debido al espesor de las muestras.

Geometría	Filtro de Celulosa	Lámina de Havar™
Diámetro (cm)	4,6	1,2
Espesor (mm)	0,0000	0,0025
Material de la Fuente	Celulosa	Havar™
Material del Contenedor	Poliestireno	Poliestireno
Distancia Fuente-Detector (cm)	0,45	0,45

Tabla 5.3. Dimensiones y características de las fuentes utilizadas en la calibración por transferencia de eficiencias en DETEFF.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

El código DETEFF permite seleccionar el número de fotones generados en cada experimento, así como el número de experimentos independientes en cada simulación. De este modo, la eficiencia obtenida en cada simulación, ε_i , se muestra como el valor medio de las eficiencias obtenidas en cada experimento, y la incertidumbre se ofrece como la desviación estándar relativa de las eficiencias obtenidas en el lote de experimentos (Cornejo Díaz 2009). En nuestras simulaciones, se realizaron 10 experimentos, ajustando el número de fotones generados para que la incertidumbre asociada a cada valor de la eficiencia simulada fuera inferior al 0,2%.

La transferencia de eficiencias desde el filtro de celulosa a la geometría de las láminas de Havar™ se realizó a partir de la siguiente expresión, aplicada a cada una de las energías de emisión de los radionúclidos presentes en la solución patrón:

$$\varepsilon_i = \varepsilon_r \times \left(\frac{S_i}{S_r} \right) \quad (5.1)$$

siendo:

- ε_i : eficiencia obtenida por transferencia para la muestra de interés (lámina de Havar™).
- ε_r : eficiencia experimental para el patrón de referencia (filtro de celulosa).
- S_i : eficiencia simulada con DETEFF para la muestra de interés (lámina de Havar™).
- S_r : eficiencia simulada con DETEFF para el patrón de referencia (filtro de celulosa).

En la Tabla 5.4 se muestran los resultados del cálculo de las eficiencias obtenidas según la expresión (5.1) para cada una de las líneas del espectro del patrón de referencia.

Radionúclido	Energía (keV)	ε_i	$u(\varepsilon_i)$
Am-241	59,54	0,052	0,001
Cd-109	88,03	0,133	0,003
Co-57	122,06	0,157	0,002
	136,47	0,160	0,003
Ce-139	165,86	0,140	0,002
Sn-113	391,70	0,059	0,002
Sr-85	514,01	0,043	0,001
Cs-137	661,66	0,033	0,001
Y-88	898,04	0,023	0,001
Co-60	1173,23	0,017	0,002
	1332,49	0,016	0,001
Y-88	1836,06	0,011	0,001

Tabla 5.4. Eficiencias obtenidas por el método de transferencia para la lámina de Havar™.

Finalmente, para obtener la curva de calibración, realizamos un ajuste por mínimos cuadrados a una función polinómica de cuarto orden, aplicándola en forma logarítmica tanto en las eficiencias como en la energía (desde 59,54 keV del ²⁴¹Am hasta 1836,06 keV del ⁸⁸Y).

$$\ln(\varepsilon) = a_1 + a_2 \ln(E) + a_3 \ln(E)^2 + a_4 \ln(E)^3 + a_5 \ln(E)^4 \quad (5.2)$$

El ajuste se representa en la Figura 5.5 y los coeficientes del mismo en la Tabla 5.5.

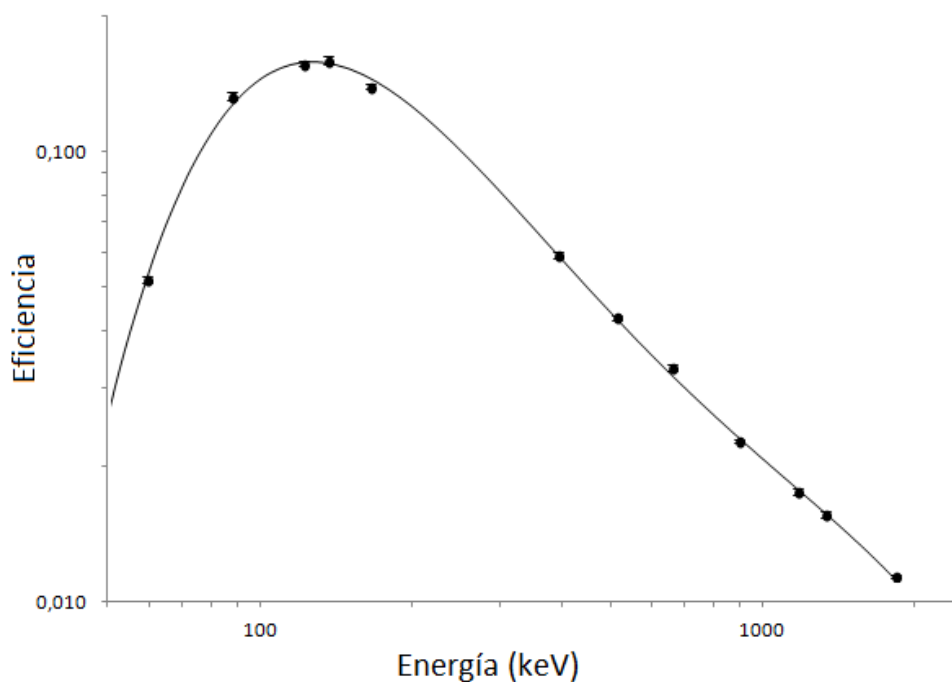


Figura 5.5. Curva resultante del ajuste por mínimos cuadrados.

a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	Coefficiente r^2
-160,18	102,45	-24,34	2,524	-0,0974	0,9993

Tabla 5.5. Coeficientes del ajuste de la eficiencia calculada mediante el método de transferencia con DETEFF. Las energías son dadas en keV.

5.2.2. Análisis de espectros y determinación de actividades.

Los espectros de las láminas se colectaron durante tiempos de medida que oscilaron en el rango de 4 min a 354 min, dependiendo de las actividades de cada muestra. Para la identificación de picos en los espectros gamma se mantienen válidas tanto la librería de radionúclidos como el estudio prospectivo de posibles reacciones realizado en el capítulo 4 para el agua enriquecida

recuperada (ver apéndices B.3 y B.5). A modo de ejemplo, en la Figura 5.6 se presenta el espectro correspondiente a la medida de la muestra 1.08, colectado durante 354 min.

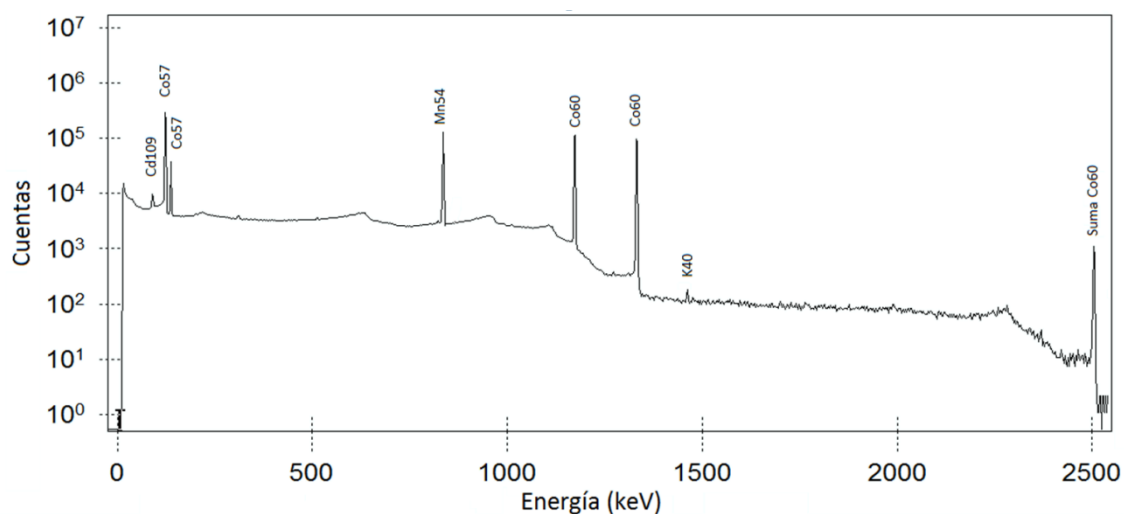


Figura 5.6. Espectro de radiación gamma correspondiente a la medida de la lámina de Havar™ con código de residuo 1.08.

Se identificaron 4 radionúclidos en las distintas muestras: ⁵⁴Mn, ⁵⁷Co, ⁶⁰Co y ¹⁰⁹Cd. El ⁵⁴Mn y los isótopos de cobalto provienen de la espalación producida en la lámina de Havar™, mientras que el ¹⁰⁹Cd proviene de la activación del blanco de plata. Dado que el ⁵⁴Mn es el único radionúclido que no se identifica en las muestras analizadas en los capítulos anteriores, en la Tabla 5.6 solo se muestran las reacciones probables para la producción de este radionúclido, extraídas del estudio previo realizado mediante la aplicación "QCalc" (Sonzogni y Pritychenko 2003).

Isótopo	Periodo de semidesintegración (d)	Reacciones probables
⁵⁴ Mn	312,20	⁵⁴ Cr(p,n) ⁵⁴ Mn ⁵⁴ Fe(n,p) ⁵⁴ Mn

Tabla 5.6. Reacciones probables en la generación del ⁵⁴Mn.

Para el cálculo de las actividades de los distintos radionúclidos identificados se han considerado los parámetros incluidos en la librería del apéndice B.5, considerando las emisiones de mayor intensidad. Debido a que la adquisición del espectro se realizó situando las muestras sobre la caperuza de protección del detector, podrían considerarse correcciones debidas al efecto de suma por coincidencia. Los radionúclidos ⁵⁴Mn y ¹⁰⁹Cd presentan emisiones aisladas por lo que están exentos de necesitar correcciones. No obstante, aunque los otros dos radionúclidos identificados, el ⁵⁷Co y el ⁶⁰Co sí poseen emisiones en cascada, las estimaciones realizadas para nuestras muestras reflejaron que las correcciones por efecto de suma en coincidencias son inferiores a las incertidumbres experimentales asociadas a la actividad, por lo que no fueron consideradas.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En la Tabla 5.7 se muestran las actividades referidas a fecha del último bombardeo del blanco de los radionúclidos identificados en cada una de las láminas de Havar™. Ya que cada una de las láminas fueron irradiadas en condiciones muy distintas (parámetros de irradiación, días de uso, número de bombardeos, etc.), no representan en realidad muestras de un mismo “experimento”. Por ello, en las últimas columnas de la Tabla 5.7 se ofrecen para cada radionúclido los rangos de variación de la actividad, así como los valores medios y sus desviaciones estándar, dando así información sobre la dispersión en los valores de las actividades cuantificadas.

Como puede apreciarse, todas las láminas presentan niveles de actividades semejantes para cada radionúclido específico, excepto la muestra 6.10, que presenta valores que duplican aproximadamente los valores medios. Los mayores valores de actividad de esta muestra pudieran justificarse atendiendo a un intervalo, de un mes aproximadamente, en el que los parámetros de irradiación fueron especialmente altos, debido a la demanda de ^{18}F para las exploraciones PET en el SMN.

Aunque en algún trabajo como el de Manickam et al. (2009), se expone que es posible estimar las actividades residuales en la lámina de Havar en función de la carga media acumulada durante su uso, en nuestro caso no parece apreciarse una correlación evidente entre los valores de actividad y el tiempo total de bombardeo o la carga total durante los periodos de uso de cada lámina. Esto implica que la hipótesis de la “relación lineal” entre actividades y tiempo de irradiación o carga acumulada representa una buena aproximación siempre y cuando los parámetros de producción se mantengan con pequeñas desviaciones respecto a sus valores medios, condición que no suele darse en la producción de ^{18}F en un ciclotrón de uso médico. En la Figura 5.7, se muestran las fechas y parámetros de producción de todas las muestras analizadas.

Por otra parte, no se identifican radionúclidos que sí se hallaron durante la adquisición de los espectros gamma en la producción de [^{18}F]FDG (muestras A, B y C), así como en el agua enriquecida recuperada. El planteamiento inicial fue la selección de láminas con tiempos de almacenamiento en los contenedores del búnker superiores a cuatro años, para evitar dosis altas en su manipulación. Esto ha condicionado que no se identifiquen radionúclidos con semiperiodos relativamente cortos. Los cuatro radionúclidos identificados poseen periodos de semidesintegración largos (entre los 271,7 días del ^{57}Co y los 1925,3 días del ^{60}Co).

El análisis de los resultados derivados de las actividades obtenidas será realizado en apartados ulteriores, y discutidos en cuanto a la gestión de residuos, dosis recibidas y comparación con otras instalaciones.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Radionúclido	Emisiones más probables (keV)	Actividad fin de bombardeo (MBq)							
		Muestra 1.08	Muestra 7.09	Muestra 6.10	Muestra 5.11	Muestra 10.11	Muestra 1.12	Rango	Media
⁵⁴ Mn	838,85	0,61(2)	0,69 (2)	1,17 (4)	0,42 (1)	0,55 (2)	0,69 (2)	0,42 - 1,17	0,7 (3)
⁵⁷ Co	122,06	0,51 (2)	0,60 (2)	1,01 (3)	0,36 (1)	0,48 (2)	0,58 (2)	0,36 - 1,01	0,6 (2)
⁶⁰ Co	1173,23	0,0029 (1)	0,0039 (1)	0,0087 (3)	0,0027 (1)	0,0035 (1)	0,0041 (1)	0,0029 - 0,0087	0,004 (2)
¹⁰⁹ Cd	88,03	0,0092 (3)	0,005 (1)	0,015 (5)	0,0028 (8)	0,0025 (1)	0,009 (3)	0,002 - 0,015	0,007 (5)

Tabla 5.7. Actividades a fecha del último bombardeo del blanco de los radionúclidos identificados en cada una de las muestras de láminas de Havar™ analizadas.

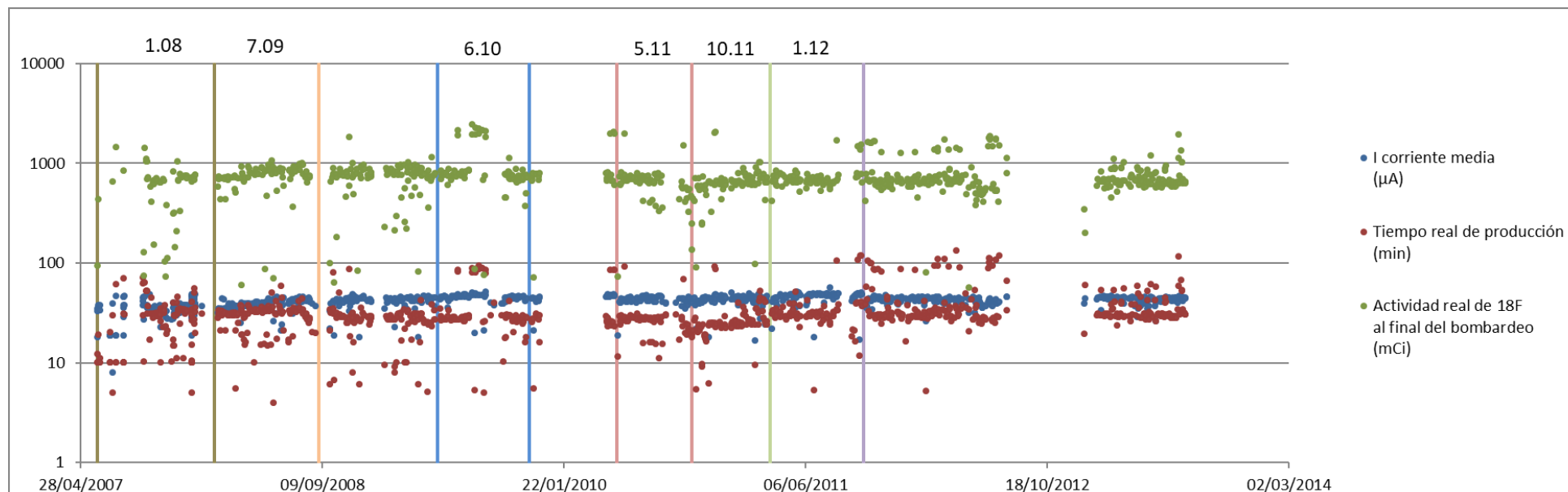


Figura 5.7. Láminas de Havar™ y parámetros de producción.

5.3. ESTUDIO DE COMPONENTES DEL BLANCO CON ALTA ACTIVIDAD.

Ante la evidencia de la falta de algunos radionúclidos en las láminas de Havar™ analizadas, que sí fueron detectados en muestras asociadas a la producción de [¹⁸F]FDG, se decidió seleccionar una muestra adicional, con el mínimo tiempo de "enfriamiento" en los contenedores del búnker. Para ello escogimos la lámina retirada del blanco del ciclotrón en el último mantenimiento realizado. Al ser su desintegración de solo 6 meses, se espera así identificar los radionúclidos importantes en la gestión de los residuos y poder realizar un balance completo de las dosis personales recibidas durante el mantenimiento del blanco, incluyendo aquellos radionúclidos con periodos de semidesintegración cortos.

Se decidió adquirir los espectros de todos los componentes que forman parte del residuo etiquetado como 10.19 en los contenedores del ciclotrón: lámina de titanio, junta Helicoflex™ y lámina de Havar™. En la Tabla 5.8 se describen las características de estas muestras y en las Figura 5.8 y Figura 5.9 se muestran estos componentes y su disposición en el blanco, respectivamente. En la Figura 5.10 se muestran las fechas y parámetros de producción de los componentes del residuo 10.19.



Figura 5.8. Bolsa de residuo 10.19 conteniendo las láminas de Havar™ y titanio y la junta Helicoflex™.

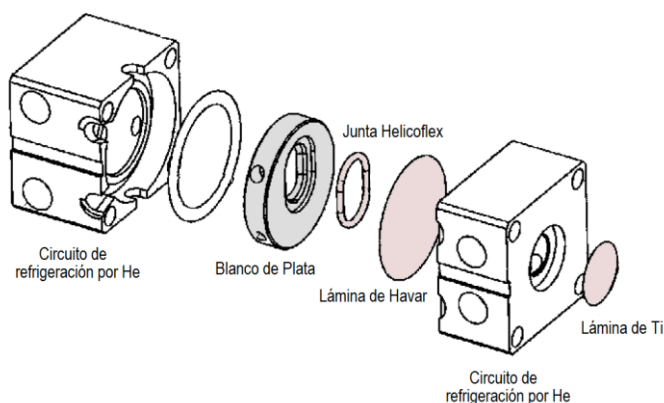


Figura 5.9. Ensamblaje del blanco mostrando la disposición de las láminas de titanio y Havar™ y la junta Helicoflex.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Lámina (código residuo)	Fecha de mantenimiento del target	Periodo uso del target		Días de uso	Número de bombardeos	Corriente (μA)	Tiempo total bombardeo (minutos)	Fecha de adquisición de espectro	Tiempo de desintegración (días)
		Inicio	Final						
10.19	22/10/2019	10/12/2018	14/5/2019	155	148	44,77	7099	24/10/2019	160

Tabla 5.8. Parámetros de uso en el ciclotrón del residuo 10.19 seleccionado para la adquisición de espectros.

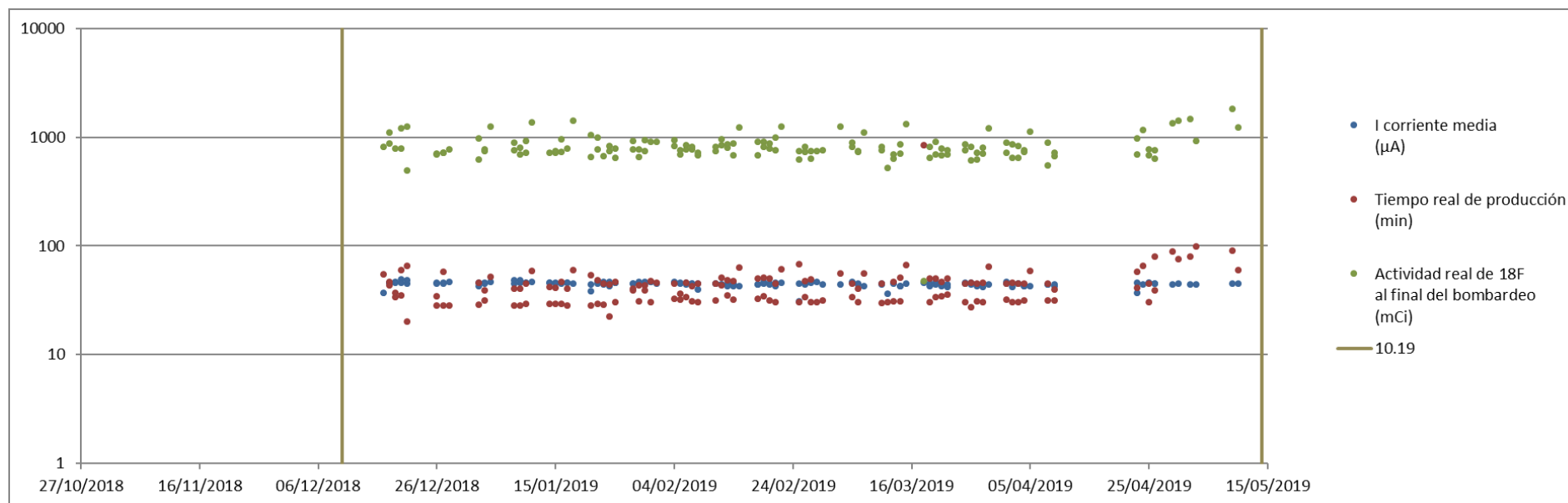


Figura 5.10. Parámetros de producción y tiempos de uso de los componentes incluidos en el residuo 10.19.

5.3.1. Calibraciones en Eficiencia.

El tiempo de desintegración de 6 meses de los componentes que forman el residuo 10.19 provoca que aún mantienen altos niveles de actividad. Ello obligó a aumentar las precauciones en la manipulación del residuo para evitar altas dosis personales y, por otra parte, a aumentar las distancias de la muestra al detector con el objetivo de reducir los tiempos muertos en la adquisición de los espectros. En la Tabla 5.9 se resumen las dimensiones de las muestras, junto a cada una de las distancias fuente-detector empleadas.

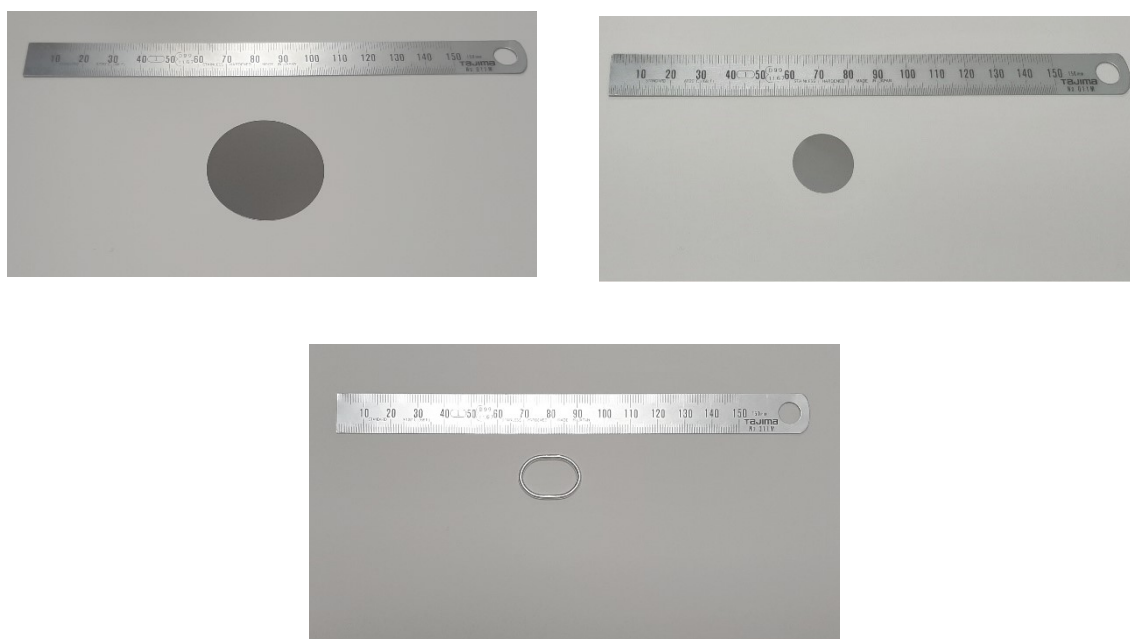


Figura 5.11. Dimensiones de Lámina de Havar™, lámina de titanio y Junta Helicoflex™.

Geometría	Lámina de Havar™	Lámina de Ti	Junta Helicoflex
Diámetro (cm)	1,2 (ϕ activo)	2,0	2,38x1,96
Espesor (mm)	0,0025	0,00125	2,2
Distancia Fuente-Detector (cm)	104,4	35,1	0,45

Tabla 5.9. Dimensiones de las fuentes utilizadas en la transferencia de eficiencias con el código DETEFF.

Las diferentes geometrías de las muestras, así como las diferentes distancias al detector empleadas, requirieron la obtención de distintas curvas de calibración en eficiencia. Los valores de eficiencia se obtuvieron de nuevo mediante el método de transferencia de eficiencia empleando la simulación con DETEFF. Las curvas de calibración se obtuvieron realizando un ajuste por mínimos cuadrados a una relación polinómica de cuarto orden.

Únicamente la junta Helicoflex™ requirió un tratamiento algo distinto, debido a su geometría hueca en forma de anillo. Para poder transferir la eficiencia de la fuente del filtro de celulosa,

con geometría circular, a la junta ovalada, en primer lugar, se aproximó la geometría a un anillo circular con un diámetro equivalente a la media de las dimensiones transversal y longitudinal del óvalo.

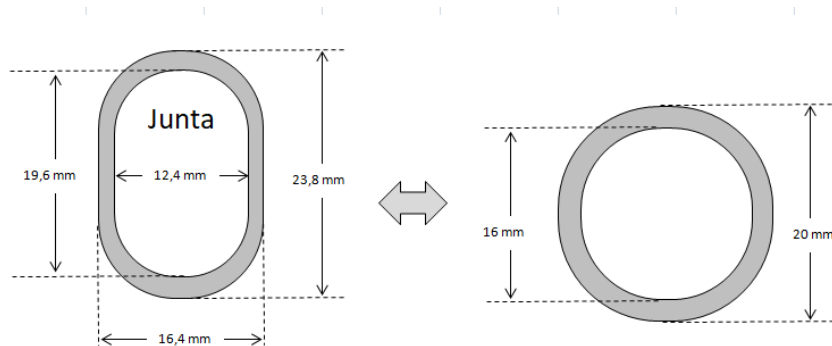
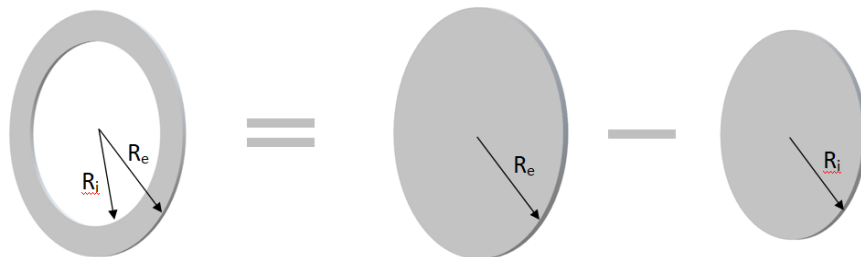


Figura 5.12. Dimensiones de Junta Helicoflex™ y anillo circular equivalente.

Posteriormente se simularon dos discos sólidos, cuyos diámetros corresponden a los diámetros externo e interno del anillo, calculándose sus eficiencias por transferencia con respecto a la eficiencia del filtro de celulosa. Finalmente, se obtuvo la eficiencia equivalente del anillo hueco a partir de las eficiencias de los discos sólidos, según la ecuación (5.3).



$$\varepsilon_{JH} = \frac{R_e^2 \varepsilon_e + R_i^2 \varepsilon_i}{R_e^2 - R_i^2} \quad (5.3)$$

siendo:

- ε_{JH} : eficiencia estimada para la junta Helicoflex™.
- R_i, R_e : radio interno y externo del anillo equivalente, respectivamente.
- $\varepsilon_i, \varepsilon_e$: eficiencias obtenidas para los discos con diámetro igual al interno y externo del anillo, respectivamente.

En la Figura 5.13 se muestran los valores de eficiencia obtenidos. En la Tabla 5.10 se ofrecen los coeficientes del ajuste por mínimos cuadrados de estos valores a una relación polinómica de cuarto orden.

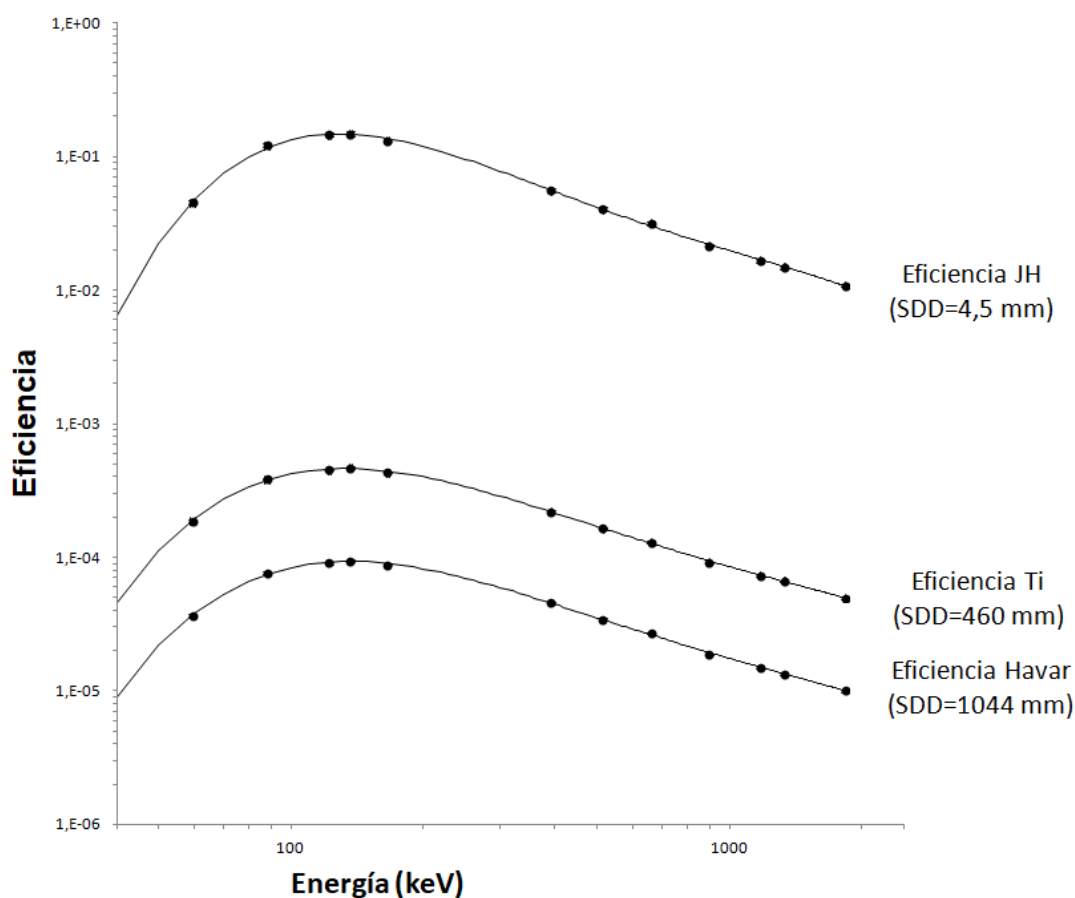


Figura 5.13. Valores de eficiencia para las geometrías de medida de los componentes que forman parte del residuo 10.19.

Geometrías	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	Coefficiente r ²
Lámina de Havar™	-112,411	64,569	-14,782	1,471	-0,055	0,9996
Lámina de Ti	-113,100	66,343	-15,267	1,527	-0,057	0,9996
Junta Helicoflex	-164,780	105,278	-25,001	2,592	-0,100	0,9992

Tabla 5.10. Coeficientes del ajuste de los valores de eficiencia calculados mediante el método de transferencia, para las diferentes geometrías.

5.3.2. Análisis de espectros y determinación de actividades en la lámina de Havar™.

En primer lugar, analizaremos el espectro de la lámina de Havar™. En la Figura 5.14 se muestra el correspondiente espectro, obtenido situando la lámina a 104,4 cm de distancia del detector, debido a la alta actividad presente en la lámina.

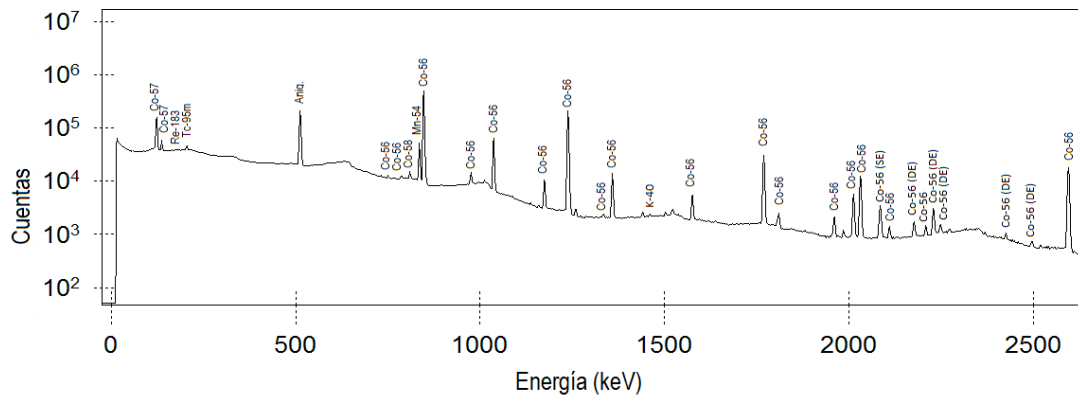


Figura 5.14. Espectro de radiación gamma correspondiente a la lámina de Havar™ de la muestra 10.19.

Se identificaron 6 radionúclidos. Junto al ^{54}Mn y ^{57}Co detectados en las muestras con periodos de enfriamiento muy superiores, se detectaron ^{56}Co , ^{58}Co , $^{95\text{m}}\text{Tc}$ y ^{183}Re , con periodos de semidesintegración entre 35 días y 77 días, muy inferiores a los 272 días del ^{57}Co , que representa el radionúclido de menor periodo de semidesintegración identificado en las muestras anteriores. Es de suponer que deben generarse otras especies de radionúclidos, como el ^{55}Co , el ^{95}Tc o el ^{52}Mn , con vidas medias de horas o días, ya identificados en las muestras extraídas de las diferentes etapas de producción del radiofármaco ^{18}F FDG (capítulo 3). No son observables en este espectro las líneas gamma de los radionúclidos ^{60}Co y ^{109}Cd , que sí fueron identificadas en los espectros de las láminas con tiempos de enfriamiento superiores. Estas líneas deben estar ocultas en el fondo del espectro debido a sus bajas actividades respecto de las actividades del resto de radionúclidos. En los espectros anteriores, pudieron ser detectados debido a sus superiores vidas medias. Este hecho pone de relieve la importancia de obtener medidas de muestras con diferentes tiempos de enfriamiento, para identificar todos los radionúclidos relevantes en el estudio de la gestión de las láminas de Havar™ como residuos y de sus consecuencias dosimétricas, como se verá posteriormente.

En la Tabla 5.11 se muestran las reacciones nucleares más probables, extraídas del estudio previo realizado mediante la aplicación "QCalc", para los radionúclidos no identificados previamente en la lámina de Havar™.

Isótopo	Periodo de semidesintegración (d)	Reacciones probables
$^{95\text{m}}\text{Tc}$	61	$^{95}\text{Mo}(p, n)^{95\text{m}}\text{Tc}$
^{183}Re	70,0	$^{182}\text{W}(p, \gamma)^{183}\text{Re}$ $^{183}\text{W}(p, n)^{183}\text{Re}$ $^{184}\text{W}(p, 2n)^{183}\text{Re}$

Tabla 5.11. Reacciones nucleares más probables para los radionúclidos no identificados previamente en la lámina de Havar™.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

De nuevo, para el cálculo de las actividades de los distintos radionúclidos identificados se han considerado las emisiones de mayor intensidad incluidas en la librería del Apéndice B.5. Las correcciones debidas al efecto de suma por coincidencias son totalmente despreciables, debido a que el espectro se colectó situando la muestra a 104,4 cm del detector.

Las actividades obtenidas en la lámina de Havar™ del conjunto etiquetado como residuo 10.19 se muestran en la Tabla 5.12.

Radionúclido	Emisiones más probables (keV)	Actividad fin de bombardeo (MBq)
		Havar™ Muestra 10.19
⁵⁴ Mn	834,85	1,61 (5)
⁵⁶ Co	846,77	62 (2)
⁵⁷ Co	133,06	1,57 (5)
⁵⁸ Co	810,76	0,48 (3)
^{95m} Tc	204,12	0,37 (3)
¹⁸³ Re	162,33	0,13 (3)

Tabla 5.12. Actividades a fecha del último bombardeo del blanco de los radionúclidos identificados en la lámina de Havar™ del residuo etiquetado como 10.19.

Comprobamos que en la lámina de Havar™ se hallan, en parte, las impurezas que también contaminan el módulo de síntesis de [¹⁸F]FDG, ya que la lámina se encuentra en contacto directo con el cuerpo del blanco donde se halla el agua enriquecida. Las actividades de las impurezas en la lámina son, en general, del orden del MBq, mientras que las actividades transferidas al módulo de síntesis en el agua enriquecida irradiada, (obtenidas en el capítulo 3) son del orden del Bq, en concordancia con el trabajo de Bowden et al. (2009).

5.3.3. Análisis de espectros y determinación de actividades en la lámina de titanio.

Con relación a la lámina de titanio, comenzamos con el estudio de las posibles reacciones nucleares que el haz de protones de 9,6 MeV puede provocar, de modo análogo a como se realizó para la lámina de Havar™. En primer lugar se extrae la composición isotópica del titanio del informe técnico de la IUPAC publicado por (Meija et al. 2016). Esta composición aparece en la Tabla 5.13.

Composición del Ti.	
Elemento	%
^{46}Ti	8,25
^{47}Ti	7,44
^{48}Ti	73,72
^{49}Ti	5,41
^{50}Ti	5,18

Tabla 5.13. Abundancias isotópicas natural del titanio.

