



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERIA MECANICA – DISEÑO MECÁNICO

DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UN PROTOTIPO DE UN MÓDULO
DE SEPARACIÓN QUÍMICA DE RADIONÚCLIDOS EMISORES DE POSITRONES
PRODUCIDOS EN UN ACELERADOR TIPO CICLOTRÓN

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
FERNANDO TREJO BALLADO

TUTOR PRINCIPAL:
GABRIEL HURTADO CHONG

MÉXICO, D. F. ENERO 2013

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Vega González Eduardo

Secretario: M.I. Flores Medero Navarro Billy Arturo

Vocal: M. en F. Hurtado Chong Gabriel

1^{er} Suplente: M. I. Díaz Hernández Octavio

2^{do} Suplente: Dr. Ávila Rodríguez Miguel Ángel

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

Facultad de Ingeniería, UNAM

Facultad de Medicina, UNAM

TUTOR DE TESIS:

Gabriel Hurtado Chong

FIRMA

1:

Resumen

Resumen

En este trabajo se diseñó y construyó el prototipo de un módulo semiautomatizado capaz de separar químicamente los diferentes elementos de los que consta un blanco sólido irradiado en un acelerador tipo ciclotrón. Con algunos de los elementos en los que es separado el blanco sólido es posible marcar moléculas de interés biológico, llamados radiofármacos, para realizar estudios clínicos y de investigación por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET). El prototipo se realizó para apoyar al área de investigación del área de radiofarmacia de la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM, en la cual se ha comenzado con la investigación de moléculas marcadas con radionúclidos metálicos.

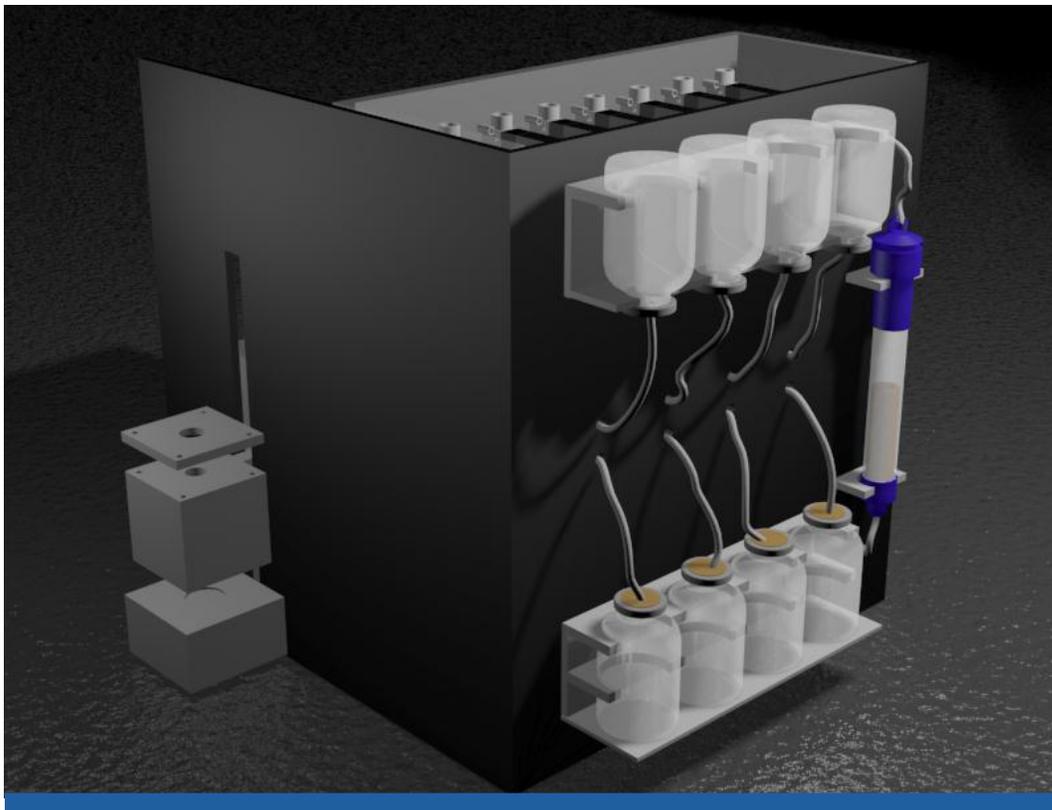


Figura 1-1 Diseño por computadora del módulo de separación química de radionúclidos emisores de positrones

Debido al tipo de compuestos a manipular (material radiactivo y ácidos corrosivos) fue necesaria una selección cuidadosa de los materiales y componentes a utilizar y realizar el control a distancia para reducir la exposición del personal involucrado en la investigación de éstas moléculas. Fue de gran importancia garantizar una hermeticidad completa y que las sustancias siempre queden confinadas de manera segura dentro del sistema.

Se diseñó una celda electrolítica que tiene la función de preparar el blanco para su irradiación en el ciclotrón.

El prototipo construido es capaz de realizar el proceso básico de separación del blanco. Procedimientos como adición de ácido, elución de la columna de separación y adquisición de valores de temperatura se implantaron en el sistema. Para su construcción se utilizaron casi en su totalidad piezas comerciales para disponer de repuestos en caso de algún mal funcionamiento o degradación. Se diseñó la electrónica necesaria para la comunicación con la tarjeta de adquisición de datos y se desarrolló un software que permite el manejo a distancia del sistema.

*A mis padres
Miguel y Magdalena*

*a mis hermanos
Miguel y Ricardo*

*y a mis hermosos bebos
Fernando y Paulina*

Agradecimientos:

A la unidad PET/CT Ciclotrón por el apoyo otorgado durante el periodo de elaboración de este trabajo.

Al Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez por la asesoría en la elaboración de este trabajo. Por todas las enseñanzas, apoyo y la minuciosa revisión del trabajo escrito.

A los miembros del comité sinodal por la revisión minuciosa del trabajo escrito y sus acertados comentarios: M. en F. Hurtado Chong Gabriel, Dr. Vega González Eduardo, M.I. Flores Medero Navarro Billy Arturo y M. I. Díaz Hernández Octavio.

A los físicos Adolfo Zarate Morales y Armando Flores Moreno por su apoyo, al Dr. Efraín Zamora Romo y al I.B.I. Juan Carlos Manrique Arias, a la M en C. Mallely Ávila García y al M. en C. Victor Manuel Lara Camacho, por su colaboración indirecta en este trabajo.

A la M. en C. Victoria López Rodríguez, a la Q.F.B. Gabriela Contreras Castañón y el M. en C. Rodrigo Espartaco Gaspar Cárcamo por el apoyo y aportaciones.

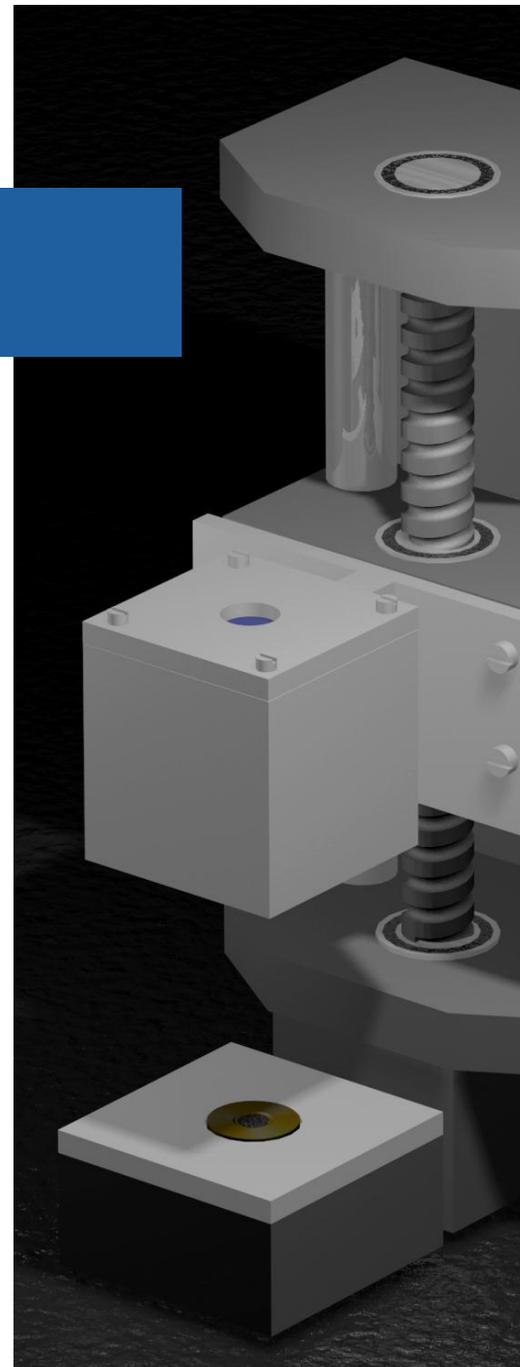
A los Ingenieros Ismael Landeros y Enrique Ríos por el apoyo teórico y técnico recibido.

A todo el personal del área de radiofarmacia de la Unidad PET/CT-Ciclotrón.

A mis padres y hermanos

Índice

1. Resumen	1
2. Introducción	9
3. Producción de radionúclidos	21
4. Producción y separación de radionúclidos metálicos	33
5. Planeación	39
6. Control	53
7. Resultados	65
8. Conclusiones	75



1.	Resumen	1
2.	Introducción.....	10
2.1	Medicina Nuclear	10
2.2	Tomografía por emisión de positrones	11
2.3	Radiactividad	13
2.4	Características de la radiación	15
2.6	Detección de la radiación.....	19
3.	Producción de Radionúclidos.....	21
3.1	Radionúclidos.....	22
3.2	Radionúclidos artificiales	23
3.3	Ciclotrón.....	24
3.4	Reacción nuclear	26
3.5	Producción de radionúclidos	27
3.6	Radiofármacos para PET.....	28
3.7	PET en México	29
3.8	Radionúclidos metálicos.....	30
4.	Producción y separación de radionúclidos metálicos.....	33
4.1	Tipos de blancos	34
4.2	Preparación del blanco	35
4.3	Separación y reciclaje del blanco	36
5.	Planeación.....	39
5.1	Diseño.....	40
5.2	Esquema.....	44
5.3	Selección de dispositivos	47
6.	Control	53
6.1	Electrónica.....	54
6.2	Microcontrolador	58
6.3	Programación.....	59
6.4	Interfaz Gráfica	62
7.	Resultados.....	65

7.1	Dispositivos	66
7.2	Interfaz gráfica y celda de electrodeposición	70
7.3	Resultados presentados	71
8.	Conclusiones.....	75
8.1	Conclusiones.....	76
9.1	Bibliografía.....	77
9.2	Índice de figuras.....	79
9.3	Índice de tablas.....	82

2:

Introducción

2.1 MEDICINA NUCLEAR

La medicina nuclear es un área en la medicina especializada en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades a través de imágenes planas o tomográficas. Está basada en el uso de sustancias radiactivas (radiofármacos) que son incorporados a sistemas biológicos específicos con la finalidad de obtener imágenes de la distribución espacial y temporal de la sustancia en dicho sistema. En general se busca visualizar procesos moleculares o celulares dentro de un organismo para obtener información sobre su funcionamiento y metabolismo. La medicina nuclear abarca las técnicas no invasivas de cámara gamma, tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y a la tomografía por emisión de positrones (PET). Además se ve auxiliada por técnicas de imaginología óptica, tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética (MRI) para obtener imágenes que sean tanto metabólicas como estructurales [Pichler, 2008].

El objetivo de la medicina nuclear es conocer la distribución del radiofármaco, identificando acumulaciones anormalmente altas o bajas (hipercaptación o hipocaptación) y en algunos tipos de estudios la velocidad de captación y/o eliminación del radiofármaco utilizado. La distribución del radiofármaco y su acumulación en el organismo dependerá de las características químicas y biológicas que lo transportarán al blanco molecular para el que fue diseñado. De una manera general, la cantidad de radiactividad presente en los diferentes tejidos puede indicar su funcionalidad.

El módulo a construir será una herramienta importante dentro de la investigación en el campo de la medicina nuclear, ya que con él será posible la utilización de nuevos radionúclidos y a su vez nuevos radiofármacos que permitirán el estudio de una mayor variedad de procesos biológicos, algunos de ellos imposibles de estudiar mediante los radionúclidos que convencionalmente se utilizan debido a sus características físicas y químicas.

2.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La tomografía por emisión de positrones, (PET por sus siglas en inglés), es una técnica de medicina nuclear de diagnóstico e investigación que permite la visualización de la actividad metabólica de los diferentes tejidos de un ser vivo a través de la administración de un radiofármaco emisor de positrones [Phelps, 2006]. Entre las aplicaciones más utilizadas para el PET se encuentran el diagnóstico, la evaluación de la respuesta a tratamiento y seguimiento de pacientes, investigación farmacológica, estudio de enfermedades humanas en modelos de laboratorio y estudios con animales de laboratorio.

La técnica PET se basa en la detección simultánea y localización de los dos fotones generados por la aniquilación electrón-positrón que es seguida después de un decaimiento radiactivo del tipo β^+ . La detección de los fotones se hace generalmente utilizando un anillo de detectores que rodea al paciente. La información de la posición de detección se procesa mediante algoritmos de reconstrucción para poder determinar la distribución espacio-temporal del radiofármaco dentro del sujeto bajo estudio.

Tabla 2-1
Radiofármacos
comunes marcados
con ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y
 ^{18}F .

Radiofármaco	Empleo
$2\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-desoxi-D-glucosa } (^{18}\text{FDG})$	Metabolismo de glucosa
$^{18}\text{F}\text{-Fluoruro de sodio } (\text{Na}^{18}\text{F})$	Estudios óseos
$^{18}\text{F}\text{-Fluorotimidina } (^{18}\text{FLT})$	Proliferación celular
$^{18}\text{F}\text{-L-DOPA}$	Sistema dopaminérgico
$^{11}\text{C}\text{-Acetato}$	Metabolismo oxidativo
$^{11}\text{C}\text{-CO}$	Valoración de estructuras vasculares
$^{13}\text{N}\text{-Amoniaco}$	Perfusión miocárdica
$^{15}\text{O}\text{-Agua}$	Valoración de angiogénesis y perfusión tisular

Algunos de los radiofármacos más utilizados marcados con estos emisores de positrones se presentan en la tabla 2.1.

Con el fin de estudiar procesos biológicos lentos en los cuales el uso de los radionúclidos convencionales no es una opción debido a su vida media, se han comenzado a utilizar los llamados radionúclidos no convencionales, estos son radionúclidos emisores de positrones que cuentan con una vida media larga. Entre estos radionúclidos se encuentran: ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr y ^{124}I . La vida media de estos radionúclidos va de las pocas horas (3.4 hr para ^{61}Cu) hasta los pocos días (4.17d para ^{124}I). En especial, el cobre presenta diferentes radioisótopos que pueden ser generados en un acelerador ciclotrón y que debido a su tipo de decaimiento pueden ser utilizados en la generación de imágenes PET o en tratamiento a pacientes. Algunos de los isótopos del cobre se muestran en la tabla 2.2.

Radionúclido	Vida media	Decaimiento (%)	E_{γ} (keV) (%)	Fuente
^{60}Cu	23.4 m	β^+ (93) CE (7)	511 1332 (87.9)	Ciclotrón
^{61}Cu	3.4 h	β^+ (62) CE (38)	511 283 (13.2)	Ciclotrón
^{62}Cu	9.7 m	β^+ (97.8) CE (2.2)	511 1173 (0.4)	Ciclotrón/ Generador
^{64}Cu	12.7 h	β^+ (19.3) CE (41.1) β^- (39.6)	511 1346 (0.6)	Ciclotrón/ Reactor
^{66}Cu	5.1 m	β^- (100)	1039 (8)	Ciclotrón/ Reactor
^{67}Cu	62 h	β^- (100)	185 (48)	Ciclotrón/ Reactor

Tabla 2-2 Radioisótopos del cobre con algunas de sus características

Para la obtención de estos radionúclidos no convencionales, es necesaria la utilización de blancos que se encuentran en estado sólido en el ciclotrón, lo que se traduce en un proceso completamente diferente al tradicional para extraer los radionúclidos generados dentro del blanco utilizado. Este proceso se llevará a cabo de manera semiautomatizada por el módulo de separación propuesto en este trabajo evitando así la exposición a la radiación del personal involucrado en él.

2.3 RADIATIVIDAD

Una de las principales características con las que contará el sistema es que será capaz de manipular material radiactivo de forma segura y a distancia. Se presenta una breve descripción de la definición de radiactividad y todas sus implicaciones.

La radiactividad es un proceso mediante el cual un átomo inestable libera energía en forma de radiación electromagnética o materia de forma espontánea (Figura 2-1), esta liberación de energía tiene como fin buscar una mayor estabilidad nuclear. Existen diferentes tipos de decaimiento radiactivo y en muchos casos se da más de uno de estos procesos para que el átomo alcance la estabilidad, los principales son:

- **Alfa:** Emisión de un núcleo de helio por parte del núcleo inestable.
- **Beta (-/+):** Emisión de un electrón (-) o un positrón (+) por parte del núcleo.
- **Gamma:** Emisión de radiación electromagnética por parte del núcleo.

El principio fundamental en el que está basada la tomografía por emisión de positrones es en la detección de dos fotones procedentes de una aniquilación electrón-positrón. Para que se lleve a cabo este proceso es necesario un radionúclido emisor de positrones, es decir, un isótopo inestable el cual emite una partícula β^+ .

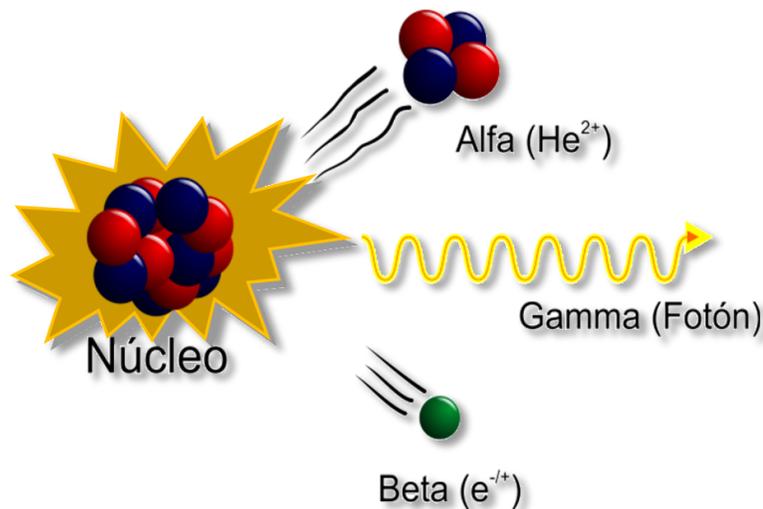


Figura 2-1 Decaimiento radiactivo del tipo alfa, beta y gama.

En el decaimiento β^+ un protón nuclear es transformado en un neutrón y a su vez son emitidos del núcleo un positrón y un neutrino (Figura 2-2).

A pesar de que los positrones son emitidos a diferentes energías en cada decaimiento, la máxima energía que pueden alcanzar y la forma que tiene el espectro de energía es característica de cada radionúclido. Cada radionúclido tiene una energía promedio para la emisión de positrones que se encuentra entre $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{3}$ de la energía máxima alcanzada. Es de especial importancia conocer la energía promedio de cada radionúclido, ya que la resolución espacial de un estudio PET se verá afectada en gran medida por esta energía.

Un proceso que compite directamente con la emisión β^+ es la captura electrónica. En ésta, un electrón de las capas internas del átomo es atrapado por el núcleo en donde se combina con un protón para formar un neutrón y ganar estabilidad. La probabilidad de emisión β^+ es mayor en isótopos ligeros (número másico pequeño), mientras que la probabilidad de decaimiento por captura electrónica es mayor en isótopos pesados. En las tablas 2.2 y 2.3 se muestran los porcentajes de emisión de positrones, para los radionúclidos convencionales que tienen un número másico pequeño, el porcentaje de emisión de positrones es casi 100% y para los radioisótopos del cobre con un número másico grande, el porcentaje de captura electrónica puede ser de hasta el doble respecto a la emisión de positrones (^{64}Cu). Éste es uno de los inconvenientes de utilizar radionúclidos metálicos para el PET, ya que en este tipo de estudios se busca un gran número de emisiones de positrones debido a que su detección es poco eficiente.

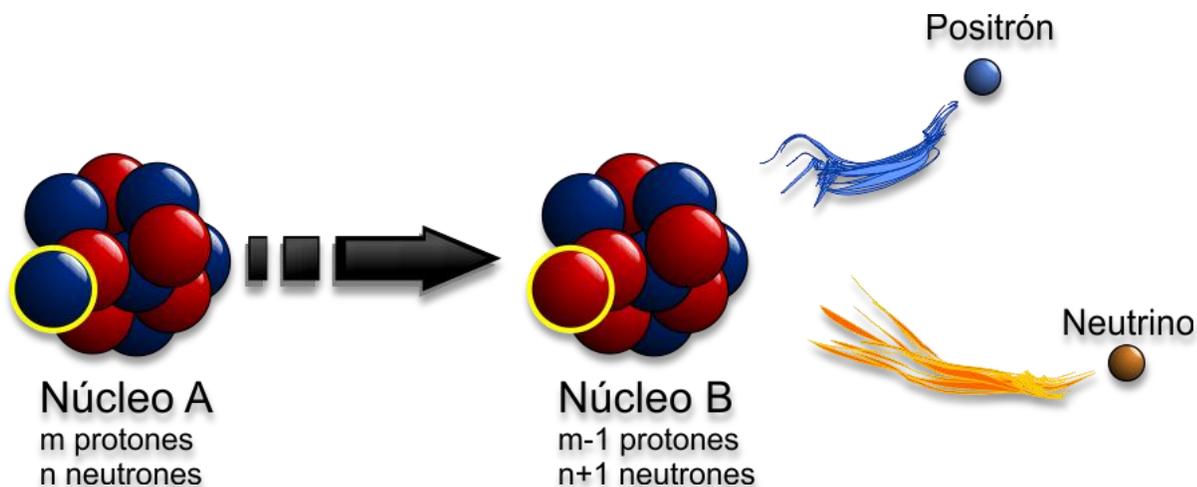


Figura 2-2 Figura esquemática de un decaimiento del tipo beta +

La tabla 2.3 muestra algunos radionúclidos emisores de positrones y algunas de las propiedades de los positrones emitidos, como son la vida media, porcentaje de emisión de positrones, energía de positrones y alcance de los mismos en agua.