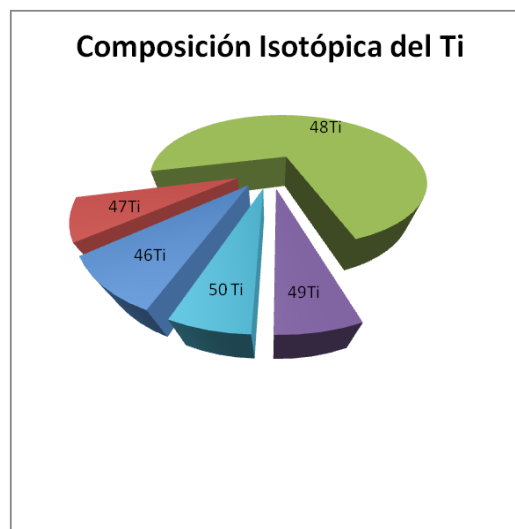


Figura 5.15. Composición isotópica del titanio.

A continuación, introduciendo los mismos parámetros del haz de protones y del campo secundario de neutrones considerados en el estudio realizado con la lámina de Havar™, se realizó el estudio prospectivo de las reacciones más probables en la lámina de titanio mediante la aplicación "QCalc" (Sonzogni y Pritychenko 2003). Se hallaron 31 reacciones posibles con las condiciones mencionadas, que dan lugar a 21 isótopos (ver apéndice B.4). Solo 6 tienen periodos de semidesintegración mayores de 2 h, considerados aceptables para su identificación mediante espectrometría de radiación gamma. En la Tabla 5.14, se muestran estos radionúclidos y el ^{75}Se , identificado en el espectro y cuyo origen se discutirá posteriormente.

Isótopo	Periodo de semidesintegración (d)	Reacciones probables
^{43}Sc	0,16	$^{46}\text{Ti}(p, \alpha)^{43}\text{Sc}$
^{44}Sc	0,16/2,44	$^{47}\text{Ti}(p, \alpha)^{44}\text{Sc}$
^{46}Sc	83,79	$^{49}\text{Ti}(p, \alpha)^{46}\text{Sc}$
^{47}Sc	3,35	$^{50}\text{Ti}(p, \alpha)^{47}\text{Sc}$
^{48}V	15,97	$^{48}\text{Ti}(p, n)^{48}\text{V}$
^{49}V	330	$^{49}\text{Ti}(p, n)^{49}\text{V}$
^{75}Se	119,78	$^{74}\text{Se}(n, \gamma)^{75}\text{Se}$

Tabla 5.14. Probables reacciones en la lámina de titanio.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En la Figura 5.16 se muestra el espectro gamma obtenido para la lámina de titanio, tras su medida a 35,1 cm de distancia del detector.

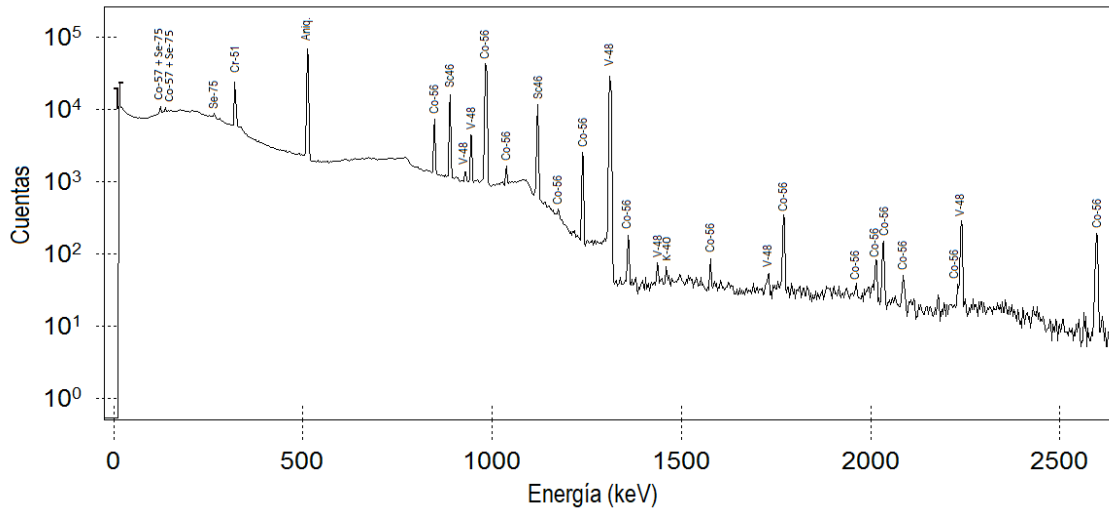


Figura 5.16. Espectro de radiación gamma correspondiente a la lámina de Ti de la muestra 10.19.

En el espectro se identificaron 6 radionúclidos: ⁴⁶Sc, ⁴⁸V, ⁵¹Cr, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co y ⁷⁵Se. Los dos primeros radionúclidos se generan a partir de los isótopos del titanio. Por el contrario, los radionúclidos ⁵¹Cr, ⁵⁶Co y ⁵⁷Co deben generarse a partir de trazas de Fe presentes en la lámina de titanio (ver Tablas 3.5 y 5.15). La existencia de trazas de Fe ha sido asumida por varios autores (Mochizuki et al. 2013; Mochizuki et al. 2006) junto con la existencia de otros elementos (C, V, Al, H, O y N). Mención aparte merece el ⁵¹Cr, producido a partir del ⁵⁴Fe, al que parece alcanzar el campo secundario de neutrones generado en el agua enriquecida, a pesar de la posición ocupada por la lámina de titanio, situada antes del cuerpo de refrigeración de He en el blanco.

Isótopo	Periodo de semidesintegración (d)	Reacciones probables
⁵¹ Cr	27,70	⁵⁴ Fe(n,α) ⁵¹ Cr ⁵⁰ Cr(n,γ) ⁵¹ Cr

Tabla 5.15. Reacciones nucleares más probables para los radionúclidos no identificados previamente en la lámina

El ⁷⁵Se, identificado únicamente en el espectro de la lámina de titanio, parece tener su origen en la interacción del campo de neutrones con trazas presentes del núclido ⁷⁴Se. Entre los trabajos consultados, únicamente Mochizuki et al. (2013) lo identifican, aunque producido en un ciclotrón de protones de 18 MeV.

Una vez más, para el cálculo de las actividades de los distintos radionúclidos identificados se han considerado las emisiones de mayor intensidad incluidas en la librería del apéndice B.5. No se

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

realizaron correcciones por suma en coincidencias, siendo éstas despreciables al estar la muestra a una distancia significativa del detector (35,1 cm).

Las actividades obtenidas en la lámina de titanio del residuo etiquetado como 10.19 se muestran en la Tabla 5.16.

Como puede observarse, el radionúclido dominante en cuanto a la actividad es el ^{48}V . Hay que señalar que, a pesar de su alta actividad en la lámina de titanio, este radionúclido no se detecta en las muestras analizadas del módulo de síntesis, ya que la posición alejada de la lámina de titanio respecto al cuerpo de plata del blanco parece impedir que los nucleidos sean transferidos al agua enriquecida. Por otra partes, debe mencionarse que el ^{48}V sí es detectado en el módulo de síntesis de algunos ciclotrones que emplean blancos de titanio en lugar de blancos de plata (Mochizuki et al. 2006 ; Al Rayyes 2010). En estos casos, el ^{48}V es producido por el propio blanco (ver Tabla 3.12). Finalmente, ningún autor refleja haber detectado los radionúclidos ^{46}Sc y ^{75}Se en el módulo de síntesis de su instalación.

Radionúclido	Emisiones más probables (keV)	Actividad fin de bombardeo (MBq)
		Ti Muestra 10.19
^{46}Sc	1120,55	0,232 (7)
^{48}V	983,53	235 (7)
^{51}Cr	320,08	10,7 (4)
^{56}Co	846,77	0,099 (3)
^{57}Co	122,06	0,0018 (1)
^{75}Se	246,66	0,0031 (7)

Tabla 5.16. Actividades a fecha del último bombardeo del blanco de los radionúclidos identificados en la lámina de titanio del residuo etiquetado como 10.19.

5.3.4. Análisis de espectros y determinación de actividades en la junta Helicoflex™.

La junta Helicoflex™ está compuesta por un revestimiento metálico de una aleación no especificada por el fabricante, y de un núcleo formado por un resorte helicoidal de plata. El estudio prospectivo de las posibles reacciones nucleares no es por tanto posible. El espectro de radiación gamma colectado se muestra en la Figura 5.17.

Se identificaron 3 radionúclidos: ^{51}Cr , ^{58}Co y ^{60}Co . Los tres radionúclidos deben generarse a partir de trazas de Fe, Co y Ni contenidas en la junta (ver Tablas 3.5 y 5.15). No se detecta el ^{109}Cd , que podría producirse a partir del núcleo de plata de la junta.

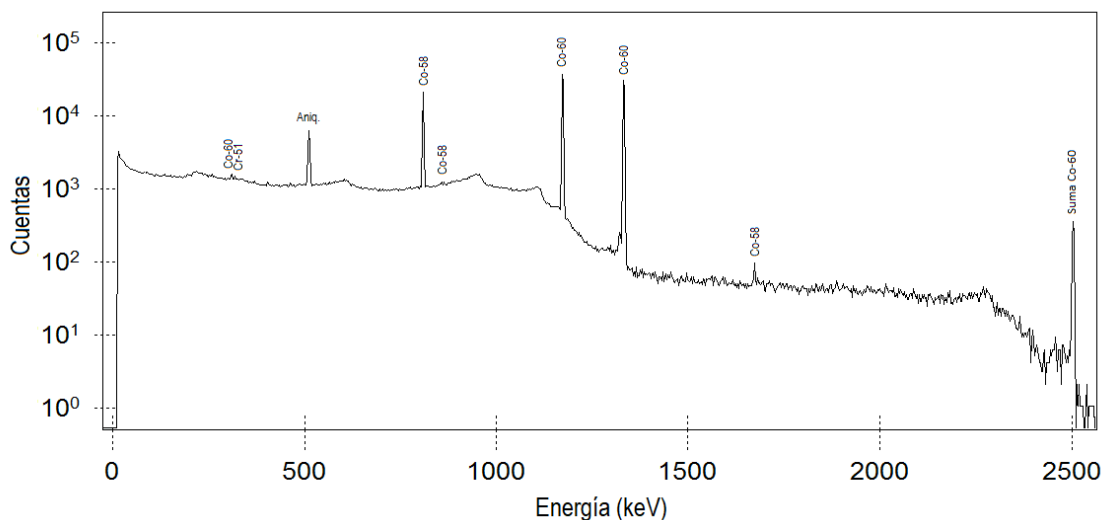


Figura 5.17. Espectro de radiación gamma correspondiente a la junta Helicoflex™ de la muestra 10.19.

De nuevo, para el cálculo de actividades se han considerado las emisiones de mayor intensidad incluidas en la librería del apéndice B.5. La adquisición del espectro de la junta Helicoflex™ se realizó situando las muestras sobre la caperuza de protección del detector. No obstante, no se han realizado correcciones por suma en coincidencias, ya que los radionúclidos ⁵¹Cr y ⁵⁸Co presentan emisiones aisladas, y por tanto no implican efectos de suma en el espectro. Aunque el ⁶⁰Co sí presenta este efecto, la corrección estimada por efecto suma es inferior a las incertidumbres asociadas a la actividad.

Las actividades obtenidas para los radionúclidos en la junta Helicoflex™ del conjunto etiquetado como residuo 10.19 se muestran en la Tabla 5.17.

Radionúclido	Emisión más probable (keV)	Actividad fin de bombardeo (MBq)
		Junta Helicoflex™ Muestra 10.19
⁵¹ Cr	320,08	0,0025 (9)
⁵⁸ Co	810,76	0,0088 (3)
⁶⁰ Co	1173,23	0,0048 (1)

Tabla 5.17. Actividades de los radionúclidos identificados en la junta Helicoflex™ del residuo etiquetado como 10.19.

Como se puede comprobar, las actividades detectadas en la junta son del orden del kBq, muy inferiores a las determinadas en las láminas analizadas de Havar™ y titanio. Esto ha permitido situar la muestra directamente sobre la caperuza de protección del detector sin temor a obtener tiempos muertos elevados en los espectros. También implica que la contribución a la exposición ocupacional durante el mantenimiento del blanco va a ser muy inferior a la provocada por las láminas de Havar™ y titanio.

5.4. GESTIÓN DE RESIDUOS.

Los componentes del blanco sustituidos durante el mantenimiento contienen una mezcla de radionúclidos de origen artificial. Así, atendiendo a los principios fundamentales establecidos en las Normas Básicas Internacionales de Seguridad (IAEA 2016), *"la condición para la dispensa es que la suma de las concentraciones de la actividad de los distintos radionucleidos sea inferior al nivel de dispensa derivado para la mezcla"*. Este nivel, X_m , se calcula según la expresión (5.4).

$$X_m = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{f(i)}{X(i)}} \quad (5.4)$$

donde:

- $f(i)$ es la fracción de concentración de actividad del radionucleido i en la mezcla,
- $X(i)$ es el nivel de dispensa aplicable al radionucleido i , en unidades de concentración de actividad,
- n es el número de radionúclidos presentes.

Debemos establecer cuales son los niveles de dispensa $X(i)$ aplicados para la gestión de los residuos radiactivos generados durante el mantenimiento del blanco. En las Normas Básicas Internacionales de Seguridad mencionadas se establecen unos valores de dispensa para cada radionúclido aplicables a prácticas en las que se generan residuos sólidos en cantidades superiores a 1 tonelada. Este escenario no se corresponde con el analizado en el presente trabajo, pues las cantidades de desechos radiactivos generados son muy pequeñas, del orden de varios gramos. La discrepancia entre los criterios de dispensa generales establecidos por la IAEA y su aplicación práctica en la mayoría de las instalaciones radiactivas donde se generan pequeñas cantidades de residuos, como es el caso de las instalaciones médicas, fue analizada en 2017 por el Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares. En el seno de este foro se desarrolló la Guía práctica para la implementación de la dispensa en instalaciones radiactivas (CSN/Foro Iberoamericano 2017). En este documento se pone de manifiesto que utilizar los niveles de dispensa de la IAEA *"resulta conservador y de aplicarse tal cual, elevaría significativamente los volúmenes de desechos y por ende los costos de la gestión"*. Así, en nuestro trabajo seguiremos la propuesta metodológica incluida en esta guía, en la que se consideran como niveles de dispensa los niveles de "exención" incluidos en el apéndice I de las Normas Básicas Internacionales de Seguridad y que se muestran en la Tabla 5.18 para los radionúclidos identificados en las láminas de Havar™, la lámina de titanio y la junta Helicoflex™.

Radionúclido	Concentración de actividad (Bq/g)
⁴⁶ Sc	10
⁴⁸ V	10
⁵¹ Cr	1000
⁵⁴ Mn	10
⁵⁶ Co	10
⁵⁷ Co	100
⁵⁸ Co	10
⁶⁰ Co	10
⁷⁵ Se	100
^{95m} Tc	10
¹⁰⁹ Cd	10000
¹⁸³ Re	10000

Tabla 5.18. Niveles de dispensa para los radionúclidos identificados en los distintos componentes del blanco, correspondientes a los niveles de exención del cuadro I.1 del apéndice 1 de las Normas Básicas Internacionales de Seguridad (IAEA 2016).

5.4.1. Lámina de Havar™.

En la Figura 5.18 se muestran las evoluciones temporales de las concentraciones de actividad de todos los radionúclidos identificados en las láminas de Havar™, habiendo tomado como actividades de partida las máximas para cada uno de ellos entre todas las láminas examinadas, como criterio conservador.

Como puede apreciarse, justo después del bombardeo, la concentración de actividad del ⁵⁶Co es aproximadamente dos órdenes de magnitud mayor que las correspondientes a las de los restantes radionúclidos presentes en la lámina de Havar™, de modo que domina la mezcla durante los primeros 500 días, aproximadamente. Después, debido a sus periodos de semidesintegración largos (mayores de 100 días), toman el relevo el ⁵⁴Mn y el ⁵⁷Co. A partir de unos 2700 días, domina la concentración de actividad definitivamente el ⁶⁰Co, debido a su alto periodo de semidesintegración (superior a 5 años).

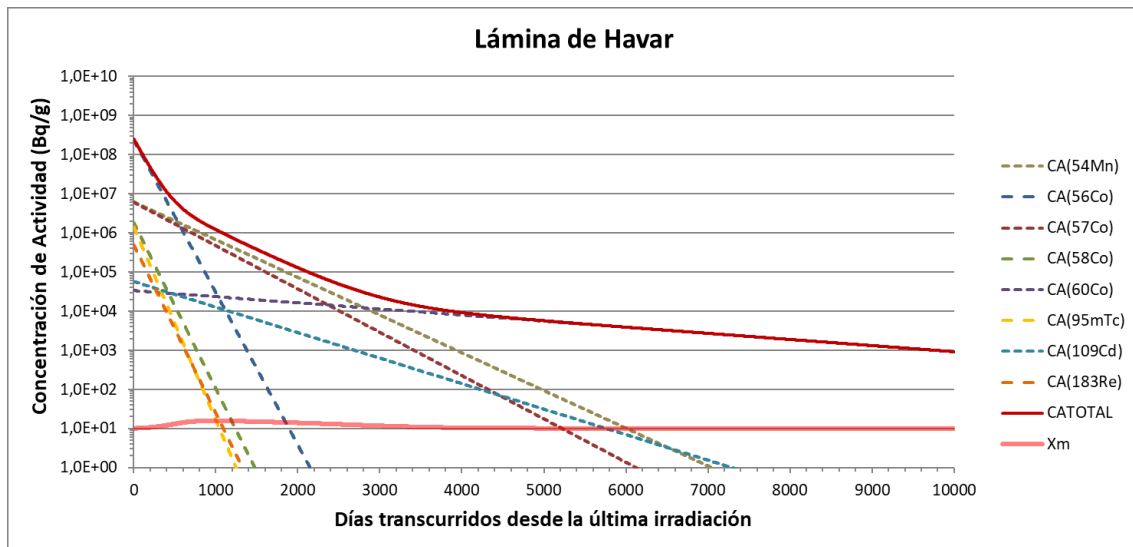


Figura 5.18. Evolución de las concentraciones de actividad de cada radionúclido identificado y del nivel de dispensa derivado para la mezcla, X_m , en la lámina de Havar™ según las BSS, (IAEA 2016).

La evaluación de la condición de dispensa es algo compleja, al variar temporalmente las fracciones $f(i)/X(i)$. A partir de unos 4000 días, el cociente $f(i)/X(i)$ para el ^{60}Co adquiere un valor de 10^{-1} , prevaleciendo sobre el resto de las fracciones y provocando que se iguale el nivel de dispensa para la mezcla X_m al nivel de exención del ^{60}Co (10 Bq/g).

La condición de dispensa para la mezcla viene dada por:

$$\sum_{i=1}^n CA(i) \leq X_m \quad (5.5)$$

En la Figura 5.18 se incluyen la suma total de las concentraciones de actividad, $\sum CA(i)$, así como el "nivel de dispensa derivado para la mezcla", X_m . La presencia del ^{60}Co implica que aun cuando transcurran 10 años (2 periodos de semidesintegración) la concentración de actividad total es del orden de 10^3 Bq/g, muy superior a su nivel de dispensa. Por este motivo, la suma de las concentraciones de actividad en una lámina de Havar™ no decae por debajo del "nivel de dispensa derivado para la mezcla", en el intervalo de tiempo mostrado en la figura, aproximadamente 27 años, un rango de tiempo muy superior a la vida media de un ciclotrón de uso médico, que es de unos 15 años.

5.4.2. Lámina de titanio.

En la Figura 5.19 se muestran las evoluciones temporales de las concentraciones de actividad junto a la suma total de las concentraciones de actividad y el nivel de dispensa aplicable a la lámina de titanio examinada. Durante los primeros 300 días después del final del bombardeo, la

concentración de actividad está dominada por el ^{48}V (dos órdenes de magnitud mayor que las de los restantes radionúclidos presentes) y, en menor medida, por el ^{51}Cr . Después, debido a su mayor periodo de semidesintegración, toma el relevo el ^{46}Sc hasta los 1000 días aproximadamente. Finalmente, el ^{57}Co , aun cuando se detectó con una actividad inicial muy baja, a partir de unos 1500 días domina la actividad de la lámina y el nivel de dispensa X_m (100 Bq/g). Al cabo de unos 2800 días, la suma de las concentraciones de actividad cae por debajo del "nivel de dispensa derivado para la mezcla".

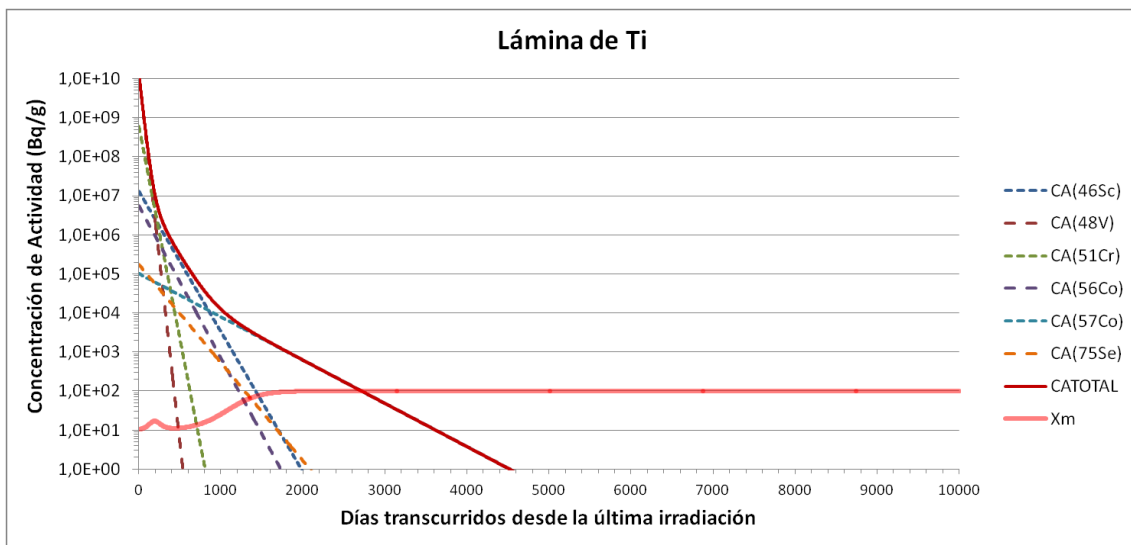


Figura 5.19. Evolución de las concentraciones de actividad de cada impureza identificada y del nivel de dispensa derivado para la mezcla, X_m , en la lámina de Ti según las BSS, (IAEA 2016).

5.4.3. Junta Helicoflex™.

En la Figura 5.20 se muestran las evoluciones temporales de las concentraciones de actividad, la suma total de las concentraciones de actividad y el nivel de dispensa aplicable a cada radionucleido en la junta Helicoflex™ examinada. Se observa que la actividad en la junta está dominada casi desde un primer momento por el ^{60}Co , debido a su alta vida media. El nivel de dispensa se establece rápidamente en el valor del nivel de exención para este radionúclido (10 Bq/g). Aun cuando las actividades son de menor magnitud que las generadas en las láminas de Havar™ y Ti, la presencia del ^{60}Co implica que la suma de las concentraciones de actividad decae por debajo del "nivel de dispensa derivado para la mezcla" aproximadamente al cabo de 26 años (9600 días), resultado poco útil en la práctica ya que representa un tiempo muy superior a la vida media de un ciclotrón de uso médico.

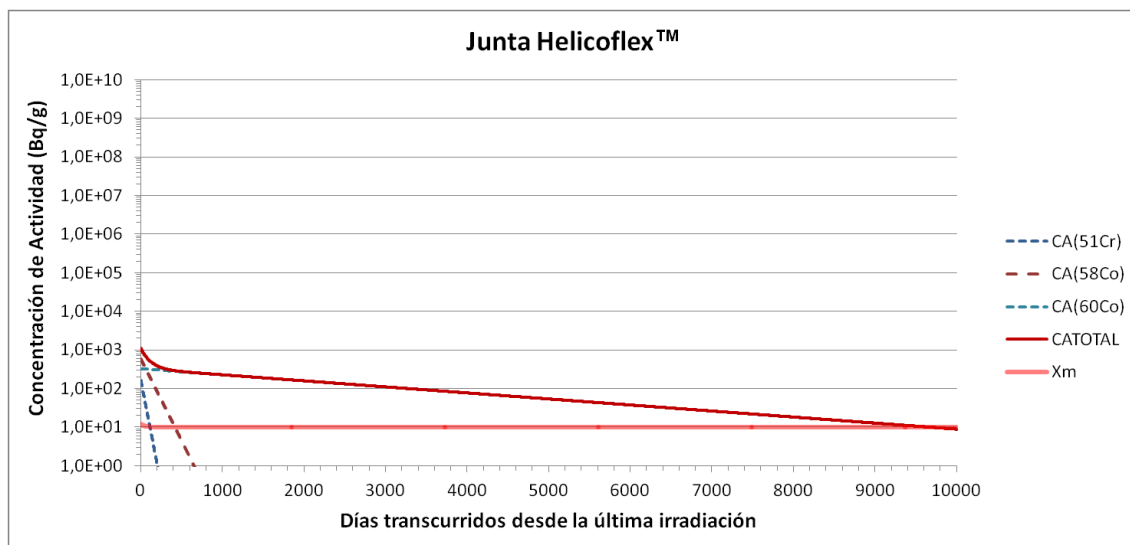


Figura 5.20. Evolución de las concentraciones de actividad de cada impureza identificada y del nivel de dispensa derivado para la mezcla, X_m , en la Junta Helicoflex™ según las BSS, (IAEA 2016).

5.4.4. Contenedor global de residuos.

Desde una perspectiva más amplia, el problema de residuos formados por las láminas de Havar™ y de titanio y las juntas Helicoflex™ incluye el almacenamiento en los contenedores plomados del búnker, donde se produce un aporte periódico de una bolsa de residuos proveniente del mantenimiento del blanco aproximadamente cada seis meses. Nos proponemos a continuación evaluar la condición de dispensa de la mezcla de radionúclidos existente en los contenedores. Si representamos gráficamente las concentraciones de actividad de todos los radionúclidos identificados en las distintas muestras, Figura 5.21, se aprecian en esta ocasión las oscilaciones producidas por los mantenimientos periódicos.

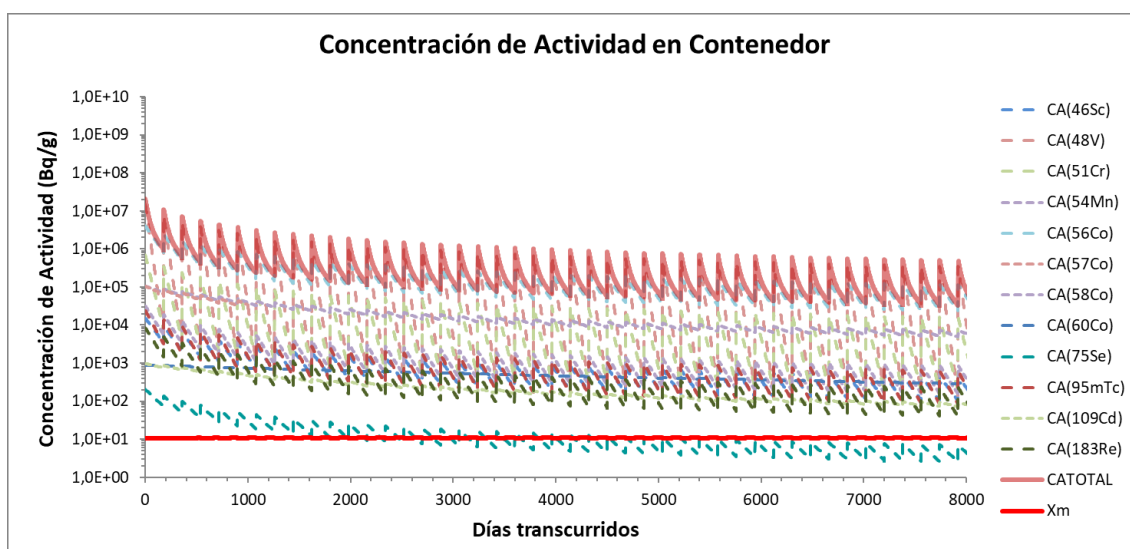


Figura 5.21. Evolución de las concentraciones de actividad de cada impureza identificada y del nivel de dispensa derivado para la mezcla, X_m , en los residuos generados durante el mantenimiento del blanco.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En nuestra instalación, los radionúclidos con mayor actividad en los residuos acumulados son el ^{56}Co en la lámina de Havar™ y el ^{48}V en la lámina de Ti. Estos dos radionúclidos mantienen las concentraciones de actividad en los contenedores en el rango de 10^6 Bq/g, muy por encima del nivel de dispensa derivado para la mezcla, cuyo valor se mantiene estable, debido a los vertidos semestrales, en 10 Bq/g. Después, existe un grupo de radionúclidos formado por ^{51}Cr , ^{54}Mn y ^{57}Co que contribuyen con concentraciones de actividad un orden de magnitud menores. El resto de los radionúclidos están presentes en órdenes de magnitudes inferiores. Cabe señalar que, aun cuando el ^{60}Co es el radionúclido que mantiene la concentración de actividad en torno a 10^3 Bq/g transcurridos los años, son el ^{56}Co y el ^{48}V quienes mantienen la actividad alta en los residuos de los contenedores por su aporte periódico. Para aclarar estas circunstancias se representan en la Figura 5.22 únicamente los radionúclidos mencionados.

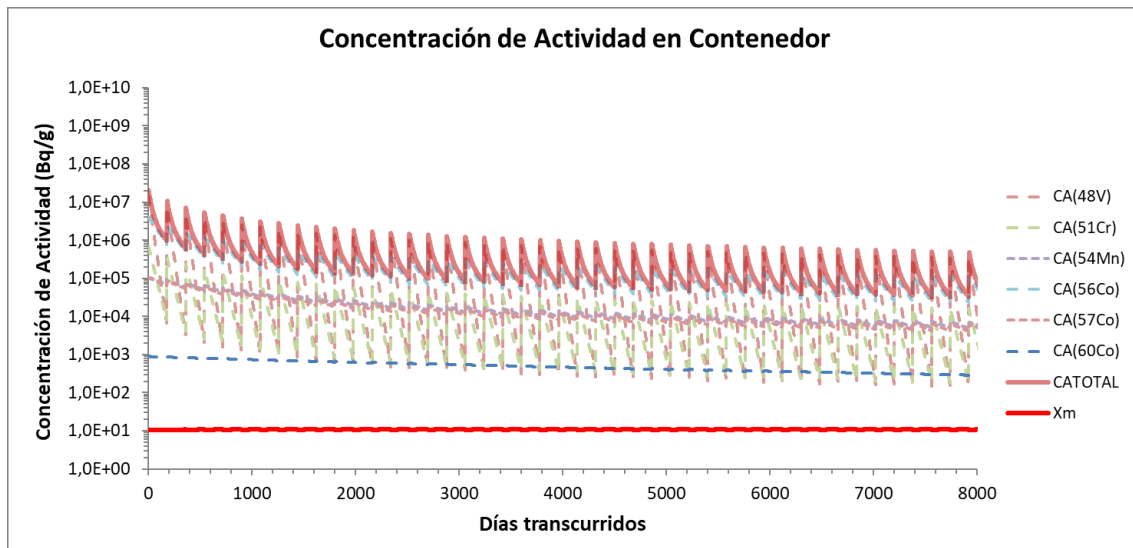


Figura 5.22. Evolución de las concentraciones de actividad de las impurezas dominantes en las láminas de Havar™ y Ti, así como del nivel de dispensa derivado para la mezcla, X_m, en los residuos generados durante el mantenimiento del blanco.

En las figuras anteriores se ha representado en el eje de abscisas un rango de 8000 días (≈ 22 años), con la intención de reflejar la evolución temporal de las concentraciones de actividad almacenadas en un tiempo superior a la vida media de un ciclotrón de uso médico (aproximadamente 15 años). Teniendo en consideración este hecho y los argumentos anteriormente mencionados, resulta evidente que los residuos generados durante el mantenimiento del blanco en el ciclotrón deben gestionarse por la Empresa Nacional de Residuos Radiactivos S.A. (ENRESA), o deben almacenarse hasta la clausura de la instalación, ya que la concentración de actividad total no decae nunca por debajo del nivel de dispensa.

5.5. ESTIMACIÓN DE DOSIS A TRABAJADORES.

El mantenimiento semestral del ánodo lo realiza el radiofarmacéutico responsable del ciclotrón en colaboración con un técnico cualificado de la propia empresa General Electric, según el procedimiento establecido en el Manual del Operador (GE Healthcare 2007). Teniendo en cuenta que se dispone de dos ánodos gemelos en la instalación, el mantenimiento del ánodo utilizado en la producción de ^{18}F durante seis meses se realiza en dos etapas temporales. En primer lugar, tras la última irradiación producida al terminar el periodo de uso del blanco, se retira del ciclotrón el ánodo completo, girando 1/8 de vuelta la conexión rápida de bayoneta que lo une al ciclotrón (GE Healthcare 2007), almacenándose rápidamente y sin manipular en los contenedores plomados, instalándose el segundo ánodo disponible para continuar la producción. Este procedimiento requiere aproximadamente 1 minuto. En segundo lugar, tras decaer seis meses y, dentro de un nuevo mantenimiento del ánodo, se abre el blanco almacenado en los contenedores para realizar la sustitución de las láminas de Havar™ y titanio y la junta Helicoflex™, empleando en esta ocasión 5 minutos. Los tiempos necesarios para cada tarea son comunes en todos los trabajos de la bibliografía consultada (O'Donnell et al. 2004 ; Mochizuki et al. 2006; 2013 ; Bowden et al. 2009).

Pretendemos aquí estimar las dosis recibidas durante el mantenimiento del ánodo a partir de las actividades ya obtenidas, y establecer si se encuentran por debajo de los límites de dosis establecidos para los trabajadores expuestos en el Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes (RD 783/2001, de 6 de julio).

- *El límite de dosis efectiva para trabajadores expuestos será de 100 mSv durante todo período de cinco años oficiales consecutivos, sujeto a una dosis efectiva máxima de 50 mSv en cualquier año oficial.*
- *El límite de dosis equivalente para la piel será de 500 mSv por año oficial. Dicho límite se aplicará a la dosis promediada sobre cualquier superficie de 1 cm², con independencia de la zona expuesta.*
- *El límite de dosis equivalente para las manos, antebrazos, pies y tobillos será de 500 mSv por año oficial.*

Como es sabido, las magnitudes "limitadoras" en las que se expresan estos límites (dosis equivalente y dosis efectiva) no son mensurables en la práctica. No obstante, es posible calcular la dosis efectiva a partir de las actividades obtenidas en este trabajo, utilizando las recomendaciones del Comité 26 de la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU) (Endo 2015), donde se redefinen las magnitudes operacionales a partir de la fluencia del campo de radiación en un punto del tejido, multiplicada por ciertos coeficientes publicados en la ICRP 116 (ICRP 2010) y evaluados sobre los maniqués de referencia (ICRP 2007). Para los cálculos de las dosis efectivas, consideraremos una distancia a las fuentes de 30 cm, que es la longitud promedio del antebrazo (Delacroix et al. 2002). De este modo, podremos considerar a las fuentes como puntuales. Con estas consideraciones, la fluencia de fotones para una determinada energía E_i y despreciando la atenuación de los fotones en aire, es:

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

$$\varphi_i(r) = \frac{A \times p_i}{4\pi r^2} \quad (5.6)$$

donde:

- A es la actividad del radionúclido en la fuente.
- p_i es la probabilidad de emisión fotónica con energía E_i .
- r es la distancia de la fuente al operador que realiza el mantenimiento.

La magnitud dosis efectiva E se obtiene mediante los coeficientes de conversión de dosis efectiva, $h_E(E_i)$, tabulados en la ICRP 116, según:

$$E = \sum_i h_E(E_i) \times \varphi_i \quad (5.7)$$

donde el sumatorio se extiende hasta considerar todas las emisiones fotónicas de los distintos radionúclidos. A modo de ejemplo, en la Tabla 5.19 se muestra el cálculo de la tasa de dosis efectiva para el radionúclido ^{48}V , considerando una actividad de 1 MBq. Se muestran las emisiones fotónicas de este radionúclido, obtenidas del National Nuclear Data Center (Sonzogni 2010), así como las tasas de fluencia calculadas a partir de la expresión (5.6) y los correspondientes coeficientes de conversión de dosis efectiva para cada energía calculados mediante interpolación lineal de los valores incluidos en la Tabla A.1. de la ICRP 116. En la última columna, se calcula cada sumando de la expresión (5.7) pero referido a la tasa de dosis efectiva, mostrándose el sumatorio total.

Cálculo de la Tasa de Dosis Efectiva para el ^{48}V a 30 cm de la fuente			
Emisiones fotónicas (keV)	$\dot{\Phi}(E_i)$ a 30 cm ($\text{cm}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	$h_E(E_i)$ ($\text{pSv} \cdot \text{cm}^{-2}$)	$h_E(E_i) \cdot \dot{\Phi}(E_i)$ ($\text{mSv} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
0,45	5,09E+02	0,00	1,42E-09
4,51	9,23E+03	0,03	2,57E-07
4,51	1,85E+04	0,03	5,14E-07
4,93	2,04E+03	0,03	6,21E-08
4,93	1,04E+03	0,03	3,16E-08
511,00	3,18E+05	2,52	8,01E-04
802,90	4,33E+02	3,74	1,62E-06
928,33	2,49E+03	4,22	1,05E-05
938,00	2,26E+00	4,25	9,61E-09
944,13	2,51E+04	4,28	1,07E-04
983,53	3,18E+05	4,43	1,41E-03
1063,90	1,59E+01	4,71	7,50E-08
1312,11	3,13E+05	5,53	1,73E-03
1437,52	3,82E+02	5,93	2,26E-06
2240,40	7,43E+03	8,03	5,96E-05
2375,20	2,77E+01	8,33	2,31E-07
2420,94	2,13E+01	8,44	1,80E-07
		SUMA	4,12E-03

Tabla 5.19. Cálculo de la tasa de dosis efectiva debida a las emisiones fotónicas del ^{48}V considerado como fuente puntual situada a 30 cm de la fuente.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En la Tabla 5.20 se muestran las dosis efectivas calculadas debidas a los fotones durante la retirada del ánodo del blanco (1 min), en el instante justo después del último bombardeo, partiendo de las tasas de dosis efectivas calculadas y multiplicándolas por las actividades obtenidas en este trabajo. En el caso de la lámina de Havar™, los valores de actividades escogidos son los correspondientes a las máximas medidas para cada radionúclido entre todas las muestras analizadas.