	Radionúclido	% emisión β^+	Vida media (min)	Energía (MeV)		Alcance en agua (mm)	
				Máxima	Promedio	Máximo	Promedio
Tabla 2-3 Propiedades de algunos radionúclidos emisores de positrones.	¹⁵ O	99.9 %	2.05	1.73	0.74	8.0	2.5
	¹³ N	100.0 %	9.96	1.20	0.49	5.1	1.5
	¹¹ C	99.8 %	20.4	0.96	0.39	3.9	1.1
	¹⁸ F	97.9 %	109.8	0.63	0.25	2.4	0.6
	⁶¹ Cu	61.4%	200.0	1.22	0.524	5.3	1.7
	⁶⁶ Ga	54.7%	569.4	4.153	1.90	20.6	8.9
	⁶⁴ Cu	17.4%	762.0	1.67	0.278	7.7	0.7
	⁸⁶ Y	31.9%	1064.4	3.14	1.44	15.5	6.5
	¹²⁴ I	22.8%	6013.4	2.14	0.82	10.2	3.2

2.4 CARACTERÍSTICAS DE LA RADIACIÓN

El principal efecto de la radiación de estas energías es ionizar los átomos del medio, es decir, arrancar electrones de átomos neutros dando como resultado dos iones, uno positivo y otro negativo. A la radiación que cuenta con una energía capaz de ionizar se le llama radiación ionizante.

El número de ionizaciones promedio realizadas por una partícula estará relacionado directamente con el tipo de radiación de que se trate (cargada, neutrones o fotones) y con su energía. El número de ionizaciones promedio se considera desde que es emitida la partícula hasta que pierde completamente su energía. La distancia que recorre dicha partícula dependerá nuevamente del tipo de partícula y de su energía. En nuestro caso sólo se trabajará con dos tipos de radiación ionizante: positrones y fotones. En la tabla 2.4 se muestran algunos ejemplos de radiación ionizante, su energía y su capacidad de ionizar.

Radiación	Procedencia	Energía	Número de ionizaciones promedio en un gas	
α	^{235}U	4.4 MeV	126,000	Tabla 2-4 Tipos de radiación ionizante. Procedencia, energía e ionizaciones promedio.
P	Acelerador Van de Graff	0.7 MeV	20,000	
P	Acelerador Tandem	12 MeV	343,000	
β^-	^{90}Sr	0.546 MeV	15,600	
γ	^{60}Co	1.33 MeV	38,000	
X	Radiografía	0.03 MeV	875	

En general, una partícula α recorre una distancia muy pequeña hasta perder completamente su energía. Por ejemplo, una partícula α de 8.9 MeV (Polonio-222) recorre una distancia no mayor a 9 cm de aire y no puede atravesar una hoja de papel (en piel humana no penetran más de 0.05 mm).

Una partícula β (+/-) tiene un alcance mayor que una partícula α . Una partícula β de 1.0 MeV puede recorrer hasta 3 metros en aire aunque sólo medio centímetro en tejido humano. El sistema trabajará con material que emite positrones con una energía de hasta 4 MeV.

Una partícula γ dependiendo de su energía puede tener un alcance de decenas de metros en el aire y varios centímetros en plomo. Por ejemplo, para reducir a la mitad el número de partículas γ de 0.511 MeV (provenientes de la aniquilación electrón-positrón) que atraviesan una zona dada son necesarios 4.1 mm de plomo y para reducir este número a un décimo se necesitan 26.4 mm de plomo.

Cada radionúclido tiene una característica propia llamada la vida media, esta característica indica el tiempo necesario para que el número original de átomos radiactivos se reduzca a la mitad. A este comportamiento se le llama decaimiento exponencial y se expresa como:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Donde λ es la constante de decaimiento y es propia de cada radionúclido, además se tiene que $\lambda = \frac{\ln(2)}{\text{Vida media}}$

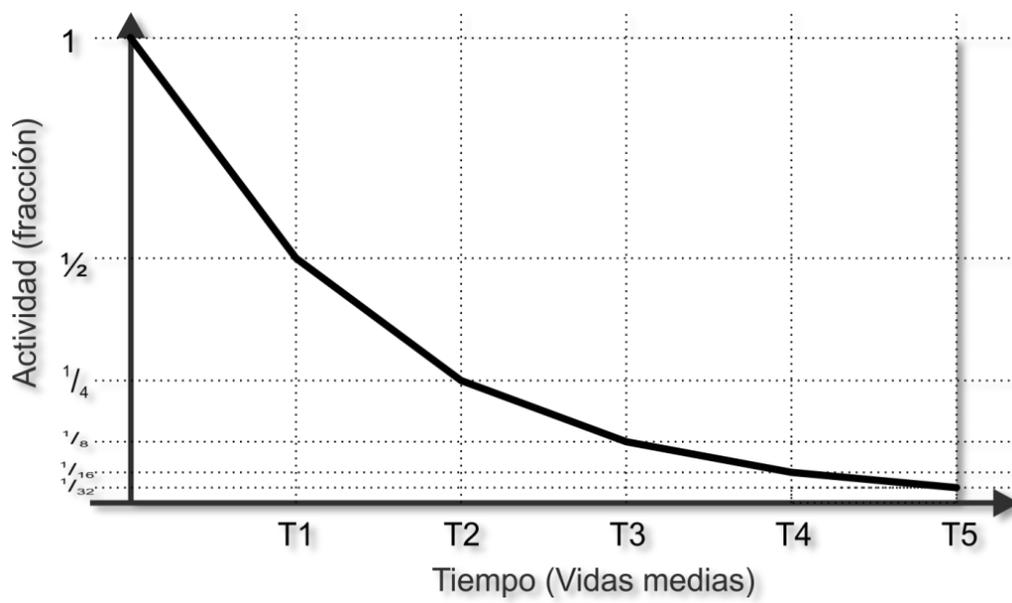


Figura 2-3 Comportamiento exponencial del decaimiento radiactivo

Esta propiedad determina en gran medida el tipo de radionúclido a utilizar en la fabricación de un radiofármaco, por ejemplo, para un proceso metabólico rápido como la perfusión miocárdica es deseable un radionúclido que cuente con una vida media corta como el ^{13}N (10 min) para su estudio.

2.5 Efectos Biológicos de la radiación

Existen diferentes efectos biológicos que puede ocasionar la radiación, estos dependerán principalmente de la cantidad de radiación absorbida y el tiempo de exposición a ésta. Estos efectos pueden verse a corto plazo (días), a largo plazo (años) o presentarse en la descendencia del individuo. Para exposiciones bajas a la radiación, los efectos son prácticamente imperceptibles y pueden quedar enmascarados por la manifestación normal de afecciones que pueden o no ser debidas a la exposición a la radiación.

Toda persona está expuesta diariamente a la radiación proveniente de diferentes fuentes, como pueden ser los rayos cósmicos, el gas radón presente en el concreto, al televisor. En algunos casos se pueden agregar estudios médicos como lo son las radiografías y otros tipos de tomografías. Aun así, sumando en conjunto, los niveles de absorción son muy bajos para considerarse peligrosos.

La acción que tiene la radiación ionizante sobre las células puede ser de tipo directa o indirecta, dependiendo en donde se efectuó la interacción. La acción directa ocurre cuando la radiación interactúa directamente sobre una molécula biológica como puede ser el ADN o proteínas estructurales de la célula, lo que se traduce en cambios estructurales o funcionales de dicha célula (Figura 2-4).

Cuando la radiación ionizante interactúa con el medio en el cual se encuentra suspendida la célula, fundamentalmente agua, se da lugar a la formación de iones y radicales libres que se encargarán del daño indirecto a la célula. Los radicales libres pueden oxidar las biomoléculas y producir la muerte celular.

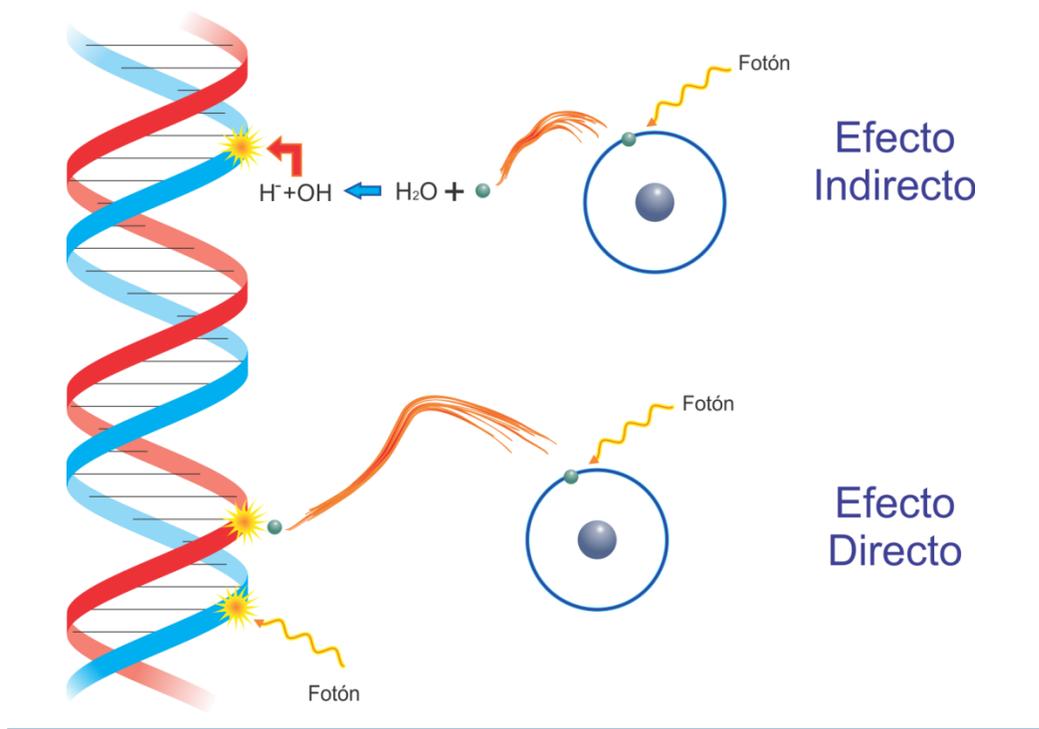


Figura 2-4 Efecto directo e indirecto de la radiación ionizante sobre el ADN

En estudios PET, la cantidad de material radiactivo utilizado va desde los 10 mCi hasta los 20 mCi dependiendo el radionúclido, esto se traduce en 370-740 millones de desintegraciones por segundo, aun así los efectos biológicos observados por esta cantidad de material radiactivo son prácticamente nulos, sin embargo siempre se debe valorar la relación riesgo-beneficio cuando se trata del uso de material radiactivo para curar o diagnosticar a un paciente.

2.6 DETECCIÓN DE LA RADIACIÓN

Debido a que es de vital importancia el seguimiento del material radiactivo que circulará a través del sistema, es necesario contar con detectores de radiación. Los detectores de radiación se pueden dividir principalmente en tres tipos: cámaras de gas, semiconductores y centelladores.

La cámara de gas funciona bajo el principio de detectar la ionización producida por la radiación al pasar a través del gas. Dentro de la cámara se aplica un campo eléctrico que ocasiona una aceleración en los iones producidos y éstos se acumulan en el cátodo produciendo un pulso eléctrico medible.

Los detectores semiconductores o de estado sólido funcionan bajo el principio de que la radiación ionizante produce una excitación en los electrones de las capas externas de los átomos convirtiéndolos en electrones libres que pueden moverse a través del semiconductor. Al aplicarse un campo eléctrico, se crea una corriente en el detector que puede ser medida.

Los detectores de centelleo consisten en un cristal inorgánico, llamado centellador, que es capaz de emitir luz visible (fotones de centelleo) después de la interacción de fotones con el cristal. Una vez emitidos los fotones de centelleo, se utiliza un fotodetector para detectar y medir el número de fotones de centelleo emitidos por una interacción, el cual es proporcional a la energía depositada en el cristal.

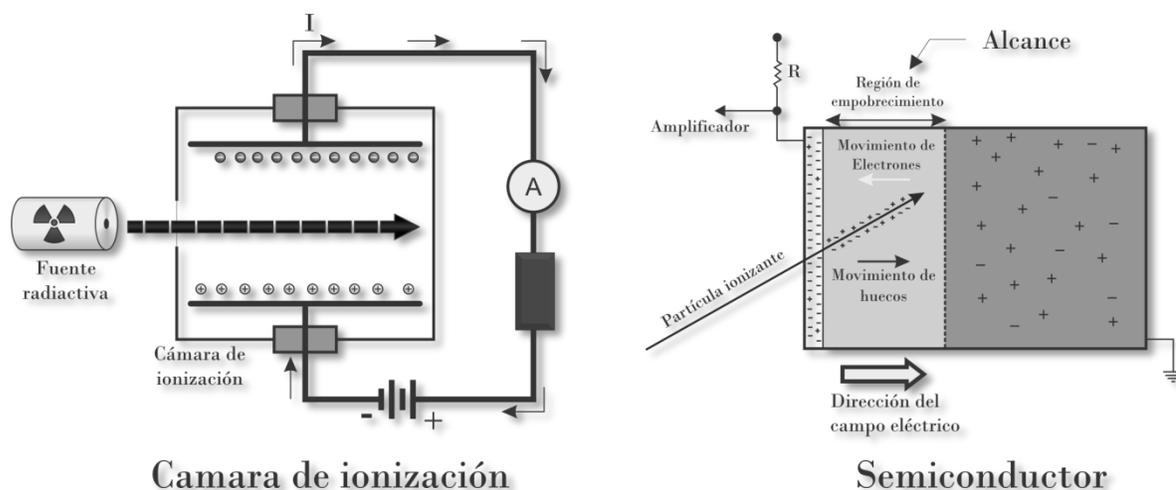


Figura 2-5 Diagrama de una cámara de ionización y un detector semiconductor

3:

Producción de radionúclidos

3.1 RADIONÚCLIDOS

Un radionúclido es un átomo con un núcleo inestable (que tiene un exceso de energía) que para alcanzar la estabilidad libera el exceso de energía espontáneamente en forma de materia o radiación electromagnética. Un radionúclido puede estar presente en la naturaleza de forma natural o ser creado artificialmente.

El número de radionúclidos existentes es incierto y tal vez incuantificable debido a la cantidad tan grande de radionúclidos con vida media extremadamente pequeña. Además existen radionúclidos con una vida media teórica tan larga que no se ha medido experimentalmente. Una tabla de núclidos incluye 118 elementos, 90 núclidos teóricamente estables y un total de 255 núclidos a los que no se les ha visto decaer. Además, todos los elementos pesados son radiactivos; Bismuto-209 es el núclido estable más pesado que existe, con un número atómico de 83. Todos los elementos tienen isótopos radiactivos, la mayoría de ellos producidos artificialmente [James E. Turner].

Cuando un radionúclido decae no necesariamente termina en un estado estable, lo que ocasiona un nuevo decaimiento. A estos procesos se les llama cadena de desintegración y termina en el momento en que se llega a un núclido estable. Por ejemplo, el uranio-238 da lugar a 18 núclidos diferentes y su cadena termina en plomo-206 que es estable.



3.2 RADIONÚCLIDOS ARTIFICIALES

Un radionúclido puede estar presente en la naturaleza de forma natural o ser producido de forma artificial. Existen diferentes formas de producir un radionúclido, las principales son mediante un reactor nuclear y por un acelerador de partículas.

Cuando un átomo pesado como el uranio es bombardeado por neutrones, el núcleo puede absorber uno de estos neutrones provocando una inestabilidad nuclear que da lugar al rompimiento del núcleo en dos o más núcleos pequeños, a este proceso se le conoce como fisión nuclear (Figura 3-1). Un ejemplo típico de fisión nuclear es:

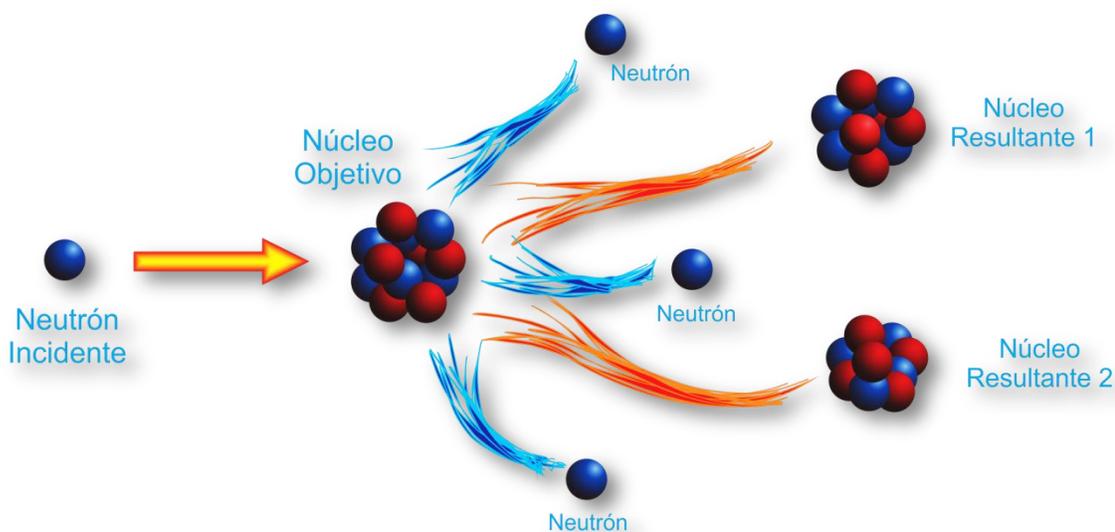


Figura 3-1 Figura esquemática de una fisión nuclear

En este caso, un núcleo de uranio-235 interactúa con un neutrón dando lugar a un núcleo de kriptón-91, un núcleo de bario-142 y tres neutrones. Estos neutrones tienen la energía suficiente para interactuar con otros núcleos de uranio para producir más fisiones y una posible reacción en cadena. En general los productos resultantes de una fisión son núcleos radioactivos.

La energía liberada en la fisión nuclear es mucho mayor que la liberada en el decaimiento radiactivo o que por cualquier proceso químico conocido. La fisión nuclear es

utilizada para la generación de energía en una planta de fisión nuclear y para producir bombas nucleares.

Otra forma de producir radionúclidos es por medio de un acelerador de partículas. En éste, se aceleran partículas cargadas a altas velocidades para hacerlas colisionar con un material blanco. Si la energía adquirida por la partícula cargada es suficientemente grande, puede llevarse a cabo una reacción nuclear en el material blanco y transformar un núcleo en otro.

Existen aceleradores de partículas de alta y baja energía, entre los de baja energía se encuentran los tubos de rayos catódicos y rayos X, entre los de alta energía se encuentran los aceleradores lineales y circulares. La forma en que son aceleradas estas partículas es por medio de campos electromagnéticos, por esta razón sólo pueden ser aceleradas partículas cargadas. Las partículas más frecuentemente utilizadas en un acelerador son electrones, protones, iones negativos de hidrogeno (H^-) y deuterones ($^2H^-$). Para la generación de radionúclidos en general no se utilizan electrones por las energías tan altas a las que se necesitan acelerar para ocasionar una reacción nuclear.

3.3 CICLOTRÓN

Los aceleradores de partículas lineales basan su funcionamiento en un conjunto de placas situadas en línea recta a las cuales se les aplica un potencial eléctrico alterno (Figura 4-2). Las partículas a acelerar (iones) se inyectan en el inicio del conjunto de placas. Las partículas son atraídas a la primera placa al tener esta una polaridad opuesta a la de las partículas inyectadas. En el momento en que las partículas atraviesan la placa a través de un agujero practicado en la placa, la polaridad es invertida, de forma que la placa repela a las partículas acelerándolas hacia la siguiente placa con polaridad opuesta. A cada placa se le debe aplicar un potencial alterno cuidadosamente controlado de forma que se repita de forma continua el proceso para cada haz de partículas.