Dosis Efectiva debida a fotones durante retirada del ánodo del ciclotrón (1 min)			
Radionúclido	Lámina de Havar™	Lámina de Ti	Junta Helicoflex™
	(mSv)	(mSv)	(mSv)
⁴⁶ Sc		1,1E-05	
⁴⁸ V		1,6E-02	
⁵¹ Cr		9,6E-06	1,6E-09
⁵⁴ Mn	3,3-05		
⁵⁶ Co	4,8E-03	7,7E-06	
⁵⁷ Co	5,2E-06	6,0E-09	
⁵⁸ Co	1,2E-05		2,0E-07
⁶⁰ Co	4,9E-07		2,8E-07
⁷⁵ Se		3,2E-08	
^{95m} Tc	6,6E-06		
¹⁰⁹ Cd	2,1E-08		
¹⁸³ Re	6,2E-07		
TOTAL	4,8E-03	1,6E-02	4,8E-07

Tabla 5.20. Estimación de la dosis efectiva debida a fotones durante la extracción del blanco del ciclotrón (1 min).

Debe mencionarse que estas dosis efectivas son conservadoras en un doble sentido. Por una parte, el mantenimiento del ánodo no suele realizarse el último día de producción, sino en los días posteriores con el fin de reducir las dosis al personal técnico. Por otra parte, no se ha considerado la atenuación producida en los fotones por el propio cuerpo del ánodo en el que se hallan insertadas las láminas y la junta. Por este motivo, también puede considerarse despreciable la contribución de electrones y fotones de baja energía a la dosis en piel y manos. En cualquier caso, se observa que las principales contribuciones a la dosis en esta operación se deben al ⁴⁸V presente en la lámina de titanio.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En la Tabla 5.21 se muestran los resultados de las dosis efectivas recibidas por el personal que realiza el mantenimiento del blanco en la tarea de sustitución de las láminas de Havar™ y titanio y la junta Helicoflex™. Se considera que la tarea se realiza 6 meses tras el último bombardeo (5 min).

Dosis Efectiva debida a fotones durante sustitución de láminas y junta (5 min)			
Radionúclido	Lámina de Havar™	Lámina de Ti	Junta Helicoflex™
	(mSv)	(mSv)	(mSv)
⁴⁶ Sc		1,3E-05	
⁴⁸ V		3,4E-05	
⁵¹ Cr		5,1E-07	9,0E-11
⁵⁴ Mn	1,1E-04		
⁵⁶ Co	4,8E-03	7,7E-06	
⁵⁷ Co	1,6E-05	1,9E-08	
⁵⁸ Co	1,0E-05		1,7E-07
⁶⁰ Co	2,3E-06		1,3E-06
⁷⁵ Se		5,8E-08	
^{95m} Tc	4,3E-06		
¹⁰⁹ Cd	8,1E-08		
¹⁸³ Re	5,3E-07		
TOTAL	4,9E-03	5,5E-05	1,5E-06

Tabla 5.21. Estimación de la dosis efectiva debida a fotones durante la sustitución de la lámina de Havar™, la lámina de titanio y las juntas Helicoflex™ (5 min).

De nuevo, las dosis calculadas son conservadoras debido a que, durante la sustitución de las láminas y la junta, el operador se sitúa tras una mampara de 5 cm de plomo (ver Figura 5.23).



Figura 5.23. Ánodo ¹⁸F-F y mampara plomada de protección durante el mantenimiento del blanco.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

En esta ocasión, la principal fuente de dosis se debe al ^{56}Co , debido a que posee una vida media mayor que el ^{48}V , que ha decaído al transcurrir los 6 meses de almacenamiento en el búnker. De hecho, si la sustitución de las láminas se realizase justo tras el último bombardeo, la dosis debida a la presencia del ^{48}V en la lámina de titanio sería de 0,081 mSv, tres órdenes de magnitud mayor que la que origina 180 días después y mayor, incluso que la debida al ^{56}Co .

En este procedimiento, deben considerarse las dosis equivalentes en piel, manos y muñecas debidas a electrones y positrones ya que, durante la sustitución de las láminas y la junta, el operador no cuenta ya con la atenuación del cuerpo del ánodo y las manos no están protegidas tras la mampara de plomo (ver Figura 5.24).

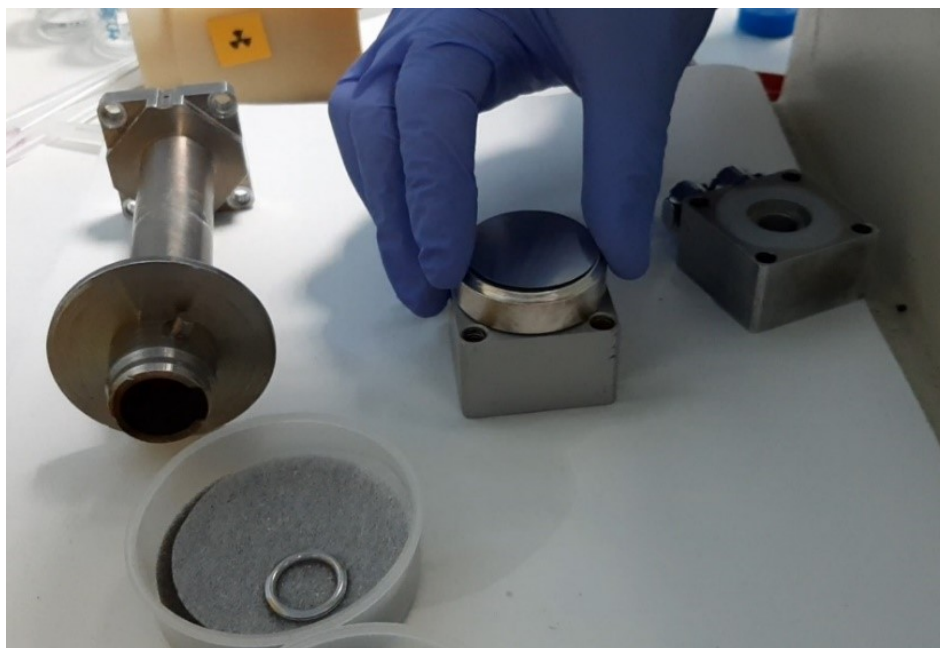


Figura 5.24. Colocación de lámina de Havar™ nueva sobre cuerpo de refrigeración por He del ánodo.

En el conjunto de los componentes del blanco analizados, existen dos emisores β^- (^{46}Sc y ^{60}Co) y tres emisores β^+ (^{48}V , ^{56}Co y ^{58}Co) que contribuyen a las dosis operacionales a través de la magnitud dosis local en piel. No obstante, en lo referente a la dosis efectiva, los coeficientes de conversión de dosis efectivas para electrones y positrones y para los radionúclidos considerados son dos órdenes de magnitud inferiores que los correspondientes a las dosis efectivas debidas a fotones ya analizadas, por lo que no se tomarán en consideración.

Por otra parte, el resto de los radionúclidos identificados decaen mediante captura electrónica, de modo que subsecuentemente se emiten rayos X característicos (cuya implicación en la dosis corresponde al cálculo de la dosis E ya realizado) y electrones Auger. Aunque los electrones Auger podrían contribuir a la dosis en piel, tienen energías desde unos pocos eV a decenas de keV. La contribución a las dosis para este tipo de partículas cargadas es importante en dosimetría interna, donde el daño biológico que provocan puede ser similar al provocado por partículas con alto LET, como las partículas alfa (Howell et al. 1993). Sin embargo, en el escenario contemplado, los componentes del blanco sustituidos son en todo momento fuentes externas, resultando muy inferior su contribución a la dosis absorbida en piel y manos en comparación

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

con los emisores beta. Por estos motivos, todos estos radionúclidos que decaen por captura electrónica no han sido considerados en el cálculo de la dosis en piel

La estimación de las dosis en piel y manos, se realiza utilizando los coeficientes de Delacroix et al. (2002), de modo que la magnitud estimada es dosis equivalente en piel. En la Tabla 5.22 se muestra el resultado de las dosis recibidas durante los 5 min que dura la sustitución.

Dosis en piel debida a electrones y positrones durante sustitución de láminas y junta (5 min)			
Radionúclido	Lámina de Havar™	Lámina de Ti	Junta Helicoflex™
	(mSv)	(mSv)	(mSv)
⁴⁶ Sc		1,0E-04	
⁴⁸ V		4,8E-04	
⁵⁶ Co	3,0E-02	4,8E-05	
⁵⁸ Co	1,1E-04		1,9E-06
⁶⁰ Co	8,6E-06		4,9E-06
TOTAL	3,0E-02	6,3E-04	6,7E-06

Tabla 5.22. Dosis en piel calculadas debida a electrones y positrones durante la sustitución de la lámina de Havar™, la lámina de Ti y las juntas Helicoflex™.

De nuevo, la mayor contribución a la dosis en piel se debe al ⁵⁶Co presente en la lámina de Havar™, debido al tiempo de desintegración del ánodo en el búnker. Si la operación se realizase tras el último bombardeo, las dosis mayores serían, de nuevo, debidas al ⁴⁸V, hallado en la lámina de titanio, siendo del orden de 14 mSv.

Si admitimos un ritmo estándar de mantenimientos del blanco del ciclotrón, se sustituyen dos conjuntos al año, de modo que la dosis efectiva obtenida a partir de los valores mostrados en las tablas anterior es de 0,052 mSv/año y la dosis en piel y manos es de 0,06 mSv/año. Ambos valores están muy alejados de sus correspondientes límites legales para trabajadores expuestos. En nuestro caso, la presencia del ⁴⁸V en la lámina de titanio durante el transporte del ánodo a los contenedores del búnker y del ⁵⁶Co en las láminas de Havar™ durante su sustitución, son los principales responsables de las dosis efectivas durante el mantenimiento. La mayor contribución a la dosis en piel y manos proviene de la desintegración del ⁵⁶Co en la lámina de Havar™. En cualquier caso, se debe acentuar la importancia de realizar la sustitución de los componentes del blanco seis meses después del último bombardeo, como estrategia de reducción de dosis operacional al personal del ciclotrón.

5.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y COMPARATIVA.

El interés por las impurezas generadas en las láminas de Havar™ de ciclotrones de uso médico se refleja en la producción de artículos científicos desde el año 2004 y se mantiene hasta nuestros días. Predominan dos fabricantes de aceleradores, GE y el grupo IBA, con aceleradores agrupados en dos rangos de energías: alta (entre 16 MeV y 18 MeV) y baja (únicamente 10 MeV). Como material del blanco se introducen nuevos materiales en sustitución de la plata, siendo varias las instalaciones que poseen blancos de titanio y niobio (ver Tabla 5.23). Existe una amplia variación de los parámetros de producción del ^{18}F , hallándose corrientes entre 20 μA y 45 μA , y tiempos entre 25 min y 90 min. Entre los distintos componentes sustituidos durante el mantenimiento periódico del blanco, aun cuando algún artículo incluye las láminas de titanio y las "stripper forks", el interés general se sitúa principalmente en la lámina de Havar™ por los motivos ya mencionados. En la Tabla 5.23 también se incluyen, cuando es posible, las dimensiones de las láminas de Havar™ investigadas, así como el ritmo de mantenimiento para la sustitución del blanco en cada instalación, el tiempo total de irradiación y el tiempo de enfriamiento transcurrido antes de obtener los espectros de radiación gamma. Los dos últimos parámetros influirán decisivamente en los radionúclidos detectados y las actividades obtenidas en cada instalación.

En las publicaciones consultadas se describen estrategias para reducir los elevados tiempos muertos que aparecen en los equipos de espectrometría, consecuencia de las altas actividades generadas en los componentes activados del blanco tras su irradiación. Las estrategias incluyen la preparación de muestras diluyéndolas en agua desionizada y destilada, la construcción de blindajes de plomo y el aumento de la distancia fuente-detector.

Existen dos instalaciones en la bibliografía consultada que disponen de ciclotrones de baja energía. En una de ellas, Kambali et al. (2017) realizan medidas con un detector de NaI(Tl) portátil sobre la lámina de Havar™ de un ciclotrón Eclipse de 11 MeV, identificando únicamente dos radionúclidos: ^{56}Co y $^{110\text{m}}\text{Ag}$. Por este motivo, tomaremos en mayor consideración los resultados de Mochizuki et al. (2013), cuyo ciclotrón y parámetros de producción son semejantes al ciclotrón de nuestro hospital (ver Tabla 5.23) y realizan medidas mediante espectrometría gamma de alta resolución, identificando más radionúclidos. Aun cuando el blanco es de niobio, compararemos las actividades obtenidas de los espectros de las láminas de Havar™ con las derivadas para esta instalación, pues la energía del haz es semejante a la nuestra, siendo ésta determinante en el tipo y actividad de las impurezas generadas.

CAPÍTULO 5. ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Referencia	CHUB	O'Donnell (2004)	Mochizuki (2006)	Guarino (2007)	Manickam (2009)	Bowden (2009)	Mochizuki (2013)	Tomarchio (2014)
Ciclotrón	MINItrace	GE PETtrace	CYPRIS HM-18	IBA CYCLONE 18/9	GE PETtrace	GE PETtrace	IBA CYCLONE 10/5	IBA CYCLONE 18/9
Energía (MeV)	9,6	16	18	18	16,5	16	10	18
Corriente (µA)	45	38	20	32	37	38	30	30-40
Tiempo (min)	25-30	60	30	60		90	30	30-60
Recipiente del blanco	Ag	Ag	Ti	Nb	Ti	Ag	Nb	Nb
Componentes del blanco analizados	Havar™	Havar™	Havar™	Havar, Ti, stripper forks	Havar™	Blanco, Havar™	Havar™	Havar™
φ(Havar™) (mm)	40	26		30	26		30	30
e(Havar™) (µm)	25	27	10	50	27		20	50
Mantenimientos (meses)	6	3	6	2	6,6		6	3
Tiempo irradiación (min)		2200	4920	2700	4794	2200	F1: 2582 F2: 2290	9000
Tiempo de enfriamiento (d)	180 d	18 d	11 d	25 d	264 d	18 d	F1: 36,4 d F2: 43,4 d	25 d, 400 d y 2102 d
Preparación de muestra		disolución completa de lámina en 150 g de agua regia		Ninguna	Ninguna	disolución completa de lámina en 150 g de agua regia		Ninguna
Geometría de muestra		15 mg de disolución diluida en agua desionizada y destilada		Pequeña porción de lámina: "puntual" (la A total se calcula multiplicando por el área de la lámina)	Lámina "completa" (justifica teóricamente como fuente puntual)	15 mg de disolución diluida en agua desionizada y destilada		Fuente puntual Apertura del blindaje de Pb de 1 cm ² . (la A total se calcula multiplicando por el área de la lámina)
Geometría de detector		"condiciones estándar"		Se construye un blindaje de Pb para reducir el tm.	Plantilla realizada con placa Petri.	"condiciones estándar"		Fuente a 48 cm Se construye un blindaje de Pb para reducir el tm. Además, se sitúa a 30 cm del detector)

Tabla 5.23. Características y parámetros de producción de los ciclotrones empleados en el estudio de las láminas de Havar™.

5.6.1. Lámina de Havar™.

Existe una gran coincidencia entre las especies de radionúclidos detectadas por Mochizuki et al. (2013) y las detectadas en el ciclotrón del CHUB, para la lámina de Havar™, como puede observarse en la Tabla 5.24, donde se resumen las actividades a fecha del último bombardeo encontradas por diversos autores. Aun así, la primera diferencia notable es la ausencia en nuestros espectros del ^{52}Mn , justificada por su corto periodo de semidesintegración (5,591 días). Al adquirirse el espectro tras un tiempo de enfriamiento de 180 días, en el menor de los casos, el factor de desintegración para este radionúclido es del orden de 10^{-9} , razón por la que no lo hemos detectado, aún cuando debe generarse mediante la reacción $^{52}\text{Cr}(p,n)^{52}\text{Mn}$.

En segundo lugar, es más destacable aún la identificación del radionúclido ^{60}Co en nuestras láminas de Havar™, ya que únicamente es identificado en las instalaciones de Mochizuki et al. (2006) y Tomarchio (2014), siendo éstas además de alta energía. La razón de ello es la baja actividad generada de estos isótopos, junto a los tiempos de enfriamiento pequeños (inferiores a 25 días) en la adquisición de los espectros en esas instalaciones. Ambos motivos impiden su detección, ya que las emisiones de ambos radionúclidos quedan ocultas en el fondo espectral, como también ocurre en nuestro caso al medir la lámina de Havar™ de los residuos de alta actividad, tras sólo 6 meses después de la irradiación. Sin embargo, al poseer vidas medias mayores que el resto de los radionúclidos identificados, sí son detectados en las muestras medidas tras tiempos de enfriamiento más largos (ver Tabla 5.7). Ya en el trabajo de Bowden et al. (2009) se menciona que una readquisición del espectro de radiación gamma de su muestra de Havar™ tras cuatro años, mostraba la presencia del ^{60}Co , aunque en un nivel de actividad muy bajo. La identificación de Tomarchio (2014) se debe a que se realizan tres adquisiciones de espectros de la misma lámina de Havar™, espaciados en el tiempo tras 25 días, 400 días y 2102 días. Por otra parte, debe mencionarse que en nuestros espectros se identifica el ^{109}Cd , proveniente de la plata del blanco, mientras que no aparece en los de Mochizuki et al. (2013), puesto que su ciclotrón dispone de un blanco de niobio.

Entre las instalaciones que operan con ciclotrones de alta energía, los trabajos de O'Donnell et al. (2004), Mochizuki et al. (2006) y Bowden et al. (2009) presentan las mayores coincidencias, al detectar todos ellos los dos radioisótopos del renio, ^{183}Re y ^{184}Re .

ESTUDIO DE RADIONÚCLIDOS INDUCIDOS EN LOS COMPONENTES DEL BLANCO.

Actividades en lámina de Havar™ (MBq)								
Referencia	CHUB	O'Donnell (2004)	Mochizuki (2006)	Guarino (2007)	Bowden (2009)	Manickam (2009)	Mochizuki (2013)	Tomarchio (2014)
⁴⁸ V		0,103	0,081		0,103			0,063
⁵¹ Cr		133,28	0,673	0,45	133,28			122
⁵² Mn		88,85	0,842	29,00	88,85		11,5	
⁵⁴ Mn	1,61	7,85	1,05	0,80	7,85	1,3421	0,389	2,42
⁵⁶ Co	62	190	3,25	24	190	5,8584	15,5	25,3
⁵⁷ Co	1,57	43,6	2,48	0,4	43,6	8,1203	0,334	19,10
⁵⁸ Co	0,48	423,64	2,31	65,00	423,64	12,3843	0,130	214
⁶⁰ Co	0,0087		1,18					0,0036
⁹⁵ Tc/ ^{95m} Tc	0,37		0,057		2,86		0,146	
⁹⁶ Tc			0,085		3,97			
¹⁰⁹ Cd	0,015							
¹⁸³ Re	0,13	7,9	0,050		7,9	0,1384	0,114	
¹⁸⁴ Re		0,48	0,092		0,48		0,138	

Tabla 5.24. Actividades referidas a la fecha del último bombardeo del blanco para los radionúclidos identificados en las láminas de Havar™.

En lo referente al estudio de la gestión de residuos, Mochizuki et al. (2013) aplican el concepto de "exención" a las láminas de Havar™, en lugar de "dispensa", norma común en la mayoría de los autores de la bibliografía. Por este motivo fija su atención en el límite de exención del ⁵⁶Co, el radionúclido dominante en sus residuos de Havar™. Este límite es de 0,1 MBq según las BSS de la IAEA (IAEA 2016), de modo que se necesitan unos 600 días para que su actividad decaiga a valores inferiores. En nuestro caso, y considerando a las láminas de Havar™ como residuos aislados, la aplicación del nivel de dispensa referido a concentraciones de actividad en una mezcla de radionúclidos (aun teniendo en cuenta los niveles de exención), unido a la evaluación de radionúclidos con periodos de semidesintegración largos, como el ⁵⁴Mn, el ⁵⁷Co, el ¹⁰⁹Cd y, sobre todo, el ⁶⁰Co, nos ha llevado a concluir la imposibilidad de la dispensa de las láminas de Havar™. Únicamente Mochizuki et al. (2006), en el artículo previo donde identifican el ⁶⁰Co, coinciden con nuestras conclusiones, recomendando 20 años de almacenamiento de los residuos, un tiempo superior al de la vida media de un ciclotrón de uso médico.

En el análisis de la gestión de residuos global, la mayoría de los autores fijan la atención en calcular los tiempos de exención necesarios exclusivamente en la lámina de Havar™. O'Donnell et al. (2004) y Bowden et al. (2009) calculan que tras 2 años de desintegración, la actividad total de la lámina es inferior a 1 MBq. (Manickam et al. 2009) establecen 3 años, basándose en el mismo límite de exención, debido a una mayor carga en las láminas irradiadas en su instalación. Guarino et al. (2007) fijan en 2 años el tiempo necesario para que la actividad total decaiga por debajo de 0,2 MBq, debido a que los radionúclidos clave poseen periodos de semidesintegración

en torno a 70 días (factor de reducción de 10^3). Tomarchio (2014) realiza un análisis similar, aumentando el tiempo necesario a 1500 días, debido a la identificación de ^{60}Co en la lámina de Havar™. No obstante, cuando consideramos en nuestra instalación el aporte semestral de residuos en los contenedores del búnker, vimos que son los radionúclidos ^{56}Co en la lámina de Havar™ y ^{48}V en la lámina de Ti, los responsables de extender los tiempos necesarios para la dispensa más allá de la vida media de un ciclotrón de uso médico.

5.6.2. Lámina de titanio.

Es menor el número de autores que analizan las láminas de titanio en sus ciclotrones. De nuevo, es el trabajo de Mochizuki et al. (2013) en el que se dan mayores coincidencias en cuanto a los radionúclidos identificados en nuestro trabajo. La principal diferencia es que en este trabajo no se detecta el ^{51}Cr , justificándolo por la reducción en el flujo de neutrones producido en un ciclotrón de baja energía respecto a uno de alta energía. La razón es que este grupo si identificó el radionúclido en la lámina de Havar™ en el ciclotrón CYPRIS HM-18 (Mochizuki et al. 2006), mientras que no lo identifican tampoco en el Havar™ en el IBA Cyclone 10/5.

Actividades en lámina de Ti (MBq)				
Referencia	CHUB	Guarino (2007)	Mochizuki (2013)	Tomarchio (2014)
^{22}Na				0,00012
^{46}Sc	0,232	0,74	0,230	0,7
^{48}V	235	30,2	195	52
^{51}Cr	10,7			
^{54}Mn			0,00039	0,00034
^{56}Co	0,099	0,031	0,067	0,031
^{57}Co	0,0018	0,00064	0,00134	0,00052
^{65}Zn				0,0011
^{75}Se	0,0031		0,0038	

Tabla 5.25. Actividades normalizadas a fecha del último bombardeo del blanco de los radionúclidos identificados en las láminas de Ti.

El resto de autores (Guarino et al. 2007 y Tomarchio 2014) pertenecen a la misma instalación (S. Gaetano Nuclear Medicine Center, Bagheria, Palermo), por lo que existe una coincidencia amplia entre los radionúclidos identificados y las actividades calculadas por ambos. En cualquier caso, las diferencias entre los radionúclidos identificados en sus respectivos artículos son llamativas por cuanto ambos se refieren al mismo ciclotrón, un IBA Cyclone 18/9, y los espectros obtenidos se refieren a geometrías similares y, lo que es más importante, tiempos de enfriamiento de las muestras tras el último bombardeo muy parecidos: 122 días y 115 días. De una lectura detenida del artículo de Tomarchio (2014), se deduce que tanto el ^{22}Na como el ^{65}Zn parece que son realmente detectados en las "stripper forks" analizadas, y se atribuyen por un error a la lámina

de titanio por una confusión en las referencias de los espectros representados, que se traslada a la tabla de resultados. Únicamente se ha encontrado en la bibliografía consultada un artículo que haga referencia al ^{65}Zn en el ciclotrón. Kambali et al. (2016) informan de la presencia de este radionúclido, pero en medidas de activación de las paredes de su autoblandaje y no en los componentes del blanco.

En lo referente al estudio de la gestión de residuos, Mochizuki et al. (2013), al igual que en el caso de la lámina de Havar™, aplican el concepto de "exención" a las láminas de titanio, en lugar de "dispensa", que es el que creemos conveniente en nuestro trabajo. En este caso consideran como radionúclido clave el ^{48}V , al ser el principal contribuyente a la actividad total de la lámina. Esta conclusión parece apoyarse en el hecho de que no analizan la evolución temporal de las actividades en la lámina de titanio, al contrario de lo que hacen para la lámina de Havar™. Así, su límite de exención es también 0,1 MBq, según las BSS de la IAEA (IAEA 2016), de modo que se establecen unos 180 días como tiempo necesario para que su actividad decaiga a valores inferiores. En comparación, en nuestro análisis anterior, si consideramos exclusivamente la gestión de la lámina de titanio, el radionúclido que establece el tiempo necesario para alcanzar el nivel de dispensa es el ^{57}Co debido a su mayor vida media (271,710 días frente a 15,9735 días del ^{48}V), necesitando unos 2800 días para que su concentración de actividad decaiga por debajo del nivel de dispensa derivado para la mezcla. Como ya mencionamos, si analizamos el conjunto de residuos almacenados en los contenedores, en este caso sí que es el ^{48}V el responsable de mantener las concentraciones de actividad de la mezcla en el orden de 10^6 Bq/g (junto al ^{56}Co de la lámina de Havar™), valor muy por encima del nivel de dispensa derivado para la mezcla.

5.6.3. Junta Helicoflex™.

La única mención en la bibliografía consultada a la junta que sirve de sellado estanco entre la lámina de Havar™ y el blanco la realizan Marengo et al. (2008). En este trabajo, se sospecha que ciertas trazas de paladio presentes en la junta constituyen el origen de los radionúclidos ^{105}Ag y $^{106\text{m}}\text{Ag}$ hallados en el cartucho de purificación Chromafix PS-HCO₃ empleado en el módulo TracerLab MX de GE.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.

En este capítulo se resumen las principales conclusiones de las investigaciones llevadas a cabo sobre los radiofármacos [^{153}Sm]EDTMP y [^{18}F]FDG con el objetivo principal de evaluar sus necesidades de gestión de residuos. Se emplea la técnica de espectrometría gamma para identificar y cuantificar las impurezas producidas en su generación.

En relación con la evaluación de los residuos generados en la producción del ^{153}Sm , las principales conclusiones son:

1) Se identifican y cuantifican las impurezas: ^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{155}Eu , ^{156}Eu y ^{153}Gd . Las impurezas cumplen las recomendaciones del documento relativo a las características del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP preparado para la 8ª Edición de la Farmacopea Internacional (The International Pharmacopoeia/WHO 2018b). Además, estas proporciones de impurezas se mantienen dentro de los órdenes de magnitud de los resultados presentes en el BIPM de los laboratorios: PTB, NPL y BNM-LNHB. No concuerdan con los resultados del laboratorio NIST, que se desvían también de aquéllos. No todos los radionúclidos detectados en nuestros residuos están presentes en las muestras de todos los laboratorios nacionales.

2) En relación con los residuos sólidos, se demuestra que al contemplar la presencia de las impurezas de Eu y Gd en viales, jeringuillas y agujas (y cualquier otro material contaminado durante el tratamiento) los tiempos de almacenamiento calculados obligan a clasificar estos residuos como de periodo superior a cinco años. Aun cuando redujésemos la hipótesis conservadora de considerar que el 100% de la actividad permanece en el residuo sólido a un 1%, este resultado permanece. Por tanto, se cuestiona la posibilidad de desintegración en el centro para el ^{153}Sm como se muestra en la tabla 2.1 de la Guía Técnica de Materiales Residuales de SEPR-Enresa (SEPR y ENRESA 2002).

3) La cantidad de residuos añadidos al sistema de vertido controlado, teniendo en cuenta las impurezas y un consumo de ^{153}Sm -EDTMP equivalente al mencionado en el Informe de Actividades del Grupo de Efluentes (Chapel Gómez et al. 2002), es del orden de una milésima parte del límite de actividad anual que potencialmente se podría descargar al sistema de alcantarillado desde el hospital, que es de 1 GBq. Sin embargo, considerando una ingestión anual de 600 l, la dosis efectiva comprometida debida a las impurezas de europio y gadolinio es del orden de 0,036 mSv, principalmente por la contribución de ^{152}Eu y ^{154}Eu . Por ello, deberá considerarse la contribución de estos isótopos a la hora de calcular la concentración de actividad en el punto final de vertido a la red general de alcantarillado.

CONCLUSIONES.

En relación con la evaluación de los residuos generados en la producción de ^{18}F , las principales conclusiones son:

4) Se identifican 8 radionúclidos generados durante la producción y síntesis del radiofármaco [^{18}F]FDG en el ciclotrón MINITrace de GE con un haz de protones de 9,6 MeV: ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc y ^{109}Cd . Los niveles de actividad medidos en las distintas muestras tomadas, tanto a la salida del ciclotrón como tras la separación del [^{18}O]H₂O en el cartucho de intercambio aniónico, se encuentran entre los mínimos de la bibliografía. Como es deseable, no se detectan impurezas en el producto final, cumpliendo con la recomendación de la farmacopea internacional en lo referente a la pureza radionúclida (The International Pharmacopoeia/WHO 2018a).

5) Con el fin de determinar qué tipo de remesas constituyen el agua enriquecida recuperada en nuestra instalación, se desarrolla un modelo para evaluar las actividades y concentraciones de actividad de las impurezas identificadas en la producción del radiofármaco [^{18}F]FDG y vertidas en los contenedores almacenados en la instalación. Este modelo predictivo se basa en una sucesión recurrente, cuya convergencia nos permite establecer que, aún bajo las condiciones más conservadoras de vertido, predomina la desintegración radiactiva y la dilución frente al vertido durante el llenado de los contenedores. Analizados detalladamente los radionúclidos ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , y ^{109}Cd , con este modelo podemos establecer que, en la fecha de llenado de los contenedores en nuestra instalación, sus actividades y concentraciones de actividad permanecen inferiores a los niveles de exención de las BSS. Únicamente la concentración de actividad del ^{56}Co aparece en la fecha del llenado del orden de su correspondiente límite de exención (10 Bq/g). En cualquier caso, al mantenerse la actividad dos órdenes de magnitud a fecha de llenado inferior a su nivel de exención, el agua enriquecida recuperada es material radiactivo exento del cumplimiento del ADR para su devolución al suministrador según las instrucciones del Reglamento para el transporte seguro de materiales radiactivos (IAEA 2012c).

6) Con el objetivo de estudiar detalladamente cual es el riesgo asociado a la concentración de actividad del ^{56}Co y para comprobar la veracidad de las condiciones impuestas en el modelo anterior, establecemos el modelo de producción real. Con este modelo evaluamos el ritmo "real" de vertidos de ^{56}Co en el CONT2, resultando un valor de la concentración de actividad en la fecha de llenado de 3,0 Bq/g, el cual es inferior a su correspondiente límite de exención de 10 Bq/g.

7) Hemos aplicado el modelo predictivo a una hipotética instalación que generase agua enriquecida recuperada con los niveles máximos de actividad de impurezas de los hallados en la bibliografía consultada. Las impurezas ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co y ^{109}Cd presentarían actividades o concentraciones de actividad superiores a los niveles de exención en la fecha de llenado. En

CONCLUSIONES.

particular, la presencia de ^{57}Co y ^{58}Co en los contenedores nos sugiere establecer un tiempo de almacenamiento en los contenedores de, al menos, 24 meses, con el objetivo de que el agua enriquecida recuperada pueda considerarse material radiactivo exento del cumplimiento del ADR para su devolución al suministrador según las instrucciones del Reglamento para el transporte seguro de materiales radiactivos (IAEA 2009b).

Por último, en relación con la activación de los componentes del blanco del ciclotrón analizados, las principales conclusiones son:

8) Se identifican 12 radionúclidos diferentes en los componentes sustituidos durante el mantenimiento semestral del ánodo del ciclotrón. En la lámina de Havar™ se detectan 8 radionúclidos: ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co , $^{95\text{m}}\text{Tc}$, ^{109}Cd y ^{183}Re , cuyo origen se halla en los elementos que componen el Havar™, excepto el ^{109}Cd , que proviene del blanco de plata. Las líneas de emisión del ^{60}Co y del ^{109}Cd , únicamente fueron identificadas en los espectros de las láminas con tiempos de enfriamiento superiores, resaltando la importancia de obtener medidas de muestras con diferentes tiempos de enfriamiento con vistas al análisis dosimétrico y la gestión de las láminas de Havar™ como residuos. En la lámina de titanio se identifican 6 radionúclidos: ^{46}Sc , ^{48}V , ^{51}Cr , ^{56}Co , ^{57}Co y ^{75}Se , provenientes de los distintos isótopos del titanio así como de trazas de otros elementos. Finalmente, se identifican 3 radionúclidos en la junta Helicoflex™: ^{51}Cr , ^{58}Co y ^{60}Co , no pudiéndose especificar su origen al no ofrecer el fabricante información detallada de su composición.

9) El estudio preliminar de los residuos generados por los componentes sustituidos en el blanco semestralmente muestra que, analizados independientemente, el ^{60}Co identificado en la lámina de Havar™ y la junta Helicoflex™ imposibilita la dispensa durante tiempos superiores a 25 años. En el caso de la lámina de titanio, el ^{57}Co es el radionúclido que establece un periodo de tiempo para su dispensa algo inferior a 8 años. No obstante, cuando se analiza el escenario real, consistente en el aporte semestral de los residuos mezclados en los contenedores plomados del búnker, son los radionúclidos ^{56}Co y ^{48}V los responsables de mantener concentraciones de actividad en el rango de 10^6 Bq/g, valor muy superior al nivel de dispensa para la mezcla en 10 Bq/g, establecido por las BSS. En cualquier caso, resulta patente que los residuos generados durante el mantenimiento del blanco en el ciclotrón o bien se gestionan mediante la Empresa Nacional de Residuos Radiactivos S.A. (ENRESA) o bien se almacenan hasta la clausura de la instalación, ya que la concentración de actividad total no decae nunca por debajo del nivel de dispensa.

10) Se ha comprobado la importancia de mantener la sustitución de los componentes del blanco seis meses después de su retirada del ciclotrón, disponiendo de dos ánodos idénticos en la instalación para su uso alternativo, como estrategia de reducción de dosis operacionales durante su mantenimiento. Con este procedimiento de trabajo se ha estimado que la dosis efectiva recibida por el operador durante la retirada del ánodo del ciclotrón (1 min) es de 0,02

CONCLUSIONES.

mSv, debida principalmente al ^{48}V . Posteriormente, transcurridos seis meses, la sustitución de los componentes del blanco contenido en este ánodo (5 min) se estima que provoca una dosis efectiva de 0,005 mSv y una dosis en piel y manos de 0,003 mGy, ambas debidas principalmente al ^{56}Co . Todos los valores de dosis estimadas se encuentran muy alejados de los límites establecidos para los trabajadores expuestos.

BIBLIOGRAFÍA.

- AL RAYYES A.H., 2010. Enriched water-H₂¹⁸O purification to be used in routine ¹⁸F-DG production. *Nukleonika*, vol. 55, n°. 3, pp. 401-405.
- ASTI M., GRASSI E., SGHEDONI R., DE PIETRI G., FIORONI F., VERSARI A., BORASI G. y SALVO D., 2007. Purification by ozonolysis of ¹⁸O enriched water after cyclotron irradiation and the utilization of the purified water for the production of [¹⁸F]-FDG (2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-d-glucose). *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 65, n°. 7, pp. 831-835.
- BAGATELAS C., TSABARIS C., KOKKORIS M., PAPADOPOULOS C.T. y VLASTOU R., 2010. Determination of marine gamma activity and study of the minimum detectable activity (MDA) in 4pi geometry based on Monte Carlo simulation. *Environmental Monitoring and Assessment*, vol. 165, n°. 1-4, pp. 159-168.
- BAHRAMI-SAMANI A., GHANNADI-MARAGHEH M., REZA JALILIAN A., SHIRVANI-ARANI S., MEFTAH M. y MORADKHANI S., 2009. Production, Quality Control and Biological Evaluation of ¹⁵³Sm-EDTMP in Wild-Type Rodents. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, vol. 10, pp. 221-226.
- BÉ M., CHISTÉ V., DULIEU C., CHECHEV V., KUZMENKO N. y GALÁN M., 2004. Monographie BIPM-5. Table of Radionuclides. (Vol. 1 - A = 1 to 150). *Bureau International Des Poids Et Mesures*, vol. 5, pp. 256.
- BERGER M.J., HUBBELL J.H., SELTZER S., CHANG J., COURSEY J.S., SUKUMAR R. y ZUCKER D.S., 2009. XCOM: Photon cross sections database. *NIST Standard Reference Database*, vol. 8, pp. 87-3597.
- BERRIDGE M.S. y KJELLSTRÖM R., 1999. Designs and use of silver [¹⁸O]water targets for [¹⁸F]fluoride production. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 50, n°. 4, pp. 699-705.
- BOLCH W.E., ECKERMAN K.F., SGOUROS G. y THOMAS S.R., 2009. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry-Standardization of Nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, n°. 3, pp. 477-484.
- BOWDEN L., VINTRÓ L.L., MITCHELL P.I., O'DONNELL R.G., SEYMOUR A.M. y DUFFY G.J., 2009. Radionuclide impurities in proton-irradiated [¹⁸O]H₂O for the production of ¹⁸F-: activities and distribution in the [¹⁸F]FDG synthesis process. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, n°. 2, pp. 248-255.
- BROWNELL G.L., 1999. A History of Positron Imaging. *Physics Research Laboratory, Massachusetts General Hospital*, pp. 1-11.
- CANBERRA/CANBERRA INDUSTRIES INC, 2002. Genie 2000 Spectroscopy System Operations Manual. *Canberra Industries Inc*, pp. 332.

BIBLIOGRAFÍA.

- CARBAJO CHÁVEZ J.C., JURADO VARGAS M. y SÁNCHEZ SÁNCHEZ R., 2016. Measurement of activation products generated in the [¹⁸F]FDG production by a 9.6 MeV cyclotron. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 126, pp. 32-36.
- CHAPEL GÓMEZ M., FERRER GARCÍA N., RAMOS SALVADOR L.M. y SÁNCHEZ SÁNCHEZ M., 2002. Grupo de efluentes del foro de protección radiológica en el medio hospitalario. Informe de actividades. *Sociedad Española de Física Médica*, pp. 13.
- CISBIO/IBA, 2008. Quadramet. Ficha técnica o resumen de las características del producto. *CIS Bio International*, pp. 9.
- CONSEJO DE SEGURIDAD NUCLEAR, 2002. Guía de Seguridad 9.2. Gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo generados en instalaciones radiactivas. *Colección Guías de Seguridad del CSN*, pp. 25.
- CONSEJO DE SEGURIDAD NUCLEAR, 2011. Guía de Seguridad 6.5 Guía de ayuda para la aplicación de los requisitos reglamentarios sobre transporte de material radiactivo. *Colección Guías de Seguridad del CSN*, pp. 1212.
- CORNEJO DÍAZ N., 2009. Desarrollo de un código de simulación por Monte Carlo para la calibración de sistemas de detección en espectrometría de radiación gamma. Tesis Doctoral. *Universidad de Extremadura*, pp. 239.
- CORNEJO DÍAZ N. y JURADO VARGAS M., 2008. DETEFF: An improved Monte Carlo computer program for evaluating the efficiency in coaxial gamma-ray detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 586, pp. 204-210.
- CSN/FORO IBEROAMERICANO, 2017. Guía práctica para la implementación de la dispensa en instalaciones radiactivas. *FORO iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares.*, pp. 29.
- CURRIE L.A., 1968. Limits for qualitative detection and quantitative determination. *Analytical Chemistry*, vol. 40, nº. 3, pp. 586-593.
- DELACROIX D., GUERRE J.P., LEBLANC P. y HICKMAN C., 2002. Radionuclide and radiation protection data handbook 2nd edition (2002). *Radiation protection dosimetry*, vol. 98, nº. 1, pp. 9-168.
- Directiva 96/29/EURATOM del Consejo de la Unión Europea de 13 de mayo de 1996. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 13 de mayo de 1996. vol. 29.6.96, pp. N° L 159/1-114.
- ENDO A., 2015. Operational quantities and new approach by ICRU. *Annals of the ICRP*, vol. 45, pp. 178-187.

BIBLIOGRAFÍA.

- ESPAÑA. Instrucción IS/05, de 26 de febrero de 2003, del Consejo de Seguridad Nuclear, por la que se definen los valores de exención para nucleidos según se establece en las tablas A y B del anexo I del Real Decreto 1836/1999. *Boletín Oficial del Estado*, 26 de febrero de 2003, núm. 86, pp. 14221-14229.
- ESPAÑA. ORDEN ECO/1449/2003, de 21 de mayo, sobre gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo generados en las instalaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría en las que se manipulen o almacenen isótopos radiactivos no encapsulados. *Boletín Oficial del Estado*, 21 de mayo de 2003, núm. 134, pp. 21840-21842.
- ESPAÑA. Ley 25/1964, de 29 de abril, sobre energía nuclear. *Boletín Oficial del Estado*, 28 de mayo de 2011, núm 107, pp. 1-36.
- ESPAÑA. Ley 54/1997, de 27 de noviembre, del Sector Eléctrico. *Boletín Oficial del Estado*, 28 de diciembre de 2019, núm. 285, pp. 35097-35126.
- ESPAÑA. Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. *Boletín Oficial del Estado*, 18 de noviembre de 2010, núm. 178, pp. 45.
- ESPAÑA. RD 97/2014 Transporte de mercancías peligrosas por carretera en territorio español. *Boletín Oficial del Estado*, 27 de febrero de 2014, núm. 50, pp. 1-92.
- ESPAÑA. Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas. *Boletín Oficial del Estado*, 26 de marzo de 2015, núm. 313, pp. 37164-37213.
- ESPAÑA. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre de 2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 6 de diciembre de 2019, núm. 267, pp. 45652-45698.
- FERGUSON D., ORR P., GILLANDERS J., CORRIGAN G. y MARSHALL C., 2011. Measurement of long lived radioactive impurities retained in the disposable cassettes on the Tracerlab MX system during the production of [¹⁸F]FDG. *Applied radiation and isotopes*, vol. 69, nº. 10, pp. 1479-85.
- FISCHER H., AIGINGER H., HAVLIK E., POLIANC K., SINZINGER H. y STEGER F., 2004. Radionuclidic purity aspects of ¹⁵³Sm for radionuclide therapy. *IRPA 11*, pp. 1-5.
- GE HEALTHCARE, 1994. Ciclotrón MINITrace. Descripción general del ciclotrón MINITRACE. *General Electric Medical System*, pp. 13.
- GE HEALTHCARE, 2007. MINITRACE. Manual del operador. *Technical Publications*, pp. 134.
- GE HEALTHCARE, 2008a. TRACERlab MX_{FDG}. Manual del operador. *Technical Publications*, pp. 63.

BIBLIOGRAFÍA.

- GE HEALTHCARE, 2008b. TRACERlab MX_{FDG} Service Manual. *Technical Publications*, pp. 143.
- GILMORE G., 2008. Practical Gamma-ray Spectrometry. *John Wiley Sons Ltd.*, pp. 387.
- GUARINO P., RIZZO S., TOMARCHIO E., NUCLEARE I., PALERMO U., SCIENZE V., ORLEANS P., GRECO D., NUCLEARE M. y BAGNERA V., 2007. Gamma-Ray spectrometric characterization of waste activated target components in a PET cyclotron. *Cyclotrons and Their Applications 2007, Eighteenth International Conference GAMMA-RAY*, pp. 295-297.
- GUERRA LIBERAL F.D.C., TAVARES A.A.S. y TAVARES J.M.R.S., 2016. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 110, pp. 87-99.
- HESS E., SCHOLTEN B., COENEN H.H., QAIM S.M., TAKÁCS S. y TÁRKÁNYI F., 2001. Excitation function of the $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ nuclear reaction from threshold up to 30 MeV. *Radiochimica Acta*, vol. 89, n°. 37043, pp. 357.
- HOWELL R.W., VENKAT R. N., SASTRY K.S.R. y RAO D. V., 1993. On the Equivalent Dose for Auger Electron Emitters. *Radiation Research*, vol. 134, n°. 1, pp. 71-78.
- IAEA, 2006. Quality Assurance for Radioactivity Measurements in Nuclear Medicine. *Technical Reports Series*, vol. 454, pp. 96.
- IAEA, 2007. Update of X-ray and Gamma-ray decay data standards for detector calibration and other applications. *IAEA*, vol. 1, pp. 47.
- IAEA, 2008. Cyclotron Produced Radionuclides: Principle and Practice. *Technical Reports Series*, n°. 465, pp. 232.
- IAEA, 2009a. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. *Technical Reports Series*, vol. TRS, n°. 468, pp. 276.
- IAEA, 2009b. Quality Assurance for PET and PET/CT Systems. *Human Health Series*, n°. 1, pp. 158.
- IAEA, 2012a. Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [^{18}F]Fluorodeoxyglucose (FDG). *IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series*. S.I.:
- IAEA, 2012b. Cyclotron Produced Radionuclides: Operation and Maintenance of Gas and Liquid Targets. *Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series*, n°. 4, pp. 104.
- IAEA, 2012c. Reglamento para el transporte seguro de materiales radiactivos. *Normas de seguridad del OIEA*, vol. N° TS-R-1, pp. 204.
- IAEA, 2016. Protección radiológica y seguridad de las fuentes de radiación: Normas básicas internacionales de seguridad. *Normas de seguridad del OIEA*, n°. GSR Parte 3, pp. 492.

BIBLIOGRAFÍA.

- ICRP, 2007. Adult Reference Computational Phantoms. *Annals of the ICRP*, n°. ICRP 110, pp. 170.
- ICRP, 2008. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. *Annals of the ICRP*, n°. ICRP 106, pp. 195.
- ICRP, 2010. Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures. *Annals of the ICRP*, n°. ICRP 116, pp. 257.
- ICRP, 2012. Compendium of Dose Coefficients based on ICRP Publication 60. *Annals of the ICRP*, n°. ICRP 119, pp. 130.
- ITO S., SAKANE H., DEJI S., SAZE T. y NISHIZAWA K., 2006. Radioactive byproducts in [^{18}O]H $_2$ O used to produce ^{18}F for [^{18}F]FDG synthesis. *Applied radiation and isotopes*, vol. 64, n°. 3, pp. 298-305.
- JURADO VARGAS M., CORNEJO DÍAZ N. y PÉREZ SÁNCHEZ D., 2003. Efficiency transfer in the calibration of a coaxial p-type HpGe detector using the Monte Carlo method. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 58, n°. 6, pp. 707-712.
- JURADO VARGAS M., FERNANDEZ TIMÓN A., CORNEJO DÍAZ N. y PÉREZ SÁNCHEZ D., 2002. Monte Carlo simulation of the self-absorption corrections for natural samples in gamma-ray spectrometry. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 57.
- JURADO VARGAS M., CARBAJO CHAVES J. C., SÁNCHEZ SÁNCHEZ R. y SOSA C., 2020. Gamma-ray measurements of the activated target components in a cyclotron used for positron emission tomography. *Radiation Physics and Chemistry*, 177, pp. 109153.
- KALEF-EZRA J.A., VALAKIS S.T. y PALLADA S., 2015. Samarium-153 EDTMP for metastatic bone pain palliation: The impact of europium impurities. *Physica Medica*, vol. 31, n°. 1, pp. 104-107.
- KAMBALI I., PARWANTO, SURYANTO H., HUDA N., LISTIAWADI F.D., ASTARINA H., ISMUHA R.R. y KARDINAH, 2017. Dependence of ^{18}F Production Yield and Radioactive Impurities on Proton Irradiation Dose. *Physics Research International*, vol. 2017.
- KAMBALI I., SURYANTO H. y PARWANTO, 2016. Radioactive by-products of a self-shielded cyclotron and the liquid target system for F-18 routine production. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, vol. 39, n°. 2, pp. 403-412.
- KILIAN K., CHABECKI B., KIEC J., KUNKA A., PANAS B., WÓJCIK M. y PEKAL A., 2014. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in ^{18}F -fludeoxyglucose production process. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 19, n°. S, pp. 22-31.
- KÖHLER M., DEGERING D., ZESSIN J., FÜCHTNER F. y KONHEISER J., 2013. Radionuclide impurities in [^{18}F]F $^-$ and [^{18}F]FDG for positron emission tomography. *Applied radiation and isotopes*, vol. 81, pp. 268-71.

BIBLIOGRAFÍA.

- LOEBE T., HETTWIG B. y FISCHER H.W., 2014. Detection of long-lived europium-152 in samarium-153-lexidronam. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 94, pp. 40-43.
- MANICKAM V., BREY R.R., JENKINS P.A. y CHRISTIAN P.E., 2009. Measurements of Activation Products Associated with Havar Foils from a GE PETtrace Medical Cyclotron Using High Resolution Gamma Spectroscopy. *Health Physics*, vol. 96, n°. 2.
- MARCUS C.S., APPLEBAUM D. y MINAMI R.O.C.P., 1997. SAMARIUM (Sm)-153-EDTMP Basic Radiation Measurement Data, Calibration, and Procedure Recommendations. *Procedure for Administering Sm-153-EDTMP to Patients (Harbor-UCLA Medical Center)*, pp. 9.
- MARENCO M., LODI F., MAGI S., CICORIA G., PANCALDI D. y BOSCHI S., 2008. Assessment of radionuclidic impurities in 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose ([¹⁸F]FDG) routine production. *Applied radiation and isotopes*, vol. 66, n°. 3, pp. 295-302.
- MEIJA J., COPLEN T.B., BERGLUND M., BRAND W.A., DE BIÈVRE P., GRÖNING M., HOLDEN N.E., IRRGEHER J., LOSS R.D., WALCZYK T. y PROHASKA T., 2016. Isotopic compositions of the elements 2013. *Pure and Applied Chemistry*, vol. 88, n°. 3, pp. 293-306.
- MINISTERIO DE FOMENTO/GOBIERNO DE ESPAÑA, 2011. ADR - Acuerdo europeo sobre transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera. *Serie Normativas*, pp. 1090.
- MOCHIZUKI S., ISHIGURE N., OGATA Y. y KOBAYASHI T., 2013. Analysis of induced radionuclides in replacement parts and liquid wastes in a medical cyclotron solely used for production of ¹⁸F for [¹⁸F]FDG. *Applied radiation and isotopes*, vol. 74, n°. 10, pp. 137-43.
- MOCHIZUKI S., OGATA Y., HATANO K., ABE J., ITO K., ITO Y., NISHINO M., MIYAHARA H. y ISHIGURE N., 2006. Measurement of the Induced Radionuclides in Production of Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET). *Journal of Nuclear Science and Technology*, vol. 43, n°. 4, pp. 348-353.
- MORO L., FANTINATO D., FRIGERIO F., SHAMHAN G. y ANGELOVSKI G., 2006. Europium-154 contamination levels in Samarium-153-EDTMP for radionuclide therapy. *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 41, pp. 535-537.
- NICKLES R.J., GATLEY S.J., VOTAW J.R. y KORNGUTH M.L., 1986. Production of reactive fluorine-18. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, vol. 37, n°. 8, pp. 649-661.
- O'DONNELL R.G., LEÓN VINTRÓ L., DUFFY G.J. y MITCHELL P.I., 2004. Measurement of the residual radioactivity induced in the front foil of a target assembly in a modern medical cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 60, n°. 2-4, pp. 539-542.
- PÉREZ S., RUIZ A. y ROCA M., 2007. Gestión de residuos marcados con ¹⁵³Sm a partir del análisis de las impurezas de ¹⁵⁴Eu que contienen. *Congreso Nacional SEPR XI*, pp. 4.

BIBLIOGRAFÍA.

- RAMAMOORTHY N., SARASWATHY P., DAS M.K., MEHRA K.S. y ANANTHAKRISHNAN M., 2002. Production logistics and radionuclidic purity aspects of Sm-153 for radionuclide therapy. *Nuclear Medicine Communications*, vol. 23, nº. 1, pp. 83-89.
- RATEL G. y MICHOTTE C., 2004. BIPM comparison BIPM.RI(II)-K1.Sm-153 of the activity measurements of the radionuclide ^{153}Sm . *Metrología*, vol. 41, nº. 1A, pp. 16.
- REIVICH M., KUHL D., WOLF A., GREENBERG J., PHELPS M., IDO T., CASELLA V., FOWLER J., HOFFMAN E., ALAVI A., SOM P. y SOKOLOFF L., 1979. The [^{18}F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circulation Research*, vol. 44, nº. 1, pp. 127-137.
- ROSSELL M.A., CARBAJO J., JURADO M., SÁNCHEZ R., PEÑA J.J. y RAYO J.I., 2014. Implicaciones de impurezas de Eu y Gd en la gestión de residuos de [^{153}Sm] Quadramet. *Radioprotección*, nº. 78, pp. 28-34.
- RÖTERING S., FRANKE K., ZESSIN J., BRUST P., FÜCHTNER F., FISCHER S. y STEINBACH J., 2015. Convenient recycling and reuse of bombarded [^{18}O]H $_2\text{O}$ for the production and the application of [^{18}F]F(.). *Applied radiation and isotopes*, vol. 101, nº. 7, pp. 44-52.
- RUTH T.J. y WOLF A.P., 1979. Absolute Cross Sections for the Production of ^{18}F via the $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ Reaction. *Radiochimica Acta*, vol. 26, pp. 21.
- SÁNCHEZ SÁNCHEZ R., 2008. Radiofarmacia PET (II) Procesos de Producción y Control de Calidad. 2º Curso Superior de Producción y Utilización de Radiofármacos Emisores de Positrones., nº. II, pp. 14.
- SARASWATHY P., MEHRA K.S., RANGANATHA D.K., DAS M.K., BALASUBRAMANIAN P.S., ANANTHAKRISHNAN M. y RAMAMOORTHY N., 2001. Radiochemical and biological studies, including in non-human primates, towards indigenous development of ^{153}Sm -EDTMP for metastatic bone pain palliation. *IAEA-TECDOC-1228 Therapeutic applications of radiopharmaceuticals*, nº. June, pp. 236-245.
- SCHUELLER M.J., ALEXOFF D.L. y SCHLYER D.J., 2007. Separating long-lived metal ions from ^{18}F during H $_2^{18}\text{O}$ recovery. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 261, nº. 1-2, pp. 795-799.
- SEPR y ENRESA, 2002. Guía técnica de gestión de materiales residuales con contenido radiactivo procedentes de instalaciones del ámbito sanitario. *Publicación SEPR*, nº. 6, pp. 126.
- SERVICIO DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA Y RADIOFÍSICA/CHUB, 2004. PRIN-081-RE03-26/04/04. Gestión y evacuación de residuos radiactivos (Medicina Nuclear). *Procedimientos del Servicio de Protección radiológica y Radiofísica*, pp. 11.
- SONZOGNI A., 2010. NuDat2. *NNDC, Brookhaven National Laboratory* [en línea]. Disponible en: www.nndc.bnl.gov/nudat2.

BIBLIOGRAFÍA.

SONZOGNI A. y PRITYCHENKO B., 2003. Q-value Calculator (QCalc). *NNDC, Brookhaven National Laboratory* [en línea]. Disponible en: <https://www.nndc.bnl.gov/qcalc>.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA/WHO, 2018a. Fludeoxyglucose (^{18}F) injection (Fludeoxyglucosi (^{18}F) injectio). *8th Edition of the International Pharmacopoeia*, pp. 4.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA/WHO, 2018b. Samarium (^{153}Sm) lexidronam complex injection (Samarium (^{153}Sm) lexidronami multiplex injectio). *8th Edition of the International Pharmacopoeia*, pp. 2.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA/WHO, 2018c. The International Pharmacopoeia , Eighth Edition. *8th Edition of the International Pharmacopoeia*, pp. 4.

TODOROV B., BELOVEZHDOVA I., ALANEN O., AIRAKSINEN A. y DJINGOVA R., 2018. Recycling of ^{18}O enriched water used in ^{18}F cyclotron production. *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 145, n.º. 3, pp. 109-115.

TOMARCHIO E., 2014. Measurement of Radionuclide Activities Induced in Target Components of an IBA CYCLONE 18/9 by Gamma-Ray Spectrometry with HPGe and LaBr 3: Ce Detectors. *Health Physics*, vol. Aug, n.º. 107, pp. 143-52.

UHLENDING A., HENNEKEN H., HUGENBERG V. y BURCHERT W., 2018. Optimized Treatment and Recovery of Irradiated [^{18}O]-Water in the Production of [^{18}F]-Fluoride. *Instruments*, vol. 2, n.º. 3, pp. 12.

WIKIMEDIA COMMONS CONTRIBUTORS, 2006. Fluorodeoxyglucose. [en línea]. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Fluorodeoxyglucose>.


WIKIMEDIA COMMONS CONTRIBUTORS, 2009. ^{153}Sm -lexidronam structure.svg. [en línea]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:153Sm-lexidronam_structure.svg.

WILSON J.S., MCQUARRIE S.A. y JOHNSON R., 2009. Target Foil for use in the Production of ^{18}F using a Particle Accelerator. *United States Patent Application Publication*, vol. 1, n.º. 19, pp. 5.


APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.

 MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CIENCIA Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas		Ciemat Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas	REF. P7/276/LMRI07RN028 ANEXO N° 1 HOJA 1 DE 5
LABORATORIO DE METROLOGÍA DE RADIACIONES IONIZANTES Laboratorio de Patrones Nacionales para Radiaciones Ionizantes (Laboratorio Asociado al Centro Español de Metrología, R.D. 533/1996, B.O.E. n° 77)			
RESULTADOS DE CALIBRACIONES, ENSAYOS O MEDIDAS			
1. DATOS DE REFERENCIA			
1.1 Material o equipo sometido a estudio Muestra radiactiva líquida de referencia de los nucleidos ²⁴¹ Am, ¹⁰⁹ Cd, ¹³⁹ Ce, ⁵⁷ Co, ⁶⁰ Co, ¹³⁷ Cs, ¹¹³ Sn, ⁸⁵ Sr, ⁸⁸ Y, con número de identificación MRC2007-013.			
1.2 Solicitante Universidad de Extremadura.			
1.3 Tipo de estudio realizado Calibración en términos de la concentración de actividad de los nucleidos componentes.			
1.4 Norma, procedimiento o guía seguidos P-LMRI-C-07. Procedimiento de calibración de muestras radiactivas líquidas de referencia, de emisores alfa, en cámara de ionización con rejilla de geometría 2π. P-LMRI-C-11.Rev.1.Procedimiento para la calibración de muestras radiactivas líquidas de referencia de emisores β-γ, mediante recuento por centelleo líquido en fase homogénea (método CIEMAT/NIST). P-LMRI-C-14. Rev.1. Procedimiento para la determinación de la actividad y concentración de actividad de una muestra mediante espectrometría gamma con un detector de Ge. P-LMRI-C-16. Procedimiento de calibración absoluta de fuentes puntuales emisoras α ó β-γ mediante medida de coincidencias con contador proporcional presurizado. P-LMRI-C-27. Procedimiento para la determinación de la actividad y concentración de actividad de una muestra mediante la técnica de 4πγ con detector de pozo de NaI(Tl).			
1.5 Trazabilidad Los resultados de la presente certificación son directamente trazables al Patrón Nacional de Actividad, mantenido por el Laboratorio de Metrología de Radiaciones Ionizantes del CIEMAT según Orden ITC/2581/2006, de 28 de julio de 2006 (B.O.E. n° 186 de 5 de agosto).			
2. DATOS DEL LABORATORIO QUE HA EFECTUADO EL ESTUDIO			
2.1 Laboratorio Laboratorio de Metrología de Radiaciones Ionizantes - Metrología de Radionucleidos. CIEMAT. Avda. Complutense, 22. Madrid 28040.			
2.2 Personal técnico que ha intervenido y titulación Virginia Peyres, Licenciada en Ciencias Físicas. Miguel Roteta, Licenciado en Ciencias Físicas.			
MCLMRI2201.2			

APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.



MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CIENCIA




Ciemat
Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas

REF. P7/276/LMRI07RN028
ANEXO N° 1
HOJA 2 DE 5

LABORATORIO DE METROLOGÍA DE RADIACIONES IONIZANTES
Laboratorio de Patrones Nacionales para Radiaciones Ionizantes
(Laboratorio Asociado al Centro Español de Metrología, R.D. 533/1996, B.O.E. n° 77)

RESULTADOS DE CALIBRACIONES, ENSAYOS O MEDIDAS



Eduardo García-Toraño, Dr. Ciencias Físicas.
M^a Teresa Crespo, Dr. Ciencias Químicas.
Leonor Rodríguez Barquero, Dr. Ciencias Químicas.

2.3 Equipos utilizados y fecha de calibración (si procede)

Espectrómetro con detector de germanio hiperpuro, marca CANBERRA, modelo GX-4020 calibrado en eficiencia con muestras de referencia del Laboratorio trazables al Patrón Nacional de Actividad para emisores beta-gamma.
Detector de NaI(Tl) de pozo, marca BICRON, modelo 12SW12 y cadena electrónica asociada.
Contador de centelleo líquido marca Wallac, modelo 1414.
Contador de coincidencias y cadena electrónica asociada.
Cámara de ionización con rejilla, marca Numelec.
Balanza microanalítica Mettler-Toledo MX-5, calibrada por el Centro Español de Metrología.

3. RESULTADOS OBTENIDOS

3.1 Fecha de la calibración: Febrero de 2007

3.2 Resultados:

Concentración de Actividad, de los nucleidos de la muestra referida al 1/4/2007 a las 12:00,

Nucleido	Concentración de actividad (kBq/g)	Incertidumbre (k=2) (kBq/g)
²⁴¹ Am	1,81	0,02 (1,0 %)
¹⁰⁹ Cd	22,6	0,2 (0,8 %)
¹³⁹ Ce	1,06	0,01 (1,0 %)
⁵⁷ Co	0,764	0,011 (1,4 %)
⁶⁰ Co	4,23	0,07 (1,6 %)
¹³⁷ Cs	1,88	0,03 (1,6 %)
¹¹³ Sn	2,16	0,03 (1,4 %)
⁸⁵ Sr	2,03	0,02 (1,1 %)
⁸⁸ Y	5,54	0,05 (0,9 %)

MCLMRI2201.2

APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.



MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CIENCIA

Ciemat
Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas

REF. P7/276/LMRI07RN028
ANEXO Nº 1
HOJA 3 DE 5

LABORATORIO DE METROLOGÍA DE RADIACIONES IONIZANTES
Laboratorio de Patrones Nacionales para Radiaciones Ionizantes
(Laboratorio Asociado al Centro Español de Metrología, R.D. 533/1996, B.O.E. nº 77)



RESULTADOS DE CALIBRACIONES, ENSAYOS O MEDIDAS

Las técnicas utilizadas para la calibración han sido las siguientes:

Nucleido	Método de Calibración				
	2π Cámara Ionización con rejilla	Centelleo Líquido	Coincidencias 4πβ-γ	4πγ NaI (Pozo)	Espectrometría γ (Ge)
²⁴¹ Am	X				
¹⁰⁹ Cd			X	X	
¹³⁹ Ce				X	X
⁵⁷ Co			X	X	
⁶⁰ Co		X			
¹³⁷ Cs				X	X
¹¹³ Sn			X	X	
⁸⁵ Sr			X	X	
⁸⁸ Y			X	X	

3.3 Datos adicionales

3.3.1 Datos físico-químicos:

La masa total de la disolución contenida en el vial es 4,999 g.

La forma química es : disolución 2M de HCl.

La concentración de portadores es: 10 µg mL⁻¹ de Cs⁺, 4 µg mL⁻¹ de Co⁺⁺, 10 µg mL⁻¹ de Sr⁺⁺, 4 µg mL⁻¹ de Y⁺⁺⁺, 10 µg mL⁻¹ de Sn⁺⁺, 7 µg mL⁻¹ de Cd⁺⁺, 4 µg mL⁻¹ de Ce⁺⁺⁺

3.3.2 Datos Nucleares utilizados en la calibración:

Nucleido	T _{1/2}	E _γ	P _γ
²⁴¹ Am	432,6(6) a	59,54 keV	0,3578 (9)
¹⁰⁹ Cd	461,4 (12) d	88,03 keV	0,03626 (26)
¹³⁹ Ce	137,641 (20) d	165,86 keV	0,7990 (4)
⁵⁷ Co	271,80 (5) d	122,06 keV	0,8551 (6)
⁶⁰ Co	5,2710(8) a	1173,23 keV 1332,49 keV	0,9985 (3) 0,999826 (6)
¹³⁷ Cs	30,018 (25) a	661,66 keV	0,8499 (20)
¹¹³ Sn	115,09 (3) d	391,70 keV	0,6496 (17)
⁸⁵ Sr	64,850 (7) d	514,00 keV	0,985 (4)
⁸⁸ Y	106,626 (21) d	898,04 keV 1836,05 keV	0,9390 (23) 0,9932 (3)

MCLMRI2201.2

APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.



APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.



MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CIENCIA



Ciemat
Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas

REF. P7/276/LMRI07RN028
ANEXO Nº 1
HOJA 5 DE 5

LABORATORIO DE METROLOGÍA DE RADIACIONES IONIZANTES
Laboratorio de Patrones Nacionales para Radiaciones Ionizantes
(Laboratorio Asociado al Centro Español de Metrología, R.D. 533/1996, B.O.E. nº 77)

RESULTADOS DE CALIBRACIONES, ENSAYOS O MEDIDAS

4. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

4.1 Términos de referencia
La incertidumbre expresada es la incertidumbre expandida U , que se ha evaluado de acuerdo con la "Guide to the expression of uncertainty in measurement" (BIPM/IEC/IFCC/ISO/OIML/IUPAC/IUPAP, 1995; versión española CEM, 2000) mediante la expresión:

$$U = k \cdot u_c$$

donde:

- u_c es la incertidumbre típica combinada, obtenida por composición cuadrática de incertidumbres del tipo A y B,
- k es el factor de cobertura utilizado, con valor $k=2$.

4.2 Reproducibilidad
La presente certificación no podrá ser reproducida parcialmente, salvo acuerdo previo por escrito del laboratorio emisor.

4.3 Responsabilidades
La presente certificación expresa fielmente los resultados obtenidos en el estudio pero el laboratorio emisor no se responsabiliza de los perjuicios que puedan derivarse de un uso inadecuado del material estudiado.

5. OBSERVACIONES
No proceden.

Vº Bº

El Director del Laboratorio de
Metrología de Radiaciones Ionizantes



J.M. Los Arcos

Madrid, 29 de Junio de 2007

El Responsable Técnico
de la Calibración o Ensayo



Virginia Peyrés Medina



MCLMRI2201.2

APÉNDICE A. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN.

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

B.1 LIBRERIA PATRONFULL UEX (MRC 2007-013 CIEMAT).NLB

Library Listing Report 19/08/2009 20:07:45 Page 1

***** LIBRARY LISTING REPORT

Filename: C:/GENIE2K/CAMFILES/PatronFull UEX (MRC 2007-013 CIEMAT).NLB

Nuclide Library Description:

Nuclide name	Half-Life (Seconds)	Energy (keV)	Yield Uncert. (%)	Yield (keV)	Uncert.(Abs.+)
Co-57	2.348E+007	14.413	0.000	9.1500	0.0017
		122.061*	0.012	85.5100	0.0006
		136.474	0.000	10.7100	0.0015
Co-60	1.663E+008	1173.228	0.003	99.8500	0.0003
		1332.492*	0.004	99.9826	0.0001
Sr-85	5.603E+006	514.005*	0.002	98.5000	0.0040
Y-88	9.212E+006	898.036	0.004	93.9000	0.0023
		836.052*	0.013	99.3800	0.0003
Cd-109	3.986E+007	21.991	0.001	28.9900	0.0025
		22.163	0.001	57.7000	0.0040
		88.034	0.001	3.6260	0.0002
Sn-113	9.944E+006	255.134	0.010	0.2110	0.0001
		391.698*	0.003	64.9400	0.0017
Cs-137	9.495E+008	661.657*	0.003	84.9900	0.0020
Ce-139	1.189E+007	165.857*	0.001	79.9000	0.0040
Am-241	1.364E+010	26.345	0.001	2.4000	0.0003
		33.196	0.001	0.1210	0.0001
		59.541*	0.001	35.7800	0.0009

* = key line

TOTALS: 9 Nuclides 18 Energy Lines

B.2 LIBRERIA IMPUREZAS ¹⁵³SM.NLB

Library Listing Report 15/02/2010 8:45:55

```
*****
**** LIBRARY LISTING REPORT ****
*****
```

Filename: C:/GENIE2K/CAMFILES/Impurezas 153Sm.NLB

Nuclide Library Description: Solo impur. 153Sm de bibliograf.

Nuclide Name	Half-Life (Seconds)	Energy (keV)	Energy Uncert. (keV)	Yield (%)	Yield Uncert.(Abs.+)
Eu-152	4.269E+008	39.523	0.000	20.8000	0.0030
		40.119	0.000	37.7000	0.0050
		121.782	0.000	28.4100	0.0013
		244.697	0.001	7.5500	0.0004
		344.279*	0.001	26.5800	0.0012
		441.116	0.001	2.2370	0.0001
		443.965	0.003	3.1250	0.0001
		778.904	0.002	12.9600	0.0006
		867.380	0.003	4.2410	0.0002
		964.072	0.018	14.6200	0.0006
		1085.837	0.010	10.1300	0.0006
		1089.737	0.005	1.7310	0.0001
		1112.076	0.003	13.4000	0.0060
		1212.948	0.011	1.4150	0.0001
		1299.142	0.008	1.6320	0.0001
Sm-153	1.674E+005	40.902	0.000	17.2000	0.0040
		41.542	0.001	30.8000	0.0070
		46.905	0.001	3.0800	0.0007
		47.038	0.001	5.9700	0.0017
		48.249	0.001	1.9800	0.0004
		69.673	0.001	4.7300	0.0003
		83.367	0.001	0.1920	0.0001
		89.486	0.001	0.1580	0.0002
		97.431	0.001	0.7720	0.0002
		103.180*	0.001	29.3000	0.0030
Eu-154	2.711E+008	172.853	0.001	0.0737	0.0000
		42.309	0.000	7.2000	0.0020
		42.997	0.001	13.0000	0.0300
		48.551	0.001	1.3300	0.0004
		48.695	0.001	2.5700	0.0007

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

		49.959	0.001	0.8590	0.0002
		123.071*	0.001	40.4000	0.0050
		247.929	0.007	6.8900	0.0007
		591.755	0.003	4.9500	0.0005
		692.420	0.002	1.7900	0.0003
		723.301	0.002	20.0500	0.0021
		756.802	0.002	4.5300	0.0005
		873.183	0.002	12.1700	0.0012
		996.262	0.006	10.5000	0.0010
		1004.725	0.007	17.8500	0.0017
		1246.121	0.004	0.8620	0.0001
		1274.429	0.004	34.9000	0.0030
		1596.480	0.003	1.7830	0.0002
Eu-156	1.312E+006	88.970	0.010	8.4000	0.0110
		199.214	0.012	0.7400	0.0070
		434.400	0.090	0.2090	0.0018
		472.700	0.060	0.1450	0.0001
		490.340	0.060	0.1600	0.0001
		599.470	0.050	2.0800	0.0017
		646.290	0.050	6.3000	0.0005
		723.470	0.050	5.4000	0.0040
		811.770	0.050	9.7000	0.0008
		820.360	0.070	0.1690	0.0002
		867.010	0.080	1.3300	0.0011
		944.350	0.070	1.3300	0.0011
		960.500	0.080	1.4500	0.0012
		1065.140	0.050	4.9000	0.0040
		1079.160	0.050	4.6000	0.0040
		1153.670	0.100	6.8000	0.0060
		1154.080	0.100	4.7000	0.0040
		1156.000	0.000	0.1310	0.0002
		1169.120	0.050	0.2660	0.0002
		1230.710	0.060	8.0000	0.0070
		1242.420	0.050	6.6000	0.0050
		1277.430	0.050	2.8900	0.0024
		1366.410	0.050	1.5700	0.0013
		1877.030	0.150	1.5100	0.0130
		1937.710	0.110	1.9400	0.0016
		1965.950	0.120	3.9000	0.0030
		2026.650	0.110	3.3000	0.0030
		2097.700	0.110	3.8000	0.0030
		2180.910	0.120	2.1400	0.0018
		2186.710	0.110	3.5000	0.0030
		2269.900	0.120	1.0300	0.0009

* = key line

TOTALS: 4 Nuclides 75 Energy Lines

B.3 POSIBLES REACCIONES CAUSADAS POR LA INTERACCION DE UN HAZ DE PROTONES DE 10 MeV Y UN CAMPO SECUNDARIO DE NEUTRONES DE 7 MeV CON EL BLANCO DE PLATA Y LA LAMINA DE HAVAR™.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
12C + p	9B	55Mn + p	52Cr+α	183W + p	166Dy+d+4α
13C + p	10B+α	54Cr + p	52Cr+t	180W + p	166Dy+3p+3α
12C + n	9Be+α	56Fe + p	52Cr+p+α	180W + n	166Dy+3He+3α
12C + p	8Be+p+α	52Cr + p	52Cr+p	183W + n	166Dy+2n+4α
13C + n	10Be+α	53Cr + p	52Cr+n+p	183W + p	165Dy+t+4α
13C + n	14C+γ	52Cr + n	52Cr+n	180W + p	165Dy+p+3He+3α
12C + n	13C+γ	53Cr + p	52Cr+d	184W + p	165Dy+n+t+4α
13C + p	13C+p	59Co + p	52Cr+2α	182W + p	165Dy+n+p+4α
13C + n	13C+n	50Cr + n	51Cr+γ	183W + p	165Dy+n+d+4α
12C + p	12C+p	54Fe + n	51Cr+α	182W + p	165Dy+d+4α
13C + p	12C+n+p	55Mn + p	51Cr+n+α	180W + n	165Dy+4α
12C + n	12C+n	58Ni + n	51Cr+2α	182W + n	165Dy+2n+4α
13C + p	12C+d	54Fe + p	50Cr+p+α	182W + p	164Dy+t+4α
13C + n	12C+2n	50Cr + p	50Cr+p	180W + p	164Dy+p+4α
59Co + n	60Co+γ	50Cr + n	50Cr+n	183W + p	164Dy+n+t+4α
60Ni + n	60Co+p	60Ni + p	61Cu+γ	182W + p	164Dy+n+d+4α
98Mo + n	59Co+γ	60Ni + p	60Cu+n	180W + n	164Dy+n+4α
59Co + p	59Co+p	58Ni + p	59Cu+γ	182W + p	163Dy+n+t+4α
59Co + n	59Co+n	58Ni + p	58Cu+n	180W + p	163Dy+n+p+4α
60Ni + p	59Co+2p	186W + n	171Dy+4α	180W + p	163Dy+d+4α
57Fe + p	58Co+γ	186W + p	170Dy+p+4α	180W + n	163Dy+2n+4α
58Ni + n	58Co+p	186W + n	170Dy+n+4α	180W + p	162Dy+t+4α
58Fe + p	58Co+n	184W + n	170Dy+3He+3α	180W + p	162Dy+n+d+4α
59Co + p	58Co+d	183W + n	170Dy+2p+3α	180W + p	161Dy+n+t+4α
56Fe + p	57Co+γ	186W + p	169Dy+n+p+4α	186W + n	175Er+3α
60Ni + p	57Co+α	186W + p	169Dy+d+4α	186W + p	174Er+p+3α
57Fe + p	57Co+n	184W + n	169Dy+4α	186W + n	174Er+n+3α
58Ni + n	57Co+d	183W + n	169Dy+3He+3α	184W + n	174Er+3He+2α
58Ni + p	57Co+2p	182W + n	169Dy+2p+3α	183W + n	174Er+2p+2α
56Fe + p	56Co+n	186W + n	169Dy+2n+4α	186W + p	173Er+n+p+3α
54Fe + p	55Co+γ	186W + p	168Dy+t+4α	186W + p	173Er+d+3α
58Ni + p	55Co+α	184W + p	168Dy+p+4α	184W + n	173Er+3α
54Fe + p	54Co+n	186W + p	168Dy+n+d+4α	183W + n	173Er+3He+2α
54Cr + n	55Cr+γ	184W + n	168Dy+n+4α	182W + n	173Er+2p+2α
58Fe + n	55Cr+α	183W + n	168Dy+4α	186W + n	173Er+2n+3α
55Mn + n	55Cr+p	182W + n	168Dy+3He+3α	186W + p	172Er+t+3α
53Cr + n	54Cr+γ	183W + p	167Dy+p+4α	184W + p	172Er+p+3α
57Fe + n	54Cr+α	186W + p	167Dy+n+t+4α	183W + p	172Er+p+3He+2α
58Fe + p	54Cr+p+α	184W + p	167Dy+n+p+4α	186W + p	172Er+n+d+3α
54Cr + p	54Cr+p	183W + n	167Dy+n+4α	184W + n	172Er+n+3α
54Cr + n	54Cr+n	184W + p	167Dy+d+4α	183W + n	172Er+3α
55Mn + p	54Cr+2p	182W + n	167Dy+4α	182W + n	172Er+3He+2α
52Cr + n	53Cr+γ	180W + n	167Dy+2p+3α	186W + p	172Er+2n+p+3α
56Fe + n	53Cr+α	184W + n	167Dy+2n+4α	183W + p	171Er+p+3α
57Fe + p	53Cr+p+α	184W + p	166Dy+t+4α	186W + p	171Er+n+t+3α
53Cr + p	53Cr+p	180W + n	166Dy+p+d+3α	184W + p	171Er+n+p+3α
54Cr + p	53Cr+n+p	182W + p	166Dy+p+4α	183W + n	171Er+n+3α
53Cr + n	53Cr+n	183W + p	166Dy+n+p+4α	184W + p	171Er+d+3α
54Cr + p	53Cr+d	184W + p	166Dy+n+d+4α	182W + n	171Er+3α
60Ni + n	53Cr+2α	182W + n	166Dy+n+4α	180W + n	171Er+2p+2α