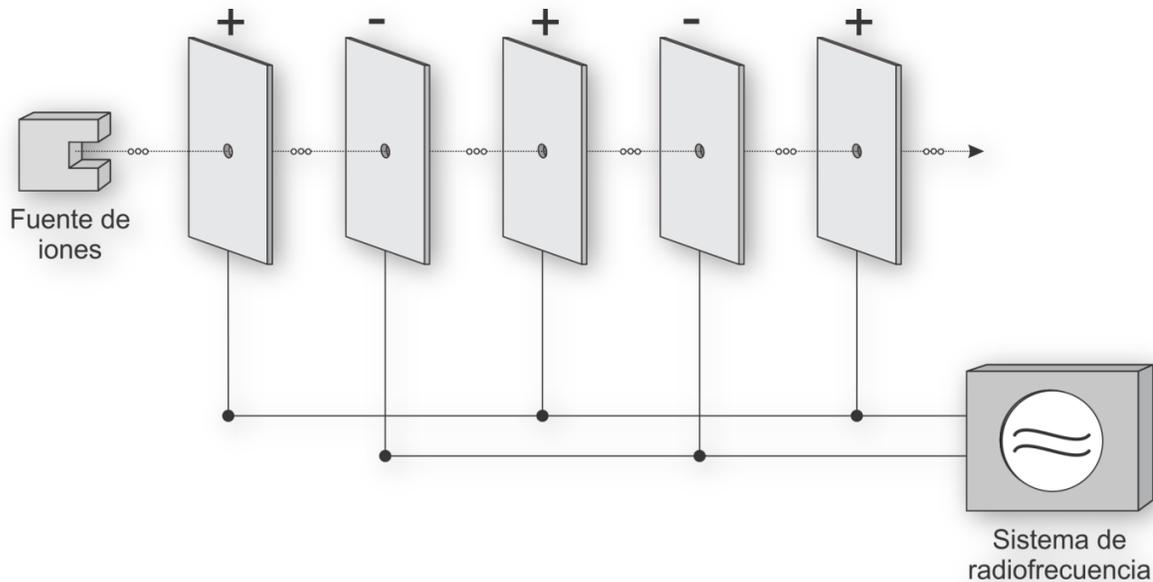


Figura 3-2 Principio básico del funcionamiento de un acelerador lineal

El acelerador de partículas ciclotrón es un acelerador de tipo circular, funciona de forma similar a un acelerador lineal con la diferencia de que es aplicado un campo magnético ocasionando que el haz de partículas describa una trayectoria en espiral. En este tipo de aceleradores, las partículas son inyectadas en el centro de dos pares de imanes en forma de "D". Cada par forma un dipolo magnético y además se les carga de forma que exista una diferencia de potencial alterna entre cada par de imanes ocasionando la aceleración. La trayectoria en espiral de las partículas las lleva a la parte externa del acelerador en donde han adquirido suficiente energía para ocasionar una reacción nuclear. También son utilizados para análisis químicos, formando parte de los llamados espectrómetros de masa.

La velocidad que alcanza una partícula acelerada depende de la masa de dicha partícula y se suelen utilizar unidades de energía (electronvoltios) en lugar de unidades de velocidad. Por ejemplo, un ciclotrón dedicado a la producción de radionúclidos para uso médico puede acelerar iones de hidrógeno a energías de 11 MeV, que equivale a una velocidad de 46,000 km/s (aproximadamente 1/6 de la velocidad de la luz en el vacío), y deuterones a 5.5 MeV.

Para alcanzar energías superiores, del orden de los GeV o más, es necesario utilizar otro tipo de aceleradores llamados sincrotrones.

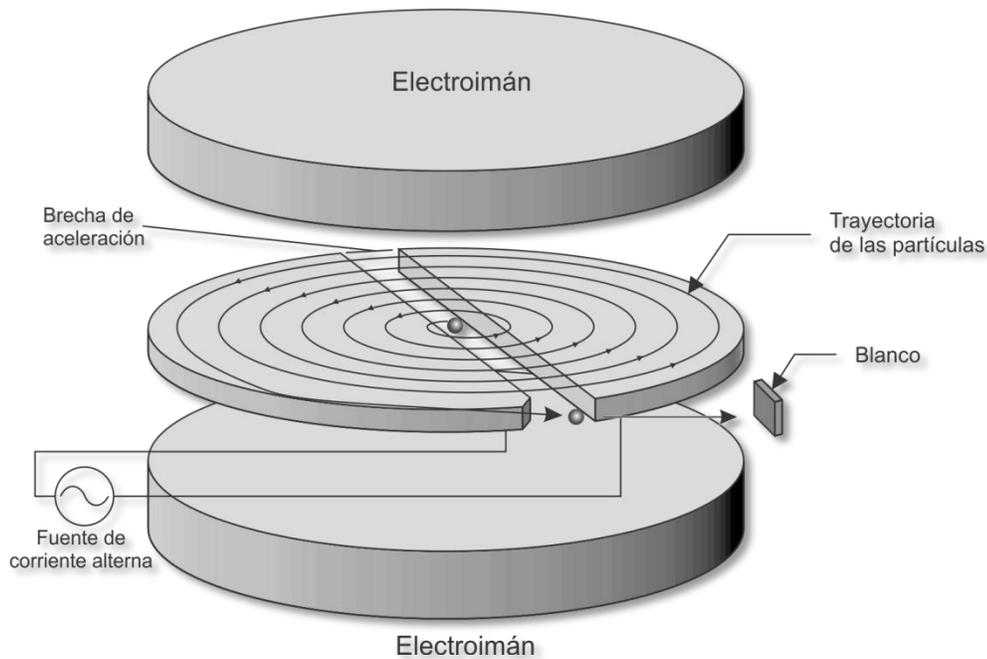


Figura 3-3 Diagrama de un acelerador ciclotrón

3.4 REACCIÓN NUCLEAR

Una reacción nuclear es un proceso de combinación y/o transformación de los núcleos atómicos. Las reacciones nucleares pueden ser endotérmicas o exotérmicas, atendiendo a si precisan energía para producirse o a si la desprenden al ocurrir.

Para ocasionar una reacción nuclear por medio del bombardeo de partículas es necesario que éstas tengan una energía mínima para así poder vencer la repulsión eléctrica con el núcleo, además de una gran cantidad de ellas dada la baja probabilidad de que exista la interacción partícula-núcleo.

Existen diferentes tipos de reacciones nucleares, si se utilizan protones de energías comprendidas entre 10 y 20 MeV para el bombardeo las reacciones más comunes serán del tipo protón-neutrón, protón- dos neutrones y protón-alfa según el tipo de blanco utilizado.

Un ejemplo de reacción tipo protón-neutrón se da si se bombardea ^{18}O con protones de 11 MeV, en ésta el núcleo de oxígeno absorbe el protón y expulsa un neutrón poco

tiempo después, convirtiéndose en un núcleo de ^{18}F . En una reacción del tipo protón-alfa, el núcleo emite una partícula alfa después de absorber al protón.

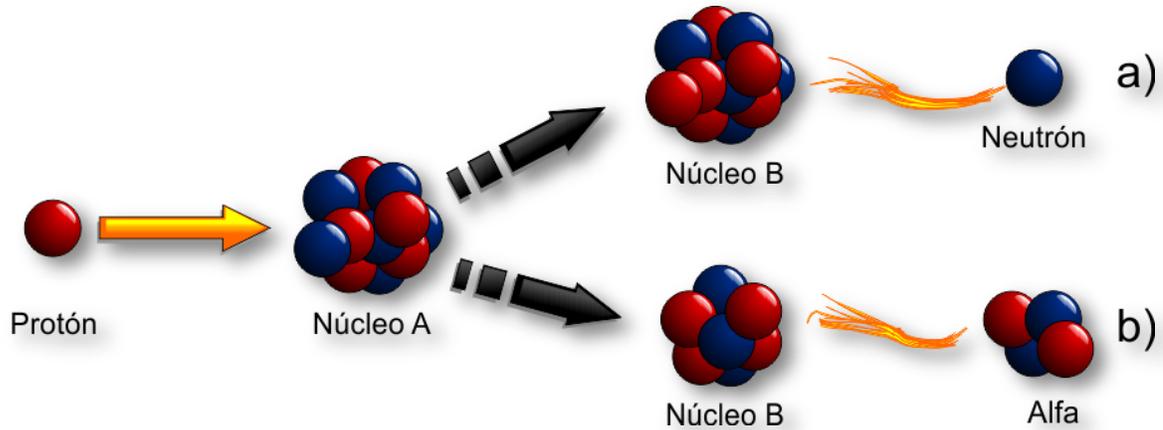


Figura 3-4 Reacción nuclear. a) protón-neutrón. b) protón-alfa

3.5 PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS

La producción de radionúclidos consiste en bombardear un núcleo estable con partículas con la finalidad de crear núcleos inestables. Si la irradiación se hace con partículas cargadas, se emplean aceleradores de partículas que pueden ser lineales o tipo ciclotrón. Los segundos son los más utilizados al tener una energía versátil y más económica que los lineales.

La producción requiere de un material denominado “blanco” el cual será bombardeado. Las características del blanco dependerán del tipo de radionúclido que se producirá, puede estar en forma sólida, líquida o gaseosa. Para su irradiación estos materiales deben ser contenidos en un soporte comúnmente conocido como “cuerpo del blanco”, cuya geometría y material con el que está construido dependerá del estado físico de material blanco a irradiar. Las principales propiedades del cuerpo del blanco son: buena conductividad térmica y resistencia mecánica, un alto punto de fusión y estable químicamente a la irradiación con partículas.

Algunos de los materiales utilizados como blancos para el bombardeo tienen una abundancia natural pequeña, como es el caso del oxígeno-18 con una abundancia natural de tan sólo 0.2% respecto al oxígeno-16. El porcentaje de material que reacciona durante el bombardeo es menor al 0.01%.

Una vez que el blanco es irradiado es necesario separar el producto de activación para lo cual se utilizan diferentes técnicas químicas como: intercambio iónico, destilación seca, extracción por disolventes, cromatografía, precipitación y filtración selectiva [McCarthy DW, 1997]. En la mayoría de los casos es difícil recuperar el material que no reaccionó en la irradiación.

3.6 RADIOFÁRMACOS PARA PET

El marcaje con radionúclidos se inició desde 1930 cuando surgió la necesidad de estudiar y cuantificar “in vivo” las moléculas involucradas en rutas metabólicas; pero para lograr dicho objetivo fue necesario el desarrollo de diversas disciplinas entre ellas la tomografía por emisión de positrones.

Se desarrollaron aceleradores de partículas capaces de producir radionúclidos emisores de positrones de los elementos más abundantes en los seres vivos como son el carbono, nitrógeno y oxígeno, sin embargo no existe un radioisótopo emisor de positrones del hidrógeno, por lo que es necesario utilizar al flúor para remplazar a éste. Una vez que se encontró una manera práctica de generar los radionúclidos, fue necesaria la creación y el perfeccionamiento de cristales inorgánicos que fungieran como detectores. El arreglo sistematizado de éstos dio como resultado la cámara PET. Estos avances impulsaron a los radioquímicos para estudiar la manera de marcar nuevas moléculas de interés biológico. Las aplicaciones médicas de los radionúclidos generados son muy amplias y dependerá de la molécula marcada. La tabla 2.1 muestra algunos usos de dichas moléculas.

3.7 PET EN MÉXICO

En el año 2002, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), adquirió el primer equipo de Tomografía por Emisión de Positrones y el primer Ciclotrón del país, con servicio al público en general. El acelerador de la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina, es un acelerador compacto el cual acelera iones negativos de hidrógeno hasta una energía de 11 MeV y puede emplear blancos líquidos, gaseosos y recientemente sólidos.

Los radionúclidos producidos actualmente en la unidad son:

11-Carbono

Se utiliza como blanco una mezcla de nitrógeno con oxígeno entre 1-2%, la reacción es $^{14}\text{N} (p, \alpha) ^{11}\text{C}$, obteniéndose $[^{11}\text{C}] \text{CO}_2$ como producto.

13-Nitrógeno

Se utiliza como blanco una solución de agua inyectable con 5 mM de etanol, la reacción nuclear es $^{16}\text{O} (p, \alpha) ^{13}\text{N}$ y se forma $[^{13}\text{N}] \text{NH}_3$ (amoníaco) y un mínimo porcentaje de nitratos y nitritos como impurezas.

15-Oxígeno

Se utiliza como blanco una mezcla de nitrógeno (enriquecido isotópicamente con ^{15}N al 99%) y oxígeno al 2.5 %, la reacción es vía $^{15}\text{N} (p, n) ^{15}\text{O}$ obteniéndose como producto final $[^{15}\text{O}] \text{O}_2$.

18-Flúor molecular ($^{18}\text{F}_2$)

Se utiliza como blanco oxígeno molecular enriquecido con ^{18}O al 97%, la reacción nuclear es $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$ y se obtiene flúor molecular $[^{18}\text{F}] \text{F}_2$ empleado en reacciones químicas de sustitución electrofílica.

18-Flúor iónico (^{18}F)

Se utiliza como blanco agua enriquecida con oxígeno ^{18}O al 97%, la reacción nuclear es $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$, el producto es flúor iónico $[^{18}\text{F}] \text{F}$ el cual es utilizado en reacciones de sustitución nucleofílica.

Los radiofármacos sintetizados con estos radionúclidos pueden verse en la tabla 2.1. Además de esto, en la Unidad PET/CT se cuenta con un equipo microPET Focus 120, diseñado para la investigación y estudios preclínicos en animales pequeños (roedores). Esto permite el estudio del comportamiento de nuevos radiofármacos como lo son el [^{18}F] Fluoromisonidazol, [^{18}F] Fluoroestradiol, [^{11}C] Dihidotetrabenazina y [^{11}C] Metionina entre otros.

Además de esto, es posible realizar las primeras pruebas con radiofármacos marcados con radionúclidos metálicos y ver el impacto que tienen sus características físicas respecto a la calidad de una imagen obtenida por PET. Recientemente se ha comenzado la investigación con este tipo de radiofármacos. La purificación necesaria de los radionúclidos producidos en un blanco sólido se realiza de forma manual utilizando castillos de plomo y vidrios plomados para la protección del personal.

En estos momentos se han producido $^{66/68}\text{Ga}$ y ^{64}Cu para el marcado de algunos péptidos. Los resultados obtenidos en la producción de galio [J.W. Engle, 2012] muestran una alta actividad específica (actividad por unidad de masa) si se utiliza el método que se planea utilizar por el sistema.

3.8 RADIONÚCLIDOS METÁLICOS

En la búsqueda de realizar el marcado de péptidos y proteínas para el estudio de diferentes procesos biológicos ha llevado a la investigación de radionúclidos metálicos que facilitan este marcado y debido a su vida media, se pueden utilizar cantidades menores de material. Estos radionúclidos, al no pertenecer a la secuencia CHONF son regularmente llamados radionúclidos no convencionales.

Estos radionúclidos presentan distintas ventajas respecto a los radionúclidos convencionales, entre ellas que cuentan con una vida media más larga, lo que permite el estudio de procesos biológicos lentos con el marcado de proteínas y anticuerpos [Tinianow JN, 2010] y la posible distribución del radiofármaco a lugares lejanos del lugar de producción. Algunos de ellos pueden ser utilizados para estudios de SPECT e incluso radioterapia [Obata A, 2005]. Además, se puede obtener el radionúclido marcado con una alta actividad específica.

Algunas de las desventajas de los radionúclidos no convencionales son la emisión gamma emitida en la mayoría de estos radionúclidos, esto ocasiona borrosidad y falta de contraste en una imagen PET. Debido a que la energía de los positrones emitidos es bastante grande, habrá una disminución en la resolución espacial de la imagen obtenida al ser ésta una función de la energía del positrón.

Los radiofármacos marcados con radionúclidos no convencionales que cuentan con vida media de horas a días, se ha extendido en los últimos años debido a la farmacocinética y biodistribución que presentan, es decir, el comportamiento que presentan una vez inyectado a un ser vivo. Sin embargo, la mayoría de las rutas de producción para estos “nuevos” radionúclidos para PET utilizan costosos materiales blanco, como el ^{66}Zn para la producción de ^{66}Ga .

Algunos de los radionúclidos metálicos que pueden ser producidos por un ciclotrón se muestran en la Tabla 3-1.

	Radionúclido	Vida media	Blanco utilizado	Abundancia del blanco
Tabla 3-1 Radionúclidos producidos con un blanco sólido así como el blanco utilizado y su abundancia natural.	^{61}Cu	3.4 horas	^{61}Ni	1.1 %
	^{66}Ga	9.49 horas	^{66}Zn	27.9%
	^{64}Cu	12.7 horas	^{64}Ni	0.9 %
	^{86}Y	14.7 horas	^{86}Sr	9.9 %
	^{89}Zr	3.27 días	^{89}Y	100 %
	^{124}I	4.17 días	^{124}Te	4.8 %

Actualmente existen dieciséis cámaras PET/CT y una cámara PET en México además de cinco ciclotrones, tres en el Distrito Federal, uno en Monterrey y otro en Guadalajara. La mayoría de las cámaras se encuentran en el centro del país y la unidad PET/CT de la UNAM provee de radiofármacos a ocho de ellas además de la propia.

Con la producción de estos radionúclidos de vida media larga será posible la expansión de las cámaras PET en el país ya que no será necesario tener un ciclotrón en las cercanías para proveerles de los radiofármacos necesarios para los estudios.

4:

Producción y separación de radionúclidos metálicos

4.1 TIPOS DE BLANCOS

Los materiales blancos que pueden ser utilizados en un acelerador ciclotrón pueden encontrarse en estado líquido, sólido y gaseoso. Dependiendo su estado, es necesario contenerlos de alguna forma en el momento de que son irradiados, al dispositivo que se encarga de contenerlos se le conoce como el cuerpo del blanco.

Blancos líquidos:

EL cuerpo de un blanco líquido consta de una cámara cilíndrica en la cual está contenido el material blanco, una ventana de un espesor muy pequeño que permita el paso del haz sin una pérdida significativa de energía y a su vez tenga una alta resistencia mecánica para contener al blanco. Además cuenta con un sistema de enfriamiento que rodea casi en su totalidad al cuerpo para evitar daños en él y la evaporación del material blanco.

Blancos Gaseosos

La diferencia entre un cuerpo para blanco líquido y uno gaseoso se encuentra en la cavidad para contener el blanco. Al tratarse de un gas, sus moléculas se encuentran a una mayor distancia unas con otras lo que ocasiona que exista una menor probabilidad de interacción entre las partículas incidentes y las moléculas del blanco, esto se traduce en un mayor alcance del haz dentro de la cavidad. Debido a esto la cavidad para un blanco gaseoso debe ser más larga y divergente hacia el fondo por la dispersión que sufrirá el haz incidente.

Blancos sólidos

El cuerpo de un blanco sólido cuenta con una cavidad muy pequeña o incluso sin cavidad, debido a que el alcance del haz incidente es pequeño. Debido a esto, el cuerpo del blanco es más pequeño y su sistema de enfriamiento se encarga de regular la temperatura en el lugar donde se coloca el blanco para evitar su fundición. La muestra de forma esquemática los diferentes tipos de cuerpos de blancos.



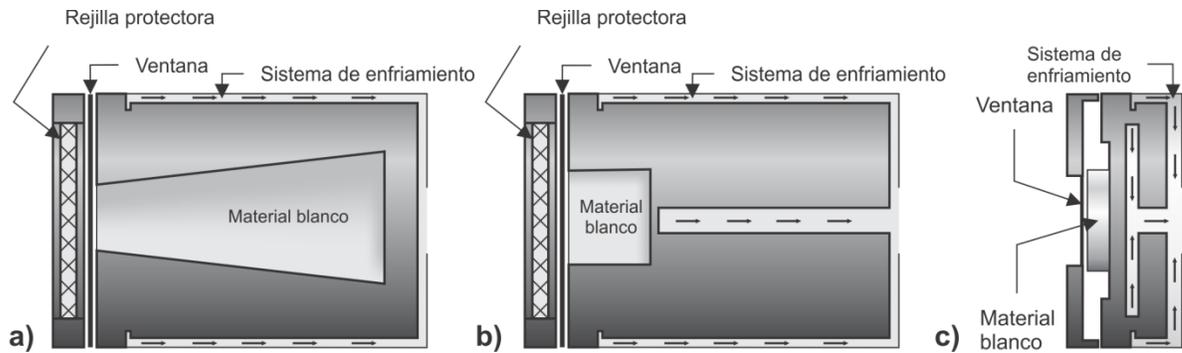


Figura 4-1 Cuerpos para blancos del tipo a) gaseoso, b) líquido y c) sólido

4.2 PREPARACIÓN DEL BLANCO

Cuando se trata de un blanco sólido, en general se trata de un material con una abundancia natural pequeña, por lo cual no se utilizan grandes cantidades de él durante el bombardeo en el ciclotrón.

El material blanco a bombardear generalmente se disuelve en una solución y de esta forma es depositado en un soporte para ser bombardeado. Esta deposición se hace a través de una electrodeposición en un soporte en forma de moneda. Este soporte debe tener una gran resistencia al haz de partículas incidente, es decir, no debe haber cambios en su composición estructural y ser resistente al proceso de remoción del material blanco. Usualmente se utilizan soportes de oro o plata ultra puros (>99.999%) ya que estos no reaccionan con un haz de partículas en el rango de energías típico de un ciclotrón de este tipo y por tanto no se degradará ni ocasionará impurezas al material producido.

Electrodeposición

La electrodeposición es un proceso electroquímico en el que se hace pasar una corriente eléctrica a través de una solución acuosa con el fin de reducir los cationes de dicha solución para propiciar la precipitación de estos sobre un objeto conductivo.

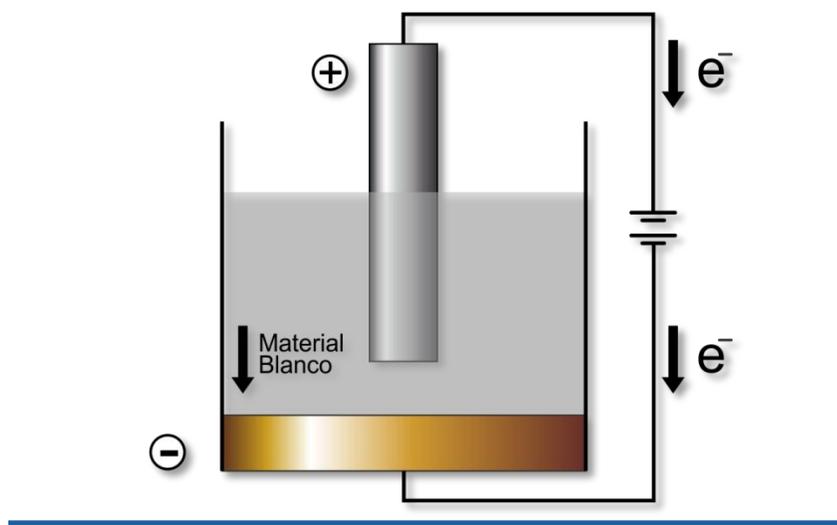


Figura 4-2 Celda electrolítica utilizando un ánodo de carbono y un cátodo de oro

Para la generación de la corriente se utiliza un ánodo de carbono o platino y el objeto en el que se desea el recubrimiento de los cationes se utiliza como cátodo. A la solución que permite esta reducción se le conoce como solución electrolítica y al dispositivo completo se le conoce como celda de electrodeposición.

Una vez que ha sido electrodepositado el material blanco en el soporte de oro, este está listo para colocarse en el cuerpo del blanco y comenzar el bombardeo en el ciclotrón para transformar el blanco en el radionúclido deseado.

4.3 SEPARACIÓN Y RECICLAJE DEL BLANCO

Una vez terminado el bombardeo en el ciclotrón el blanco estará constituido de al menos tres elementos: el soporte donde se depositó el blanco, el blanco que no reaccionó y el radionúclido producido en la reacción nuclear. El propósito de este trabajo es implementar un método semiautomatizado por el cual se puedan separar estos elementos y disponer de ellos según sea el caso (reutilización, desecho y síntesis de un radiofármaco) [Avila-Rodriguez MA, Lewis MR].

El primer proceso necesario para la separación del blanco es colocar el soporte de oro dentro de un vaso de reacción en el cual se elevará la temperatura y se agregará una solución de ácido clorhídrico (HCl) y agua. Con esto se logrará disolver el material blanco

electrodepositado del soporte de oro formándose una solución que consta de diferentes cloruros dependiendo el material blanco utilizado.

Una vez obtenida esta solución se hará pasar a través de una columna de intercambio iónico, la cual retendrá al radionúclido formado y al material blanco dejando pasar a las moléculas de la solución no afines a la columna.

Para extraer al radionúclido y al material blanco por separado es necesario hacer pasar ácido clorhídrico a través de la columna, dependiendo de la concentración del ácido será el material extraído. Las concentraciones de ácido dependerán del blanco y radionúclido producido, pero la elución de los elementos se debe de realizar comenzando con una concentración alta de ácido para extraer un elemento y seguir con una concentración más baja para extraer el siguiente.

Una vez que se extrae el material blanco, en forma de un cloruro, éste se puede procesar para formar una solución electrolítica y poder electrodepositarla nuevamente. Esta solución no presenta radiactividad.

Al eluirse el radionúclido saldrá de la columna de igual forma como un cloruro. Esta solución se debe evaporar en un vaso de reacción de tal forma que quede depositado en el interior del vaso el radionúclido para ser extraído al agregar HCl en una concentración y volumen bajo. Esta solución está lista para comenzar la síntesis de un radiofármaco.

Uno de los principales radionúclidos producidos utilizando este método es el ^{64}Cu debido a sus características como la vida media y su posible uso en radioterapia, por este motivo se han diseñado sistemas semiautomatizados para llevar a cabo el proceso de separación (Maiko Kume, Mario Matarrese, S. Thieme). Estos sistemas se han diseñado en cada uno de los laboratorios de investigación ya que de esta forma se adaptan a las necesidades particulares de cada centro.

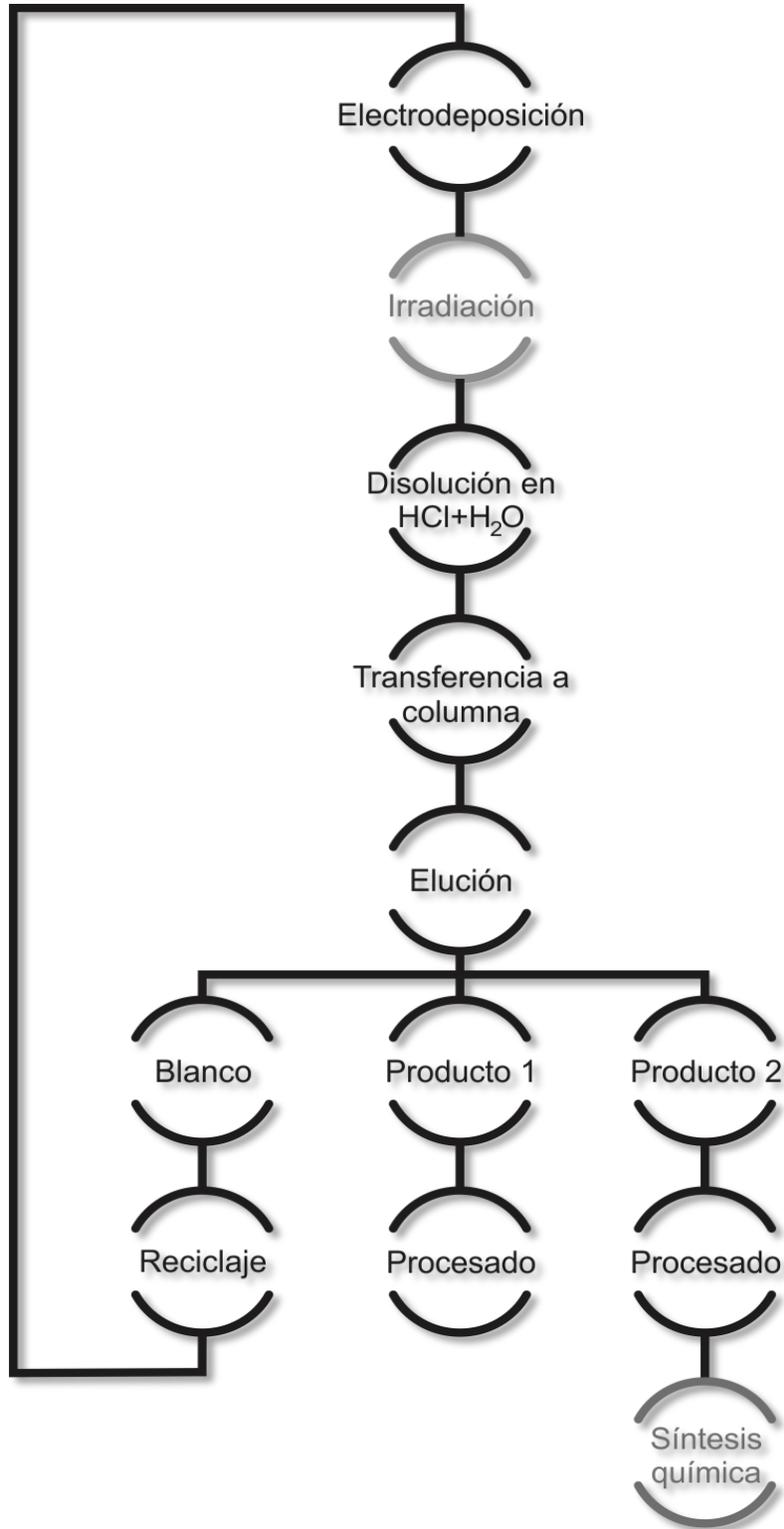


Figura 4-3 Proceso de separación por medio de una columna de intercambio iónico

5:

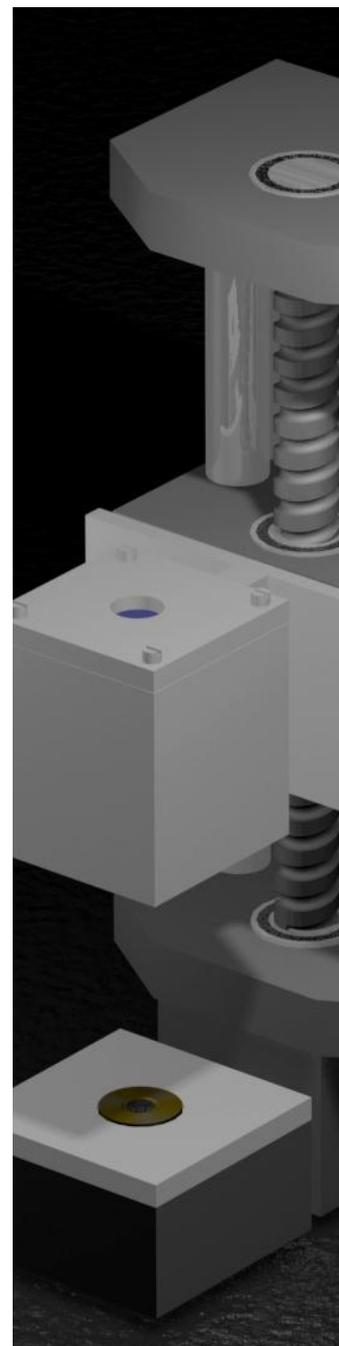
Planeación

5.1 DISEÑO

El objetivo de este trabajo es construir un prototipo de un módulo semiautomatizado capaz de realizar el proceso de separación de un blanco irradiado en un acelerador ciclotrón además de una celda de electrodeposición que sirve para preparar el blanco para su irradiación. Para la construcción de la celda de electrodeposición se utilizaron láminas y tubos de acrílico que tiene una buena resistencia al ácido clorhídrico y un ánodo de platino. Para la construcción del prototipo se utilizaron componentes comerciales que han sido probados en equipos que realizan un proceso similar y son resistentes a los fluidos utilizados. Se diseñó una interfaz de usuario utilizando el software comercial LabVIEW con la cual se pueda controlar de manera remota el prototipo. Para la comunicación con los dispositivos se utiliza una tarjeta Arduino Mega que provee de 56 entradas/salidas digitales y 16 entradas analógicas. Para la comunicación entre el microcontrolador y los dispositivos a controlar se desarrollaron diferentes tarjetas de circuito impreso que realizan la conversión de la señal proporcionada por el microcontrolador a una señal capaz de alimentar los dispositivos.

- ***Celda de electrodeposición***

Para la construcción de la celda de electrodeposición es necesario un bloque de acrílico que contenga una cavidad en la cual se pueda depositar la solución electrolítica que contiene al material blanco. Dicha cavidad debe tener un diámetro de 10 mm como máximo para electrodepositar el material solamente en esta región. La cavidad debe contener un o-ring para evitar la fuga de material y un soporte para colocar el ánodo de platino. Para polarizar el soporte de oro, éste se debe colocar sobre una superficie conductora conectada a la fuente de voltaje.



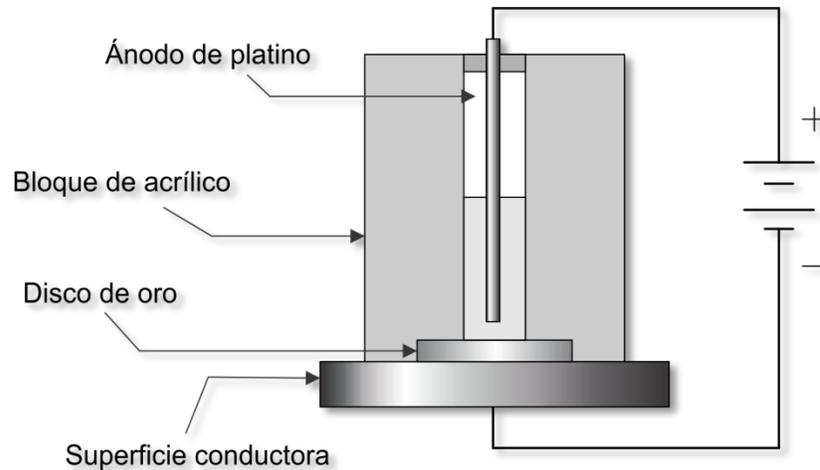


Figura 5-1 Esbozo de una celda de electrodeposición fabricada utilizando un bloque de acrílico para contener la solución electrolítica

- **Procedimientos a realizar por el sistema**

El procedimiento a desarrollar por el equipo es el descrito en la sección 4.3. Los procesos se pueden resumir en:

- Disolución del material electrodepositado en el disco.
- Transferencia a la columna de separación
- Elución de la columna
- Evaporación del producto de interés
- Recuperación y entrega del producto

Para llevar a cabo cada uno de estos procesos es indispensable utilizar los componentes adecuados en función de si estará en contacto directo o no con la solución, cualquier componente que éste en contacto directo debe estar fabricado de un material plástico. Cada uno de los procesos se desarrolla de la siguiente forma:

- **Disolución del material electrodepositado en el disco.**

Una vez que ha sido irradiado el blanco es necesario remover el material previamente electrodepositado para poder ser separado. Para la remoción se utiliza ácido clorhídrico concentrado y se aumenta la temperatura del disco para favorecer la remoción.

Para la disolución del material electrodepositado se utiliza un bloque de teflón que se coloca sobre el disco de oro, dicho bloque tiene una línea de entrada de ácido, una línea de entrada de helio y una línea de salida de la solución. El disco se coloca sobre un

calentador con superficie de teflón para de esta forma aumentar su temperatura y favorecer la disolución. El calentador cuenta con una cavidad donde colocar el disco para mantenerlo en una posición fija y de esta forma evitar fuga de material. Para colocar el bloque de teflón sobre el disco se utiliza un elevador formado por un husillo y un motor de DC. Debido a que el elevador no estará en contacto directo con la solución, éste puede estar fabricado de cualquier material, en este caso se utiliza aluminio.

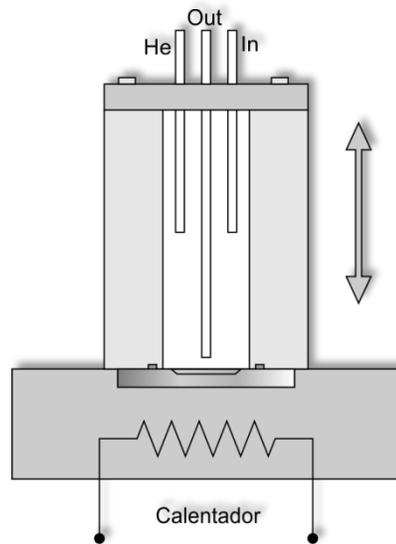


Figura 5-2 Esquema del bloque de disolución que cuenta con tres líneas de entrada y salida de material

- *Transferencia a la columna de separación.*

Una vez removido el material blanco del disco de oro se transfiere esta solución a la columna de intercambio la cual retendrá los diferentes elementos de los que consta la solución y permitirá el paso del ácido clorhídrico.

Para la transferencia de la solución se utiliza presión de helio y una línea de transferencia (tubbing) fabricada de teflón. A la salida de la columna se coloca una segunda línea de transferencia para dirigir el ácido hacia el desperdicio.

- *Elución de la columna.*

Para la elución de los elementos retenidos por la columna se utilizan diferentes concentraciones de ácido. Dependiendo la afinidad de la columna por dicha concentración permitirá la elución de un elemento u otro. Cada uno de los elementos eluidos debe ser recolectado en diferentes contenedores.

Para agregar el ácido en la columna y realizar la elución se utiliza una bomba peristáltica conectada mediante tubing a diferentes contenedores de ácido a través de un arreglo de electroválvulas. A la salida de la columna se debe colocar un arreglo de electroválvulas para direccionar la solución a diferentes contenedores dependiendo el material eluido. Tanto las electroválvulas como la bomba peristáltica son resistentes a fluidos corrosivos.

- *Evaporación del producto de interés.*

Para disminuir el volumen en el que se encuentra el producto de interés se transfiere a un vaso de reacción donde se aumenta la temperatura de la solución hasta la evaporación del ácido. Puede haber más de un producto de interés y cada uno debe de ser evaporado para disminuir su volumen.

Para la evaporación se utiliza un vaso de reacción de vidrio que contiene líneas de entrada y salida de material y entrada de helio. El vaso de reacción se coloca dentro de un calentador con una cavidad cilíndrica para aumentar su temperatura hasta la evaporación de la solución.

- *Recuperación y entrega del producto.*

Una vez evaporado la solución se agrega un volumen pequeño de ácido para recuperar el material depositado en el vaso de reacción. Se transfiere esta solución a un vial de producto final.

Para la recuperación del producto se agrega mediante la bomba peristáltica un volumen pequeño de ácido al vaso de reacción para extraer el material depositado en la evaporación y éste se transfiere mediante presión de helio a través de una línea de transferencia y una electroválvula para direccionar la solución a un vial de producto final.

5.2 ESQUEMA

Para desarrollar el procedimiento antes descrito se realizó un arreglo de cada uno de los dispositivos involucrados en cada fase como se muestra en la . El arreglo de dispositivos para cada uno de los procedimientos a realizar se muestra a continuación.

Disolución del material electrodepositado en el disco

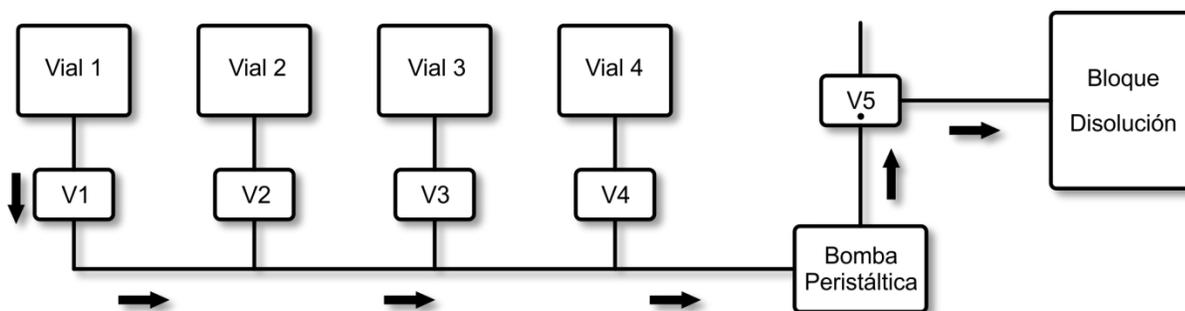


Figura 5-3 Esquema para realizar la disolución del material electrodepositado

Para la disolución del material se utiliza una bomba peristáltica en combinación con cuatro viales de vidrio que contienen el ácido clorhídrico a diferentes concentraciones. Para elegir qué vial es agregado al bloque de disolución se utiliza una electroválvula de dos vías para cada uno de los viales lo cual permite el paso a través de sólo una de ellas. Se utiliza una electroválvula de tres vías para direccionar el ácido hacia el bloque de disolución.

Transferencia a la columna de separación

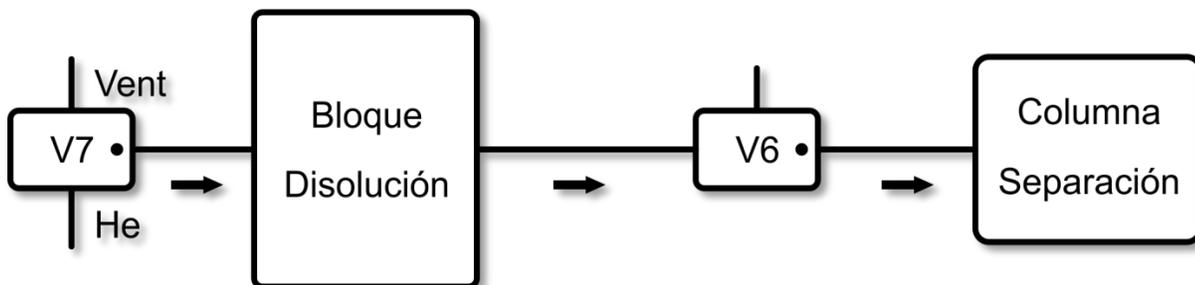


Figura 5-4 Esquema para realizar la transferencia hacia la columna de separación

Para realizar la transferencia de la solución hacia la columna de separación se utiliza presión de helio en el bloque de disolución. El helio es inyectado en el bloque mediante una electroválvula de tres vías y una línea de teflón. La solución es direccionada hacia la columna utilizando una electroválvula de tres vías (Figura 5-4).

Elución de la columna.

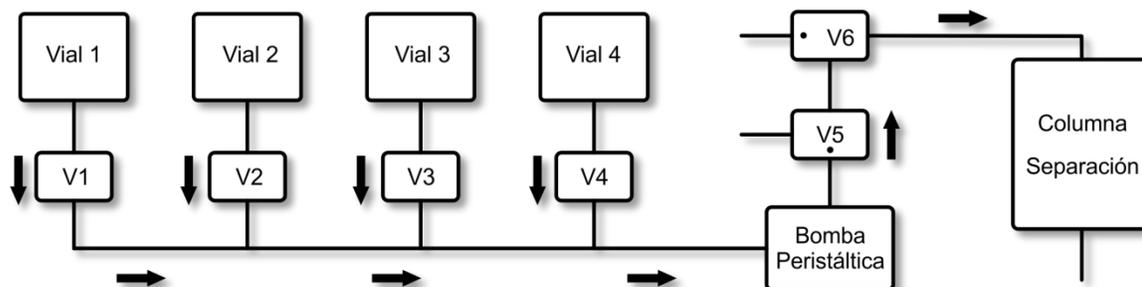


Figura 5-5 Esquema para realizar la elución de la columna de separación

Para realizar la elución de la columna de separación se utiliza la bomba peristáltica y los viales que contienen las diferentes concentraciones de ácido clorhídrico. Utilizando las electroválvulas de tres vías V5 y V6 se direcciona el ácido hacia la columna de separación.

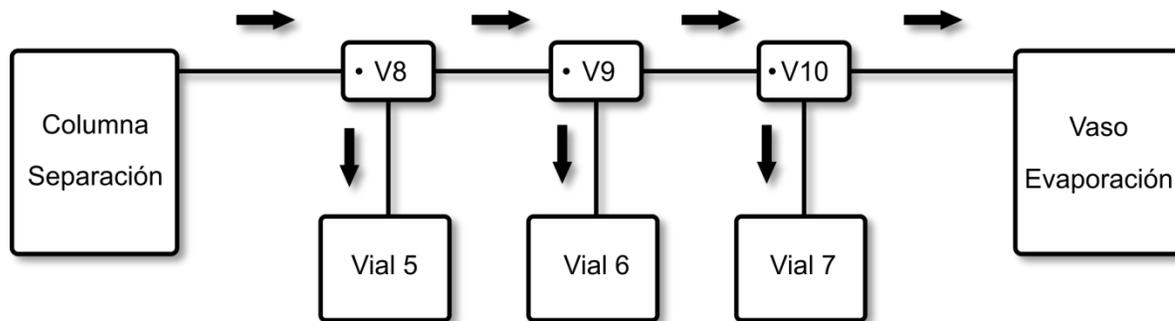


Figura 5-6 Esquema del arreglo de viales y electroválvulas colocadas a la salida de la columna de separación

A la salida de la columna de separación se colocan tres electroválvulas de tres vías (V8, V9, V10) que direccionan la solución eluída hacia uno de los tres viales de vidrio o hacia el vaso de evaporación.