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
184W + n	171Er+2n+3α	180W + n	160Eu+p+5α	183W + n	164Gd+5α
184W + p	170Er+t+3α	183W + p	160Eu+6α	182W + n	164Gd+3He+4α
180W + n	170Er+p+d+2α	182W + p	160Eu+3He+5α	183W + p	163Gd+p+5α
182W + p	170Er+p+3α	180W + n	159Eu+d+5α	183W + n	163Gd+n+5α
183W + p	170Er+n+p+3α	182W + p	159Eu+6α	184W + p	163Gd+d+5α
184W + p	170Er+n+d+3α	180W + n	158Eu+t+5α	182W + n	163Gd+5α
182W + n	170Er+n+3α	180W + p	158Eu+3He+5α	180W + n	163Gd+2p+4α
183W + p	170Er+d+3α	180W + p	157Eu+6α	184W + p	162Gd+t+5α
180W + p	170Er+3p+2α	58Fe + n	59Fe+γ	182W + p	162Gd+p+5α
180W + n	170Er+3He+2α	59Co + n	59Fe+p	182W + n	162Gd+n+5α
184W + p	170Er+2n+p+3α	57Fe + n	58Fe+γ	183W + p	162Gd+d+5α
183W + n	170Er+2n+3α	58Fe + p	58Fe+p	180W + n	162Gd+3He+4α
183W + p	169Er+t+3α	58Fe + n	58Fe+n	183W + p	161Gd+t+5α
180W + p	169Er+p+3He+2α	59Co + n	58Fe+d	180W + p	161Gd+p+3He+4α
184W + p	169Er+n+t+3α	59Co + p	58Fe+2p	182W + p	161Gd+d+5α
182W + p	169Er+n+p+3α	56Fe + n	57Fe+γ	180W + n	161Gd+5α
183W + p	169Er+n+d+3α	60Ni + n	57Fe+α	182W + p	160Gd+t+5α
182W + p	169Er+d+3α	57Fe + p	57Fe+p	180W + p	160Gd+p+5α
180W + n	169Er+3α	57Fe + n	57Fe+n	180W + n	160Gd+n+5α
183W + p	169Er+2n+p+3α	58Fe + p	57Fe+d	180W + p	159Gd+d+5α
182W + n	169Er+2n+3α	59Co + p	57Fe+3He	180W + p	158Gd+t+5α
182W + p	168Er+t+3α	58Ni + n	57Fe+2p	12C + p	4He+p+2α
180W + p	168Er+p+3α	55Mn + p	56Fe+γ	186W + n	183Hf+α
183W + p	168Er+n+t+3α	59Co + p	56Fe+α	186W + p	182Hf+p+α
182W + p	168Er+n+d+3α	58Fe + p	56Fe+t	186W + n	182Hf+n+α
180W + n	168Er+n+3α	60Ni + p	56Fe+p+α	184W + n	182Hf+3He
182W + p	168Er+2n+p+3α	56Fe + p	56Fe+p	183W + n	182Hf+2p
180W + p	167Er+n+p+3α	60Ni + n	56Fe+n+α	184W + n	181Hf+α
182W + p	167Er+n+	57Fe + p	56Fe+n+p	186W + p	181Hf+n+p+α
180W + p	167Er+d+3α	56Fe + n	56Fe+n	186W + p	181Hf+d+α
180W + n	167Er+2n	57Fe + p	56Fe+d	183W + n	181Hf+3He
180W + p	166Er+t+3α	58Ni + n	56Fe+3He	186W + n	181Hf+2n+α
180W + p	166Er+n+d+3α	54Fe + n	55Fe+γ	183W + n	180Hf+α
180W + p	166Er+2n+p+3α	58Ni + n	55Fe+α	186W + p	180Hf+t+α
180W + p	165Er+n+t+3α	59Co + p	55Fe+n+α	184W + p	180Hf+p+α
186W + n	166Eu+p+5α	55Mn + p	55Fe+n	184W + n	180Hf+n+α
184W + n	164Eu+p+5α	56Fe + p	55Fe+d	186W + p	180Hf+n+d+α
186W + p	164Eu+3He+5α	58Ni + p	54Fe+p+α	182W + n	180Hf+3He
183W + n	163Eu+p+5α	54Fe + p	54Fe+p	182W + n	179Hf+α
184W + n	163Eu+d+5α	58Ni + n	54Fe+n+α	183W + p	179Hf+p+α
186W + p	163Eu+6α	54Fe + n	54Fe+n	183W + n	179Hf+n+α
184W + n	162Eu+t+5α	186W + n	167Gd+5α	184W + p	179Hf+n+p+α
182W + n	162Eu+p+5α	186W + p	166Gd+p+5α	184W + p	179Hf+d+α
183W + n	162Eu+d+5α	186W + n	166Gd+n+5α	180W + n	179Hf+2p
184W + p	162Eu+3He+5α	186W + p	165Gd+d+5α	184W + n	179Hf+2n+α
183W + n	161Eu+t+5α	184W + n	165Gd+5α	184W + p	178Hf+t+α
182W + n	161Eu+d+5α	183W + n	165Gd+3He+4α	182W + p	178Hf+p+α
184W + p	161Eu+6α	186W + p	164Gd+t+5α	182W + n	178Hf+n+α
183W + p	161Eu+3He+5α	184W + p	164Gd+p+5α	183W + p	178Hf+n+p+α
182W + n	160Eu+t+5α	184W + n	164Gd+n+5α	184W + p	178Hf+n+d+α

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
183W + p	178Hf+d+α	183W + p	168Ho+n+3He+3α	183W + p	177Lu+3He+α
180W + n	178Hf+3He	183W + p	168Ho+4α	184W + p	177Lu+2α
183W + n	178Hf+2n+α	182W + p	168Ho+3He+3α	182W + p	177Lu+2p+α
180W + n	177Hf+α	182W + p	167Ho+p+t+3α	186W + p	177Lu+2n+2α
183W + p	177Hf+t+α	180W + n	167Ho+n+p+3α	182W + n	176Lu+t+α
182W + p	177Hf+n+p+α	183W + p	167Ho+n+4α	180W + n	176Lu+p+α
183W + p	177Hf+n+d+α	182W + p	167Ho+n+3He+3α	184W + p	176Lu+n+2α
182W + p	177Hf+d+α	180W + n	167Ho+d+3α	182W + p	176Lu+3He+α
182W + n	177Hf+2n+α	182W + p	167Ho+4α	183W + p	176Lu+2α
182W + p	176Hf+t+α	180W + p	167Ho+2p+3α	180W + n	175Lu+n+p+α
180W + p	176Hf+p+α	184W + p	167Ho+2n+4α	183W + p	175Lu+n+2α
180W + n	176Hf+n+α	180W + n	166Ho+t+3α	180W + n	175Lu+d+α
180W + p	175Hf+n+p+α	180W + p	166Ho+p+d+3α	182W + p	175Lu+2α
180W + p	175Hf+d+α	182W + p	166Ho+n+4α	180W + p	175Lu+2p+α
180W + n	175Hf+2n+α	180W + p	166Ho+n+2p+3α	184W + p	175Lu+2n+2α
180W + p	174Hf+t+α	180W + p	166Ho+3He+3α	180W + n	174Lu+t+α
186W + n	174Ho+p+3α	183W + p	166Ho+2n+4α	180W + p	174Lu+p+d+α
186W + n	173Ho+d+3α	180W + p	165Ho+p+t+3α	182W + p	174Lu+n+2α
186W + p	173Ho+2p+3α	180W + p	165Ho+n+3He+3α	180W + p	174Lu+3He+α
186W + n	172Ho+t+3α	180W + p	165Ho+4α	183W + p	174Lu+2n+2α
184W + n	172Ho+p+3α	182W + p	165Ho+2n+4α	180W + p	173Lu+2α
186W + p	172Ho+3He+3α	180W + p	164Ho+n+4α	182W + p	173Lu+2n+2α
183W + n	171Ho+p+3α	180W + p	163Ho+2n+4α	180W + p	172Lu+n+2α
184W + n	171Ho+n+p+3α	98Mo + n	87Kr+3α	180W + p	171Lu+2n+2α
184W + n	171Ho+d+3α	97Mo + n	86Kr+3α	58Fe + n	58Mn+p
186W + p	171Ho+4α	96Mo + n	85Kr+3α	57Fe + n	57Mn+p
184W + p	171Ho+2p+3α	95Mo + n	84Kr+3α	55Mn + n	56Mn+γ
184W + n	170Ho+t+3α	13C + p	6Li+2α	59Co + n	56Mn+α
184W + p	170Ho+p+d+3α	186W + n	182Lu+p+α	56Fe + n	56Mn+p
182W + n	170Ho+p+3α	186W + n	181Lu+d+α	54Cr + p	55Mn+γ
183W + n	170Ho+n+p+3α	186W + p	181Lu+2p+α	58Fe + p	55Mn+α
186W + p	170Ho+n+4α	186W + n	180Lu+t+α	59Co + p	55Mn+p+α
183W + n	170Ho+d+3α	184W + n	180Lu+p+α	55Mn + p	55Mn+p
184W + p	170Ho+3He+3α	186W + p	180Lu+3He+α	55Mn + n	55Mn+n
183W + p	170Ho+2p+3α	183W + n	179Lu+p+α	53Cr + p	54Mn+γ
183W + n	169Ho+t+3α	184W + n	179Lu+n+p+α	57Fe + p	54Mn+α
184W + p	169Ho+p+t+3α	184W + n	179Lu+d+α	58Ni + n	54Mn+p+α
183W + p	169Ho+p+d+3α	186W + p	179Lu+2α	54Fe + n	54Mn+p
182W + n	169Ho+n+p+3α	184W + p	179Lu+2p+α	58Fe + p	54Mn+n+α
184W + p	169Ho+n+3He+3α	184W + n	178Lu+t+α	54Cr + p	54Mn+n
182W + n	169Ho+d+3α	182W + n	178Lu+p+α	55Mn + p	54Mn+d
184W + p	169Ho+4α	183W + n	178Lu+n+p+α	52Cr + p	53Mn+γ
183W + p	169Ho+3He+3α	186W + p	178Lu+n+2α	56Fe + p	53Mn+α
182W + p	169Ho+2p+3α	183W + n	178Lu+d+α	57Fe + p	53Mn+n+α
186W + p	169Ho+2n+4α	184W + p	178Lu+3He+α	53Cr + p	53Mn+n
182W + n	168Ho+t+3α	183W + p	178Lu+2p+α	54Fe + n	53Mn+d
183W + p	168Ho+p+t+3α	183W + n	177Lu+t+α	60Ni + p	53Mn+2α
182W + p	168Ho+p+d+3α	183W + p	177Lu+p+d+α	54Fe + p	53Mn+2p
180W + n	168Ho+p+3α	182W + n	177Lu+n+p+α	52Cr + p	52Mn+n
184W + p	168Ho+n+4α	182W + n	177Lu+d+α	50Cr + p	51Mn+γ

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
54Fe + p	51Mn+α	60Ni + n	61Ni+γ	184W + n	183Ta+d
58Ni + p	51Mn+2α	59Co + p	60Ni+γ	184W + p	183Ta+2p
50Cr + p	50Mn+n	60Ni + p	60Ni+p	184W + n	182Ta+t
98Mo + n	99Mo+γ	60Ni + n	60Ni+n	182W + n	182Ta+p
97Mo + n	98Mo+γ	58Ni + n	59Ni+γ	186W + p	182Ta+n+α
98Mo + p	98Mo+p	59Co + p	59Ni+n	183W + n	182Ta+d
98Mo + n	98Mo+n	60Ni + p	59Ni+d	184W + p	182Ta+3He
96Mo + n	97Mo+γ	58Ni + p	58Ni+p	183W + p	182Ta+2p
97Mo + p	97Mo+p	58Ni + n	58Ni+n	184W + p	181Ta+α
98Mo + p	97Mo+n+p	98Mo + p	87Rb+3α	183W + n	181Ta+t
97Mo + n	97Mo+n	97Mo + p	86Rb+3α	182W + n	181Ta+d
98Mo + p	97Mo+d	96Mo + p	85Rb+3α	183W + p	181Ta+3He
95Mo + n	96Mo+γ	95Mo + p	84Rb+3α	182W + p	181Ta+2p
98Mo + p	96Mo+t	186W + p	187Re+γ	186W + p	181Ta+2n+α
96Mo + p	96Mo+p	186W + p	186Re+n	183W + p	180Ta+α
97Mo + p	96Mo+n+p	184W + p	185Re+γ	182W + n	180Ta+t
96Mo + n	96Mo+n	186W + p	185Re+2n	180W + n	180Ta+p
97Mo + p	96Mo+d	183W + p	184Re+γ	184W + p	180Ta+n+α
97Mo + n	96Mo+2n	184W + p	184Re+n	182W + p	180Ta+3He
97Mo + p	95Mo+t	182W + p	183Re+γ	182W + p	179Ta+α
95Mo + p	95Mo+p	183W + p	183Re+n	183W + p	179Ta+n+α
96Mo + p	95Mo+n+p	184W + p	183Re+2n	180W + n	179Ta+n+p
95Mo + n	95Mo+n	182W + p	182Re+n	180W + n	179Ta+d
96Mo + p	95Mo+d	183W + p	182Re+2n	180W + p	179Ta+2p
96Mo + p	94Mo+t	180W + p	181Re+γ	184W + p	179Ta+2n+α
95Mo + p	94Mo+n+p	180W + p	180Re+n	180W + n	178Ta+t
95Mo + p	94Mo+d	186W + n	163Sm+6α	182W + p	178Ta+n+α
95Mo + p	93Mo+t	184W + n	161Sm+6α	180W + p	178Ta+3He
13C + p	14N+γ	183W + n	160Sm+6α	183W + p	178Ta+2n+α
12C + p	13N+γ	182W + n	159Sm+6α	180W + p	177Ta+α
13C + p	13N+n	180W + n	158Sm+3He+5α	182W + p	177Ta+2n+α
98Mo + n	98Nb+p	180W + n	157Sm+6α	180W + p	176Ta+n+α
97Mo + n	97Nb+p	98Mo + n	91Sr+2α	180W + p	175Ta+2n+α
98Mo + p	97Nb+2p	98Mo + p	90Sr+p+2α	186W + n	170Tb+p+4α
96Mo + n	96Nb+p	97Mo + n	90Sr+2α	186W + n	169Tb+d+4α
97Mo + p	96Nb+2p	97Mo + p	89Sr+p+2α	186W + p	169Tb+2p+4α
98Mo + p	95Nb+α	97Mo + n	89Sr+n+2α	186W + n	168Tb+t+4α
95Mo + n	95Nb+p	96Mo + n	89Sr+2α	184W + n	168Tb+p+4α
97Mo + p	95Nb+3He	96Mo + p	88Sr+p+2α	186W + p	168Tb+3He+4α
96Mo + p	95Nb+2p	96Mo + n	88Sr+n+2α	183W + n	167Tb+p+4α
97Mo + p	94Nb+α	95Mo + n	88Sr+2α	184W + n	167Tb+n+p+4α
98Mo + p	94Nb+n+α	95Mo + p	87Sr+p+2α	184W + n	167Tb+d+4α
95Mo + n	94Nb+d	186W + n	186Ta+p	186W + p	167Tb+5α
95Mo + p	94Nb+2p	186W + n	185Ta+d	184W + p	167Tb+2p+4α
96Mo + p	93Nb+α	186W + p	185Ta+2p	184W + n	166Tb+t+4α
97Mo + p	93Nb+n+α	186W + n	184Ta+t	182W + n	166Tb+p+4α
95Mo + p	93Nb+3He	184W + n	184Ta+p	183W + n	166Tb+n+p+4α
95Mo + p	92Nb+α	186W + p	184Ta+3He	186W + p	166Tb+n+5α
96Mo + p	92Nb+n+α	186W + p	183Ta+α	183W + n	166Tb+d+4α
95Mo + p	91Nb+n+α	183W + n	183Ta+p	184W + p	166Tb+3He+4α

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
183W + p	166Tb+2p+4α	55Mn + p	48Ti+2α	182W + p	170Tm+n+3α
183W + n	165Tb+t+4α	50Cr + n	47Ti+α	180W + p	170Tm+3He+2α
184W + p	165Tb+p+t+4α	50Cr + p	46Ti+p+α	183W + p	170Tm+2n+3α
183W + p	165Tb+p+d+4α	186W + n	178Tm+p+2α	180W + p	169Tm+p+t+2α
182W + n	165Tb+n+p+4α	186W + n	177Tm+d+2α	180W + p	169Tm+n+3He+2α
182W + n	165Tb+d+4α	186W + p	177Tm+2p+2α	180W + p	169Tm+3α
184W + p	165Tb+5α	186W + n	176Tm+t+2α	183W + p	169Tm+3n+3α
183W + p	165Tb+3He+4α	184W + n	176Tm+p+2α	182W + p	169Tm+2n+3α
182W + p	165Tb+2p+4α	186W + p	176Tm+3He+2α	180W + p	168Tm+n+3α
182W + n	164Tb+t+4α	183W + n	175Tm+p+2α	180W + p	167Tm+2n+3α
183W + p	164Tb+p+t+4α	184W + n	175Tm+n+p+2α	54Cr + n	54V+p
182W + p	164Tb+p+d+4α	184W + n	175Tm+d+2α	53Cr + n	53V+p
180W + n	164Tb+p+4α	186W + p	175Tm+3α	55Mn + n	52V+α
184W + p	164Tb+n+5α	184W + p	175Tm+2p+2α	52Cr + n	52V+p
183W + p	164Tb+n+3He+4α	184W + n	174Tm+t+2α	54Cr + p	51V+α
183W + p	164Tb+5α	184W + p	174Tm+p+d+2α	55Mn + p	51V+p+α
182W + p	164Tb+3He+4α	182W + n	174Tm+p+2α	58Fe + p	51V+2α
182W + p	163Tb+p+t+4α	183W + n	174Tm+n+p+2α	53Cr + p	50V+α
180W + n	163Tb+n+p+4α	186W + p	174Tm+n+3α	50Cr + n	50V+p
183W + p	163Tb+n+5α	183W + n	174Tm+d+2α	57Fe + p	50V+2α
182W + p	163Tb+n+3He+4α	184W + p	174Tm+3He+2α	52Cr + p	49V+α
180W + n	163Tb+d+4α	183W + p	174Tm+2p+2α	50Cr + p	49V+2p
182W + p	163Tb+5α	183W + n	173Tm+t+2α	50Cr + p	47V+α
180W + p	163Tb+2p+4α	184W + p	173Tm+p+t+2α	186W + n	187W+γ
180W + n	162Tb+t+4α	183W + p	173Tm+p+d+2α	186W + p	186W+p
180W + p	162Tb+p+d+4α	182W + n	173Tm+n+p+2α	186W + n	186W+n
180W + n	162Tb+n+d+4α	182W + n	173Tm+d+2α	184W + n	185W+γ
182W + p	162Tb+n+5α	184W + p	173Tm+3α	186W + p	185W+n+p
180W + p	162Tb+3He+4α	183W + p	173Tm+3He+2α	186W + p	185W+d
180W + p	161Tb+p+t+4α	182W + p	173Tm+2p+2α	183W + n	184W+γ
180W + n	161Tb+n+t+4α	186W + p	173Tm+2n+3α	186W + p	184W+t
180W + p	161Tb+n+3He+4α	182W + n	172Tm+t+2α	184W + p	184W+p
180W + p	161Tb+5α	183W + p	172Tm+p+t+2α	184W + n	184W+n
180W + p	160Tb+n+5α	182W + p	172Tm+p+d+2α	182W + n	183W+γ
98Mo + p	99Tc+γ	180W + n	172Tm+p+2α	183W + p	183W+p
97Mo + p	98Tc+γ	184W + p	172Tm+n+3α	184W + p	183W+n+p
98Mo + p	98Tc+n	183W + p	172Tm+n+3He+2α	183W + n	183W+n
96Mo + p	97Tc+γ	183W + p	172Tm+3α	184W + p	183W+d
97Mo + p	97Tc+n	186W + p	172Tm+3n+3α	184W + p	182W+t
98Mo + p	97Tc+2n	182W + p	172Tm+3He+2α	182W + p	182W+p
95Mo + p	96Tc+γ	182W + p	171Tm+p+t+2α	183W + p	182W+n+p
96Mo + p	96Tc+n	180W + n	171Tm+n+p+2α	182W + n	182W+n
95Mo + p	95Tc+n	183W + p	171Tm+n+3α	183W + p	182W+d
54Cr + n	51Ti+α	182W + p	171Tm+n+3He+2α	183W + n	182W+2n
53Cr + n	50Ti+α	180W + n	171Tm+d+2α	180W + n	181W+γ
54Cr + p	50Ti+p+α	182W + p	171Tm+3α	183W + p	181W+t
57Fe + n	50Ti+2α	180W + p	171Tm+2p+2α	182W + p	181W+n+p
52Cr + n	49Ti+α	184W + p	171Tm+2n+3α	182W + p	181W+d
53Cr + p	49Ti+p+α	180W + n	170Tm+t+2α	182W + p	180W+t
52Cr + p	48Ti+p+α	180W + p	170Tm+p+d+2α	180W + p	180W+p

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos	Blanco + Partícula Incidente	Productos
180W + p	180W+p	183W + p	175Yb+p+2α	180W + n	172Yb+n+2α
180W + n	180W+n	186W + p	175Yb+n+t+2α	182W + p	171Yb+n+t+2α
180W + p	179W+n+p	184W + p	175Yb+n+p+2α	180W + p	171Yb+n+p+2α
180W + p	179W+d	183W + n	175Yb+n+2α	180W + p	171Yb+d+2α
180W + p	178W+t	184W + p	175Yb+d+2α	180W + n	171Yb+2n+2α
97Mo + n	93Y+p+α	182W + n	175Yb+2α	180W + p	170Yb+t+2α
96Mo + n	92Y+p+α	180W + n	175Yb+2p+α	180W + p	170Yb+n+d+2α
95Mo + n	91Y+p+α	184W + n	175Yb+2n+2α	180W + p	170Yb+2n+p+2α
98Mo + p	91Y+2α	184W + p	174Yb+t+2α	180W + p	169Yb+n+t+2α
98Mo + p	90Y+n+2α	182W + p	174Yb+p+2α	98Mo + n	95Zr+α
97Mo + p	90Y+2α	183W + p	174Yb+n+p+2α	97Mo + n	94Zr+α
97Mo + p	89Y+n+2α	184W + p	174Yb+n+d+2α	98Mo + p	94Zr+p+α
96Mo + p	89Y+2α	182W + n	174Yb+n+2α	98Mo + n	94Zr+n+α
95Mo + p	88Y+2α	183W + p	174Yb+d+2α	96Mo + n	93Zr+α
186W + n	179Yb+2α	180W + p	174Yb+3p+α	97Mo + p	93Zr+p+α
186W + p	178Yb+p+2α	180W + n	174Yb+3He+α	97Mo + n	93Zr+n+α
186W + n	178Yb+n+2α	184W + p	174Yb+2n+p+2α	98Mo + p	93Zr+d+α
184W + n	178Yb+3He+α	183W + n	174Yb+2n+2α	95Mo + n	92Zr+α
183W + n	178Yb+2p+α	183W + p	173Yb+t+2α	98Mo + p	92Zr+t+α
186W + p	177Yb+n+p+2α	180W + p	173Yb+p+3He+α	96Mo + p	92Zr+p+α
186W + p	177Yb+d+2α	184W + p	173Yb+n+t+2α	96Mo + n	92Zr+n+α
183W + n	177Yb+3He+α	182W + p	173Yb+n+p+2α	97Mo + p	92Zr+n+p+α
184W + n	177Yb+2α	183W + p	173Yb+n+d+2α	97Mo + p	92Zr+d+α
182W + n	177Yb+2p+α	182W + p	173Yb+d+2α	97Mo + p	91Zr+t+α
186W + n	177Yb+2n+2α	180W + n	173Yb+2α	95Mo + p	91Zr+p+α
186W + p	176Yb+t+2α	183W + p	173Yb+2n+p+2α	95Mo + n	91Zr+n+α
184W + p	176Yb+p+2α	182W + n	173Yb+2n+2α	96Mo + p	91Zr+d+α
186W + p	176Yb+n+d+2α	182W + p	172Yb+t+2α	95Mo + p	90Zr+n+p+α
184W + n	176Yb+n+2α	180W + p	172Yb+p+2α	95Mo + p	90Zr+d+α
182W + n	176Yb+3He+α	183W + p	172Yb+n+t+2α		
183W + n	176Yb+2α	182W + p	172Yb+n+d+2α		

B.4 POSIBLES REACCIONES CAUSADAS POR LA INTERACCION DE UN HAZ DE PROTONES DE 10 MeV Y UN CAMPO SECUNDARIO DE NEUTRONES DE 7 MeV CON LA LAMINA DE TITANIO.

Blanco + Partícula Incidente	Productos
46Ti + p	47V+γ
46Ti + p	46Ti+p
46Ti + p	43Sc+α
46Ti + p	46V+n
46Ti + p	39K+2α
46Ti + p	42Ca+p+α
47Ti + p	48V+γ
47Ti + p	47Ti+p
47Ti + p	44Sc+α
47Ti + p	47V+n
47Ti + p	46Ti+d
47Ti + p	46Ti+n+p
47Ti + p	43Ca+p+α
47Ti + p	40K+2α
48Ti + p	49V+γ
48Ti + p	48Ti+p
48Ti + p	45Sc+α
48Ti + p	48V+n
48Ti + p	47Ti+d
48Ti + p	44Ca+p+α
49Ti + p	50V+γ
49Ti + p	49Ti+p
49Ti + p	49V+n
49Ti + p	46Sc+α
49Ti + p	48Ti+d
49Ti + p	48Ti+n+p
50Ti + p	51V+γ
50Ti + p	50Ti+p
50Ti + p	47Sc+α
50Ti + p	50V+n
50Ti + p	49Ti+d

B.5 LIBRERIA CYCLOTRON.NBL

Library Listing Report 01/05/2012 12:03:44

 ***** LIBRARY LISTING REPORT *****

Filename: C:\GENIE2K\CAMFILES\Cyclotron.NLB

Nuclide Library Description:

Nuclide Name	Half-Life (Seconds)	Energy (keV)	Energy Uncert. (keV)	Yield (%)	Yield Uncert.(Abs.+)
Aniq.	0.000E+000	511.000	0.001	100.0000	0.0001
K-40	3.913E+016	1460.822*	0.006	10.6600	0.0018
Sc-46	7.239E+006	889.277	0.003	99.9840	0.0010
		1120.545*	0.004	99.9870	0.0010
V-48	1.380E+006	983.525*	0.004	99.9800	0.0004
		1312.106	0.008	98.2000	0.0030
Cr-51	2.393E+006	320.082*	0.000	9.9100	0.0001
Mn-52	4.831E+005	744.233	0.013	90.0000	0.0080
		935.544	0.012	94.5000	0.0090
		1434.092*	0.017	100.0000	0.0060
Mn-54	2.696E+007	834.848*	0.003	99.9760	0.0000
Co-55	1.515E+006	477.200	0.200	20.2000	0.0170
		931.100*	0.300	75.0000	0.0000
		1316.600	0.300	7.1000	0.0030
		1370.000	0.300	2.9000	0.0030
Co-55	1.515E+006	1408.500	0.300	16.9000	0.0080
		5.888	0.001	8.2000	0.0040
		5.899*	0.001	16.5600	0.0027
		846.764*	0.002	99.9399	0.0001
Co-56	6.673E+006	1037.833	0.002	14.0300	0.0005
		1175.101	0.004	2.2520	0.0001
		1238.274	0.002	66.4100	0.0016
		1360.212	0.004	4.2830	0.0001
		1771.327	0.003	15.4500	0.0004
		2015.215	0.005	3.0160	0.0001
		2034.791	0.005	7.7700	0.0003
		2598.438	0.004	16.9600	0.0004
		3009.645	0.004	1.0360	0.0001
		3202.029	0.008	3.2090	0.0001
Co-57	2.348E+007	3253.503	0.004	7.9230	0.0002
		3273.503	0.004	1.8759	0.0002
		14.413	0.001	9.1500	0.0017

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

		122.061*	0.012	85.5100	0.0006
		136.474	0.001	10.7100	0.0015
Ni-57	1.282E+005	127.164	0.003	16.7000	0.0050
		1377.630*	0.030	81.7000	0.0240
		1919.520	0.050	12.3000	0.0040
Co-58	6.122E+006	810.759*	0.002	99.4500	0.0001
Co-60	1.663E+008	1173.228	0.003	99.8500	0.0003
		1332.492*	0.004	99.9826	0.0006
Fe-60	4.734E+013	6.915	0.001	9.1000	0.0040
		6.930	0.001	18.0000	0.0080
		7.649	0.001	1.1100	0.0005
		7.649	0.001	2.1600	0.0010
		58.603*	0.007	2.0359	0.0000
Ga-67	2.818E+005	8.616	0.001	16.9000	0.0060
		8.639	0.001	33.1000	0.0130
		91.265	0.005	3.1100	0.0004
		93.310*	0.005	38.8100	0.0003
		184.576	0.010	21.4100	0.0001
		208.950	0.010	2.4600	0.0001
		300.217	0.010	16.6400	0.0012
		393.527	0.010	4.5600	0.0024
Se-75	1.035E+007	66.0518	0.0008	1.1110	0.0090
		96.7340	0.0009	3.4500	0.0200
		121.1155	0.0011	17.2000	0.1200
		136.0001	0.0006	58.5000	0.0400
		198.6060	0.0012	1.4960	0.0110
		264.6576*	0.0009	58.9000	0.4000
		279.5422	0.0010	25.0200	0.0018
		303.9236	0.0010	1.3150	0.0010
		400.6572	0.0008	11.4100	0.0008
Tc-95(1)	7.200E+004	2.290	0.001	3.8200	0.0009
		17.374	0.001	19.5000	0.0050
		17.479	0.001	37.0000	0.0100
		19.607	0.001	2.9600	0.0009
		19.965	0.001	1.2600	0.0003
		765.789*	0.009	93.8000	0.0030
		947.670	0.020	1.9510	0.0002
		1073.710	0.020	3.7400	0.0004
Tc-95(2)	5.270E+006	2.290	0.001	3.7500	0.0009
		17.374	0.001	19.1000	0.0050
		17.479	0.001	36.3000	0.0001
		204.117*	0.002	63.2000	0.0080
		582.082	0.003	30.0000	0.0040
		616.490	0.020	1.2840	0.0002
		786.198	0.004	8.6600	0.0012
		820.624	0.005	4.7100	0.0006
		835.149	0.005	26.6000	0.0040
		1039.264	0.006	2.7800	0.0004

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

Tc-96	3.689E+005	778.220*	0.040	99.7600	0.0001
		812.540	0.040	82.0000	3.0000
		849.860	0.040	98.0000	4.0000
		1126.850	0.060	15.2000	1.2000
Cd-109	3.986E+007	21.991	0.001	28.9900	0.0025
		22.163	0.001	57.7000	0.0040
		88.034*	0.001	3.6260	0.0002
Re-183	6.048E+006	8.400	0.001	57.3000	0.0250
		57.981	0.001	34.3000	0.0130
		59.318	0.001	58.9000	0.0230
		67.244	0.001	12.9000	0.0050
		162.327*	0.001	23.3000	0.0070

* = key line

TOTALS: 20 Nuclides 87 Energy Lines

APÉNDICE B. LIBRERIAS DE RADIONUCLIDOS.

APÉNDICE C. LEGISLACION.

El concepto de “desclasificación de materiales residuales” se introduce en la legislación europea mediante la Directiva 96/29/EURATOM del Consejo de la Unión Europea (Directiva 96/29/EURATOM, de 13 de mayo), por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes. Posteriormente, se trasponen a la legislación española los objetivos y criterios radiológicos de esta directiva mediante el art. 76 y el Anexo I, ambos del Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas, (RD 1836/1999, de 3 de diciembre), ligando los procesos de eliminación, reciclado o reutilización de los materiales residuales a la definición legal de **residuo radiactivo** que se halla en la disposición adicional cuarta de la Ley 54/1997, de 27 de noviembre, del Sector Eléctrico (Ley 54/1997, de 27 de noviembre), donde se modifica la definición original contenida en el apartado 9 del art. 2 de la Ley 25/1964, de 29 de abril, sobre la energía nuclear (Ley 25/1964, de 29 de abril).

Es posteriormente, en la Orden ECO/1449/2003 (Orden ECO1449/2003, de 21 de mayo) publicada en el BOE sobre gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo generados en las instalaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría en las que se manipulen o almacenen isótopos radiactivos no encapsulados, donde podemos encontrar una definición de residuo radiactivo sólido en el art. 2.1 como *“cualquier material o producto de desecho, para el cual no está previsto ningún uso, que contiene o está contaminado con radionúclidos en concentraciones o niveles de actividad superiores a los valores expresados en el Anexo de la presente Orden”*. Así mismo, en el art 2.2 se menciona: *“los materiales residuales sólidos generados en las instalaciones radiactivas a las que se refiere el artículo 1 anterior (véase el título de la orden), para los que no esté previsto un uso posterior y que presenten contaminación de radionúclidos en concentraciones o niveles de actividad inferiores o iguales a los establecidos en el Anexo de la presente Orden, no tendrán la consideración de residuos radiactivos y su gestión podrá ser realizada de acuerdo a la normativa que les sea de aplicación”*.

Las concentraciones o niveles de actividad mencionados por la Orden ECO1449/2003 (Orden ECO1449/2003, de 21 de mayo) se refieren a los niveles de exención establecidos en la norma española por el mencionado RD 1836/1999 (RD 1836/1999, de 3 de diciembre). En su art. 35 se establece que no serán consideradas como instalaciones radiactivas aquellas en que haya sustancias radiactivas cuya actividad o concentración de actividad no superen los **valores de exención** de la Tabla A incluida en el Anexo 1 del mismo reglamento. Posteriormente, el CSN publica una ampliación de dicha tabla en la Instrucción IS/05, de 26 de febrero de 2003 (Instrucción IS/05, de 26 de febrero). En esta instrucción se añaden nuevos radioisótopos a la Tabla A, sustituyendo y dejando sin efecto aquella del RD 1836/1999 (RD 1836/1999, de 3 de diciembre). En particular, se añaden valores de exención para nuevos isótopos del europio, resultando los valores que se muestran en la tabla 5, como valores de interés para el presente trabajo.

APÉNDICE C. LEGISLACION.

Radionúclido	Actividad (Bq)	Actividad por unidad de masa (KBq/Kg)
Sm ¹⁵³	10 ⁶	10 ²
Eu ¹⁵²	10 ⁶	10 ¹
Eu ^{152m}	10 ⁶	10 ²
Eu ¹⁵⁴	10 ⁶	10 ¹
Eu ¹⁵⁵	10 ⁷	10 ²
Eu ¹⁵⁶	10 ⁶	10 ¹
Gd ¹⁵³	10 ⁷	10 ²

Tabla 5. Valores de exención de la Tabla A de la IS/05 del Consejo de Seguridad Nuclear.

En el Anexo de la Orden ECO 1449/2003 (Orden ECO1449/2003, de 21 de mayo) se menciona que en el caso que el material residual esté contaminado por una mezcla de radionúclidos, para ser gestionado como residuo convencional debe cumplir además:

$$\sum_{i=0}^N \frac{C_i}{N_i} \leq 1$$

- C_i: actividad por unidad de masa en kBq/kg de cada radionúclido presente "i" en el residuo.
- N_i: nivel de exención de la tabla correspondiente a la actividad por unidad de masa de cada radionúclido "i".

APÉNDICE D. PARTICIPACION EN EVENTOS.

D.1 XXXV REUNION BIEMAL DE LA RSEF Y 25º ENCUENTRO IBERICO DE ENSEÑANZA DE LA FISICA. GIJON. DEL 13 DE JULIO AL 17 DE JULIO DE 2015.

**XXXV Reunión Bienal de la RSEF y
25º Encuentro Ibérico de Enseñanza de la
Física**

**Gijón, España
Del 13 de Julio al 17 de Julio de 2015**

LIBRO DE RESÚMENES

Organizadores:

**Pedro Gorria & Jorge
Pisonero Departamento de
Física Universidad de
Oviedo, España**

*XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Física
(FN)*

**Análisis por espectrometría gamma del agua enriquecida recuperada
en la producción de [¹⁸F]FDG en el ciclotrón del CHUB**

M. Jurado Vargas^{1,*}, J. Carbajo Chaves², R. Sánchez Sánchez³

¹Departamento de Física, Universidad de Extremadura, 06006, Badajoz, Spain.

²Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica, Hospital Universitario Infanta Cristina, 06006, Badajoz, Spain

³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Infanta Cristina, 06006, Badajoz, Spain

* mjv@unex.es

Introducción

La producción del radiofármaco [¹⁸F]FDG, utilizado para el diagnóstico mediante tomografía por emisión de positrones (PET), comprende la producción del radioisótopo ¹⁸F al bombardear el blanco de agua enriquecida en ¹⁸O de un ciclotrón con un intenso haz de protones, mediante la reacción nuclear ¹⁸O(p,n)¹⁸F. El bombardeo directo del haz primario de protones, así como el campo secundario de neutrones generado en las reacciones producidas en el blanco activan los materiales del ciclotrón, contaminando el agua enriquecida con iones metálicos y subproductos radiactivos. Las impurezas presentes al entrar en el módulo de síntesis dependerán de la composición de estos materiales y de los parámetros propios de producción (energía de los protones, intensidad de corriente del haz, tiempo de irradiación y otros) [1].

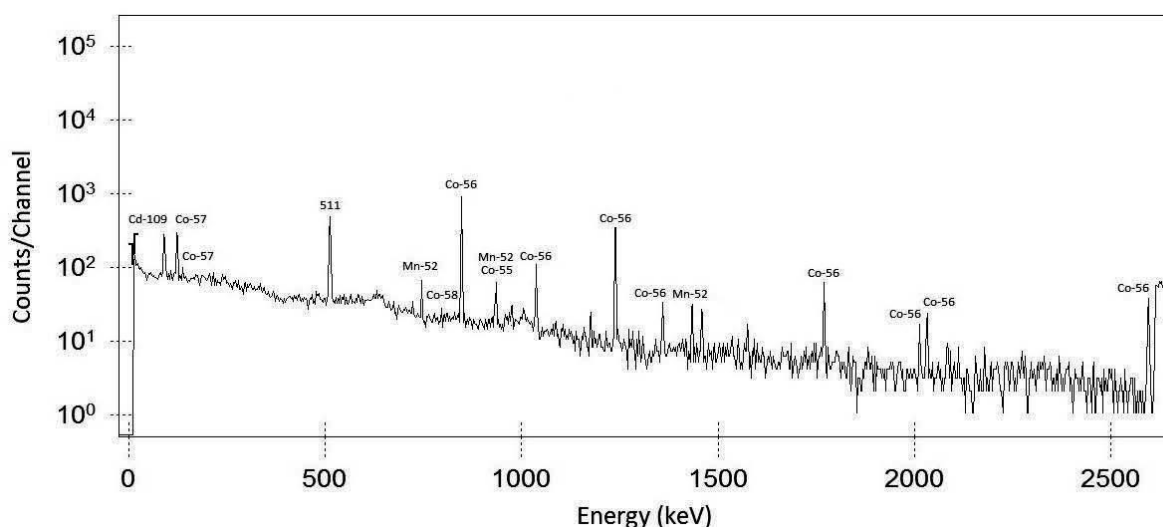
El Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB) cuenta con un ciclotrón MINITrace (GE Healthcare) que se emplea exclusivamente para una producción media diaria de unos 12-13 GBq de ¹⁸F. El ciclotrón genera un haz de protones de 9.6 MeV con una intensidad de unos 45 µA y un tiempo de haz de 25-30 minutos, que impactan sobre la lámina de entrada de HAVAR™ y sobre el blanco de plata con el agua enriquecida en ¹⁸O. La síntesis del radiofármaco se realiza mediante el módulo Tracerlab MXFDG, reteniéndose los iones negativos del ¹⁸F, mientras que los cationes son recogidos en el agua enriquecida recuperada. Posteriormente, se eluye el fluoruro con el ¹⁸F, llevándose a cabo la síntesis del producto. Tras la hidrólisis con cartucho de fase inversa, la purificación e isotonización, el producto final [¹⁸F]FDG está listo.

La recuperación del agua enriquecida tiene importantes implicaciones económicas debido a su alto coste. Para su reutilización en el blanco después de ser irradiada, es necesario purificarla mediante procedimientos que no suelen estar disponibles en la propia instalación. Por ello es común que la empresa proveedora solicite la devolución del agua enriquecida recuperada tras ser utilizada. En este sentido, la legislación española, basada directamente en la de ámbito internacional, hace recaer en gran parte la responsabilidad del transporte de material radiactivo en el remitente, que deberá clasificar el tipo de remesa para determinar los requisitos de seguridad que debe cumplir. Por tanto, es obligatorio identificar las especies de radionúclidos presentes en los depósitos de agua recuperada y cuantificar sus actividades antes de autorizar el envío.

Procedimiento y resultados

En este trabajo hemos procedido a la identificación y cuantificación de las impurezas radiactivas presentes en el agua enriquecida recuperada tras la producción de [¹⁸F]FDG,

empleando para ello la espectrometría gamma de alta resolución. De este modo, pueden establecerse las necesidades de gestión de los residuos generados en la producción, centrándonos en el problema de transporte del agua enriquecida recuperada. Para ello, se ha empleado un detector coaxial de germanio hiperpuro tipo p de CANBERRA, con una eficiencia relativa del 20% respecto a la de un detector de NaI(Tl) de 311x311, y una resolución en energía de 1.93 KeV, ambas referidas a la energía de 1332 KeV del ^{60}Co . A modo de ejemplo, en la figura se ilustra el espectro gamma obtenido de una muestra tomada a la salida del módulo de síntesis para el agua enriquecida recuperada.



Varios radionúclidos (^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc , and ^{109}Cd) fueron identificados en muestras de agua irradiada. Las especies de Mn, Co y Tc provienen de la activación de la lámina de HavarTM del ciclotrón (aleación compuesta de Co, Ni, Fe, Cr, Mn, W y Mo), mientras que el ^{109}Cd proviene de la activación del blanco de plata. Ninguno de estos nucleidos fueron detectados en la muestra correspondiente al producto final [^{18}F]FDG.

La evolución temporal de las actividades y concentraciones de actividad en el contenedor de almacenamiento del agua enriquecida depende de la tasa de almacenamiento y del decaimiento radiactivo de cada nucleido. Esta evolución se ha estimado en condiciones de funcionamiento estándar para el ciclotrón asumiendo los valores de concentración de actividad encontrados para cada nucleido en una muestra de agua enriquecida tras la separación del módulo de síntesis, y una tasa de almacenamiento de 1 producción por día, equivalente a una tasa de 2 mL/día de agua enriquecida. De esta manera, el contenedor de 1L se llenaría tras 500 producciones individuales. Las actividades estimadas para el ^{56}Co y ^{58}Co alcanzan la saturación tras unas 300 producciones del ciclotrón, antes de que el depósito esté lleno, mientras que las actividades para ^{57}Co y ^{109}Cd tienen un crecimiento más lento. En cualquier caso, los valores de actividad para todos los radionúclidos son mucho menores que los correspondientes valores de exención (BSS) para su transporte [2]. La evolución de las concentraciones de actividad disminuye con el tiempo, como consecuencia de la dilución, siendo en todo momento inferiores a los correspondientes valores de exención, a excepción del ^{56}Co . No obstante, para este último nucleido, la concentración también llega a ser inferior al valor de exención (10 Bq/g) tras cerca de 200 producciones. Por tanto, todos los nucleidos identificados estarían exentos en cuanto al transporte, una vez que el contenedor con el agua enriquecida recuperada está lleno. No obstante, como medida de seguridad, el contenedor ya lleno podría dejarse almacenado en la instalación durante un año, antes de su transporte.

APÉNDICE D. PARTICIPACION EN EVENTOS.

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación recibida por el Gobierno de Extremadura (proyecto GR10160).

Referencias

- [1] Bowden, L., León Vintró, L., Mitchell, P.I., O'Donnell, R.G., Seymour, A.M., Duffy, G.L., 2009. Appl. Radiat. Isot. 67, 248–55.
- [2] International Atomic Energy Agency (IAEA), 2009. Regulations for the safe transport of radioactive material. 2009 Edition. Safety Series No. TS-R-1, IAEA, Vienna.

D.2 CONGRESO LUSO-EXTREMADURENSE DE CIENCIA Y TECNOLOGIA. BADAJOZ. DEL 18 DE OCTUBRE AL 1 DE NOVIEMBRE DE 2018.

Impurezas radiactivas en el agua enriquecida recuperada de la producción de [18F]FDG

J. C. Carbajo Chávez¹, M. Jurado Vargas², R. Sánchez Sánchez³

¹Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica, Hospital Universitario Infanta

Cristina, Badajoz, 06006, Spain.

²Departamento de Física, Universidad de Extremadura, Badajoz, 06006, Spain.

³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, 06006,

Spain.

Resumen

El Complejo Hospitalario Infanta Cristina cuenta con un ciclotrón para la producción de ¹⁸F, necesario en la posterior síntesis del radiofármaco [18F]FDG, utilizado en las exploraciones del PET existente en el Servicio de Medicina Nuclear del hospital. La producción de este isótopo radiactivo se realiza mediante el bombardeo mediante un intenso haz de protones de un blanco de agua enriquecida en ¹⁸O, [¹⁸O]H₂O. Se identificaron y cuantificaron las impurezas radiactivas producidas mediante espectrometría de radiación gamma con el objetivo de establecer las necesidades de gestión de los residuos debidos al agua enriquecida recuperada tras el bombardeo.

La recuperación del agua enriquecida tiene importantes implicaciones económicas debido a que es un producto de producción cara (precio de venta aprox: 50 €/g) por lo que la empresa suministradora reclama su devolución para su purificación y nuevo uso. Debido a que la responsabilidad del envío del material radiactivo es, según la legislación española, responsabilidad del remitente, en este trabajo se establece el tipo de remesa que constituye el agua enriquecida recuperada y se desarrolla un modelo predictivo de las actividades presentes en función de los parámetros de funcionamiento del ciclotrón en la producción del ¹⁸F.

Se identifican en el agua los radionúclidos: ⁵⁶Co, ⁵⁷Co y ⁵⁸Co, provenientes de la espalación de la lámina de HavarTM del blanco; y ¹⁰⁹Cd proveniente del propio blanco de plata. Debido a su periodo de decaimiento radiactivo, el único radionúclido conflictivo es el ⁵⁶Co, exigiendo el almacenamiento del agua recuperada un año en la instalación para que el envío esté exento.

Se compara el modelo predictivo de actividad en los residuos debidos a la producción del ¹⁸F con los datos reales de producción del ciclotrón en el periodo de tiempo de llenado de los contenedores donde se recupera el agua enriquecida tras ser irradiada.

Agradecimientos:

Palabras clave: ciclotrón, [^{18}F]FDG, [^{18}O]H $_2$ O , residuos radiactivos.

Referencias.

Bowden, L., León Vintrol, L., Mitchell, P.I., O'Donnell, R.G., Seymour, A.M., Duffy, G.L., 2009. Radionuclide impurities in proton-irradiated [^{18}O]H $_2$ O for the production of ^{18}F : activities and distribution in the [^{18}F]FDG synthesis process. *Appl. Radiat. Isot.* 67, 248–55.

CSN, C. de S.N., 2011. Guía de Seguridad 6.5 Guía de ayuda para la aplicación de los requisitos reglamentarios sobre transporte de material radiactivo. . S.I.: Guías de Seguridad.

EP, 2011. Fludeoxyglucose [^{18}F] injection. In: *European Pharmacopoeia (7.0 th edition)*, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, France, pp. 969-971.

Ferguson, D., Orr, P., Gillanders, J., Corrigan, G., Marchall, C., 2011. Measurement of long lived radioactive impurities retained in the disposable cassettes on the Tracerlab MX system during the production of [^{18}F]FDG. *Appl. Radiat. Isot.* 69, 1479–85.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY/IAEA, 2014. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards (GSR Part 3). International Atomic Energy Agency Vienna .

International Atomic Energy Agency (IAEA), 2009. Regulations for the safe transport of radioactive material. 2009 Edition. Safety Series No. TS-R-1, IAEA, Vienna.

Ito, S., Sakane, H., Deji, S., Saze, T., Nishizawa, K., 2006. Radioactive byproducts in [^{18}O]H $_2$ O used to produce ^{18}F for [^{18}F]FDG synthesis. *Appl. Radiat. Isot.* 64, 298–305.

Köhler, M., Degering, D., Zessin, J., Füchtner, F., Konheiser, J., 2013. Radionuclide impurities in [^{18}F]F $^-$ and [^{18}F]FDG for positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 81, 268–71.

Marengo, M., Lodi, F., Magi, S., Cicoria, G., Pancaldi, D., Boschi, S., 2008. Assessment of radionuclidic impurities in 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-d-glucose ([^{18}F]FDG) routine production. *Appl. Radiat. Isot.* 66, 295–302.

IMPUREZAS RADIOACTIVAS DEL AGUA ENRIQUECIDA RECUPERADA EN LA PRODUCCIÓN DE $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

J. C. Carbajo Chávez¹, M. Jurado Vargas², R. Sánchez Sánchez³

¹Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, 06006, Spain.

²Departamento de Física, Universidad de Extremadura, Badajoz, 06006, Spain.

³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, 06006, Spain.



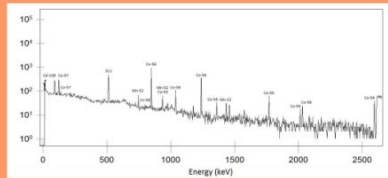
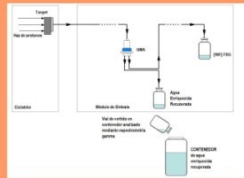
RESUMEN

El Complejo Hospitalario Infanta Cristina cuenta con un ciclotrón para la producción de ^{18}F , necesario en la síntesis del radiofármaco $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, utilizado en las exploraciones del PET existente en el Servicio de Medicina Nuclear del hospital. La recuperación del agua enriquecida utilizada para la producción del ^{18}F en el ciclotrón tiene importantes implicaciones económicas debido a que es un producto de producción cara. Para su reutilización en el blanco después de ser irradiada, es necesario purificarla mediante procedimientos que, a menudo, no suelen estar disponibles en la propia instalación. Por ello es común que la empresa proveedora solicite la devolución del agua enriquecida recuperada tras ser utilizada en la producción. La responsabilidad del transporte de este material radiactivo recae en el remitente, que deberá clasificar el tipo de bulto que formará la remesa para determinar los requisitos de seguridad que debe cumplir. Por todo ello, el objetivo del trabajo es identificar las especies de radionúclidos presentes en los contenedores de agua recuperada y cuantificar sus actividades antes de autorizar el envío, así como establecer un modelo predictivo de las actividades y concentraciones de actividad vertidas en el contenedor.



Se entiende por materiales radiactivos a efecto de transporte, aquellos que contengan radionúclidos cuyas actividades y concentraciones de actividad en la remesa excedan simultáneamente los valores especificados en las tablas conocidas de las BSS (Basic Safety Standards: International Atomic Energy Agency). En caso contrario, la expedición de ese material está exenta, no se le aplica el reglamento de transporte

MÉTODOLÓGÍA



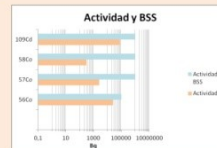
Empleo de la espectrometría de radiación gamma con un detector coaxial de germanio hiperpuro tipo p de CANBERRA, con una eficiencia relativa del 20% y una resolución en energía de 1,93 KeV, ambas referidas a la energía de 1332 KeV del ^{60}Co . Se adquieren espectros de dos tipos de muestras:

- Varias muestras de los viales con agua enriquecida recuperada que se verterán al contenedor, procedentes de la producción diaria del ^{18}F , para determinar así los niveles diarios de vertidos de impurezas en el contenedor y poder establecer los valores iniciales de vertido en el modelo predictivo empleado.
- Una muestra del contenedor de agua enriquecida recuperada para determinar las actividades y concentraciones de actividad cuando presenta un llenado de aproximadamente 3/4 de su capacidad total (1000 cm³).

RESULTADOS

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

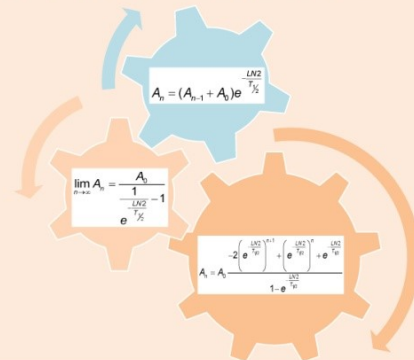
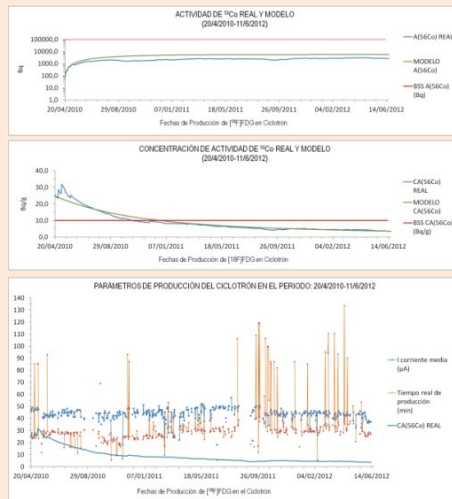
Se muestran las actividades y concentraciones de actividad de los radionúclidos detectados en la única muestra adquirida del contenedor a fecha de adquisición de los espectros, cuando el llenado era de unos 3/4 de su capacidad. Se identifican los radionúclidos: ^{56}Co , ^{57}Co y ^{58}Co , provenientes de la espalación de la lámina de HAVAR del blanco; y ^{109}Cd proveniente del propio blanco de plata. Debido a la concentración de actividad detectada, así como a su periodo de desintegración, el ^{56}Co es el único radionúclido que impide clasificar el contenedor como exento, exigiendo el almacenamiento del agua recuperada al menos un año en la instalación para su transporte.



MODELO PREDICTIVO

Para analizar la evolución temporal de los procesos competitivos de vertido y de desintegración en el contenedor, se desarrolla un modelo que nos permite relacionar la actividad y la concentración de actividad vertidas en la producción diaria con los niveles de exención de las BSS.

En las figuras se muestra la evolución temporal de las actividades y concentraciones de actividad en el contenedor a medida que se produce su llenado. Para ello, se toman como valores iniciales de actividad el promedio de actividades obtenidas mediante espectrometría gamma, y vertidas durante la producción diaria. Las líneas rojas horizontales representan los valores de exención (BSS). La escala logarítmica del eje de ordenadas ayuda a realizar un análisis basado en órdenes de magnitud.



CONCLUSIONES

- Debido a que la responsabilidad del envío del material radiactivo es, según la legislación española, responsabilidad del remitente, en este trabajo se establece el tipo de remesa que constituye el agua enriquecida recuperada y se desarrolla un modelo predictivo de las actividades presentes en función de los parámetros de funcionamiento del ciclotrón en la producción del ^{18}F .
- Se identifican en el agua los radionúclidos: ^{56}Co , ^{57}Co y ^{58}Co , provenientes de la espalación de la lámina de HAVAR del blanco; y ^{109}Cd proveniente del propio blanco de plata. Debido a su periodo de desintegración, el único radionúclido no exento para el transporte es el ^{56}Co , exigiendo el almacenamiento del agua recuperada un año en la instalación antes del envío.

APÉNDICE D. PARTICIPACION EN EVENTOS.

APÉNDICE E. ARTÍCULOS PUBLICADOS.

E.1 Implicaciones de impurezas de Eu y Gd en la gestión de residuos de [¹⁵³Sm]Quadramet.

Autores: 1. María Ángeles Rossell^{1,2}

2. Jesús Carlos Carbajo Chávez^{1,2}

3. Miguel Jurado Vargas³

4. Román Sánchez Sánchez⁴

5. Juan José Peña Bernal^{1,2}

6. Ignacio Rayo Madrid⁵

Filiación: 1. Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina, Física Médica

2. Hospital Universitario de Badajoz. Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica.

3. Universidad de Extremadura. Área de Física Atómica y Nuclear.

4. Hospital Universitario de Badajoz. Unidad de Radiofarmacia.

5. Hospital Universitario de Badajoz. Servicio de Medicina Nuclear.

Revista: Radioprotección Nº 78, pag. 28-34.

Año de publicación: 2014

Implicaciones de impurezas de Eu y Gd en la gestión de residuos de [^{153}Sm]Quadramet

M. A. Rossell^{1,2}, J. Carbajo^{1,2}, M. Jurado³, R. Sánchez⁴, J.J. Peña^{1,2} y J.I. Rayo⁵

¹Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina, Cátedra de Física Médica.

²Hospital Universitario Infanta Cristina. Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica.

³Universidad de Extremadura. Facultad de Ciencias, Área de Física Atómica y Nuclear.

⁴Hospital Universitario Infanta Cristina. Unidad de Radiofarmacia.

⁵Hospital Universitario Infanta Cristina. Servicio de Medicina Nuclear.

RESUMEN: El radiofármaco Quadramet, empleado en los Servicios de Medicina Nuclear para paliar el dolor debido a las metástasis óseas, contiene como impurezas radioisótopos de Eu y Gd, alguno de ellos con semiperiodo de desintegración superior a cinco años. El objetivo del presente estudio es considerar las implicaciones de estas impurezas en la gestión de los residuos generados. Para ello se realizan medidas por muestreo de los viales residuales de varios lotes del producto mediante espectrometría de radiación gamma. Se determinan las proporciones respecto a la actividad del ^{153}Sm de las actividades de los radioisótopos detectados: ^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{155}Eu y ^{153}Gd . A partir de los resultados obtenidos, se estima que la contribución de estas impurezas a la actividad total de los residuos líquidos hospitalarios evacuados mediante un sistema de vertidos controlado convencional es del orden de una milésima del límite aceptado de 1 GBq. No obstante, su presencia en los residuos sólidos (viales, jeringuillas y agujas) supone la imposibilidad de clasificarlos como materiales residuales que potencialmente pueden evacuarse por vía convencional.

ABSTRACT: Quadramet, a radiopharmaceutical used in Nuclear Medicine in order to treat the pain associated with bone metastases, is contaminated with radioisotopes of Eu and Gd, some of them with a long physical half-life (more than 5 years). This paper tries to make some considerations about the implications of the radioisotope contamination of waste. We have obtained the gamma radiation spectrometry of some residual vials of several lots of the product. We have measured the activity percentage of the detected radioisotopes (^{152}Eu , ^{154}Eu , ^{155}Eu y ^{153}Gd) among the activity of ^{153}Sm . From the results, we have estimated that the increased activity in liquid waste due to detected radioisotopes is about 10^{-3} the accepted limit level of 1 GBq. However, the level of the contaminating radioisotopes in solid wastes (vials, syringes and needles) are so elevated that they can't be disposal as conventional waste.

Palabras clave: samario, europio, espectrometría gamma, impurezas, residuos.
Keywords: samarium, europium, gamma spectrometry, impurities, waste.

INTRODUCCIÓN

El fármaco *Quadramet* se utiliza en los Servicios de Medicina Nuclear para el tratamiento del dolor debido a las metástasis óseas osteoblásticas. Es un radiofármaco cuyo principio activo es el samario [^{153}Sm] leixidronam pentasódico formado a su vez, por el ácido etilendiaminotetrametilenofosfónico (EDTMP) unido al radionúclido ^{153}Sm . El ácido EDTMP presenta una gran afinidad por el tejido óseo, concentrándose especialmente en zonas de rápido crecimiento óseo, como las metástasis osteoblásticas. De este modo, la radiación beta emitida por el ^{153}Sm actúa a nivel local y contribuye a aliviar el dolor óseo.

La actividad administrada en el tratamiento es 37 MBq por kilogramo de peso del paciente, es decir, entre 2220 y 6290 MBq de actividad total. Se generan como residuos líquidos acuosos la orina de los pacientes tratados, y como residuos

sólidos contaminados principalmente viales, jeringuillas y agujas que contienen restos del radiofármaco. En nuestro hospital, la orina de estos pacientes se almacena en depósitos de 4000 litros de capacidad junto con la orina proveniente de otros pacientes sometidos a tratamiento o diagnóstico con otros isótopos y se deja decaer hasta que la dosis efectiva comprometida derivada por incorporación sea inferior a 1/20 del límite anual de dosis (LAD) para miembros del público. Los residuos sólidos se tratan, en un principio, como materiales residuales que potencialmente pueden evacuarse por vía convencional (periodo de semidesintegración del ^{153}Sm = 46,3 horas) dejándolos decaer durante tres meses desde la generación de estos residuos, siguiendo de forma conservadora las recomendaciones de la guía técnica de la SEPR y Enresa [1].



La Guía de Seguridad 9.2 del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) [2], establece que “debería garantizarse que la gestión de los materiales residuales con contenido radiactivo no supone riesgos radiológicos inaceptables para los trabajadores, para el público y para el medio ambiente” y por tanto, “previamente a su salida de la instalación, los materiales que vayan a ser evacuados como residuos convencionales deberían ser sometidos a una serie de medidas de control, para que dicha evacuación se realice con todas las garantías de seguridad y protección radiológica”, debiéndose realizar la “comprobación de los niveles de radiación o contaminación antes de la salida de la instalación”.

Atendiendo a las recomendaciones metodológicas de esta guía, la determinación de la tasa de dosis en contacto con contenedores en cuyo interior se alojaban jeringuillas y viales contaminados con ^{153}Sm y que iban a ser eliminados tras el tiempo mencionado de decaimiento, arrojaban valores de 10 a 100 veces por encima del fondo radiactivo natural. Los mismos resultados se obtienen cuando el periodo de decaimiento es superior a 1 año. Esto ponía en evidencia la presencia junto al ^{153}Sm de radionúclidos contaminantes de periodo más largo.

Según se describe en la bibliografía, en la producción del ^{153}Sm mediante activación neutrónica a partir de Sm_2O_3 enriquecido con ^{152}Sm (98 %), se producen impurezas indeseadas de diferentes radioisótopos, fundamentalmente de Eu.

Los objetivos de este trabajo son dos: identificar los radionúclidos presentes en estos residuos, mediante una revisión bibliográfica y mediante espectrometría de radiación gamma; y cuantificar los niveles de actividad presentes a partir de los espectros obtenidos para replantear los procedimientos de evacuación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han realizado medidas de tasa de dosis en contacto con recipientes que contienen residuos de ^{167}Ga , ^{123}I , ^{153}Sm y otros isótopos con periodos de semidesintegración del orden de 0,5 a 3 días y que iban a ser eliminados como residuos

convencionales obteniéndose valores de tasa de dosis que oscilan entre 4 y 25 $\mu\text{Sv/h}$. Tras las medidas, se segregaron de ellos los viales de ^{153}Sm y se midieron las tasas de dosis en contacto. Las medidas se realizaron con el monitor UMo-123 conectado a la sonda de radiación ambiental LB 1236. De entre todos los viales de ^{153}Sm , se seleccionaron viales representativos de cada año del conjunto de viales segregados.

Se obtuvieron, en primer lugar, los espectros de emisión gamma de los viales utilizando el detector de centelleo gamma 1000 de Canberra. La baja resolución del NaI impide determinar las impurezas presentes. Por este motivo, se han obtenido los espectros gamma utilizando un detector coaxial de germanio hiperpuro tipo p (20 %) de Canberra, referencia B87016 de brazo vertical (modelo 7500), perteneciente al Grupo Experimental de Radiaciones Nucleares del Departamento de Física de la Universidad de Extremadura (GERN). Los espectros obtenidos se utilizarán para analizar las muestras con el fin de determinar y cuantificar las impurezas presentes. La eficiencia relativa del detector es del 20 % respecto a la eficiencia del NaI(Tl) de 3"x3" y su resolución en energía, de 1.93 keV ambas referidas a la energía de 1332 keV del ^{60}Co , suficiente para nuestros propósitos.

El sistema se ha calibrado con una muestra patrón, suministrada también por el GERN, y adquirida al Ciemat, con la misma geometría que las muestras a analizar. Los datos necesarios para el análisis del espectro de la muestra patrón y los distintos espectros problema se han obtenido de las bases de datos [3] y [4] de la bibliografía.

Se ha empleado el programa comercial Genie 2000 [5] y el código DETEFF [6] para calibrar el sistema de espectrometría de radiación gamma y analizar los espectros obtenidos.

Las medidas de interés en el presente trabajo se realizan sobre residuos sólidos contaminados que habitualmente se presentan como restos líquidos sobre viales de vidrio. La presentación comercial de *Quadramet* ^{153}Sm es en vial de vidrio incoloro tipo I de la farmacopea europea, de 15 ml, cerrado con tapón de caucho natural/clorobutilo recubierta de teflón y cápsula de aluminio. Los viales tienen un peso aproximado

Muestra	Fecha de referencia de actividad	Volumen original de QUADRAMET (ml)	Volumen de residuo en el vial (ml)	Volumen de residuo en la muestra (ml)
GeUEx Sm-153-2005	29/9/2005 12 h CET	3,4	1,3	0,5
GeUEx Sm-153-2008	13/11/2008 12 h CET	3,0	1,2	0,5
GeUEx Sm-153-2009	30/4/2009 12 h CET	—	—	0,7
GeUEx Sm-153-2010	29/7/2010 12 h CET	3,8	1,8	0,7
GeUEx Sm-153-2011	28/7/2011 12 h CET	2,0	—	0,7
GeUEx Sm-153-2012	14/5/2012 12 h CET	4,8	1,4	0,3

Tabla 1. Características de residuos líquidos en los viales de QUADRAMET ^{153}Sm -EDTMP analizados.

Colaboraciones

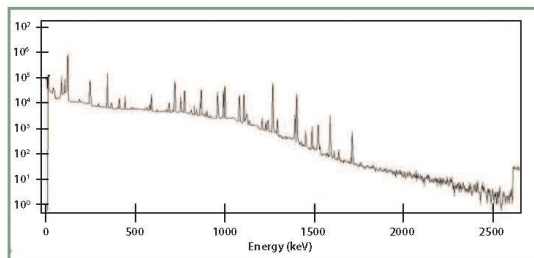


Figura 1.

de 15 g. El patrón se ha preparado sobre uno de estos viales, vertiendo 50 µl de disolución y completando hasta 5 ml con HCl 1 N para evitar la adsorción de los radionúclidos en las paredes del vial.

La Tabla I muestra las características de los viales seleccionados para su análisis espectrométrico. Las muestras se preparan para que presenten la misma geometría que el patrón de calibración del Ciemat. Se extraen cantidades entre 0,3 a 0,7 ml del residuo y se vierten en un nuevo vial vacío, añadiendo HCl 1N hasta completar 5 ml.

Sobre el espectro se determinaron los radionúclidos presentes en la muestra. Posteriormente, de cada línea del espectro (E_i) correspondiente a un determinado radionúclido (k) podemos calcular su actividad mediante la expresión:

$$A_k = \frac{N_i}{\Delta t \cdot \varepsilon_i \cdot p_k(E_i)} \quad (1)$$

- A_k: actividad del radionúclido k.
- ε_i: eficiencia de detección para la energía E_i.
- N_i: número de cuentas en el pico de energía E_i.
- Δt: tiempo real de medida del espectro.
- p_k(E_i): probabilidad de emisión de la línea de energía E_i del radionúclido k.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra un ejemplo de los espectros adquiridos de los viales analizados. Se han identificado cuatro impurezas: ¹⁵²Eu, ¹⁵⁴Eu, ¹⁵⁵Eu y ¹⁵³Gd. En la Tabla II se muestran las concentraciones de las distintas impurezas obtenidas de los espectros, referidas a la fecha de referencia de cada vial, que se muestra en la etiqueta del radiofármaco *Quadramet*. La concentración de ¹⁵³Sm en cada vial es de 1,3 GBq/ml en la fecha de calibración.

DISCUSIÓN

Pureza radionúclida

En la 44ª reunión del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Especificaciones

para las Preparaciones Farmacéuticas, llevada a cabo en 2009 con el objetivo de preparar la 4ª Edición de la Farmacopea Internacional, se prepara un documento relativo a las características del radiofármaco ¹⁵³Sm-EDTMP [7]. En lo relativo a la pureza radionúclida se menciona:

“Se registrarán los espectros gamma y RX utilizando un instrumento apropiado y midiendo la vida media mediante un método igualmente apropiado. Se determinarán las cantidades relativas de ¹⁵³Sm, ¹⁵⁴Eu y otras impurezas radionúclidas que puedan estar presentes. No menos del 99,8% de la radiactividad total será debida al ¹⁵³Sm y no más del 0,01% de la radiactividad total será debida al ¹⁵⁴Eu. La suma del resto de impurezas emisoras gamma será menor de 0,2%”.

En este sentido, en el *Bureau International des Poids et Mesures* (BIPM) existe un “valor de referencia clave para comparación” de medidas de actividad de ¹⁵³Sm [8]. Los laboratorios nacionales de metrología envían periódicamente muestras medidas localmente en ampollas suministradas por el BIPM, que llenarán con 3,6 g del radionúclido en forma líquida. Los resultados relativos a las concentraciones de impurezas presentes en las muestras se resumen en la Tabla III.

Finalmente, en la bibliografía consultada relativa a la producción de impurezas del ¹⁵³Sm, resumida en la Tabla IV, resulta difícil extraer valores absolutos de las magnitudes de interés: actividades de europios relativas a la actividad del ¹⁵³Sm en la fecha de referencia incluida en el vial del radiofármaco EDTMP. Las dificultades para ello son de diversa naturaleza:

- No se informa adecuadamente del blanco del que se obtiene el ¹⁵³Sm: enriquecimiento en ¹⁵²Sm, tiempo de bombardeo,...
- No hay coincidencia entre los diferentes autores sobre el momento en el que se mide la actividad de referencia del ¹⁵³Sm al que se refieren las actividades de las distintas impurezas de Eu: final del bombardeo (EOB), fecha de referencia del radiofármaco en el vial.
- Se usan distintos métodos de medida: espectrometría con semiconductor, con INa, contadores de cuerpo entero, gammacámaras o por centelleo líquido.
- Son diferentes los objetivos de los artículos científicos: producción de ¹⁵³Sm o estudio metabólico del radiofármaco en los pacientes.

Niveles de exención

En la Tabla V se amplían los cálculos descritos en la Tabla 3.1 del Informe de Actividades del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el medio hospitalario [9], incluyendo las aportaciones debidas a los radionúclidos de Eu y Gd en las proporciones detectadas.

La eliminación de estos residuos líquidos de ¹⁵³Sm y de los radionúclidos contaminantes se realiza conjuntamente con el resto de isótopos utilizados en Medicina Nuclear, constituyendo un volumen total de aproximadamente 4000 l

APÉNDICE E. ARTÍCULOS PUBLICADOS.

Radionúclido	Muestra	Concentración de Actividad (MBq/ml)	Media de Concentración de Actividad (MBq/ml)	Porcentaje de A en vial relativo a A (¹⁵³ Sm) (%)	Media de Porcentaje de Actividad (%)
¹⁵² Eu	GeUEx Sm-1 53-2005	0,013	0,018±0,004	0,0010	0,0014±0,0003
	GeUEx Sm-1 53-2008	0,014		0,0011	
	GeUEx Sm-1 53-2009	0,020		0,0015	
	GeUEx Sm-1 53-2010	0,022		0,0017	
	GeUEx Sm-1 53-2011	0,020		0,0015	
	GeUEx Sm-1 53-2012	0,019		0,0015	
¹⁵⁴ Eu	GeUEx Sm-1 53-2005	0,020	0,022±0,004	0,0015	0,0017±0,0003
	GeUEx Sm-1 53-2008	0,017		0,0013	
	GeUEx Sm-1 53-2009	0,030		0,0023	
	GeUEx Sm-1 53-2010	0,020		0,0016	
	GeUEx Sm-1 53-2011	0,024		0,0019	
	GeUEx Sm-1 53-2012	0,024		0,0018	
¹⁵⁵ Eu	GeUEx Sm-1 53-2005	0,003	0,004±0,001	0,0003	0,0003±0,0001
	GeUEx Sm-1 53-2008	0,003		0,0003	
	GeUEx Sm-1 53-2009	0,005		0,0004	
	GeUEx Sm-1 53-2010	0,005		0,0004	
	GeUEx Sm-1 53-2011	0,005		0,0004	
	GeUEx Sm-1 53-2012	0,005		0,0003	
¹⁵³ Gd	GeUEx Sm-1 53-2005	—	0,0014±0,0002	—	0,00011±0,00001
	GeUEx Sm-1 53-2008	0,0012		0,00009	
	GeUEx Sm-1 53-2009	0,0013		0,00010	
	GeUEx Sm-1 53-2010	0,0015		0,00012	
	GeUEx Sm-1 53-2011	0,0014		0,00010	
	GeUEx Sm-1 53-2012	0,0016		0,00013	

Tabla II. Distribuciones de las concentraciones de actividad y concentraciones relativas de las impurezas a la actividad por unidad de volumen de ¹⁵³Sm presente en los viales en la fecha de referencia de cada vial.

Laboratorio	Composición Química	Disolvente (mol/dm ³)	Soluto (μ/g)	Densidad (g/cm ³)	Impureza	Actividad relativa %
NIST	SmCl ₃ en HCl	1,05	SmCl ₃ : 265	1,016	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,034±0,002 0,105±0,008
PTB	SmCl ₃ en HCl	0,1	Sm ⁺⁺⁺ : 20	0,999	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu ¹⁵³ Gd	0,000990±0,000010 0,00395±0,00005 0,000535±0,000016 0,009±0,008 0,00014±0,00003
NPL	SmCl ₃ en HCl	1,0	Sm: 20	1,05	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu	0,002±0,002 0,0037±0,0006 0,005±0,006
BNM-LNHB	SmCl ₃ en HCl	0,1	Sm: 20	1	¹⁵² Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu ¹⁵³ Gd	0,0014±0,0001 0,002±0,002 0,0049±0,0005 0,00025±0,00013

Tabla III. Actividad relativa (a la actividad del ¹⁵³Sm en la fecha de referencia) de las impurezas detectadas por laboratorios nacionales de metrología.

de orina por vertido. La Tabla VI recoge la dosis efectiva comprometida teniendo en consideración los porcentajes de impureza obtenidos en este trabajo y los valores de dosis efectiva comprometida por unidad de incorporación por ingestión para miembros del público extraídos de la Tabla A del Anexo III RD 783/2001 [10]. Se considera una actividad anual de 49,95 GBq de ¹⁵³Sm. El consumo de agua por persona se estima en 600 l/año. Para efectuar los cálculos se considera que los residuos procedentes de los depósitos

(flujo de evacuación: 7000 l/h) se mezclan con el resto de residuos líquidos del hospital (flujo: 10000 l/h) y que la evacuación se realiza bajo las condiciones de tiempo de llenado (3 meses) y tiempo de almacenamiento (3 meses) equivalentes a las mencionadas en el Informe de Actividades del Grupo de Efluentes [9].

Con respecto a los contenedores de residuos sólidos, que contienen viales con restos líquidos de ¹⁵³Sm, se consideran los valores de exención que se recogen en la orden

Colaboraciones

Referencia	Blanco	Impurezas	Actividades (Bq)	% A respecto a A(¹⁵³ Sm)	Tiempo de medida
(Marcus, y otros, 1997)	– ¹⁵² Sm natural (26,7%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu		0,0093 0,0018 0,017 0,226	Inyección 2 d después EOB
(Saraswathy, y otros, 2001)	¹⁵² Sm ₂ enriquecido (98%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu ¹⁵⁴ Eu	148	0,0014 0,00017 – 0,0004	2 d después EOB EOB
(Ramamoorthy, y otros, 2002)	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98%)	¹⁵⁵ Eu ¹⁵² Eu	300 30 60 15000	0,0008 0,00008 0,00016	2 d después EOB EOB 2 d después EOB
(Fischer, y otros, 2004)	¹⁵² Sm ₂ O ₃ enriquecido	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁶ Eu ¹⁵² Eu ¹⁵³ Eu	7000 19000		
(Ratel, y otros, 2004)		¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu ¹⁵⁶ Eu		Varios laboratorios de referencia nacionales	
(Moro, y otros, 2006)	¹⁵² Sm ₂ O ₃ enriquecido	¹⁵⁴ Eu		0,0012	Inyección
(Pérez, y otros, 2007)	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98%)	¹⁵⁴ Eu		0,0027	
(World Health Organization, 2009)	Estándar sobre ¹⁵⁴ Eu y el resto de impurezas			Estándar: ¹⁵⁴ Eu < 0.01 % Resto de impurezas < 0,2%	
(Bahrami-Samani, y otros, 2009)	¹⁵² Sm ₂ O ₃ (98,7%)	¹⁵⁴ Eu ¹⁵⁵ Eu		< 4,7x10 ⁻⁵ < 2,4x10 ⁻⁵	EOB
(Hayes, y otros, 2010)		¹⁵⁴ Eu			

Tabla IV. Resumen de búsqueda bibliográfica con medidas de concentraciones relativas de impurezas en ¹⁵³Sm.