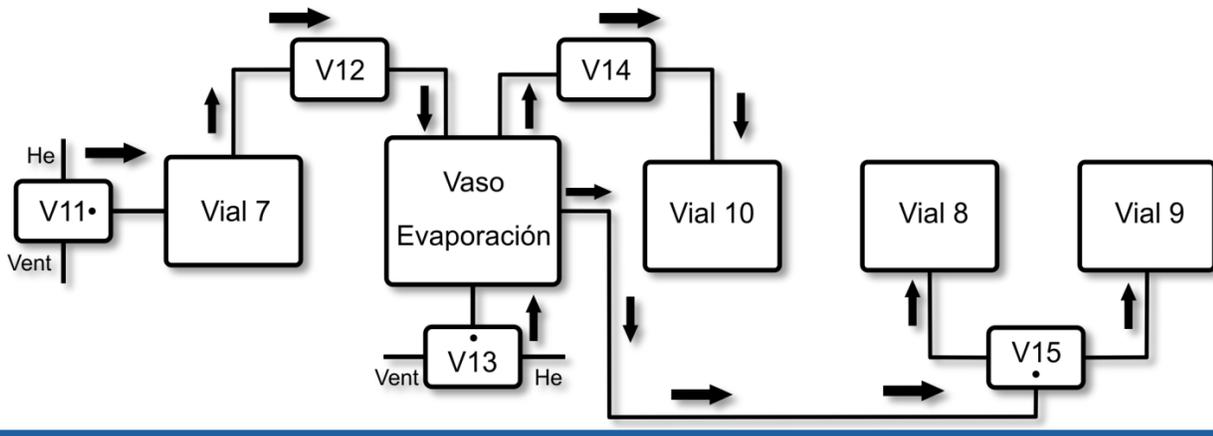


Figura 5-7 Esquema del arreglo de viales y electroválvulas colocadas para la entrega del producto final

Para la extracción de la solución del vaso de evaporación se utiliza presión de helio y una electroválvula de tres vías (V15) para direccionarlo a uno de los dos viales de producto final. Para la transferencia de la solución recolectada en el vial V7 se utiliza de igual forma presión de helio. El diagrama completo de las conexiones entre dispositivos se puede ver en la .

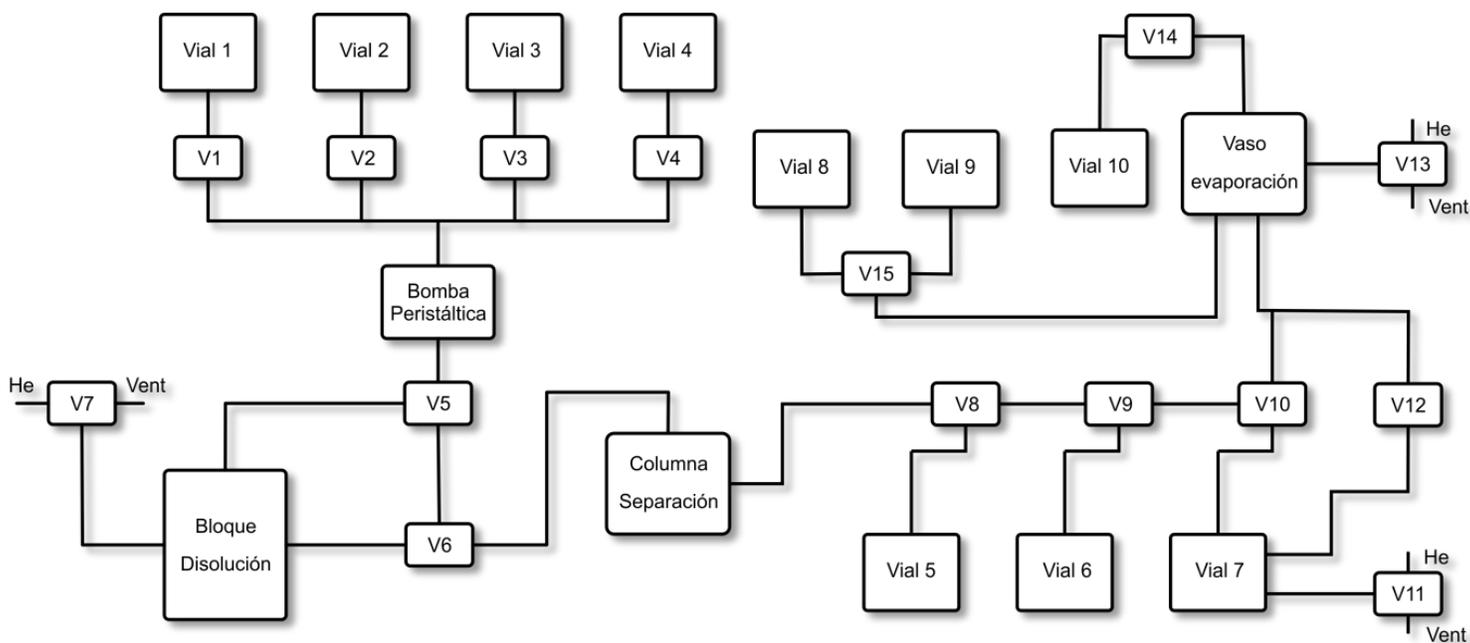


Figura 5-8 Diagrama de viales y válvulas del sistema completo

5.3 SELECCIÓN DE DISPOSITIVOS

Para la selección de dispositivos se tomaron en cuenta diferentes aspectos como resistencia al ácido y disponibilidad en México. La resistencia al ácido es importante si el dispositivo estará en contacto con la solución. En general todos los dispositivos deben contener el mínimo de material metálico expuesto para evitar contaminación de la solución y corrosión del mismo equipo (si se está en contacto con la solución no puede ser metálico).

Los dispositivos en los que se tiene un mayor cuidado en su selección son electroválvulas, bomba peristáltica, líneas de transferencia, conectores entre líneas y bloque de disolución. A continuación se describe a detalle cada uno de estos dispositivos.

- **Electroválvulas**

El módulo diseñado cuenta con 15 electroválvulas, 6 de dos vías y 9 de tres vías. Debido a que el fluido a manejar es principalmente ácido clorhídrico y que la solución no puede tener ningún contacto con un elemento metálico para evitar su contaminación, se utilizan electroválvulas solenoides con terminales plásticas resistentes a fluidos agresivos marca bürkert. Dicha válvula tiene un volumen interno de 30 μL , funciona a 24 VDC y consume una corriente de 142 mA.

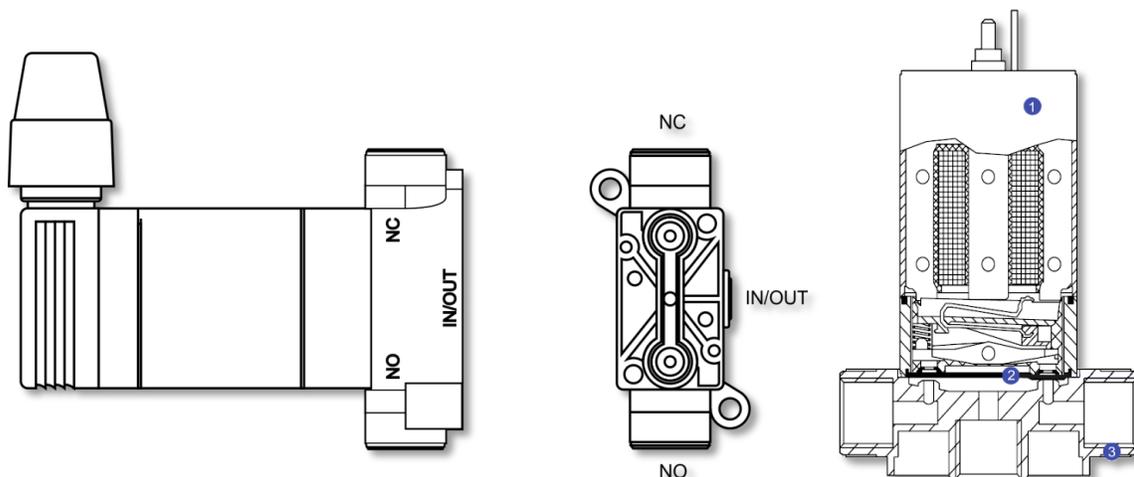


Figura 5-9 Válvula solenoide bürkert (Fluid control systems) 00120721. 1) PA. 2) FKM. 3) PVDF.

El cuerpo de la bobina está fabricado de poliamida que es un material plástico, el diafragma que permite el cambio de estado de la válvula está fabricado de caucho fluorado (FKM) lo que le permite ser muy resistente a fluidos agresivos y el cuerpo de la válvula está fabricado de polifluoruro de vinilideno (PVDF) que es un material altamente inerte químicamente. Las dimensiones totales de la válvula son: 69 x 27 x 16 mm.

Datos técnicos

Válvula solenoide		00120721	Tabla 5-1 Datos técnicos de la válvula solenoide 00120721 y de la bomba peristáltica XPX1
Orificio		1.5-1.6 mm	
Material del cuerpo		PVDF, ETFE, PEEK	
Diafragma aislador		FFKM, FKM	
Temperatura de fluidos		0 - 60 °C	
Temperatura ambiente		Max. 55 °C	
Volumen interno		30 µL	
Voltaje de operación		24 VDC	
Consumo de energía		3.4 W	
Tolerancia de voltaje		± 10%	
Dimensiones		69 x 27 x 16 mm	
Tiempo de respuesta		Medido a 2 bar de presión de aire a 20 °C	
• Abrir		25 ms (la presión sube de 0 a 10%)	
• Cerrar		25 ms (la presión baja de 100 a 90 %)	
Bomba peristáltica		XPX1-P-1/8-M-4-W4-C-N	
Tubbing		Pharmed BPT	
Temperatura de fluidos		5 - 50 °C	
Temperatura ambiente		Max. 50 °C	
Número de rodillos		2	
Revoluciones por minuto		40 - 150 rpm	
Cantidad de flujo		Máx. 75 mL/min.	
Voltaje recomendado		8 / 24 VDC	
Consumo de energía		Máx. 7.2 W	
Dimensiones		48 x 49 x 103 mm	

Este tipo de válvulas son utilizadas en algunos equipos comerciales encargados de la síntesis química de radiofármacos para PET por lo cual se ha probado el posible desgaste de los materiales debido a la interacción con la radiación. Debido a que su cuerpo y diafragma están fabricados de PVDF y FKM respectivamente, son altamente resistentes a la solución a manejar. Es posible encontrarlas de manera comercial en México.

- **Bomba peristáltica**

El equipo cuenta con una bomba peristáltica que se encarga de realizar las adiciones de ácido a la columna de separación y al bloque de disolución. La bomba peristáltica seleccionada (XPX1, Welco) cuenta con un motor de 24 VDC y consume una corriente de 300 mA. El tubing utilizado por la bomba es del tipo Pharmed BPT que es ampliamente recomendado para su uso en bombas peristálticas y posee una alta resistencia a fluidos ácidos y alcalinos, además de una larga vida útil. El diámetro del tubing es de 1/8" y combinado a la velocidad del motor (150 rpm), la bomba es capaz de agregar hasta 75 mL por minuto.

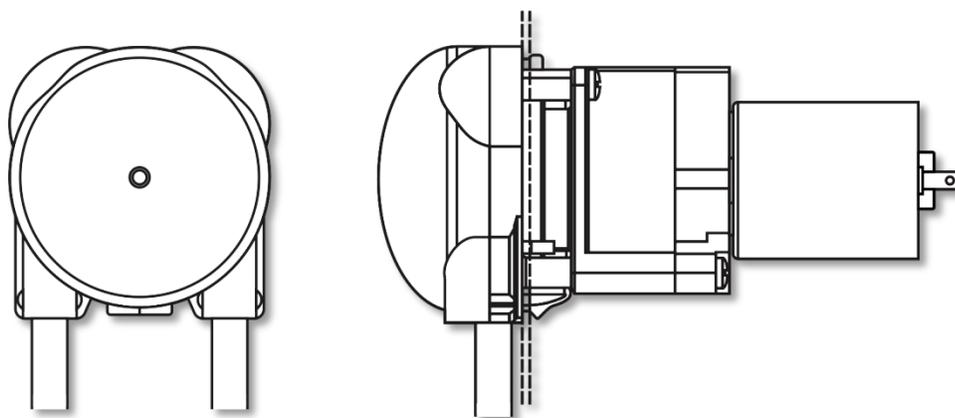


Figura 5-10 Bomba peristáltica Welco, XPX1

La bomba peristáltica se puede configurar con diferentes tipos de motor (corriente directa con y sin escobillas y motor a pasos), tubing, número de rodillos y terminales para el tubing. Se decidió utilizar un motor de DC con escobillas debido a que su control es mucho más sencillo y aunque menos preciso, para la adición de ácido no se requiere una excesiva precisión en el volumen. La velocidad del motor, el diámetro del tubing y el número de rodillos se eligió de tal forma que el volumen de ácido estuviera comprendido entre 40-80 mL por minuto. El voltaje recomendado del motor es de 8 a 24 V y consume una corriente máxima de 300 mA. Las revoluciones por minuto que alcanza van de 40 rpm a 8 V hasta 150 rpm a 24 V. Las dimensiones totales de la bomba peristáltica con el motor acoplado son de 48 x 49 x 103 mm.

Este tipo de bombas peristálticas no es posible encontrarlas de manera comercial en México y es necesario importarlas. Se decidió utilizarlas debido a su tamaño, velocidad y facilidad para remplazar los componentes mayormente expuestos a la solución que por tanto sufrirán un más rápido desgaste. El tubing utilizado por la bomba se puede encontrar fácilmente de manera comercial en México.

- **Líneas de transferencia**

Todas las líneas utilizadas para transferencia de fluidos están fabricadas de tubo de teflón de 1/16” de diámetro externo x 0.023” de diámetro interno (tubbing PTFE), debido a que cuenta con una pared delgada y es atacado por el ácido y la radiación, es necesario su remplazo cada cierto número de producciones. Las conexiones con las cuales se conectan las líneas de transferencia a los diferentes dispositivos (válvulas, bomba, columna, etc.) están fabricadas de plástico para evitar la contaminación de la solución. Algunas características del tubing PTFE son:

- Alta resistencia al calor
- Químicamente inerte
- Resistente a la corrosión
- Auto-extinguible
- Superficie impermeable
- Excelente resistencia a la flexión
- Larga vida útil
- Alta resistencia dieléctrica

- **Bloque de disolución**

Para la disolución del material electrodepositado en el soporte de oro se diseñó un bloque fabricado en teflón que permite la adición de HCl en el soporte de oro. El bloque de teflón consta de un cubo de 50x50x50 mm con una cavidad cilíndrica de 11 mm de diámetro y una de cavidad diseñada para un O-ring de 18 mm de diámetro. El bloque tiene una tapa de teflón que tiene como fin la inserción de tres líneas de transferencia que se utilizan para la entrada y salida de ácido y entrada de helio. El bloque de disolución está acoplado a un elevador que tiene la función de subir y bajar el bloque para poder colocar el soporte de oro bajo el bloque y después aprisionarlo para evitar fugas de HCl. El elevador está fabricado con un husillo de 16 mm, dos guías lineales de 12 mm y un motor reductor de DC (Bühler) que funciona a 24 VCD y consume una corriente de 195 mA. El giro del motor se transmite hacia el husillo por medio de dos catarinas y una cadena con una relación de transmisión de 1:1. En la Tabla 5-22 se muestra un resumen de las características técnicas del motor. El cuerpo del elevador está fabricado de aluminio de 10 mm de espesor y consta principalmente de tres placas que sirven para dar soporte al husillo, a las guías lineales y a los rodamientos del elevador.

Datos técnicos

Tabla 5-2 Datos técnicos del motor reductor marca Bühler utilizado para el elevador

Núm. de parte	1.61.046.334
Voltaje de alimentación	24 VDC
Consumo de energía	4.7 W
Torca	300 mN·m
Torca máx.	420 mN·m
Velocidad	43.5 rpm
Velocidad sin carga	52.0 rpm
Resistencia	35 Ω
Peso	150 g
Dimensiones	L: 65.25 mm D: 35 mm

• Calentadores

El equipo cuenta con dos calentadores para realizar el proceso de separación del blanco, el primero de ellos se utiliza para aumentar la temperatura del ácido clorhídrico dentro del bloque de disolución para favorecer la remoción del material electrodepositado en el disco de oro. El calentador consta de una carcasa de aluminio y una resistencia de nicrom, la parte superior tiene una cavidad de 25 mm de diámetro y una profundidad de 1mm para colocar el blanco irradiado. Su superficie está recubierta de teflón para evitar contaminación y posible corrosión de la misma en caso de fugas de ácido. El calentador es alimentado por 120 VAC. El segundo calentador es utilizado para elevar la temperatura de la solución eluida de la columna hasta su evaporación. El calentador consta de una carcasa de aluminio con una cavidad de forma cilíndrica (d=25mm, h=65mm) en donde es introducido un vial de vidrio (vial de evaporación) y de igual forma funciona por medio de una resistencia de nicrom. Es alimentado por 120 VAC.

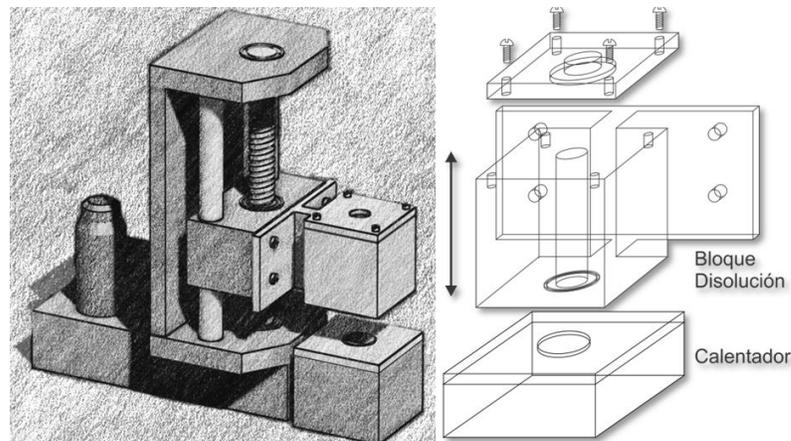


Figura 5-11 Diagrama del bloque de disolución, elevador y calentador

- **Vial de evaporación**

Una vez eluido el producto de interés de la columna de separación, éste es dirigido hacia un vial de evaporación que consta de un tubo roscado de vidrio y una tapa roscada con diferentes puertos de entrada de líneas. La tapa está fabricada de plástico y es sellada por un O-ring interno. El tubo de vidrio tiene unas dimensiones de 24.5 mm de diámetro exterior y una altura de 60 mm, está fabricado de vidrio pyrex para ser resistente a la alta temperatura necesaria para la evaporación. El vaso en su conjunto es hermético y evita la salida de los vapores generados en la evaporación.

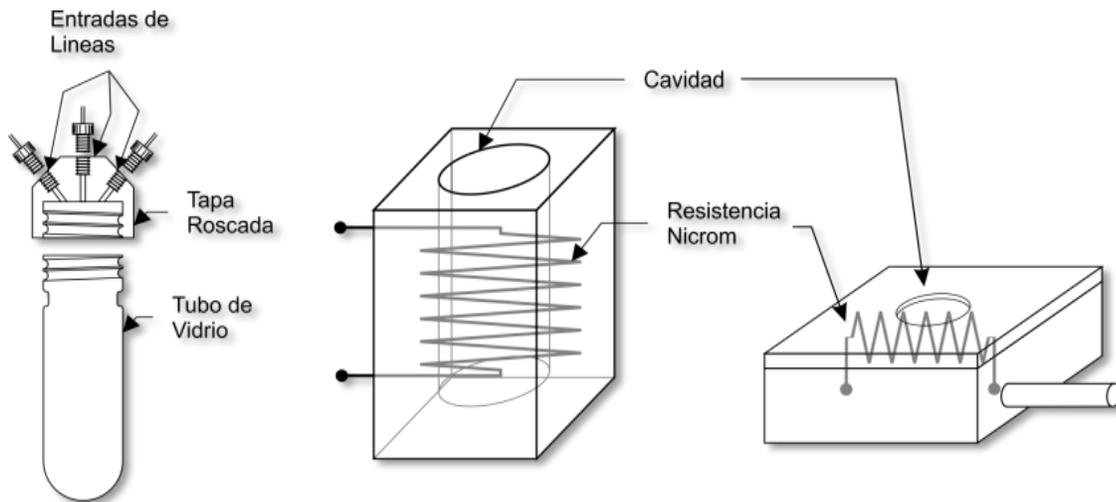


Figura 5-12 Diagrama de los calentadores y vaso de evaporación utilizados por el prototipo

6:

Control

6.1 ELECTRÓNICA

Para la conversión de la señal digital que nos entrega el microcontrolador utilizado (ATmeg1280) se diseñó la electrónica necesaria para el control de cada uno de los dispositivos seleccionados. Se crearon tarjetas electrónicas para controlar las válvulas solenoides, la bomba peristáltica, el elevador del bloque de disolución, calentadores y sensores de temperatura.

- **Bomba peristáltica**

Para el control de la bomba peristáltica (

Figura 6-1 Circuito utilizado para el control de la bomba peristáltica.

) se utiliza un optoacoplador en conjunto con un MOSFET para controlar el paso de los 24 VDC con los que es alimentado el motor de la bomba.

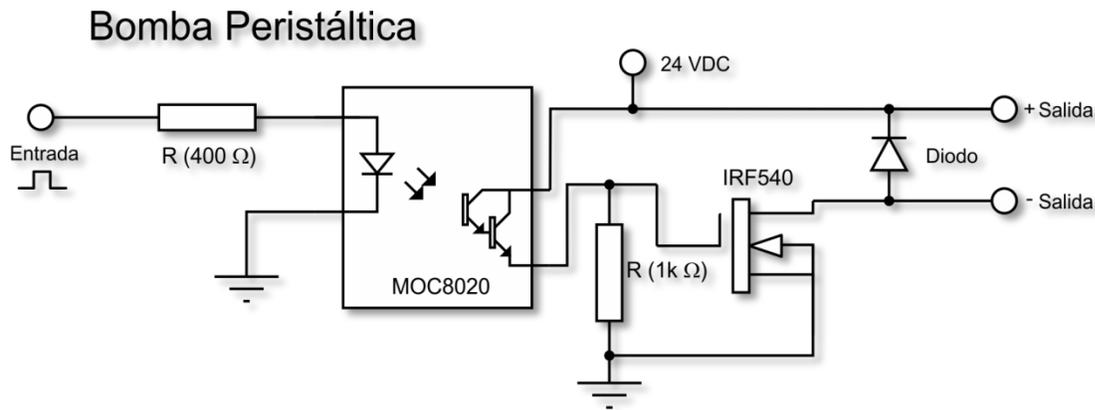


Figura 6-1 Circuito utilizado para el control de la bomba peristáltica.

Para alimentar al led con una corriente de 10 mA se utiliza una resistencia de 400 Ω y de esta forma se garantiza la correcta alimentación del led de entrada. Como se está trabajando en la región de corte y saturación del transistor se utiliza una resistencia de 1k para garantizar que el transistor trabaje en esta región. Al ser activado el optoacoplador por una señal proveniente del microcontrolador, éste entra en estado de saturación y permite el paso de tensión hacia el MOSFET que es activado para permitir el paso de corriente hacia la bomba conectada en serie. Se utiliza un diodo en paralelo para evitar los picos de corriente o rebotes. Algunas de las características técnicas tanto del MOC como del IRF se muestran en la Tabla 6-1.

Datos técnicos

Tabla 6-1 Datos técnicos del MOC, IRF y L298 utilizados en el prototipo

Optoacoplador	MOC8020
Corriente LED	60 mA
Voltaje LED	1.15 V (a 10 mA)
Disipación energía LED	120 mW
Voltaje colector-emisor	50 V
Voltaje emisor-colector	5 V
Aislamiento picos tensión	7500 Vac
Tiempo de respuesta	3.5 μ s (on), 95 μ s (off)
Temperatura de operación	-55 a 100 °C
MOSFET	IRF540
Tensión drenaje -fuente	100V
Corriente drenaje	22 A
Tensión de ruptura drenaje-fuente	Min. 100 V
Tensión umbral (encendido)	2 V
Tiempo de respuesta	60 ns (on), 50 ns (off)
Temperatura de operación	Máx. 300 °C
Puente H	L298
Voltaje de alimentación	Hasta 50V
Voltaje de alimentación lógica	Hasta 7 V
Voltaje de habilitación	-0.3 a 7 V
Corriente de salida (pico)	3 A
Voltaje de sensado	-1 a 3 V
Disipación de energía	Máx. 25 W
Temperatura de operación	-25 a 130 °C

- **Elevador**

Para el control del elevador se utiliza un puente H L298, con éste es posible controlar el giro del motor en ambas direcciones, lo que se traduce en un movimiento hacia abajo o hacia arriba del elevador. El L298 es un circuito integrado que es utilizado como controlador dual que soporta un alto voltaje y una alta corriente para el control de cargas inductivas tales como relés, solenoides, DC y motores a pasos. Dos entradas de habilitación proporcionan al controlador la posibilidad de habilitar o inhabilitar el dispositivo independientemente de las señales de entrada. Además tiene una entrada adicional de alimentación que le permite trabajar con una baja tensión. El circuito utilizado lo provee directamente la hoja de datos del puente H.

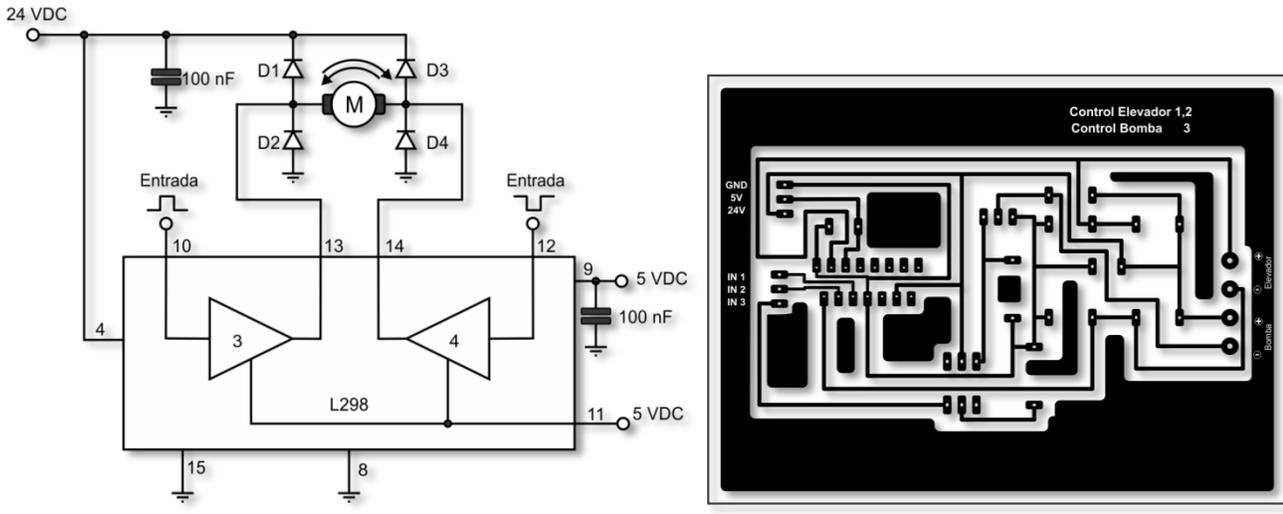


Figura 6-2 Circuito utilizado para el control del motor acoplado al elevador (izquierda). Tarjeta para el control de la bomba peristáltica y el elevador (derecha)

Se diseñó una tarjeta que contiene tanto el circuito para el control de la bomba peristáltica como para el elevador. La tarjeta tiene tres líneas de entrada provenientes del microcontrolador, dos son usadas para controlar el elevador y una para la bomba, tres líneas de alimentación (5V, 24V y GND) y dos salidas para conectar los dispositivos.

- **Válvula solenoide**

Para el control de las válvulas solenoides se utiliza un optoacoplador MOC8020 para controlar el paso de los 24 VDC hacia la válvula. La tarjeta diseñada para este circuito consta de 6 entradas provenientes del microcontrolador y 6 salidas para controlar 6 válvulas solenoides.

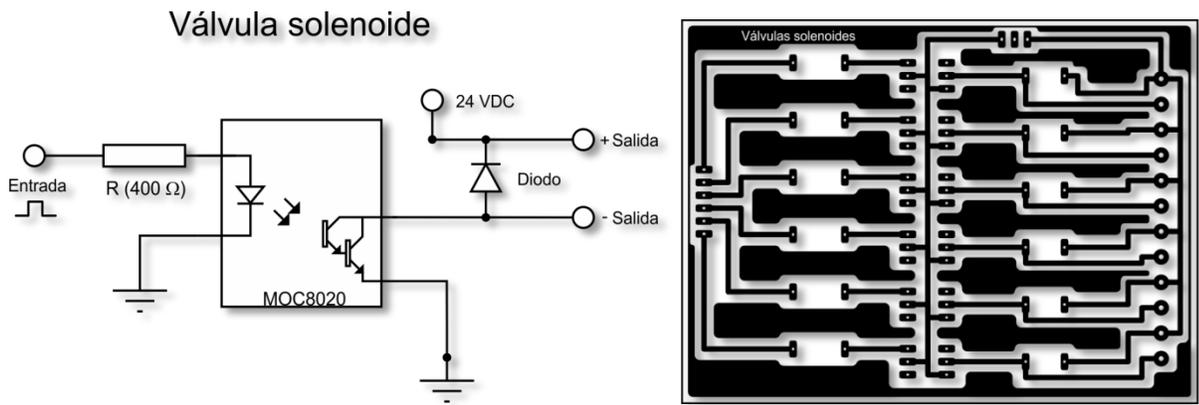


Figura 6-3 Circuito utilizado para el control de las válvulas solenoides (arriba). Tarjeta para el control de las válvulas solenoides (abajo)

- **Sensor de temperatura y calentador**

Para el control de los calentadores se utiliza un optoacoplador en conjunto con un MOSFET y un relevador para permitir el paso de la corriente hacia la resistencia que conforma al calentador. Al utilizar una tensión de 115 VAC se tuvo especial cuidado en la protección del microcontrolador y las demás tarjetas controladoras, por lo cual se utiliza un optoacoplador en serie con un IRF y un relevador. Para el sensor de temperatura se utilizó un LM135H que provee un cambio de 10 mV por grado centígrado y puede medir en un rango de temperatura que va de -55 a 150 °C. Se utiliza en una configuración muy sencilla en la que sólo se tiene una resistencia para reducir la corriente que llegará al sensor. Se utilizó esta configuración debido a que no es de gran importancia la precisión en el sensor. El control del calentador se realizará por el microcontrolador al adquirir los valores del sensor. La tarjeta diseñada consta de dos entradas para el control de los calentadores, dos salidas para conectar dichos calentadores, dos entradas para conectar los sensores de temperatura y dos salidas para enviar datos al microcontrolador.

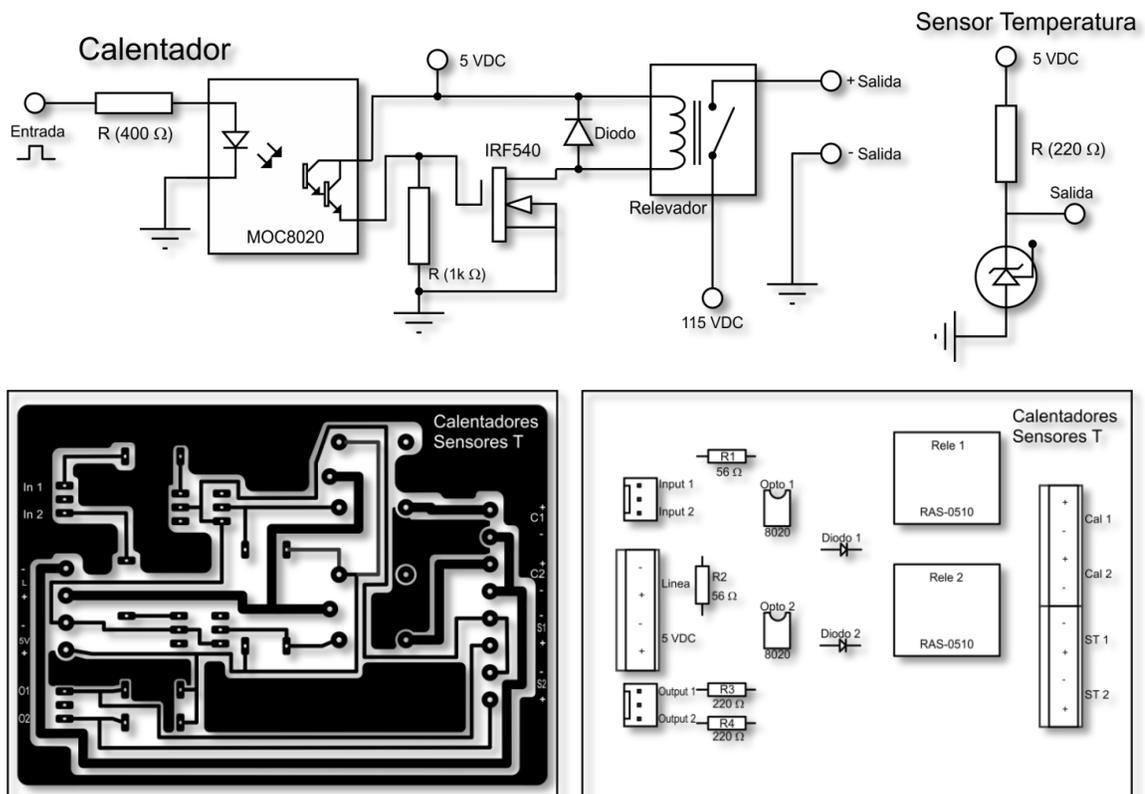


Figura 6-4 Circuito utilizado para el control de los calentadores y sensores de temperatura (arriba). Tarjeta para el control de los calentadores y adquisición de datos de los sensores de temperatura (abajo)

6.2 MICROCONTROLADOR

El microcontrolador utilizado para el control a distancia del equipo es el ATmeg1280. Este microcontrolador se puede adquirir en una tarjeta comercial Arduino Mega. La tarjeta provee de 54 entradas/salidas digitales (14 proporcionan salidas de pulso modulado) y 16 entradas analógicas con una resolución de 10 bits. La tarjeta puede ser alimentada vía USB o por medio de una fuente externa de entre 6-20 V. Un resumen de las características de la tarjeta se pueden ver en la Tabla 6-2.

Característica	Valor	
Microcontrolador	ATmeg1280	Tabla 6-2 Características de la tarjeta Arduino Mega2560
Voltaje de funcionamiento	5V	
Voltaje de entrada recomendado	7-12V	
Voltaje de entrada límite	6-20V	
E/S digitales	54 (14 PWM)	
Entradas analógicas	16	
Intensidad por pin	40 mA	
Resolución de entrada analógica	10 bits	
Resolución de salida PWM	8 bits	
Memoria Flash	128 KB (4KB gestor de arranque)	
SRAM	8 KB	
EEPROM	4 KB	
Velocidad de reloj	16 MHz	

La conexión al PC se realiza por medio del puerto USB y se pueden obtener los drivers para ser reconocida por el PC directamente en la página del fabricante. Para la programación de la tarjeta se utilizó el software comercial LabVIEW. Es necesario descargar el paquete *NI LabVIEW Interface for Arduino Toolkit* para que la tarjeta sea reconocida por el software.



Figura 6-5 Fotografía de la tarjeta Arduino Mega 2560

Con estas herramientas y utilizando el software LabVIEW es posible controlar y adquirir datos desde el microcontrolador Arduino. Una vez adquirida la información en LabVIEW, se pueden analizar los datos utilizando las bibliotecas integradas de LabVIEW.

6.3 PROGRAMACIÓN

Para el control de la tarjeta Arduino se utiliza el software comercial LabVIEW, con el cual al ser descargados los drivers y paquetes necesarios se puede programar de manera sencilla la tarjeta.

El paquete *NI LabVIEW Interface for Arduino Toolkit* ofrece las herramientas necesarias para configurar la tarjeta y poder controlar cada una de las entradas/salidas digitales o analógicas para el control de dispositivos y adquisición de datos.

La caja de herramientas principal que provee el kit contiene:

- Init: Configurar la inicialización de la tarjeta
- Close: Terminar de forma apropiada la comunicación con la tarjeta
- Low Level: Configuración de puertos y pines individuales.
- Sensors: Configuraciones para utilizar un pin analógico como sensor.
- Utility: Agrupamiento de datos, medición de tiempos y tasas, ayudas.
- Examples: Ejemplos de aplicaciones.

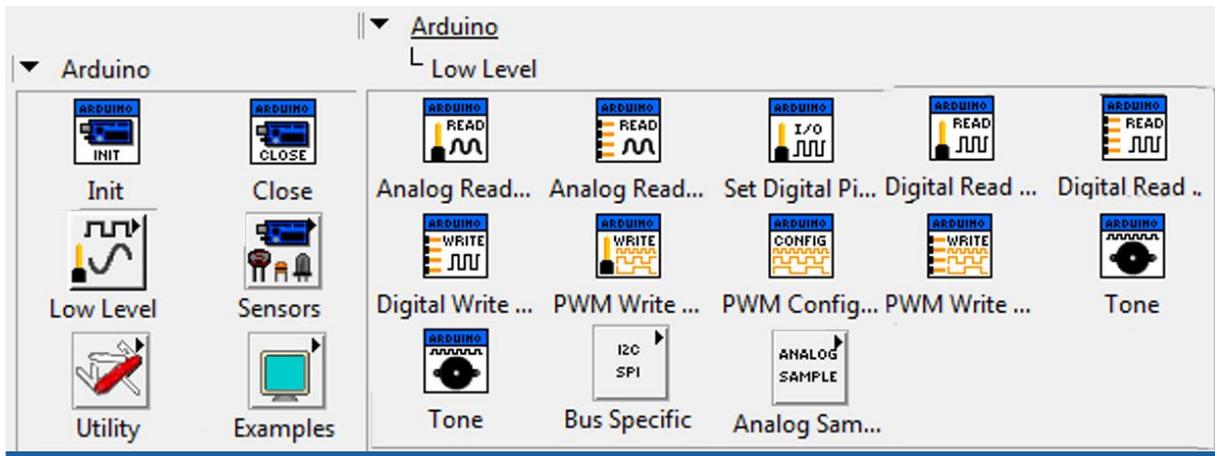


Figura 6-6 Barra de herramientas principal Arduino y herramientas dentro del menú Low Level

Dentro del icono Low Level se encuentran las principales herramientas que se utilizan para configurar cada uno de los pines y puertos de los que consta la tarjeta (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En este submenú se encuentran las herramientas:

- Analog read pin: Lee los valores adquiridos por un pin analógico
- Analog read port: Lee los valores adquiridos por un puerto analógico
- Set digital pin mode: Configura un pin como entrada o salida
- Digital read pin: Lee el estado de un pin digital
- Digital read port: Lee el estado de un puerto digital
- Digital write pin: Da un estado de cero o uno a un pin digital
- Digital write port: Da un estado de cero o uno a un puerto digital
- PWM write pin: Activa un pin como PWM, se configura el ancho de onda
- PWM configure port: Configura un puerto como PWM
- PWM write port: Activa un puerto como PWM se configure el ancho de onda
- Tone: Configura una salida digital para utilizar un zumbador
- Bus Specific: Determina un canal específico de comunicación (I²C, SPI)
- Analog Sample: Configura un pin analógico para adquirir datos de una muestra

Dentro del submenú *sensors* se encuentran herramientas que permiten configurar de manera sencilla diferentes dispositivos como pueden ser: termistor, fotosensor, infrarrojo, RGB led, servomotor, motor a pasos etc.

Para comenzar con la programación de la tarjeta es necesario configurar su inicialización, esto se realiza con la herramienta Init. Con ésta es posible configurar la tasa de baudios (Baud Rate), qué tipo de conexión hay entre la computadora y la tarjeta (USB/Serial o inalámbrica) y el tipo de tarjeta utilizada. Para el tipo de microcontrolador utilizado en este trabajo se configura un Baud Rate de 9600 y para el tipo de tarjeta se selecciona la Arduino Mega 2560.

Una vez configurada la inicialización de la tarjeta, utilizando la programación de bajo nivel (Low Level) se configura cada uno de los puertos o pines individuales para ser utilizados como entradas / salidas / PWM en el caso de los puertos digitales e inicializar los puertos de señales analógicas. En este caso se configuran todas los pines digitales como salidas y se inicializan sus valores en cero al arrancar el programa (Figura 6-8).

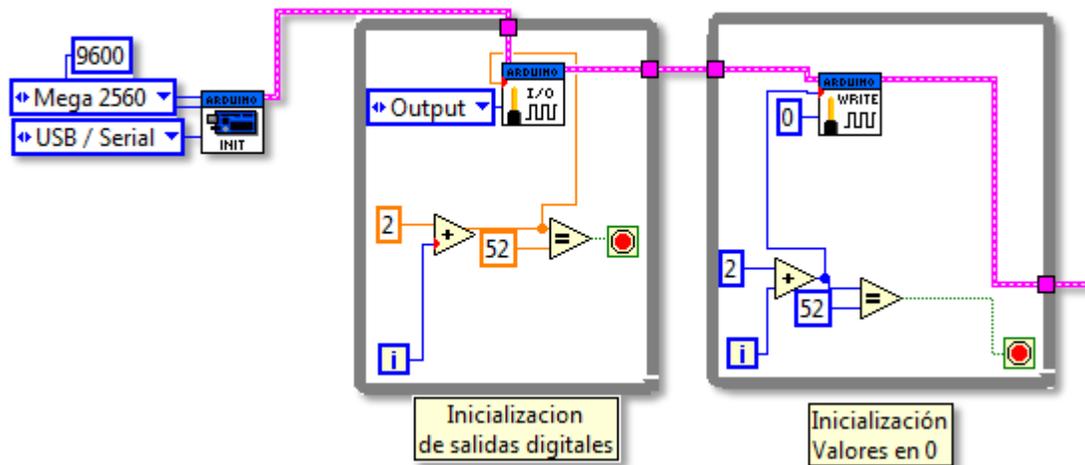


Figura 6-7 Inicialización de los pines digitales 2-52 como salida e iniciando valores en cero.

Para el control de cada una de las válvulas sólo se necesita la activación de un pin de la tarjeta para el encendido o apagado. La activación se realiza por medio de un botón creado en lo que será la interfaz gráfica y que tiene su representación en el diagrama de bloques. Utilizando la herramienta “digital write” y utilizando la herramienta booleana se puede convertir el estado falso o verdadero del control a un valor de cero y uno y de esta forma indicar un valor de activado o desactivado para cada uno de los pines. En general todos los dispositivos son controlados de esta forma, un caso especial es el elevador que utiliza dos salidas, una para controlar el ascenso y otra para controlar el descenso.