Isótopo	Proporción (%)	Act/aplic (Bq)	Nº Apl.	Actividad Utilizada (Bq/a)	Eliminación	Actividad incorporada S. Tratamiento (Bq/a)	Actividad final mes 1 (Bq/mes)	Actividad final mes 2 (Bq/mes)	Actividad total recogida en 3 meses (Bq)	Actividad tras 3 meses de almacenamiento (Bq)	Actividad anual vertida (4 tanques/a) (Bq/a)
¹⁵³ Sm	100	3,33E+09	15	5,00E+10	0,5	2,50E+10	4,87E+04	1,140E+00	2,08E+09	2,66E+05	1,06E+04
¹⁵² Eu	0,0014			6,99E+05	0,5	3,50E+05	2,90E+04	2,89E+04	2,91E+04	8,60E+04	3,44E+05
¹⁵⁴ Eu	0,0017			8,49E+05	0,5	4,25E+05	3,51E+04	3,49E+04	3,54E+04	1,03E+05	4,13E+05
¹⁵⁵ Eu	0,0003			1,50E+05	0,5	7,49E+04	6,17E+03	6,10E+03	6,24E+03	1,79E+04	7,14E+04
¹⁵³ Gd	0,00011			5,49E+04	0,5	2,75E+04	2,26E+03	2,24E+03	2,29E+03	6,55E+03	2,62E+04

Tabla V. Estimación de los vertidos efectuados desde el Sistema de Control de efluentes. Tabla similar a la tabla 3.2 del Anexo 3 del Informe de Actividades del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario.

Isótopo	Proporción (%)	Act/aplic (Bq)	Nº Apl.	Actividad Utilizada (Bq/a)	Eliminación	Dosis Efectiva Comprometida por Ingestión (Sv/Bq)	Actividad tras 3 meses de almacenamiento (Bq)	Concentración de A tras 3 meses de almac. (Bq/l)	Concentración de A a la salida (Bq/l)	Dosis efectiva comprometida (para ing. 600 l) (mSv)
¹⁵³ Sm	100	3,33E+09	15	5,00E+10	0,5	7,40E-10	2,66E+05	6,65E-09	4,65E-09	2,70E-12
¹⁵² Eu	0,0014			6,99E+05	0,5	1,40E-09	8,60E+04	2,15E+01	1,50E+01	1,26E-02
¹⁵⁴ Eu	0,0017			8,49E+05	0,5	2,00E-09	1,03E+05	2,58E+01	1,81E+01	2,17E-02
¹⁵⁵ Eu	0,0003			1,50E+05	0,5	3,20E-10	1,79E+04	4,46E+00	3,12E+00	6,00E-04
¹⁵³ Gd	0,00011			5,49E+04	0,5	2,70E-10	6,55E+03	1,64E+00	1,15E+00	2,00E-04

Tabla VI. Dosis efectiva comprometida debida a los residuos de ¹⁵³Sm, teniendo en cuenta las proporciones de impurezas obtenidas y bajo las suposiciones de consumo mencionadas en la tabla 3.2 del Anexo 3 del Informe de Actividades del Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario.

Caracterización de residuos sólidos contaminados									
Etapas	Tipo de residuo	Descripción del residuo	Actividad inicial (Bq)	% Actividad Residual	Peso Total (g)	Volumen Total (ml)	Actividad másica (Bq/g)	Nivel de Exención (Bq/g)	Tiempo almacenamiento
Inyección	Sólido	Vial ¹⁵³ Sm	2,96E+09	100	17,28	2,28	1,71E+08	1E+02	40 días
Inyección	Sólido	Jeringuilla ¹⁵³ Sm	2,96E+09	100	4,78	2,28	6,19E+08	1E+02	44 días
Inyección	Sólido	Aguja ¹⁵³ Sm	2,96E+09	100	2,88	2,28	1,03E+09	1E+02	45 días
Inyección	Sólido	Vial ¹⁵² Eu = 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	100	17,28	2,28	2,40E+03	1E+01	107 años
Inyección	Sólido	Jeringuilla ¹⁵² Eu = 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	100	4,78	2,28	8,67E+03	1E+01	132 años
Inyección	Sólido	Aguja ¹⁵² Eu = 0,0014% ¹⁵³ Sm	4,14+04	100	2,88	2,28	1,44E+04	1E+01	142 años
Inyección	Sólido	Vial ¹⁵⁴ Eu = 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	100	17,28	2,28	2,91E+03	1E+01	70 años
Inyección	Sólido	Jeringuilla ¹⁵⁴ Eu = 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	100	4,78	2,28	1,05E+04	1E+01	86 años
Inyección	Sólido	Aguja ¹⁵⁴ Eu = 0,0017% ¹⁵³ Sm	5,03+04	100	2,88	2,28	1,75E+04	1E+01	93 años
Inyección	Sólido	Vial ¹⁵⁵ Eu = 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	100	17,28	2,28	5,14E+02	1E+02	11 años
Inyección	Sólido	Jeringuilla ¹⁵⁵ Eu = 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	100	4,78	2,28	1,86E+03	1E+02	20 años
Inyección	Sólido	Aguja ¹⁵⁵ Eu = 0,0003% ¹⁵³ Sm	8,88+03	100	2,88	2,28	3,08E+03	1E+02	24 años
Inyección	Sólido	Vial ¹⁵³ Gd = 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	100	17,28	2,28	1,71E+02	1E+02	187 días
Inyección	Sólido	Jeringuilla ¹⁵³ Gd = 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	100	4,78	2,28	6,19E+02	1E+02	632 días
Inyección	Sólido	Aguja ¹⁵³ Gd = 0,0001% ¹⁵³ Sm	2,96+03	100	2,88	2,28	1,03E+03	1E+02	808 días

Tabla VII. Caracterización de residuos sólidos contaminados según el formato IV del Anexo III: Formato para caracterización de técnicas, de la Guía de SEPR-Enresa [1].

ECO/1449/2003 de gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo [11]. La Tabla VII recoge, en este sentido y siguiendo el procedimiento establecido en la Guía Técnica de Materiales Residuales de SEPR-Enresa [1], los tiempos de almacenamiento para viales, jeringuillas y agujas teniendo en cuenta las proporciones de impurezas halladas.

CONCLUSIONES

Pureza radionúclida

A efectos de comparación de las concentraciones de impurezas relativas al ¹⁵³Sm obtenidas en el presente trabajo y por los motivos arriba mencionados, se toman en mayor consideración los resultados del BIPM y los límites impuestos por la OMS relativas a la Farmacopea Internacional. En este sentido:

- Se identifican y cuantifican las impurezas de: ¹⁵²Eu, ¹⁵⁴Eu, ¹⁵⁵Eu y ¹⁵³Gd.

- Las proporciones en que se hallan las impurezas están de acuerdo con las recomendaciones del documento relativo a las características del radiofármaco ¹⁵³Sm-EDTMP preparado para la 4ª Edición de la Farmacopea Internacional [7].
- Las proporciones en que se hallan las impurezas se mantienen dentro de los órdenes de magnitud de los resultados presentes en el BIPM de los laboratorios: PTB, NPL y BNM-LNHB. No concuerdan con los resultados del laboratorio NIST, que se desvían también de aquéllos.
- No todos los radionúclidos detectados en nuestros residuos están presentes en las muestras de todos los laboratorios nacionales. No detectamos el ¹⁵⁶Eu, debido a su menor semiperiodo (15,2 días).

Niveles de exención

La cantidad de residuos añadidos al sistema de vertido controlado, teniendo en cuenta las impurezas y un consumo de

Colaboraciones

¹⁵³Sm-EDTMP equivalente al mencionado en el Informe de Actividades del Grupo de Efluentes, es del orden de una milésima parte del límite de actividad anual que potencialmente se podría descargar al sistema de alcantarillado desde el hospital, que es de 1 GBq.

Sin embargo, considerando una ingestión anual de 600 l, la dosis efectiva comprometida debida a las impurezas de ¹⁵²Eu y ¹⁵⁴Eu es del orden de 0,035 mSv. Por ello, deberá considerarse la contribución de estos isótopos a la hora de calcular la concentración de actividad en el punto final de vertido a la red general de alcantarillado.

En cuanto a los residuos sólidos, se demuestra que al contemplar la presencia de las impurezas de Eu y Gd en viales, jeringuillas y agujas, los tiempos de almacenamiento obtenidos obligan a clasificar estos residuos como de periodo superior a cinco años. Aún cuando redujésemos la hipótesis conservadora de considerar que el 100% de la actividad permanece en el residuo sólido a un 1%, este resultado permanece. Se cuestiona la posibilidad de decaimiento en el centro para el ¹⁵³Sm como se muestra en la Tabla 2.1 de la Guía Técnica de Materiales Residuales de SEPR-Enresa [1]. La forma más idónea para eliminar estos residuos estimamos que es extraer el líquido remanente en los viales y proceder a su eliminación como residuos líquidos, diluidos en el volumen total de residuos líquidos del hospital.

BIBLIOGRAFÍA

[1] SEPR Sociedad Española de Protección Radiológica and ENRESA Empresa Nacional de Residuos Radiactivos, *Guía técnica de gestión de materiales residuales con contenido radiactivo procedente de instalaciones de ámbito sanitario*, 2002.

[2] Consejo de Seguridad Nuclear, *Guía Seguridad 9.2 Gestión de residuos sólidos en instalaciones radiactivas*, diciembre 12, 2001.

[3] International Atomic Energy Agency, *Update of X Ray and Gamma Ray Decay Data Standards for Detector Calibration an other applications*, 2007.

[4] Alejandro Sonzogni. [2010] <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>. [Online]. <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>

[5] Canberra Industries Inc., *Genie2000. Spectroscopy System. Operations*, 923084621st ed.: Canberra Industries Inc., 2002.

[6] N. Cornejo Díaz and M. Jurado Vargas, *Improving the trade-off between simulation time and accuracy in efficiency calibrations with the code DETEFF*, *Applied radiations and isotopes*, pp. 1413-1417, 7-8 2010.

[7] World Health Organization, *Samarium (¹⁵³Sm) Ethylenediamine Tetramethylene Phosphonate (EDTMP) Complex Injection: Final text for addition in The International Pharmacopoeia*, 2009.

[8] G. Ratiel and C. Michotte, *BIPM comparison BIPM.RI(III)-K1. Sm-153 of activity measurements of the radionuclide ¹⁵³Sm.*, Bureau International des Poids et Measures, 2004.

[9] Marisa Chapel Gómez, Nati Ferrer García, Lucila M^o Ramos Salvador, and Marina Sánchez Sánchez, *Grupo de Efluentes del Foro de Protección Radiológica en el Medio Hospitalario.*, Informe de Actividades 2002.

[10] Boletín Oficial del Estado, Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra las radiaciones ionizantes, julio 26, 2001.

[11] Boletín Oficial del Estado, Orden ECO/1449/2003, de 21 de mayo, sobre gestión de materiales residuales sólidos con contenidos radiactivos generados en las instalaciones radiactivas de 2^o y 3^o categoría en las que se manipulen o almacenen isótopos radiactivos no encapsulados, junio 5, 2003.

[12] P. Saraswathy et al., *Radiochemical an biological studies, including in non-human primates, towards indigenous development of ¹⁵³Sm-EDTMP for metastatic bone palliation*, in IAEA TECDOC-1228 Therapeutic applications of radiopharmaceutical, Hyderabad, 2001, pp. 236-246, Proceedings of an international seminar held in Hyderabad, India, 18-22 January 1999.

[13] N. Ramamoorthy, P. Saraswathy, M. K. Das, K. S. Mehra, and M. Ananthakrishnan, *Production logistic and radionuclidic purity aspects of ¹⁵³Sm for radionuclide therapy*, *Nuclear Medicine Communications*, vol. 23, pp. 83-89, 2002.

[14] M. C. Plancha Mansanet et al., *Determinación del factor de calibración para el samario-153 en el activimetro de dosis CRC-35R*, *Revista Española de Medicina Nuclear*, vol. 26, n^o. 6, pp. 354-358, 2007.

[15] S. Pérez, A. Ruiz, and M. Roca, *Gestión de residuos marcados con ¹⁵³Sm a partir del análisis de impurezas de ¹⁵⁴Eu que contienen*, in Trabajos y Comunicaciones del XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Protección Radiológica, Tarragona, 2007.

[16] Barbara Palumbo, Irmgard Neumann, Ernst Havlik, Renato Palumbo, and Helmut Sonzinger, *Triggering alarm at security checks. Patients should be informed even after diagnostic nuclear medicine procedures*, *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, vol. 12, n^o. 1, 2009.

[17] Mohammed Najeeb Al Hallak, Mait McCurdy, Nicolas Zouain, and Justin Hayes, *The Level of Europium-154 Contaminating Samarium-153-EDTMP Activates the Radiation Alarm System at the US Homeland Security Checkpoints*, *Case Report in Oncology*, vol. 2, pp. 157-161, 2009.

[18] L. Moro, D. Faniinato, F. Frigerio, G. Shamhan, and G. Angelovski, *Europium-154 contamination levels in Samarium-153-EDTMP for radionuclide therapy*, in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 41, 2006, pp. 535-537.

[19] C. Michotte, G. Ratiel, and L. Lucas, *First Measurement of ¹⁵³Sm in the SIR.*, Bureau International des Poids et Measures, 1999.

[20] C. S. Marcus, D. Applebaum, and C. Minami, *Samarium (Sm)-EDTMP Basic Radiation Measurement Data, Calibration and Procedure Recommendations*, 1997. [Online]. <http://www.acnp.cal.org/SM153INS.html>

[21] Justin J. Hayes, John Plund, and Nicolas Zouain, *Detection of ¹⁵⁴Eu in Patients Post ¹⁵³Sm-EDTMP Therapy using a Clinical Gamma Camera*, *Health Physics*, vol. 98, no. 3, pp. 537-541, Mar 2010.

[22] Gordon R. Gilmore, *Practical Gamma-ray Spectrometry (2nd Edition)*: John Wiley & Sons Ltd., 2008.

[23] H. Fischer et al., *Radionuclidic purity aspects of ¹⁵³Sm for radionuclide therapy*, in 2004 11th IRPA International Congress, vol. session 4d6, Madrid, 2004.

[24] Ali Bahrami-Samani et al., *Production Quality Control and Biological Evaluation of ¹⁵³Sm-EDTMP in Wild-Type Rodents*, *Iran Journal of Nuclear Medicine*, vol. 17, no. 2, pp. 12-19, 2009.

[25] Boletín Oficial del Estado, Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas, diciembre 31, 1999.

[26] Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica., PRIN-081-RE03-26/04/04. Gestión y evacuación de residuos radiactivos (Medicina Nuclear), 2004.

[27] Boletín Oficial del Estado, Instrucción IS/05, de 26 de febrero de 2003, del Consejo de Seguridad Nuclear, por la que se definen los valores de exención para nucleidos según se establece en las tablas A y B del anexo I del Real Decreto 1836/1999., abril 10, 2003.

[28] European Medicines Agency, Informe público europeo de evaluación (EPAR). QUADRAMET. Resumen del EPAR para público en general (versión en español), 2008.

[29] International Atomic Energy Agency, IAEA Safety Standards. Management of Waste from the Use of Radioactive Material in Medicine, Industry, Agriculture, Research and Education, 2005.

[30] International Atomic Energy Agency, IAEA Safety Standards Classification of Radioactive Waste, 2009.

[31] Consejo de la Unión Europea, Directiva 96/29/Euratom del Consejo de 13 de mayo de 1996 por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes, junio 36, 1996.

[32] Canberra Industries Inc., *Genie2000. Spectroscopy System. Customization Tools*, 923084721st ed.: Canberra Industries Inc., 2002.

E.2 Measurement of activation products generated in the [¹⁸F]FDG production by a 9.6 MeV cyclotron.

Autores: 1. Jesús Carlos Carbajo Chávez^{1,2}

2. Miguel Jurado Vargas³

3. Román Sánchez Sánchez³

Filiación: 1. Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina, Física Médica

2. Hospital Universitario de Badajoz. Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica.

3. Universidad de Extremadura. Área de Física Atómica y Nuclear.

3. Hospital Universitario de Badajoz. Unidad de Radiofarmacia.

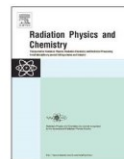
Revista: Radiation Physics and Chemistry Nº 126, pag. 32-36.

Año de publicación: 2016



Contents lists available at ScienceDirect

Radiation Physics and Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/radphyschemMeasurement of activation products generated in the [^{18}F]FDG production by a 9.6 MeV cyclotronJ. Carbajo Chaves^a, M. Jurado Vargas^{b,*}, R. Sánchez Sánchez^c^a Servicio De Protección Radiológica Y Radiofísica, Hospital Universitario Infanta Cristina, 06006 Badajoz, Spain^b Departamento De Física, Universidad De Extremadura, 06006 Badajoz, Spain^c Unidad De Radiofarmacia, Hospital Universitario Infanta Cristina, 06006 Badajoz, Spain

HIGHLIGHTS

- Measurement of activation products in the production of [^{18}F]FDG.
- Irradiated water and [^{18}F]FDG were measured by gamma-ray spectrometry.
- The nuclides ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc , and ^{109}Cd were identified.
- The radionuclidic purity of the final product [^{18}F]FDG is discussed.
- The recovered water comply with the transport safety standards of IAEA.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 March 2015

Received in revised form

4 May 2016

Accepted 6 May 2016

Available online 7 May 2016

Keywords:

 ^{18}F

FDG

Cyclotron

PET

Activation products

Gamma-ray spectrometry, transport safety standards

ABSTRACT

Gamma-ray spectrometry was used for the identification and quantification of the activation products induced during the production of [^{18}F]FDG in a cyclotron with a beam of 9.6 MeV protons, a silver target and Havar entrance window. Samples of the irradiated water collected before and after the ^{18}F separation, and of the final product [^{18}F]FDG were measured in the particular conditions of a beam current of 45 μA and an irradiation time of 25–30 min. The radionuclides ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc , and ^{109}Cd were identified in the irradiated water samples, but not detected in the final [^{18}F]FDG product. The requirements for the transport of the recovered enriched water are also discussed.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The radiopharmaceutical [^{18}F]FDG (2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose) is used for the diagnostic with positron emission tomography (PET). The radioisotope ^{18}F is produced by bombarding an enriched water target ($[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$) with high energy protons generated in a cyclotron by means of the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ nuclear reaction. This irradiated water is introduced later in a synthesis module to obtain the final radiopharmaceutical product [^{18}F]FDG.

The bombardment by the primary beam of protons and by the secondary field of neutrons generated in the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction produces several activation products, which contaminate the enriched water contained into the target with metallic ions and

radioactive products. It is known that the metals contained in the front foil of the target (a Havar foil containing cobalt, nickel, iron, chromium, manganese, tungsten, and molybdenum) are the main elements which generate most of the activation products. These radioactive products are produced in this foil but are transferred to the ^{18}O enriched water by means of spallation (Ferguson et al., 2011; Köhler et al., 2013). The consequences of the generation of these radioactive products are the doses absorbed by the workers and the requirement of treating the materials involved in the production of [^{18}F]FDG as waste residues. Also, the possible contamination of the radiopharmaceutical [^{18}F]FDG could produce an additional dose absorbed by the patients and the degradation of image quality (Marengo et al., 2008).

The radionuclides present in the water target after the proton bombardment and their activity are highly dependent on the composition of the materials present (the entrance foil and the target body) and also on the parameters used in the cyclotron

* Corresponding author.

E-mail address: mjv@unex.es (M.J. Vargas).<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.05.006>

0969-806X/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

facility, such as energy and current of the proton beam, and bombardment time. Therefore, it is of interest to report results of these radionuclides for a great number of facilities using different conditions in the production process of [^{18}F]FDG. One of the aims of this work was to identify and quantify by high resolution gamma spectrometry the activity levels of the subproducts induced in the production and synthesis of [^{18}F]FDG for a particular medical cyclotron MINITrace, using 9.6 MeV protons, a beam current of 45 μA and an irradiation time of 25–30 min.

Although several studies have been published related to the distribution of radionuclides in some parts of the [^{18}F]FDG production chain, there is generally a lack of published data related to the quantification of radionuclides in the final radiopharmaceutical. In this work, the radionuclide concentrations in the final product [^{18}F]FDG are also obtained as upper limits for several radionuclides included in the previous steps of the chain production. In addition, the activity temporal evolution in the containers storing continuously the recovered enriched water was also estimated in standard operating conditions for the cyclotron, and the requirements for the transport of this recovered enriched water were analyzed.

2. Experimental procedure

2.1. Production process of [^{18}F]FDG

The cyclotron used for this work was a GE MINITrace medical cyclotron located at the Complejo Hospitalario Universitario in Badajoz, Spain (CHUB). This cyclotron is only used for the production of [^{18}F]FDG, with a mean diary production of about 12–13 GBq of ^{18}F . It is produced using a [^{18}O]H $_2$ O target vessel (isotopic purity > 98%) with a silver body and a foil entrance window of Havar. A volume of $\sim 2\text{ cm}^3$ of [^{18}O]H $_2$ O is bombarded in each run with 9.6 MeV protons with a beam current of 45 μA during ~ 25 –30 min. A previous conditioning of the target is usually carried out by irradiating ordinary water [^{16}O]H $_2$ O, because some greater yields in the production of ^{18}F are obtained in this way.

A Tracerlab MXFDG module (GE HealthCare) is used for the synthesis of [^{18}F]FDG. The [^{18}F] fluoride solution is passed through an anionic exchange system (Sep-Pak Light Accell Plus QMA), which traps the ^{18}F negative ions, while the metal cations are collected with the recovered enriched water. Then, [^{18}F] fluoride is eluted into the reaction vessel where the synthesis is carried out with tetraacetyl mannose triflate. After hydrolysis with an inverse phase cartridge (Sep-Pak Plus tC18), purification, and isotonization, the final product [^{18}F]FDG is ready for use.

2.2. Sampling and gamma-ray measurements

Different samples were collected in the process of [^{18}F]FDG production, as shown in Fig. 1. Samples A and B were collected just after the irradiation and before passing through the anionic exchange cartridge. Sample A was collected after irradiating ordinary water [^{16}O]H $_2$ O, while the sample B was obtained from the irradiated enriched water [^{18}O]H $_2$ O. An additional sample C was collected from the recovered enriched water obtained after the separation of ^{18}F through the anionic exchange system. Finally, the sample D corresponds to the final product [^{18}F]FDG. All these samples were collected on a diary run in the cyclotron.

Also, two additional samples (CONT1 and CONT2) were taken from the storing containers with the enriched water recovered continuously in the installation.

The activation products present in each sample were determined by high-resolution gamma spectrometry using a coaxial p-type HPGe detector (model 7500 of CANBERRA) with a relative

efficiency of 20% and energy resolution of 1.93 keV, both referred to the 1.332 MeV ^{60}Co emission. Samples were introduced into 15 cm^3 vials with 25 mm diameter and 40 mm height. An efficiency calibration was previously made for our sample geometry using a multi-gamma certified solution provided by the CIEMAT (Spain), containing ^{241}Am , ^{109}Cd , ^{57}Co , ^{139}Ce , ^{137}Cs , and ^{60}Co . The calibration procedure was carried by means of the software Genie 2000 (Canberra), using a dual logarithmic polynomial curve for the fitting of the experimental efficiency data. Fig. 2 shows the corresponding efficiency calibration curve.

Analysis of the gamma-ray spectra was also carried out by means of the Genie 2000 software. The procedure implemented in this software includes the propagation of uncertainties associated to all the factors influencing the activity. The values for the minimum detectable activity (MDA) were obtained according to Currie (1968), using a single-sided interval factor $k=1.645$ for the detection limit, corresponding to a 95% confidence level (Bagatelas et al., 2010). The measurement of all samples were performed 3 days after their production to allow the decay of ^{18}F . Radionuclides with very short half-lives produced by activation were then not detected.

3. Results and discussion

The measurement of the different gamma-ray spectra confirmed the presence of the radionuclides ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc , and ^{109}Cd in the irradiated water samples. As an example, a recorded gamma-ray spectrum from the sample C with the most important gamma emissions is shown in Fig. 3.

It must be noted that some variations were involved in the activity of each radionuclide between cyclotron runs. These variations have also been reported by other authors as Marengo et al. (2008) and Bowden et al. (2009) and are attributed to the fluctuations involved in the operating conditions of the cyclotron during the production: foil usage, heating of the target, fluctuations in the beam current intensity, etc. For this reason, we give mean values for the activity concentrations corresponding to several samples from a same step in the production process of [^{18}F]FDG, together with the associated standard deviations. The results obtained for these mean values of the detected radionuclides in the samples A, B, and C are shown in Table 1. These activity values are referred to the time just after bombardment.

The uncertainties associated to the activities of each identified radionuclide and for each individual measurement were derived mainly from the propagation of the uncertainties associated to the efficiency calibration (about 4%), the emission yields (about < 1%), the calculated net peak areas (very dependent on each particular emission), and the determination of sample volume (< 0.3%). The individual total uncertainties were very variable, depending on each radionuclide, but they were always much smaller than the standard deviations given in Table 1 for each type of sample.

As known, ^{109}Cd is generated by the reaction $^{109}\text{Ag}(p,n)^{109}\text{Cd}$ in the activation of silver of the target body. The rest of radionuclides identified are produced in the activation of the Havar foil after the proton bombardment. Table 2 shows the most probable reactions produced in the Havar foil and silver target to generate these detected radionuclides. These are in agreement with the radionuclides found by Ito et al. (2006) in both irradiated [^{18}O]H $_2$ O samples (before and after the separation of ^{18}F) in similar conditions to those used by us (a CYPRIIS MINI Trace cyclotron with a beam of 9.6 MeV protons). It must be noted that the nuclides ^{55}Fe and ^{59}Ni were not detected by our system because it requires the use of gamma-ray detection systems able to detect gamma and characteristic X-rays below $\sim 30\text{ keV}$. However, these nuclides must be present in the samples, as reported in the work by Ito

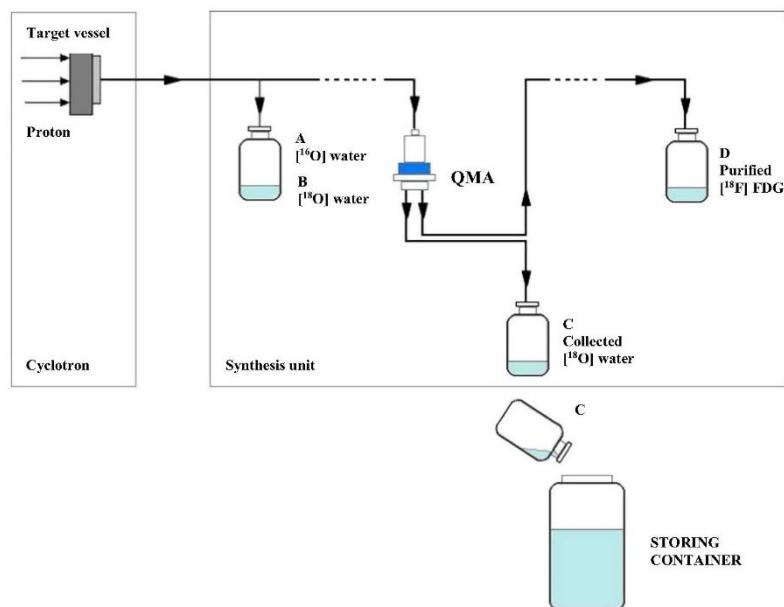


Fig. 1. Samples taken in this work in the production process of $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

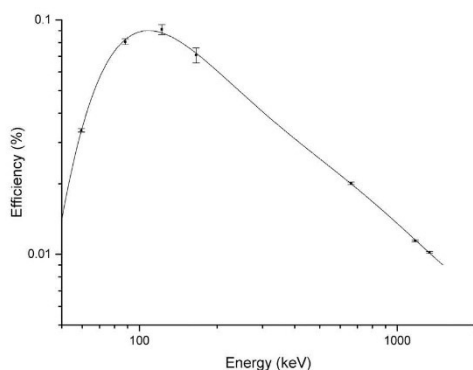


Fig. 2. Efficiency calibration curve from a multi-gamma solution containing ^{241}Am , ^{109}Cd , ^{57}Co , ^{139}Ce , ^{137}Cs , and ^{60}Co .

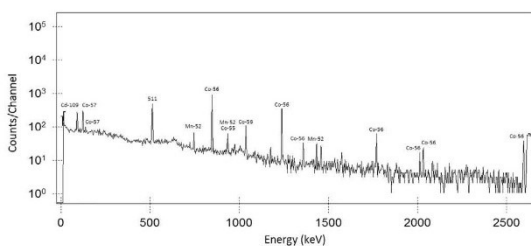


Fig. 3. Gamma-ray spectrum from the sample C.

et al. (2006), as a consequence of the reactions $^{55}\text{Mn}(p,n)^{55}\text{Fe}$ and $^{59}\text{Co}(p,n)^{59}\text{Ni}$ in the Havar foil.

Re isotopes were not detected in the samples. Although ^{183}Re and ^{184}Re have been previously detected in some cyclotrons with

Table 1

Mean activity concentrations found in the different samples referred to the end of bombardment. Results for three replicates samples. Standard deviations are given with 1σ .

Nuclide	Sample A		Sample B		Sample C	
	Mean Value (Bq/g)	Standard deviation (Bq/g)	Mean Value (Bq/g)	Standard deviation (Bq/g)	Mean Value (Bq/g)	Standard deviation (Bq/g)
^{52}Mn	13.2	10.2	5.0	1.8	1.3	0.7
^{55}Co	< 0.5	–	1.6	1.0	1.3	0.3
^{56}Co	41.3	28.4	37.0	9.2	18.2	4.0
^{57}Co	1.1	0.5	1.6	0.2	0.6	0.4
^{58}Co	0.6	0.4	< 0.6	–	< 0.4	–
^{95}Tc	17.5	3.1	137	87	< 10.2	–
^{96}Tc	2.8	1.6	25.6	8.2	< 0.8	–
^{109}Cd	927	945	812	751	61.7	37.3

Havar entrance foils, in our samples these radionuclides were below the corresponding minimum detectable activity (MDA), in accordance with the work published by Ito et al. (2006). The same consideration can be made for ^{51}Cr , which was under the MDA values for all the samples.

In sample D, corresponding to the final product $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, no gamma-emitters were detected above the MDA values. Table 3 shows the activities at the date of $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ production for the possible radionuclides present in the sample D, considering those already detected in the previous step of the synthesis process by us and by other authors. Because no gamma-emitter was detected in the sample, only upper limits for the activities can be given, by correcting the MDA values for decay to the $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ production date. Following the recommendations of the European Pharmacopoeia (EP, 2011) for the radionuclidic purity, the total sum of the activities for radionuclides with half-lives greater than 2 h must be smaller than 10^{-3} of the ^{18}F activity. As can be seen in this table, the sum of all the activity values gives an upper limit of activity of 6.3 Bq for the final radiopharmaceutical solution, which gives a

Table 2
Most probable reactions to generate the detected nuclides.

Nuclide	Half-life (d)	Probable reactions
⁵² Mn	5.591	⁵² Cr(p,n) ⁵² Mn ⁵⁴ Fe(n,p2n) ⁵² Mn
⁵⁵ Co	27.7	⁵⁸ Ni(p,α) ⁵⁵ Co
⁵⁶ Co	77.236	⁵⁶ Fe(p,n) ⁵⁶ Co ⁵⁸ Ni(p, ³ H) ⁵⁶ Co
⁵⁷ Co	271.80	⁵⁷ Fe(p,n) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Ni(n,pn) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Ni(p,2p) ⁵⁷ Co
⁵⁸ Co	70.86	⁶⁰ Ni(p,α) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Fe(p,n) ⁵⁸ Co ⁵⁸ Ni(n,p) ⁵⁸ Co ⁵⁹ Co(n,2n) ⁵⁸ Co ⁵⁹ Co(p,pn) ⁵⁸ Co ⁶⁰ Ni(p, ³ H) ⁵⁸ Co
⁹⁵ Tc	0.833	⁹⁵ Mo(p,n) ⁹⁵ Tc ⁹⁶ Mo(p,2n) ⁹⁵ Tc
⁹⁶ Tc	4.27	⁹⁶ Mo(p,γ) ⁹⁶ Tc ⁹⁶ Mo(p,n) ⁹⁶ Tc ⁹⁷ Mo(p,2n) ⁹⁶ Tc
¹⁰⁹ Cd	451.40	¹⁰⁹ Ag(p,n) ¹⁰⁹ Cd

Table 3
Activity in the sample D for the radionuclides commonly identified in the previous steps of the synthesis process.

Nuclide	Activity (Bq)
⁵¹ Cr	< 0.6
⁵² Mn	< 0.1
⁵⁴ Mn	< 0.1
⁵⁵ Co	< 0.1
⁵⁶ Co	< 1.0
⁵⁷ Co	< 0.3
⁵⁸ Co	< 0.1
⁹⁵ Tc	< 2.0
⁹⁶ Tc	< 0.2
¹⁰⁹ Cd	< 1.1
¹⁸³ Re	< 0.2
¹⁸⁴ Re	< 0.5
Sum	< 6.3

radionuclidic purity very close to 100%, considering that the ¹⁸F average activity produced in the product [¹⁸F]FDG is of about 12–13 GBq.

It must be noted that, because our delayed measurements (carried out 3 days after [¹⁸F]FDG production), some non-detected radionuclides with half-lives between 2 and ~20 h could be initially present in the radiopharmaceutical [¹⁸F]FDG, and would not be included in the above estimated radionuclidic purity. These short-lived radionuclides are however expected to be removed after the separation by the anionic exchange cartridge as effectively as the long-lived radionuclides.

The recovered enriched water after the separation of ¹⁸F is continuously stored into 1 L recipient at our installation. After the recipient is filled, it must be sent to the provider factory for its purification, so it is necessary to know if the recovered water can be exempted from the limitations given by the IAEA for the transport of radioactive wastes. For each radionuclide, the exemption is established when either activity or activity concentration does not exceed the corresponding BSS value (Basic Safety Standards) recommended by IAEA (2014).

The sample CONT1, taken from a container with the enriched water recovered continuously in the installation after 441 productions, corresponds to the storing period from July 2007 to April

Table 4
Ratios between activity or activity concentrations and the corresponding BSS values for the sample CONT1 at the time of measurement.

Nuclide	Ratio		BSS	
	Ratio of activity	Ratio of activity concentration	activity (Bq)	Activity concentration (Bq/g)
⁵⁷ Co	1.4E–03	1.4E–02	1E+06	1E+02
¹⁰⁹ Cd	4.1E–02	4.1E–03	1E+06	1E+04

Table 5
Ratios between activity or activity concentrations and the corresponding BSS values for the sample CONT2 at the time of measurement.

Nuclide	Ratio		BSS	
	Ratio of activity	Ratio of activity concentration	activity (Bq)	Activity concentration (Bq/g)
⁵⁶ Co	2.6E–01	3.7E+00	1E+05	1E+01
⁵⁷ Co	2.6E–03	3.7E–02	1E+06	1E+02
⁵⁸ Co	3.2E–04	4.6E–02	1E+06	1E+01
¹⁰⁹ Cd	8.3E–02	1.2E–02	1E+06	1E+04

2010, while the sample CONT2 was taken from a container with 401 productions and corresponds to the collected period from April 2010 to June 2012. Both samples were measured on June 2012, so that, for sample CONT1 only radionuclides with long half-life were identified in the spectrum.

Tables 4 and 5 shows the ratios of activities and activity concentrations to the BSS values for the nuclides detected in the samples CONT1 and CONT2, respectively, at the time of measurement (June 2012). As seen, both the activities and the activity concentrations for all the detected radionuclides (with the exception of ⁵⁶Co) were lower than the corresponding BSS exemption values. For the case of ⁵⁶Co, the activity concentration was some greater than the BSS exemption value, although the activity was lower than the corresponding exemption value. Therefore, it can be concluded that both containers with the recovered enriched water, at the time of measurement, comply with the transport safety standards requirements given by IAEA (2009).

The activity temporal evolution in the container storing continuously the recovered enriched water was also estimated in standard operating conditions for the cyclotron by assuming the maximum activity concentration values found for each detected nuclide in sample C, and a storing rate of 1 production per day (~2 mL/day). Fig. 4 shows this evolution for those nuclides with greater half-lives. The activity values for all the radionuclides were always much smaller than the corresponding BSS values.

In addition, the activity concentrations were also lower than the corresponding BSS exemption values, with the exception of ⁵⁶Co. For this last nuclide, the concentration become below the given BSS value (10 Bq/g) after about 200 cyclotron productions. This result should be taken into consideration for those facilities producing daily activity concentrations with the same order of magnitude than their corresponding BSS values. In any case, all the nuclides here studied could be exempted from the IAEA limitations if the entirely full container of 1 L is left to decay one year before its transportation.

4. Conclusions

High-resolution gamma spectrometry was used for the identification and quantification of the activation products induced during the production and synthesis of [¹⁸F]FDG in a medical

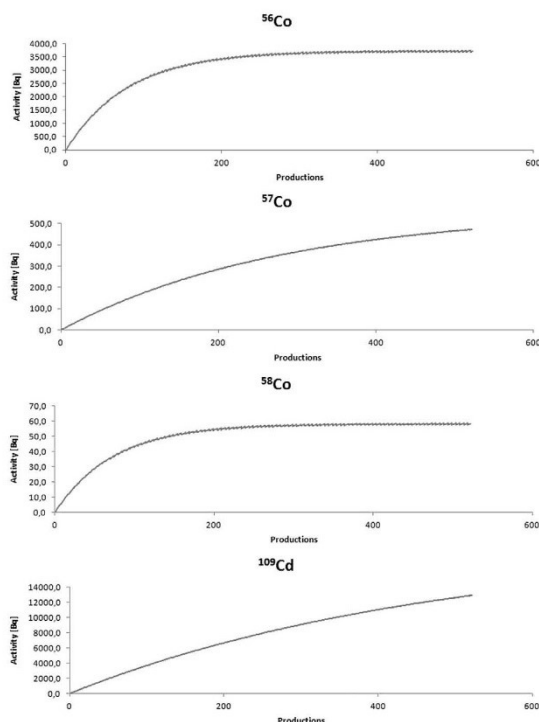


Fig. 4. Temporal evolution of activity during the filling of the container storing the enriched water.

cyclotron MINitrac, using 9.6 MeV protons, a beam current of 45 μ A and an irradiation time of 25–30 min. Samples of the irradiated water collected before and after the ^{18}F separation, and of the final product [^{18}F]FDG were measured. The radionuclides ^{52}Mn , ^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , ^{96}Tc , and ^{109}Cd were identified in the irradiated water samples, which were not detected in the final

[^{18}F]FDG product. Because our delayed measurements, some non-detected radionuclides with very short half-lives could be initially present in the radiopharmaceutical [^{18}F]FDG, although are expected to be removed after the separation process as effectively as the long-lived detected radionuclides.