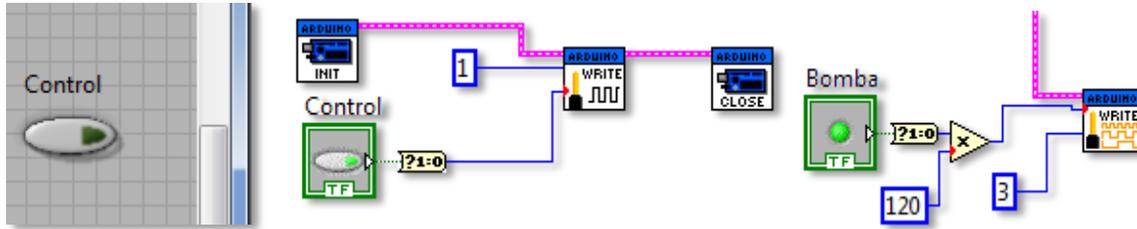


Figura 6-8 Activación/Desactivación del pin digital uno y configuración de la salida PWM para que la bomba peristáltica entregue 25 mL por minuto de solución

Para el control de los calentadores se utiliza un sensor de temperatura que leerá el estado del calentador y dependiendo de su valor y del estado del botón de encendido se activará el calentador o se apagará. Para las necesidades de este trabajo se configuró que la temperatura máxima del calentador sea de 90°, por lo cual, al prender el calentador y éste alcance dicha temperatura, se apagará. El diagrama de conexiones en LabVIEW para este control se muestra en la Figura 6-98.

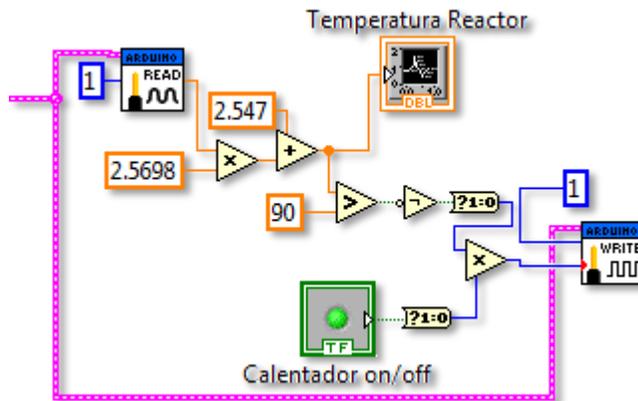


Figura 6-9 Control del calentador conectado en el pin analógico número 1

6.4 INTERFAZ GRÁFICA

Para el diseño de la interfaz gráfica se personalizaron los controles que vienen por defecto en LabVIEW para representar de una mejor manera el dispositivo controlado y el estado en el que se encuentra.

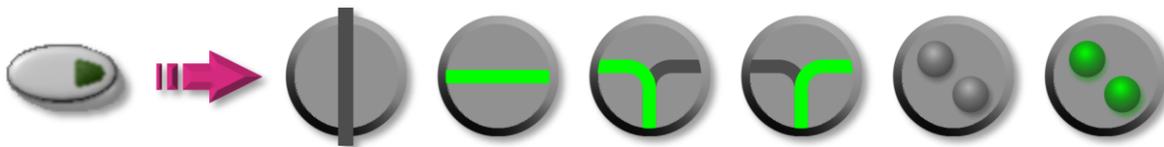


Figura 6-10 Personalización de un control estándar de LabVIEW para representar a una válvula solenoide.

Un control puede representar una válvula solenoide de dos/tres vías en cada uno de sus estados o la bomba peristáltica en su estado de encendido/apagado (Figura 6-10). Para la representación del bloque de teflón se configuró un control para representar el estado de arriba y abajo. En este control se muestra el bloque de disolución conteniendo el soporte del blanco (Abajo) o lo muestra liberándolo (Arriba). Los calentadores se muestran como una resistencia que cambia su color dependiendo su estado (Figura 6-11) y su control se lleva a cabo por un botón que cambia de color y leyenda.

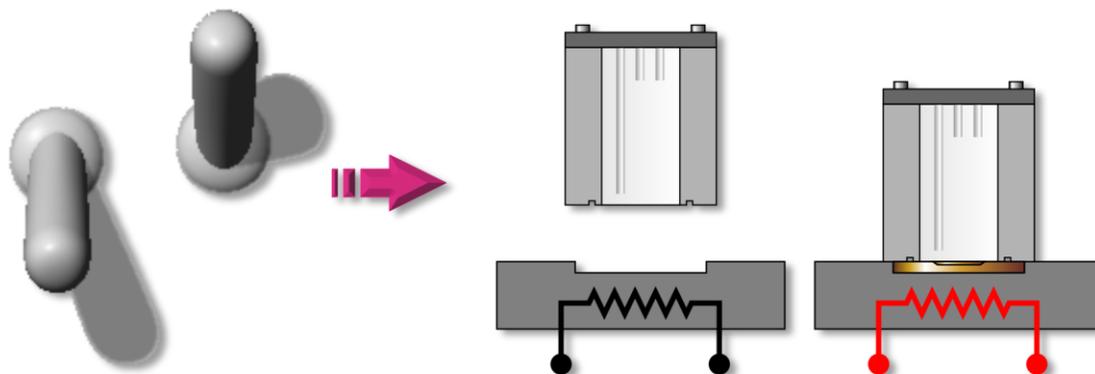


Figura 6-11 Personalización de un control estándar de LabVIEW para representar el bloque de disolución y el calentador.

Para el diseño de la interfaz gráfica se utiliza el diagrama mostrado en la , en este diagrama se muestran todas las conexiones que deben existir entre los diferentes dispositivos. A dicho diagrama se agregan tres medidores de radiación y dos de temperatura así como una gráfica que muestra los valores de los sensores con respecto del tiempo. Por el momento no se cuenta con los sensores de radiación, pero para la versión definitiva de este prototipo se incluirán y la visualización de la señal proveniente de los sensores permitirá controlar la dirección del fluido eluido de la columna y su correcta recolección. La interfaz gráfica permite el control de cada uno de los dispositivos para controlar su estado y realizar los procesos de forma manual. La interfaz diseñada se muestra en la Figura 6-121 y se muestra el diagrama de adiciones y direcciones de las soluciones eluidas en la Figura 6-132.

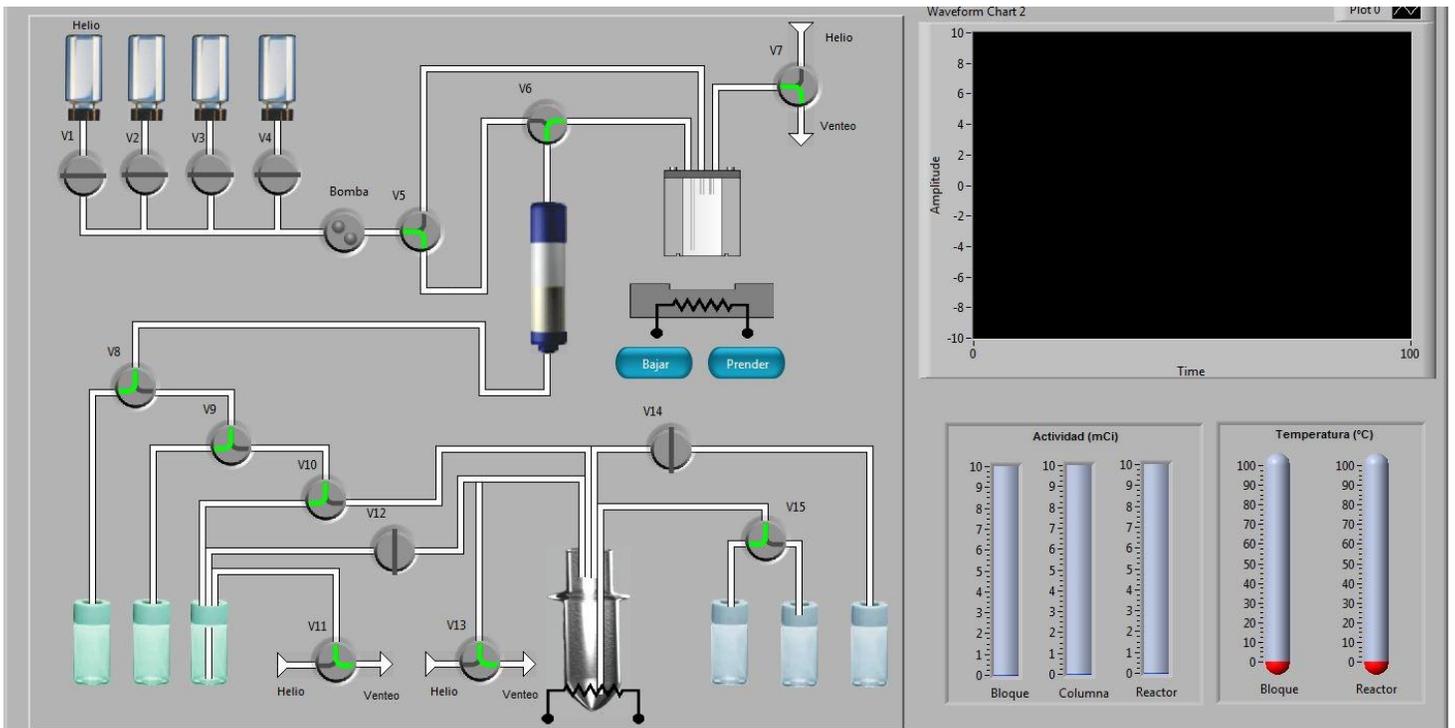


Figura 6-12 Interfaz gráfica del módulo de separación.

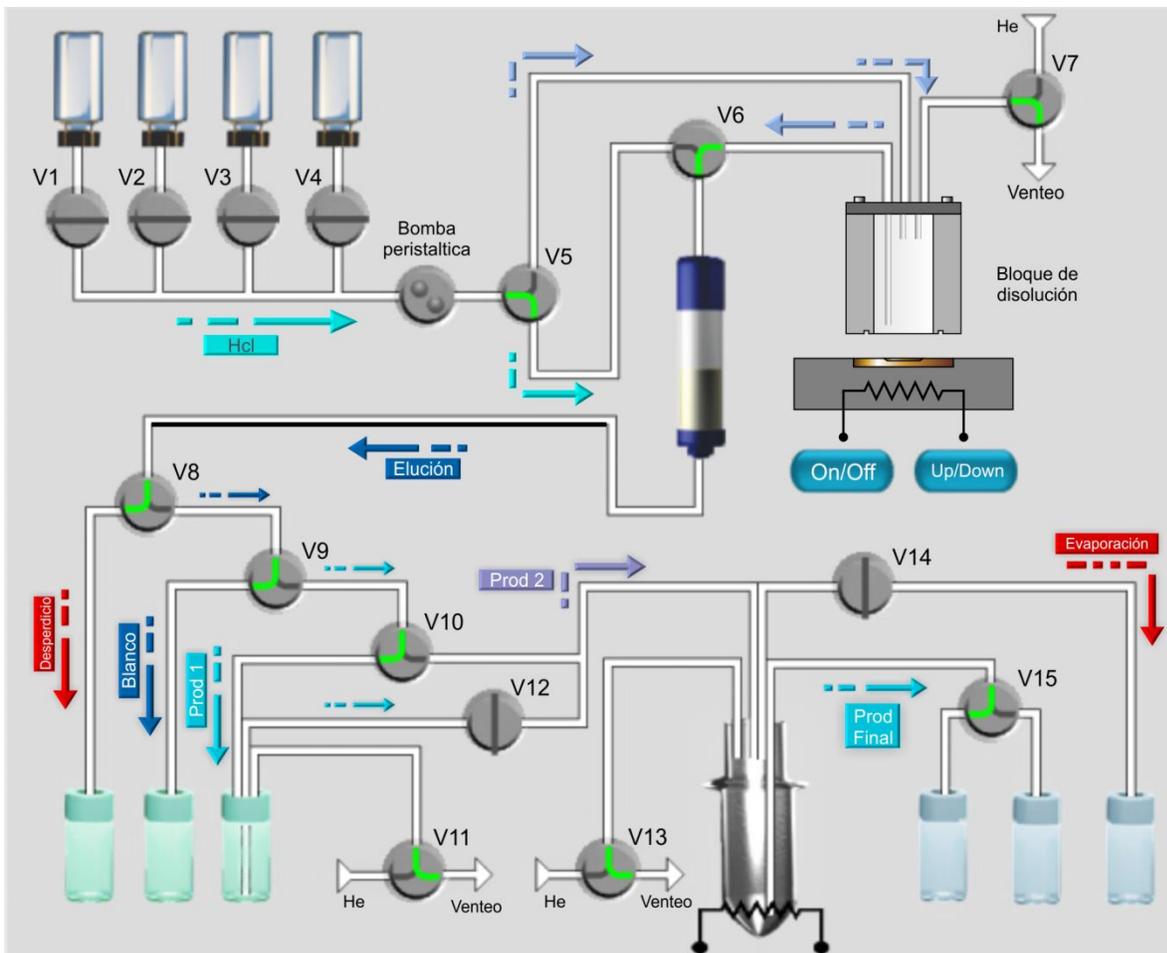


Figura 6-13 Diagrama de adiciones y direcciones de las soluciones eluidas de la columna.

7:

Resultados

7.1 DISPOSITIVOS

El prototipo construido cuenta con un total de quince válvulas solenoides marca bürkert para las cuales se crearon tres tarjetas para su control. Se construyó un soporte de acrílico para colocar el conjunto de válvulas y la bomba peristáltica para poder trabajar con ellas. Se utilizaron treinta y ocho líneas de teflón para realizar las conexiones entre las válvulas, bomba, viales columna y fuente de helio.

Además de las tarjetas encargadas de controlar las válvulas, bomba peristáltica y calentadores, se creó una tarjeta que se encarga de la alimentación de las tarjetas. En esta tarjeta se conecta directamente las fuentes de voltaje de 24 VDC y 5 VDC. Se utilizaron 49 conectores del tipo 1, que sirven para unir las líneas de teflón con las válvulas y bomba. Dos conectores del tipo 2 y uno del tipo 3, que sirven para conectar líneas de teflón entre ellas. Cuatro conectores del tipo 4 que sirven para unir las líneas con los reservorios de HCl. En la Figura 7-1 se muestran los diferentes tipos de conectores utilizados.

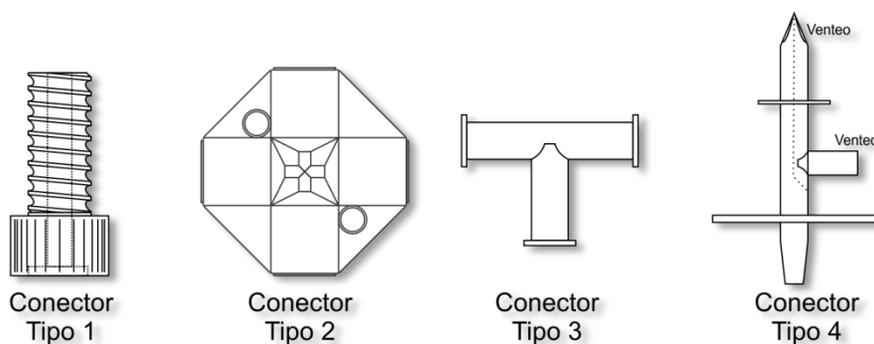
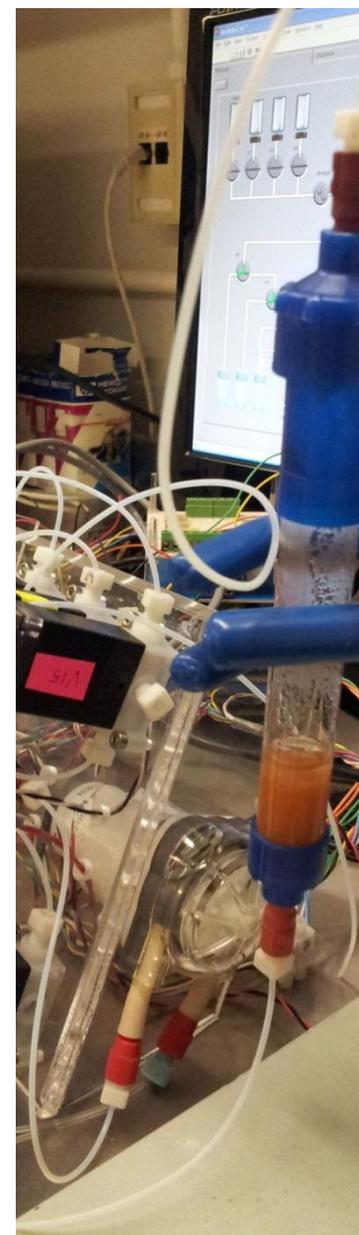


Figura 7-1 Tipos de conectores para las líneas de transferencia de teflón.



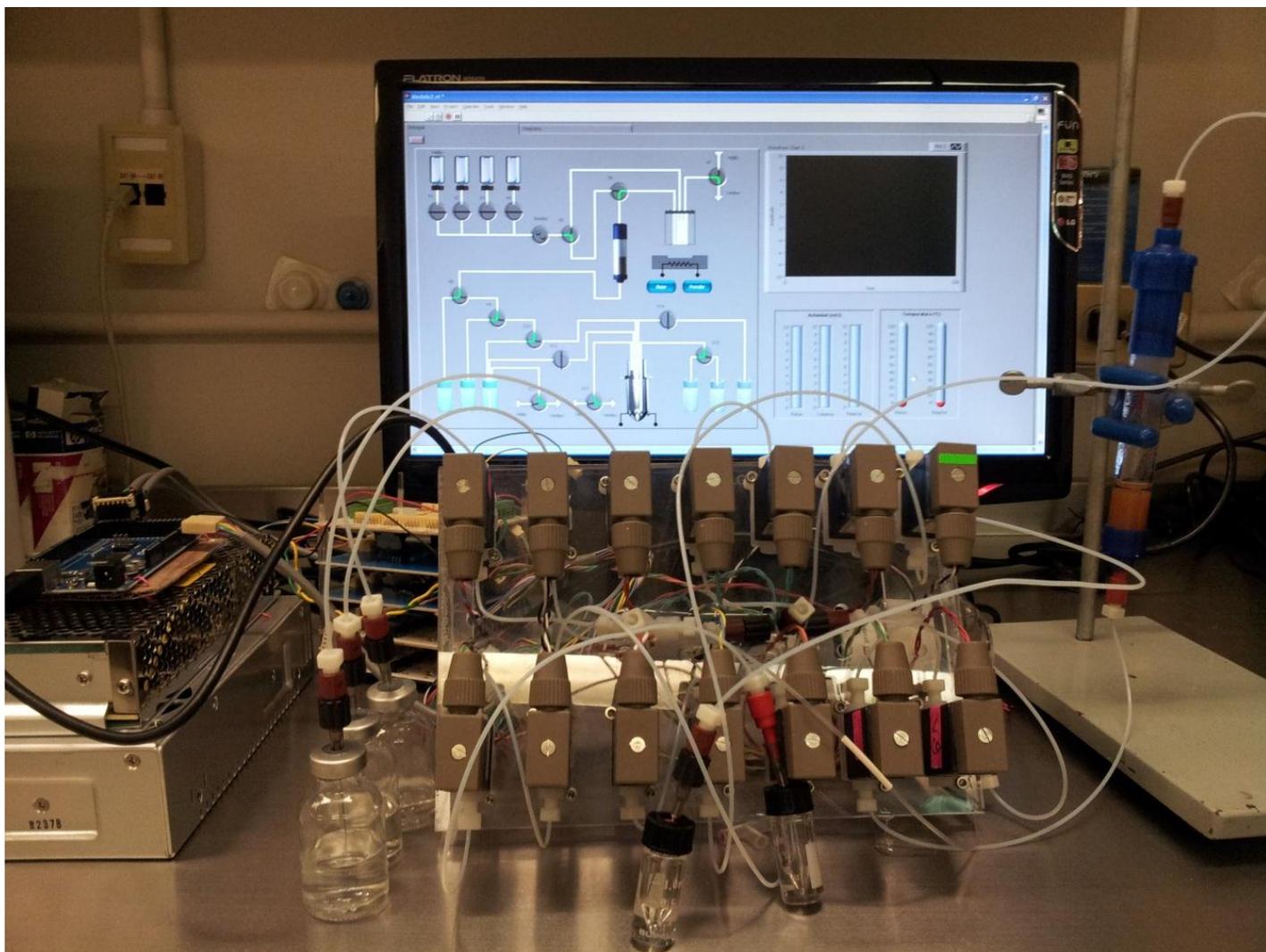


Figura 7-2 Prototipo del módulo de separación radioquímica

La fuente de alimentación de 24 VDC utilizada tiene un voltaje de alimentación de 85-132 VAC a una frecuencia de 47-63 Hz. Se puede ajustar el voltaje de salida en un rango de $\pm 10\%$. La corriente máxima que puede proporcionar es de 14.6 A, lo que nos permite activar cualquier número de válvulas, elevador y bomba sin tener limitación de la corriente. La fuente de alimentación de 5 VDC tiene las mismas características pero con una corriente máxima de 60.0 A.



Figura 7-3 Tarjetas para el control de dispositivos

De las 54 salidas digitales de la tarjeta Arduino MEGA, se utilizan veinte para el control de los dispositivos. Se utilizan dos entradas analógicas para la medición de la temperatura. La tarjeta se conecta directamente a la PC por medio de un cable USB y de ahí se obtiene su alimentación. Para poder habilitar todos los dispositivos sin restricción de corriente, es necesario habilitar la alimentación externa de la tarjeta. Se utiliza una salida PWM para optimizar el proceso de adición de ácido por medio de la bomba, con esto es posible controlar la velocidad de la bomba. Para el control de la salida PWM se configura el ciclo de trabajo en un valor de 120 (de un máximo de 256) para proporcionar el valor deseado de volumen por minuto de solución (24 mL por minuto).