The estimation of the activities and the activity concentrations in the recipients containing the recovered enriched water for the detected radionuclides were lower than the corresponding BSS exemption values, with the exception of ^{56}Co . For this last nuclide, the activity concentration was below the BSS value after about 200 cyclotron productions. Anyway, all the nuclides can be exempted from the IAEA limitations if the full container is left to decay one year before its transportation.

Acknowledgements

Thanks are due to the Gobierno de Extremadura (project GR10160) for financial support.

References

- Bagatelas, C., Tsabaris, C., Kokkoris, M., Papadopoulos, C.T., Vlastou, R., 2010. Environ. Monit. Assess. 165, 159–168.
- Bowden, L., León Vintrolé, L., Mitchell, P.I., O'Donnell, R.G., Seymour, A.M., Duffy, G.L., 2009. Appl. Radiat. Isot. 67, 248–255.
- Currie, L.A., 1968. Anal. Chem. 40, 586–593.
- EP, 2011. Fludeoxyglucose [^{18}F] injection. In: European Pharmacopoeia (7.0 th edition), European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, France, pp. 969–971.
- Ferguson, D., Orr, P., Gillanders, J., Corrigan, G., Marchall, C., 2011. Appl. Radiat. Isot. 69, 1479–1485.
- International Atomic Energy Agency (IAEA), 2009. Regulations for the safe transport of radioactive material. 2009 Edition. Safety Series No. TS-R-1. IAEA, Vienna.
- International Atomic Energy Agency (IAEA), 2014. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International BASIC Safety Standards. General Safety Requirements. No. GSR Part 3. IAEA, Vienna.
- Ito, S., Sakane, H., Deji, S., Saze, T., Nishizawa, K., 2006. Appl. Radiat. Isot. 64, 298–305.
- Köhler, M., Degering, D., Zessin, J., Fichtner, F., Konheiser, J., 2013. Appl. Radiat. Isot. 81, 268–271.
- Marengo, M., Lodi, F., Magi, S., Cicoria, G., Pancaldi, D., Boschi, S., 2008. Appl. Radiat. Isot. 66, 295–302.

E.3 Gamma-ray measurements of the activated target components in a cyclotron used for positron emission tomography.

Autores: 1. Miguel Jurado Vargas¹
2. Jesús Carlos Carbajo Chávez^{1,2,3}
3. Román Sánchez Sánchez⁴
4. Carlos Sosa⁵

Filiación: 1. Universidad de Extremadura. Área de Física Atómica y Nuclear.
2. Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina, Física Médica
3. Hospital Universitario de Badajoz. Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica.
4. Hospital Universitario de Badajoz. Unidad de Radiofarmacia.
5. Reactor Nuclear RA-0, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Revista: Radiation Physics and Chemistry N° 177, doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109153.

Año de publicación: 2020



Contents lists available at ScienceDirect

Radiation Physics and Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/radphyschem

Gamma-ray measurements of the activated target components in a cyclotron used for positron emission tomography

M. Jurado Vargas^{a,*}, J.C. Carbajo Chávez^b, R. Sánchez Sánchez^c, C. Sosa^d^a Departamento de Física, Universidad de Extremadura, 06006, Badajoz, Spain^b Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica, CHUB, 06006, Badajoz, Spain^c Unidad de Radiofarmacia, CHUB, 06006, Badajoz, Spain^d Reactor Nuclear RA-O, Universidad Nacional de Córdoba, 5000, Córdoba, Argentina

ARTICLE INFO

Keywords:

¹⁸F
FDG
Medical cyclotron
HAVAR™
Waste management
Operational dosimetry

ABSTRACT

The proton irradiation in a PET cyclotron produces radioactive by-products with high levels of activity in the target components, which are strongly dependent on the specific parameters used in the cyclotron facility. Because the target assembly parts must be replaced periodically, external exposure to operators must be assessed. In this work, high-resolution gamma-ray spectrometry was used to determine the activity levels for the specific radionuclides induced in the target components of a medical 9.6 MeV MINTrace cyclotron. The focus was on three target components, which are periodically replaced: Havar foil, Titanium foil and the Helicoflex seal located on the path of the proton beam just in front of the silver vessel containing the enriched water. Eight radionuclides were identified in the Havar foil: ⁵⁴Mn, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁶⁰Co, ⁹⁵Tc, ¹⁰⁹Cd and ¹⁸³Re. In the titanium foil, the nuclides ⁴⁶Sc, ⁴⁸V, ⁵¹Cr, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, and ⁷⁵Se were identified, while only ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, and ⁶⁰Co were detected in the Helicoflex seal. The total effective dose rates to which staff are exposed at the moment of replacing the target were calculated. The waste management for these target components was also considered, using the half-lives of the detected radionuclides in order to determine the time necessary for the activity levels in the target components to be below the exemption levels recommended by the IAEA.

1. Introduction

Cyclotrons are used in many medical facilities to produce radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET), which has become an excellent imaging technique used as a diagnostic tool. Currently the radiopharmaceutical [¹⁸F]FDG (fluorodeoxyglucose) is the most used for PET. The radioisotope ¹⁸F is produced by bombarding an enriched water target ([¹⁸O]H₂O) with protons by means of the ¹⁸O (p,n)¹⁸F nuclear reaction. This irradiated water is carried later to a synthesis module, where the final radiopharmaceutical [¹⁸F]FDG is obtained.

The bombardment by the primary beam of protons, and the intense secondary field of neutrons generated by the interaction of the beam with the target elements produce radioactive by-products in the enriched water as in different parts of the cyclotron target. The target assembly parts must be replaced with some periodicity due to wear caused by irradiation. The periodicity depends on the beam energy, beam current, and total irradiation time. During the replacement of the components, operators are potentially exposed to a significant high

dose rate because of the activity induced in the target components.

Although there are several publications on radionuclides induced in the target components of medical cyclotrons, most are related to high energy proton bombardment, generally using 16 MeV [O'Donnell et al., 2004; Bowden et al., 2009; Manickam et al., 2009; Martínez-Serrano and Díez de los Ríos, 2014] or 18 MeV [Mochizuky et al., 2006; Guarino et al., 2007; Tomarchio, 2014]. However, there is a lack of publications about the induced radioactivity in targets for cyclotrons with lower energies as 9.6 MeV [Ito et al., 2006] and 10 MeV [Mochizuky et al., 2013]. It must be noted that the radionuclides present in the target components and their activity, are highly dependent on the specific parameters used in each cyclotron facility, and very especially on the beam energy.

In this work, a high-resolution gamma-ray spectrometer was used to determine the activity levels for the specific radionuclides induced in the components of the target in a MINTrace cyclotron, with a beam of 9.6 MeV protons, which is located at the Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB), in the Southwest of Spain. The target components studied were the Havar foil, the titanium foil, and the

* Corresponding author.

E-mail address: mjv@unex.es (M. Jurado Vargas).<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109153>

Received 5 June 2020; Received in revised form 13 July 2020; Accepted 19 August 2020

Available online 21 August 2020

0969-806X/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

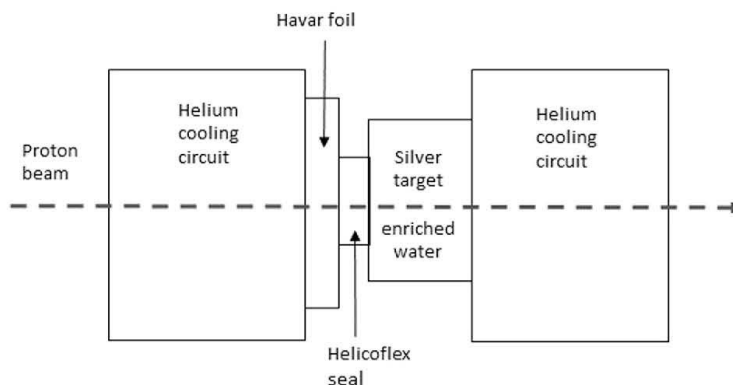


Fig. 1. Basic scheme of the target system used in the GE MINITrace cyclotron at CHUB.

Helicoflex seal located on the path of the beam just in front of the silver vessel with the enriched water. Under the working conditions of the cyclotron facility, the target components are replaced twice a year, typically after six months since the first irradiation. The dose rate to which workers are exposed in the replacement process was estimated. In addition, several considerations about the waste management of these target components have been included.

2. Materials and methods

2.1. Cyclotron and samples

The medical cyclotron GE MINITrace at the Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz is exclusively used for the production of the radiopharmaceutical [^{18}F]FDG for PET diagnosis. The mean daily production of ^{18}F is about 12–13 GBq. A volume of 2 cm³ of [^{18}O]H₂O is bombarded in each run with 9.6 MeV protons, using a mean beam current of 45 μA during 25–30 min (Carbajo Chaves et al., 2016). The [^{18}O]H₂O is placed in a target vessel with a silver body and a foil entrance window of Havar. Fig. 1 shows a scheme of the target system used in the GE MINITrace cyclotron at CHUB.

Two groups of samples were analysed. The first group of samples consisted of a set of replacement parts that were taken simultaneously from the cyclotron target, which included the Havar foil, the Titanium entrance foil and the Helicoflex seal. These parts were irradiated from December 2018 to May 2019, with a mean current of 44.8 μA for a total time of about 118 h. They were measured after a cooling time of 160 days. The second group of samples consisted of three Havar foils (named Havar A, B, and C) removed from the cyclotron from 2009 to 2012, which were measured in the detector in May 2016. The cooling times for these samples ranged from 1673 days to 2783 days. Measurement of these samples was carried out to verify the evolution of the radionuclides induced in the target and to experimentally identify radioisotopes with long half-lives. The identification of these radionuclides and their decay over time is essential in waste management for the purpose of determining the cooling times necessary in order to be below the IAEA's exemption levels.

Table 1 shows a brief description of all the samples analysed, including some details of samples and measurements undertaken.

2.2. Gamma-ray spectrometry

The samples were analysed by gamma-ray spectrometry, to identify the radionuclides and to determine their activity. A coaxial p-type HPGe detector (model 7500 of CANBERRA) was used, which has a relative efficiency of 20% and energy resolution of 1.93 keV, both

referred to the 1.332 MeV ^{60}Co emission. The samples were located at different distances from the detector surface (see Table 1), depending on the time elapsed from the end of bombardment, in order to minimise the dead time in the measurements. The energy range for the acquired spectra was set from ~ 30 to 2550 keV.

An efficiency calibration was carried out for each sample geometry and source-to-detector distance, using a multi-gamma circular source made from a solution provided by the CIEMAT (Spain), containing ^{241}Am , ^{109}Cd , ^{57}Co , ^{139}Ce , ^{113}Sn , ^{85}Sr , ^{137}Cs , ^{88}Y , and ^{60}Co . The final efficiency values were obtained by transferring the efficiencies for the reference source to the measurement geometries, using the efficiency transfer method described in Jurado Vargas et al. (2003). For this task, the Monte Carlo code DETEFF was used (Comejo Díaz; Jurado Vargas, 2010), which was specifically developed for the computation of efficiency in gamma-ray detectors. The dimensions of the coaxial active detector were taken into account (internal hole, front dead layer, entrance window, cylindrical cap, etc.) as were the characteristics and dimensions of the different samples, including the material of the samples container (a cylindrical box of polypropylene). Relevant mass attenuation coefficients were obtained from the XCOM database (Berger et al., 2010). Self-absorption within the sample was not considered, as the thickness of the samples was small. The uncertainties derived from the efficiency calibration were on average less than 2%.

Analysis of the gamma-ray spectra was carried out by means of the Genie 2000 software. The procedure implemented in this software includes the propagation of uncertainties associated to all the factors influencing the activity. Corrections for coincidence-summing effects were applied to the gamma-ray lines exhibiting cascades for the samples measured very close to the detector (source-to-detector distance = 0.45 cm). The measured counting rates were also corrected for dead time, and the activities for each detected radionuclide were finally corrected for decay to the end of bombardment (EOB) date.

3. Results and discussion

3.1. Radionuclides and activities

Two gamma-ray spectra are shown in Fig. 2: The upper spectrum corresponds to the sample "Havar", measured after a cooling time of 160 days. The lower spectrum belongs to the sample "Havar C", measured after a longer cooling time. The analysis of the upper spectrum confirmed the presence of six radionuclides in the Havar foil: ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{95}Tc , and ^{183}Re , while in the lower one only four radionuclides were identified: ^{54}Mn , ^{57}Co , ^{60}Co and ^{109}Cd . Table 2 shows the activities found for each radionuclide in the Havar foil samples, with the values referred to the end of bombardments. The

Table 1
Description of the samples measured by gamma-ray spectrometry.

Sample	Total irradiation (μAh)	Measurements		
		Spectrum acquisition date	Cooling time (days)	Source-to-detector distance (cm)
Havar	5288	October 24, 2019	160	104.4
Ti foil	5288	October 24, 2019	160	35.1
Helicoflex seal	5288	October 24, 2019	160	0.45
Havar A	2282	May 27, 2016	1673	0.45
Havar B	1458	May 27, 2016	2023	0.45
Havar C	2127	May 24, 2016	2783	0.45

uncertainties of the activities were derived from the propagation of the uncertainties associated to the efficiency calibration, emission yields, and the calculated net peak areas.

Note that, although ¹⁰⁹Cd and ⁶⁰Co nuclides were detected in the Havar foils, their gamma lines are not observed in the upper spectrum, corresponding to the sample measured with a lesser cooling time. They are totally hidden in the spectrum background, because of the very low activity values for these two radionuclides compared to those of the rest of radionuclides found. These lines were however detected in the three samples of Havar foils measured after greater cooling times, because the half-lives of ⁶⁰Co and ¹⁰⁹Cd are considerably longer than those of the other detected radionuclides. This fact emphasizes the need to measure the Havar foils not only by a unique measurement just after the end of the bombardment, but also with other measurements waiting for longer cooling times.

¹⁰⁹Cd is produced by the reaction ¹⁰⁹Ag(p,n)¹⁰⁹Cd in the activation of silver in the target body, being transferred to the Havar foil. This nuclide was already identified in the enriched water samples collected after the irradiation in this cyclotron (Carbajo Chaves et al., 2016), and also identified in cyclotrons with silver body targets (Ito et al., 2006). The rest of radionuclides in the Havar samples are produced by the activation, with protons and neutrons, of the elements that make up the Havar foil.

Table 2
Activities for each radionuclide detected in the Havar foil samples. The values are referred to the end of bombardment. Numbers in parentheses are 1σ referred to the last significant figures.

Nuclide	Activity at EOB (MBq)			
	Havar	Havar A	Havar B	Havar C
⁵⁴ Mn	1.61(5)	0.69(2)	0.42(1)	0.69(2)
⁵⁶ Co	62(2)			
⁵⁷ Co	1.57(5)	0.58(2)	0.36(1)	0.60(2)
⁵⁸ Co	0.48(3)			
⁶⁰ Co		0.0041(1)	0.0027(1)	0.0039(1)
⁹⁹ Tc	0.37(3)			
¹⁰⁹ Cd		0.009(3)	0.0028(8)	0.005(1)
¹⁸³ Re	0.13(3)			

Table 3 shows the most probable nuclear reactions contributing to the production of the detected radionuclides in all the samples analysed. For the Havar foil, these are based on the interactions with the main elements contained in the alloy, which are Co, Cr, Ni, W, Mo, Mn, C, and Fe (Havar Technical Data Sheet). Only nuclear reactions with threshold energies lower than 9.6 MeV were considered for those generated by protons. In the case of reactions produced by secondary neutrons, the energy threshold adopted was 7.2 MeV, assuming that

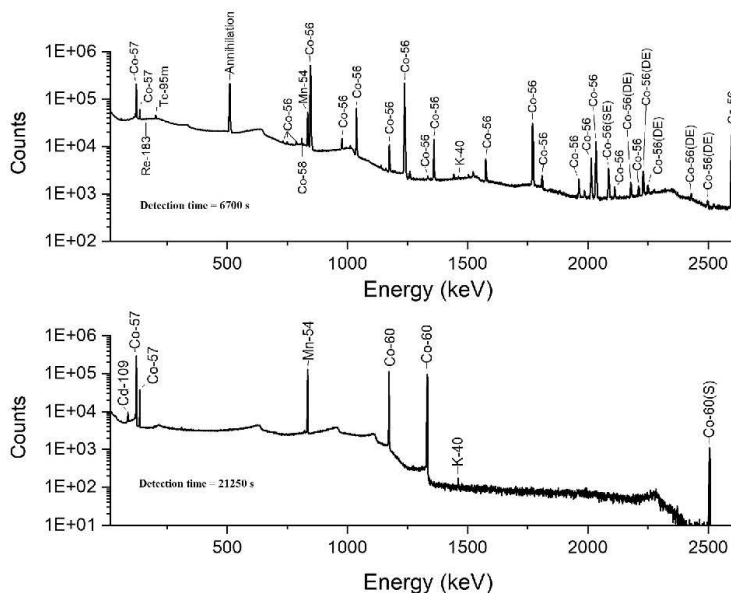


Fig. 2. Gamma-ray spectra collected from Havar samples. Upper spectrum corresponds to the sample called “Havar”, measured after a cooling time of 160 days. Spectrum in the lower part corresponds to the sample “Havar C”, measured after a greater cooling time of 2783 days.

Table 3
Most probable reactions contributing to the generation of the detected radionuclides.

Nuclide	Half-life (days)	Havar foil	Ti foil	Helicoflex seal	Threshold (keV)
⁴⁶ Sc	83.78		⁴⁶ Ti(n,p) ⁴⁶ Sc		1619.0
⁴⁸ V	15.97		⁴⁸ Ti(p,n) ⁴⁸ V		4898.2
⁵¹ Cr	27.70		⁵⁴ Fe(n,α) ⁵¹ Cr	⁵⁴ Fe(n,α) ⁵¹ Cr	0.0
⁵⁴ Mn	312.13	⁵⁴ Cr(p,n) ⁵⁴ Mn ⁵⁴ Fe(n,p) ⁵⁴ Mn			2199.8 0.0
⁵⁶ Co	77.24	⁵⁶ Fe(p,n) ⁵⁶ Co	⁵⁶ Fe(p,n) ⁵⁶ Co		5445.4
⁵⁷ Co	271.80	⁵⁷ Fe(p,n) ⁵⁷ Co ⁵⁸ Ni(p,2p) ⁵⁷ Co			1647.3 8314.3
⁵⁸ Co	70.86	⁵⁸ Fe(p,n) ⁵⁸ Co ⁵⁸ Ni(n,p) ⁵⁸ Co		⁵⁸ Fe(p,n) ⁵⁸ Co ⁵⁸ Ni(n,p) ⁵⁸ Co	3144.0 0.0
⁶⁰ Co	1925.2	⁶⁰ Ni(n,p) ⁶⁰ Co ⁶⁰ Fe(p,n) ⁶⁰ Co		⁶⁰ Ni(n,p) ⁶⁰ Co ⁶⁰ Fe(p,n) ⁶⁰ Co	2074.8 554.0
⁷⁵ Se	119.64		⁷⁴ Se(n,γ) ⁷⁵ Se		0.0
^{95m} Tc	61	⁹⁵ Mo(p,n) ^{95m} Tc			2499.0
¹⁰⁹ Cd	461.40	¹⁰⁹ Ag(p,n) ¹⁰⁹ Cd			1006.7
¹⁸³ Re	70.01	¹⁸² W(p,γ) ¹⁸³ Re ¹⁸³ W(p,n) ¹⁸³ Re ¹⁸² W(p,2n) ¹⁸³ Re			0.0 1346.0 8797.0

most of secondary neutrons are produced in the enriched water by means of the reaction ¹⁸O(p,n)¹⁸F, which has a negative Q-value of 2.44 MeV.

It must be noted that the radionuclides identified in the Havar foils were also detected at other cyclotron facilities, with the exception of ⁶⁰Co. This radionuclide is only observed in Havar foils by Mochizuki et al. (2006) and Bowden et al. (2009), using a cyclotron with 18 and 16 MeV protons, respectively. This fact could be explained taking into consideration that this nuclide could be present in the Havar foils at other cyclotrons, but it was not detected in the spectra because of its smaller activity and that the foils were measured after short cooling times, so the gamma lines were hidden in the background. In fact, it is possible to calculate the minimum detectable activity (MDA) value for ⁶⁰Co in the spectrum corresponding to the sample HAVAR, using a single-sided interval factor k = 1.645 for the detection limit, corresponding to a 95% confidence level (Currie, 1968). The MDA value at the end of bombardment was 11.2 KBq, which is greater than the activity values for ⁶⁰Co derived from the spectra collected with greater cooling times.

Fig. 3 shows the gamma-ray spectrum collected after the measurement of the Ti foil in the HPGe detector. In this foil, six radionuclides were found: ⁴⁶Sc, ⁴⁸V, ⁵¹Cr, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, and ⁷⁵Se. The calculated activities for each radionuclide referred to the end of bombardment are quoted in Table 4. With the exception of ⁷⁵Se, the observed radionuclides were produced by nuclear interactions of protons and

Table 4
Activities for each radionuclide detected in the Ti foil and Helicoflex seal. The values are referred to the end of bombardment, and uncertainties are given as one standard deviation (1σ).

Nuclide	Activity at EOB (MBq)	
	Ti foil	Helicoflex seal
⁴⁶ Sc	0.232(7)	
⁴⁸ V	235(7)	
⁵¹ Cr	10.7(4)	0.0025(9)
⁵⁶ Co	0.099(3)	
⁵⁷ Co	0.0018(1)	
⁵⁸ Co		0.0088(3)
⁶⁰ Co		0.0048(1)
⁷⁵ Se	0.0031(7)	

secondary neutrons with isotopes of Ti and Fe contained in the foil (see Table 3). It must be noted that, in the work of Mochizuki et al. (2013), it is also identified ⁷⁵Se in the titanium foil, but using a cyclotron of 18 MeV protons. This nuclide is surely formed by the interaction of neutrons with the nuclide ⁷⁴Se contained in the Ti foil.

The gamma-ray spectrum obtained for the Helicoflex seal is shown in Fig. 4. Only three radionuclides were detected in the sample: ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, and ⁶⁰Co. These radionuclides are generated by nuclear interactions of protons and secondary neutrons with isotopes of Fe and Ni

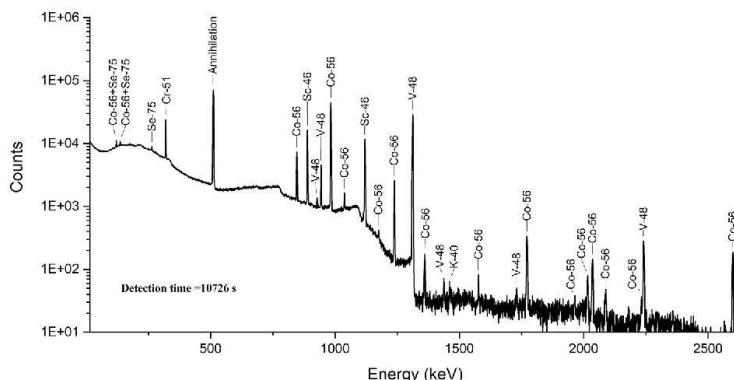


Fig. 3. Gamma-ray spectrum collected after the measurement of the Ti foil.

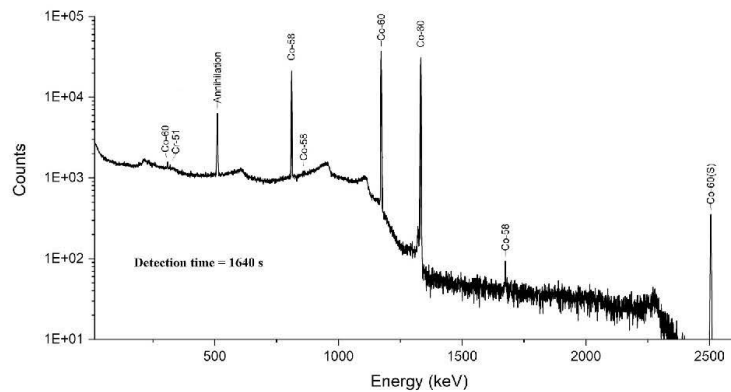


Fig. 4. Gamma-ray spectrum collected after the measurement of the Helicoflex seal.

contained in the sample. Note that ^{51}Cr is also detected in the Ti foil, but not in the Havar foils, although the generation by the nuclear reaction $^{54}\text{Fe}(n,\alpha)^{51}\text{Cr}$ must be also produced in it. This fact must be due to the very high activities observed for other radionuclides in the Havar foil, so that the 320 keV gamma line of ^{51}Cr is hidden into the high background in this spectral zone. Obviously, ^{51}Cr was not detected in the Havar foils measured after long cooling times, because the half-life is short (27.7 days).

3.2. Estimated doses

In order to evaluate the dose rate to which staff members are exposed at the time of replacement of the target elements, the photon effective dose rate \dot{E} was determined for each of the calculated activities, following the ICRP Publication 116 recommendations (ICRP, 2010). The dose rate \dot{E}_i due to each radionuclide can be evaluated in a simple way considering the samples as a point source located at a distance “d”, and without taking into account the attenuation of photons in air, by means of the equation:

$$\dot{E}_i = \frac{1}{4\pi d^2} A_i \sum_j f_j P_j$$

where A_i is the activity of radionuclide i in the sample at the end of bombardment, f_j are the effective dose per fluence coefficients for photons of energy j and P_j is the emission probability of photon j . For the evaluation, a distance “d” of 30 cm was assumed, as also considered by other authors (Delacroix et al., 2002; Mochizuky et al., 2013). The conversion coefficients “ f_j ” were taken from ICRP-116 and the values for the emission probability of photons were taken from the recommended data provided by the Laboratoire National Henri Becquerel (LNHB). The effective dose rates for each radionuclide are presented in Table 5. It must be noted that the effective dose rates given in this table for the Havar foil were calculated from the maximum activity value found for each radionuclide amongst all the Havar foils analysed.

It can be seen that Ti foil is the component with the highest total effective dose rate. This is mainly due to the high activity of ^{48}V , only observed in this component. The change of the target elements is done twice a year and it is reasonable to consider that the exposure time of the operating staff in each maintenance is approximately 6 min, including the removing of the target components, and the transportation and storing to the waste room. Under these working conditions, the maximum effective dose received by staff corresponds to 0.25 mSv/year. This value is well below the effective dose limit for an occupational radiation worker recommended by the International Commission on Radiological Protection, which corresponds to 100 mSv in 5 years without exceeding 50 mSv in a single year.

Table 5

Photon effective dose rate at 30 cm from the sources in $\mu\text{Sv/h}$.

Nuclide	Havar foil	Ti foil	Helicoflex seal
^{46}Sc		0.7	
^{48}V		966.5	
^{51}Cr		0.5	0.0001
^{54}Mn	2.0		
^{56}Co	287.3	0.5	
^{57}Co	0.3	0.0004	
^{58}Co	0.7		0.01
^{60}Co	0.03		0.02
^{75}Se		0.002	
$^{95\text{m}}\text{Tc}$	0.4		
^{109}Cd	0.001		
^{183}Re	0.04		
Total ($\mu\text{Sv/h}$)	290.8	968.2	0.03

The values given for the Havar foil correspond to the maximum activity found for each radionuclide.

3.3. Waste management

The presence of a wide variety of radionuclides in components that must be replaced periodically forces to study the behavior of the different activities over time, to perform a good and adequate waste management. According to the recommendations of the IAEA, the elements that emit radiation can be treated as an ordinary waste as long as the activity concentration values are below the exemption limits or “Basic Safety Standards” values. Table 6 shows the exemption limits for the activity concentrations of the radionuclides identified in all the samples, taken from IAEA (2014). For material containing a mixture of radionuclides of artificial origin, the following condition must then be

Table 6

Exemption limits for the activity of the radionuclides identified in this work.

Nuclide	Exemption limit (MBq)
^{46}Sc	1
^{48}V	0.1
^{51}Cr	10
^{54}Mn	1
^{56}Co	0.1
^{57}Co	1
^{58}Co	1
^{60}Co	0.1
^{75}Se	1
$^{95\text{m}}\text{Tc}$	1
^{109}Cd	1

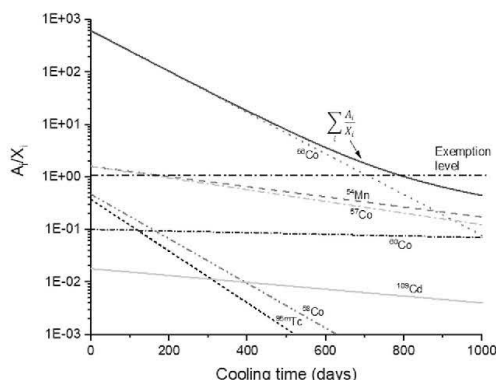


Fig. 5. Temporal evolution of the quotients A_i/X_i for the radionuclides detected in the Havar samples.

met:

$$\sum_i \frac{A_i}{X_i} \leq 1$$

where A_i is the activity for the radionuclide i in the sample, and X_i the corresponding activity exemption limit.

Figs. 5–7 show the temporal evolution of the quotients A_i/X_i for each radionuclide in the samples of Havar, titanium and Helicoflex seal, respectively.

In the case of the Havar foils, it can be observed that the activities of ^{56}Co , ^{54}Mn , and ^{57}Co at the end of bombarding are greater than their corresponding exemption levels. Moreover, ^{56}Co is the dominant nuclide, as also has been reported by Mochizuky et al. (2013). About 200 days after removing the Havar foil, only the nuclide ^{56}Co has activity levels above the exemption limit. The sum of the activity quotients A_i/X_i is finally below unity around 800 days after the last bombardment. Then, from the perspective of waste management, the Havar foils should be managed at least during 2.2 years after their removal from the cyclotron, in order to get the exemption condition.

For the titanium foil, the dominant nuclide is ^{48}V , which is the only radionuclide that exceeds their exemption limit (0.1 MBq) at the end of the bombardment. Note, that in this case, about 200 days after the removal, the condition required for the exemption is satisfied, in perfect accordance with the time period of 180 days reported by Mochizuky et al. (2013).

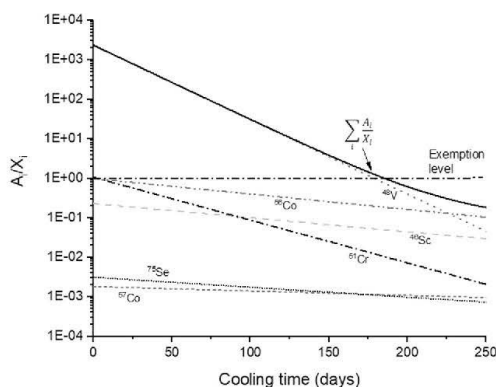


Fig. 6. Temporal evolution of the quotients A_i/X_i for the radionuclides detected in the titanium foil.

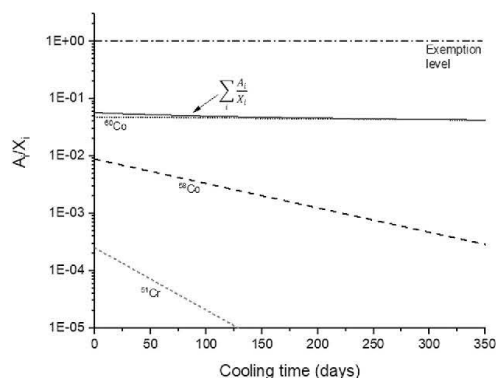


Fig. 7. Temporal evolution of the quotients A_i/X_i for the radionuclides detected in the Helicoflex seal.

In the case of the Helicoflex seal, the activity for ^{58}Co at the end of bombardment is some greater than that found for ^{60}Co . However, ^{60}Co has a greater significance from the point of view of waste management, because its smaller exemption level and its longer half-life. In spite of this, due to the lower activities detected in this sample, as compared with those found in the Havar and titanium foils, the total exemption condition for the Helicoflex seal is already satisfied at the end of bombardment.

4. Conclusions

The activity levels for the specific radionuclides induced in several target components of a medical cyclotron with 9.6 MeV protons were determined. Eight radionuclides were present in the Havar foil: ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co , ^{95}Tc , ^{109}Cd and ^{188}Re . All these nuclides were produced by the activation of the elements contained in the Havar alloy, with the exception of ^{109}Cd , generated in the silver target body. From the perspective of waste management, only the activity of ^{56}Co is above the exemption limit after 200 days since the last irradiation. The Havar foil should be managed at least during 2.2 years after their removal from the cyclotron, in order to get the exemption condition. In the titanium foil, six radionuclides were detected: ^{46}Sc , ^{48}V , ^{51}Cr , ^{56}Co , ^{57}Co , and ^{75}Se . The dominant nuclide was ^{48}V , which is the only nuclide exceeding its exemption limit after the last bombardment. The condition required for the exemption of the titanium foil is satisfied about 200 days after the removal. Only the radionuclides ^{51}Cr , ^{58}Co , and ^{60}Co were detected in the Helicoflex seal, but with very small activities, so that the exemption condition is satisfied since the end of last irradiation.

The effective dose to which staff members are exposed at the time of replacement of the target elements was 0.25 mSv/year. This value is well below the effective dose limit recommended by the ICRP for an occupational radiation worker. Therefore, the replacement of the target system in the cyclotron can be considered as a task with a very low radiological risk.

CRedit authorship contribution statement

M. Jurado Vargas: Conceptualization, Writing - original draft, Methodology, Writing - review & editing, Supervision, Funding acquisition. **J.C. Carbajo Chávez:** Conceptualization, Validation, Visualization, Methodology. **R. Sánchez Sánchez:** Resources, Conceptualization. **C. Sosa:** Formal analysis, Software.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

Thanks are due to the Gobierno de Extremadura and the Fondo Europeo de Desarrollo Regional FEDER (project GR18093) for financial support. We also thank to the Secretaría General Iberoamericana and the Fundación Carolina for financing the mobility of Dr. Carlos Sosa.

References

Berger, M.J., Hubbell, J.H., Seltzer, S.M., Chang, J., Coursey, J.S., Sukumar, R., Zucker, D.S., Olsen, K., 2010. XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.5). [Online] Available. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD. <http://physics.nist.gov/xcom>, Accessed date: 13 July 2020.

Bowden, L., León Vitró, L., Mitchell, P.I., O'Donnell, R.G., Seymour, A.M., Duffy, G.J., 2009. Radionuclide impurities in proton-irradiated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ for the production of ^{18}F : activities and distribution in the $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ synthesis process. *Appl. Radiat. Isot.* 67, 248–255.

Carbajo Chaves, J., Jurado Vargas, M., Sánchez Sánchez, R., 2016. Measurement of activation products generated in the $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ production by a 9.6 MeV cyclotron. *Radiat. Phys. Chem.* 126, 32–36.

Cornejo Díaz, N., Jurado Vargas, M., 2010. Improving the trade-off between simulation time and accuracy in efficiency calibrations with the code DETEFF. *Appl. Radiat. Isot.* 68, 1413–1417.

Currie, L.A., 1968. Limits for qualitative detection and quantitative determination: application to radiochemistry. *Anal. Chem.* 40, 586–593.

Delacroix, D., Guerre, J.P., Leblanc, P., Hickman, C., 2002. Radionuclide and radiation protection data handbook 2nd edition. *Radiat. Protect. Dosim.* 98 (1), 1–168.

Guarino, P., Rizzo, S., Tomarchio, E., Greco, D., 2007. Gamma-ray Spectrometric

Characterization of Waste Activated Target Components in a Pet Cyclotron. Proceedings of the 18th International Conference on Cyclotrons and their Applications, 30 September -5 October 2007. Giardini Naxos, Italy.

Havar Technical Data Sheet, Hamilton Precision Metals. Lancaster, PA, <https://www.hpmetals.com/-/media/ametekhpmetals/files/technical-data/ni-base-corrosion-resistant/havar.pdf> (accessed 17 March 2020).

International Atomic Energy Agency (IAEA), 2014. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements. Spanish Edition. Part 3 No. GSR Part 3. IAEA, Vienna.

ICRP, 2010. Conversion coefficients for radiological protection quantities for external radiation exposures. *ICRP Publication 116*. Ann. ICRP 40 (2–5).

Ito, S., Sakane, H., Deji, S., Saze, T., Nishizawa, K., 2006. Radioactive by products in $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ used to produce ^{18}F for $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ synthesis. *Appl. Radiat. Isot.* 64, 298–305.

Jurado Vargas, M., Cornejo Díaz, N., Pérez Sánchez, D., 2003. Efficiency transfer in the calibration of a coaxial p-type HPGe detector using the Monte-Carlo method. *Appl. Radiat. Isot.* 58, 707–712.

Laboratoire National Henri Bequerel (LNHB). Recommended data. <http://www.nucleide.org/DDEP.WG/DDEPdata.htm> (accessed 17 March 2020).

Manickam, V., Brey, R.R., Jenkins, P.A., Christian, P.E., 2009. Measurements of activation products associated with Havar foils from a GE PETtrace medical cyclotron using high resolution gamma spectroscopy. *Health Phys.* 96 (2 Suppl. 1), S37–S42.

Martínez Serrano, J.J., Díez de los Ríos, A., 2014. Predicting induced activity in the Havar foils of the ^{18}F production targets of a PET cyclotron and derived radiological risk. *Health Phys.* 107, 103–110.

Mochizuki, S., Ogata, Y., Hatano, K., Abe, J., Ito, K., Ito, Y., Nishino, M., Miyahara, H., Ishigure, N., 2006. Measurement of the induced radionuclides in production of radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *J. Nucl. Sci. Technol.* 43 (4), 348–353.

Mochizuki, S., Ishigure, N., Ogata, Y., Kobayashi, T., 2013. Analysis of induced radionuclides in replacement parts and liquid wastes in a medical cyclotron solely used for production of ^{18}F for $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. *Appl. Radiat. Isot.* 74, 137–143.

O'Donnell, R.G., León Vitró, L., Duffy, G.J., Mitchell, P.I., 2004. Measurement of the residual radioactivity induced in the front foil of a target assembly in a modern medical cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* 60, 539–542.

Tomarchio, E., 2014. Measurement of radionuclide activities induced in target components of an IBA CYCLONE 18/9 by gamma-ray spectrometry with HPGe and $\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ Detectors. *The Radiation Safety Journal* 107 (2), 143–152.