Se realizaron pruebas de resistencia de las líneas y conectores a ácido clorhídrico, dejándolos por dos semanas sumergidas en un recipiente sin presentar cambios físicos aparentes. Aun así, en equipos que están en contacto con soluciones radiactivas se recomienda el cambio de líneas cada seis meses o menos, dependiendo el número de producciones y actividad utilizada.

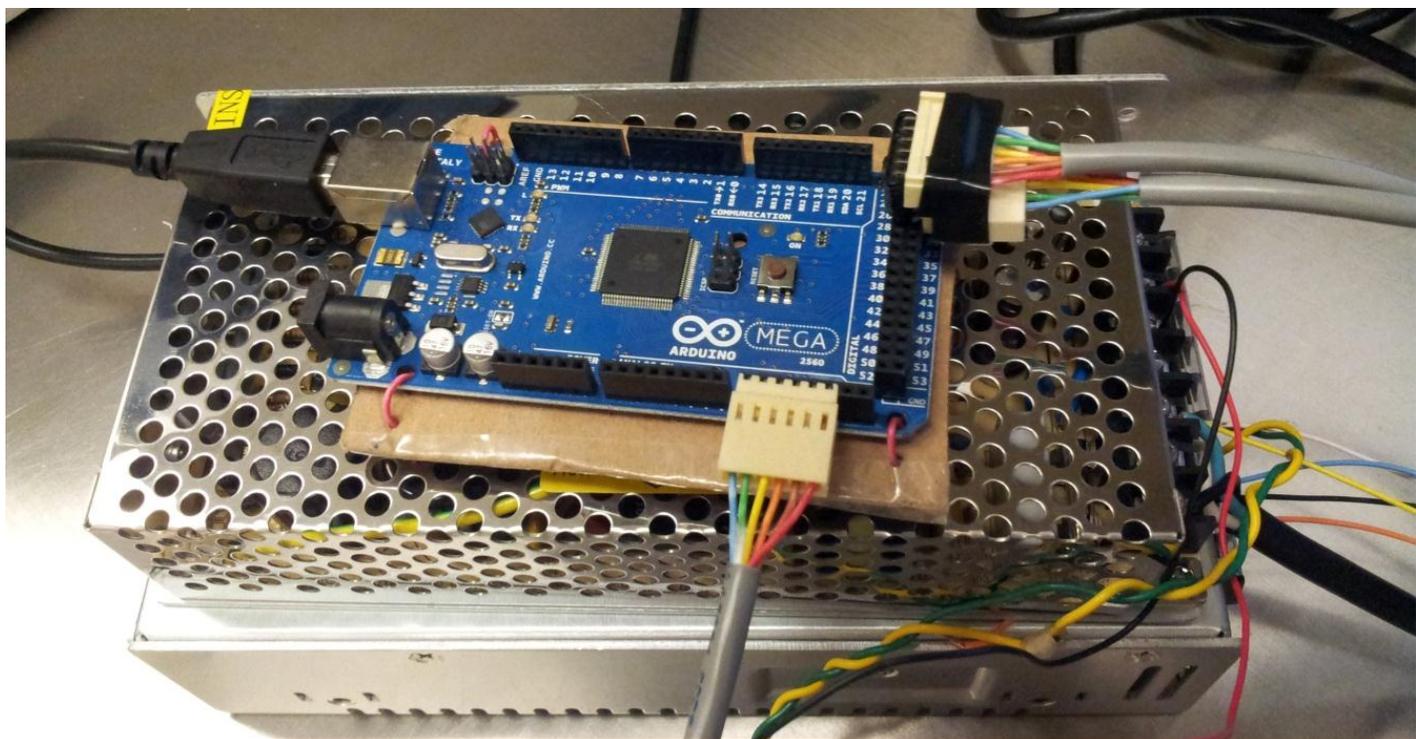


Figura 7-4 Tarjeta Arduino y fuentes de alimentación de 5 VDC y 24 VDC

La bomba peristáltica cumplió la función de adición de ácido hacia el bloque de teflón y elución de la columna de forma satisfactoria. Debido a que la salida de solución de la columna de separación se realiza solamente por gravedad, se debe de regular la entrada de ácido y dejando reposar la columna hasta que sea necesario agregar ácido nuevamente. Se reguló la velocidad de la bomba peristáltica para que adicionara 24 mL por minuto de HCl, con lo cual al dejar activada la bomba por diez segundos ésta agrega aproximadamente 4mL. Para la transferencia de solución por medio de helio se utilizó una presión de 100 kPa siendo suficiente para una rápida transferencia.

Debido a problemas con los calentadores, no se pudieron realizar pruebas de remoción del blanco electrodepositado con ayuda de calor ni evaporación de la solución. Aun así la remoción se puede realizar sin ayuda de calor tardando aproximadamente 18 minutos para que la remoción sea completada. La evaporación del material se realiza en un lugar externo del sistema.

Al no contar con detectores de radiación y tratarse de un prototipo, no se realizaron pruebas con material radiactivo.

7.2 INTERFAZ GRÁFICA Y CELDA DE ELECTRODEPOSICIÓN

La interfaz de usuario desarrollada permite el control de cada uno de los dispositivos de forma manual y tuvo como objetivo realizarla de la forma más intuitiva posible, tomando en consideración la opinión del personal que tendrá la posibilidad de realizar el procedimiento de separación. Para una producción exitosa, es necesario conocer los procesos a llevar a cabo, no existe de momento un manual o procedimiento general del equipo. Para cada proceso es necesario crear un procedimiento a realizar, esto se realizará por el personal que esté encargado de la producción. Para una revisión del software se buscará implementar un método de automatización de las tareas.

Se construyó una celda de electrodeposición formada con placas y tubos de acrílico la cual se ha utilizado a lo largo de los últimos meses para realizar la electrodeposición en una moneda de oro y su posterior irradiación. Con ella se ha podido electrodepositar una solución de zinc para producir galio y una solución de níquel para producir cobre. Los tiempos de electrodeposición en el caso del zinc pueden ser de un par de horas y para el níquel pueden ser de 36 a 48 horas. En un futuro cercano se planea electrodepositar una solución de itrio para la producción de zirconio.



Figura 7-5 Celda de electrodeposición.

7.3 RESULTADOS PRESENTADOS

Durante el desarrollo e investigación de este trabajo se publicó un artículo en la revista Applied Radiation and Isotopes, que lleva como título: *Very high specific activity $^{66/68}\text{Ga}$ from zinc targets for PET*. Dicho artículo se aceptó en Marzo de este año y se realizó como una colaboración de la Facultad de Medicina, UNAM con la Universidad de Wisconsin. En este artículo se muestran los resultados obtenidos en la purificación de $^{66/68}\text{Ga}$.

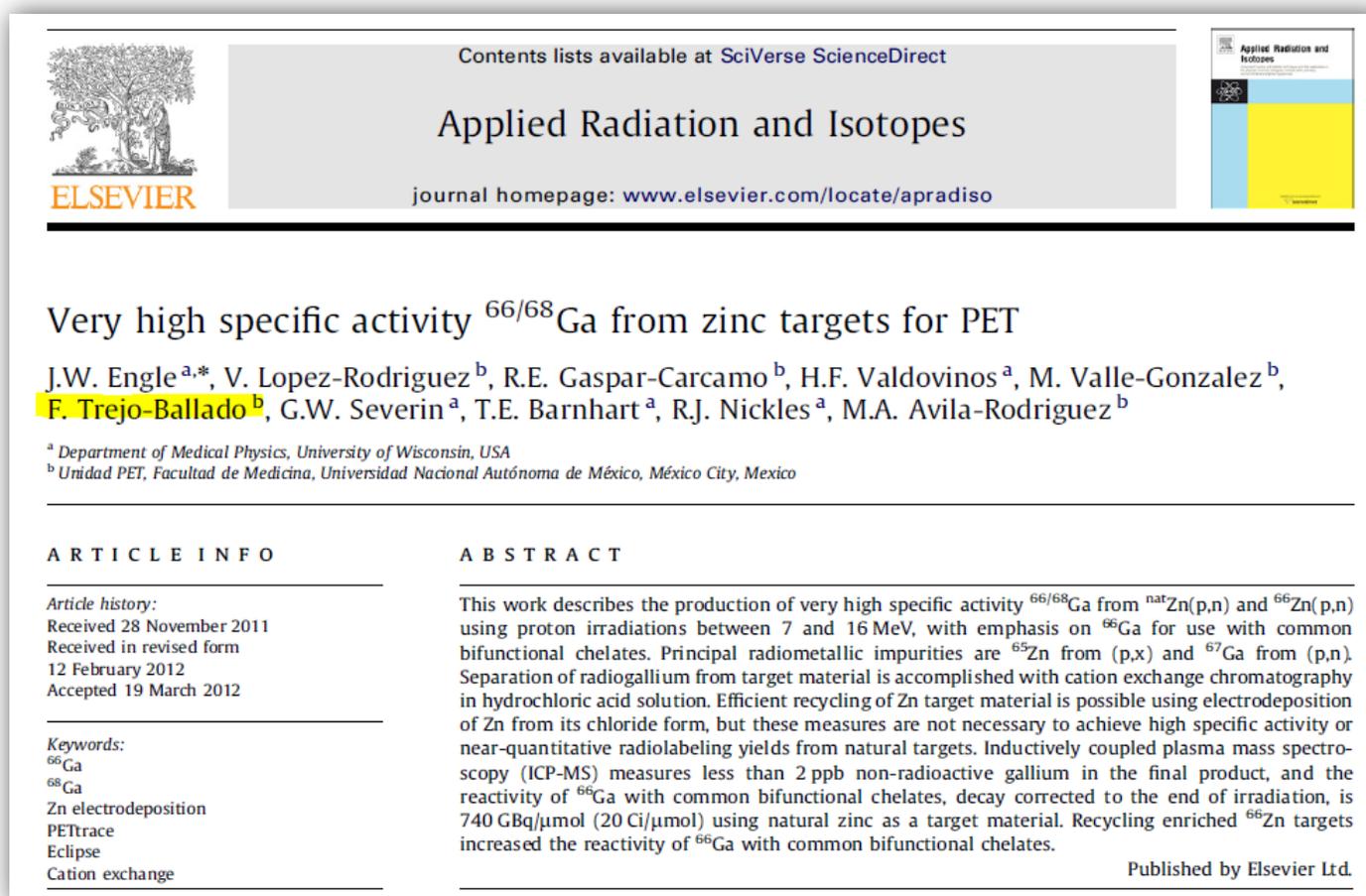


Figura 7-6 Artículo publicado en Applied Radiation an Isotopes en Marzo de 2012.

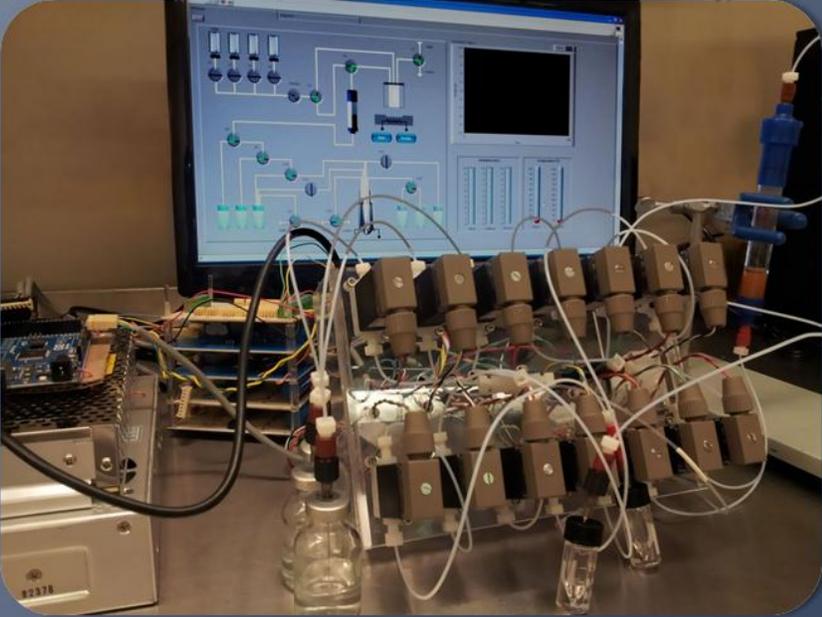
Este año se llevó a cabo el 14th International Workshop on Targetry and Target Chemistry (WTTc14), para el cual se presentó este trabajo de forma oral y en poster. El trabajo fue presentado con el título de “*Design and development of a semi-automated module for the preparation of metallic PET radionuclides*”. En este Workshop se

presentaron diversos trabajos en los cuales se busca construir equipos que realicen el proceso de purificación de forma remota. Sólo un trabajo presentado muestra resultados con un equipo comercial.



DESIGN AND DEVELOPMENT OF A SEMI-AUTOMATED MODULE FOR THE PREPARATION OF METALLIC PET RADIONUCLIDES

TREJO-BALLADO, F., LOPEZ-RODRIGUEZ, V., GASPAR-CARCAMO, R.E., HURTADO-CHONG, G., AVILA-RODRIGUEZ, M.A.



The semi-automated remotely controlled module will be used for the purification of metallic PET radionuclides via cation exchange chromatography

- One Peristaltic Pump
- Fifteen Solenoid Valves
- One Dissolution Block
- Two Heaters
- Two Temperature sensors
- Three Radiation sensors



Dissolution Block



Peristaltic Pump



2-3 Way Solenoid Valves

Avila-Rodriguez et al., Appl. Radiat. Isot. 65 (2007) 1115.



Figura 7-7 Trabajo presentado en el WTTTC14 en forma oral y póster.

Además se presentaron trabajos paralelos a éste, en los cuales se estuvo involucrado para la investigación y procedimientos para realizar este trabajo. Estos trabajos llevan como título:

- **The new solid target system at UNAM in a self-shielded 11 MeV Cyclotron**

ZARATE-MORALES, A., GASPAR-CARCAMO, R.E., LOPEZ-RODRIGUEZ, V., FLORES-MORENO, A., TREJO-BALLADO, F., AVILA-RODRIGUEZ, M.A.

- **Highly Reactive ^{66/68}Ga from Recycled Zinc Targets for PET**

ENGLE, J.W., LOPEZ-RODRIGUEZ, V., GASPAR-CARCAMO, R.E., VALDOVINOS, H.F., VALLE-GONZALEZ, M., TREJO-BALLADO, F., SEVERIN, G.W., BARNHART, T.E., NICKLES, R.J., AVILA-RODRIGUEZ, M.A.



THE UNIVERSITY
of
WISCONSIN
MADISON



Highly Reactive $^{66/68}\text{Ga}$ from Recycled Zinc Targets for PET

ENGLE, J.W.^{1†}, LOPEZ-RODRIGUEZ, V.², GASPAR-CARCAMO, R.E.², VALDOVINOS, H.F.³, VALLE-GONZALEZ, M.², **TREJO-BALLADO, F.²**, SEVERIN, G.W.⁴, BARNHART, T.E.³, NICKLES, R.J.³, AVILA-RODRIGUEZ, M.A.²

¹ Chemistry Division - Isotopes, Inorganics and Actinides, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM

² Unidad PET, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México City, México

³ Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison USA

⁴ Hevesy Laboratory, Danish Technical University, Risoe, Denmark

† jwengle@lanl.gov



UNCLASSIFIED



Operated by Los Alamos National Security, LLC for the U.S. Department of Energy's NNSA

Figura 7-8 Trabajo presentado en el WTTC14 en conjunto con la universidad de Wisconsin.

8 :

Conclusiones

8.1 CONCLUSIONES

Se diseñó un prototipo de un sistema capaz de realizar el procesamiento de un blanco sólido irradiado en un acelerador tipo ciclotrón. El prototipo es capaz de transferir ácido a un bloque de disolución construido de teflón y a una columna de intercambio iónico. Las transferencias de la solución se pueden llevar a cabo mediante una bomba peristáltica o mediante presión de helio. Se realizaron pruebas de fugas y hermeticidad del sistema además de configurar la bomba peristáltica para agregar 24 mL de HCl por minuto.

Se diseñó y construyó la electrónica necesaria para controlar cada uno de los elementos de los que consta el sistema de forma remota, así como para adquirir valores de temperatura del sistema.

Se diseñó una interfaz gráfica en el software comercial LabVIEW para controlar los dispositivos con los que cuenta el sistema de forma remota. Se personalizaron los controles gráficos para mostrar el estado en el que se encuentra cada uno de los dispositivos.

Se diseñó y construyó una celda de electrodeposición que es utilizada para la preparación del blanco en la producción de galio y cobre en la Facultad de Medicina.

Se presentó el trabajo en el 14th International Workshop on Targetry and Target Chemistry de forma oral y en poster.

Se presentaron dos trabajos más en el mismo Workshop relacionados con el trabajo de investigación realizado para desarrollar este prototipo.

Se publicó un artículo en colaboración con la Universidad de Wisconsin en la revista Applied Radiation and Isotopes en Marzo de este año. En él se presentan los procedimientos necesarios para llevar a cabo la purificación de galio.

Como trabajo a futuro está planeado seguir con la optimización del prototipo, crear un gabinete donde se puedan agrupar todos los dispositivos (electrónica, fuentes de voltaje, reservorios, etc), modificar la interfaz gráfica para tener la posibilidad de programar procesos y realizar la purificación de forma automática, adquirir los sensores de radiación para optimizar la recolección del producto de interés.

9.1 BIBLIOGRAFÍA

1. Pichler, H.F. Wehrl, M.S. Judenhofer, "Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation", *J. Nucl. Med.*, **49** (2008) 5-23.
2. Michael E. Phelps, "PET. Physics, instrumentation, and scanners." Springer, (2006).
3. James E. Turner, "Atoms, Radiation, and Radiation Protection", Wiley-VCH, (2007).
4. McCarthy DW, Shefer RE, "Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron", *Nucl.Med.Biol.*, 1997, 35-437.
5. J.W. Engle, V.Lopez-Rodriguez, R.E.Gaspar-Carcamo, H.F.Valdovinos, M.Valle-Gonzalez, F. Trejo-Ballado, G.W.Severin, T.E.Barnhart, R.J.Nickles, M.A.Avila-Rodriguez, "Very high specific activity $^{66/68}\text{Ga}$ from zinc targets for PET", *Appl Radiat Isot.*, **70** (2012), 1792-6
6. Avila-Rodriguez MA, Nye JA, Nickles RJ., "Simultaneous production of high specific activity ^{64}Cu and ^{61}Co with 11.4 MeV protons on enriched ^{64}Ni nuclei", *Appl Radiat Isot.*, 2007, 1115-20
7. Lewis MR, Reichert DE, Laforest R, Margenau WH, Shefer RE, Klinkowstein RE, Hughey BJ, Welch MJ., "Production and purification of gallium-66 for preparation of tumor-targeting radiopharmaceuticals", *Nucl Med Biol.*, 2002, 701-6.
8. Tinianow JN, Gill HS, Ogasawara A, Flores JE, Vanderbilt AN, Luis E, Vandlen R, Darwish M, Junutula JR, Williams SP, Marik J., "Site-specifically ^{89}Zr -labeled monoclonal antibodies for ImmunoPET", *Nucl Med Biol*, 2010, 289-97
9. Obata A, Kasamatsu S, Lewis JS, Furukawa T, Takamatsu S, Toyohara J, Asai T, Welch MJ, Adams SG, Saji H, Yonekura Y, Fujibayashi Y., Basic characterization of ^{64}Cu -ATSM as a radiotherapy agent, *Nucl Med Biol.*, 2005, 21-8.
10. Maiko Kume, Paul C. Carey, Gregory Gaehle, Evelyn Madrid, Thomas Voller, William Margenau ,Michael J. Welch, Suzanne E. Lapi, "A semi-automated system for the routine production of copper-64", *Appl Radiat Isot.*, 2012, 1803-06.
11. Mario Matarrese, Paolo Bedeschi, Roberto Scardaoni, Francesco Sudati, Annarita Savi, Annalisa Pepe, Valeria Masiello, Sergio Todde, Luigi Gianolli, Cristina Messa, Ferruccio

Fazio, “Automated production of copper radioisotopes and preparation of high specific activity [^{64}Cu]Cu-ATSM for PET studies”, Appl Radiat Isot., 2010, 05-13.

12. S. Thieme, M. Walther, H.-J. Pietzsch, J. Henniger, S. Preusche, P. Mäding, J. Steinbach, “Module-assisted preparation of ^{64}Cu with high specific activity”, Appl Radiat Isot., 2012, 602-08.

9.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1 Diseño por computadora del módulo de separación química de radionúclidos emisores de positrones	2
Figura 2-1 Decaimiento radiactivo del tipo alfa, beta y gama.	13
Figura 2-2 Figura esquemática de un decaimiento del tipo beta +.....	14
Figura 2-3 Comportamiento exponencial del decaimiento radiactivo.....	17
Figura 2-4 Efecto directo e indirecto de la radiación ionizante sobre el ADN	18
Figura 2-5 Diagrama de una cámara de ionización y un detector semiconductor	19
Figura 3-1 Figura esquemática de una fisión nuclear	23
Figura 3-2 Principio básico del funcionamiento de un acelerador lineal.....	25
Figura 3-3 Diagrama de un acelerador ciclotrón	26
Figura 3-4 Reacción nuclear. a) protón-neutrón. b) protón-alfa.....	27
Figura 4-1 Cuerpos para blancos del tipo a) gaseoso, b) líquido y c) sólido	35
Figura 4-2 Celda electrolítica utilizando un ánodo de carbono y un cátodo de oro.....	36
Figura 4-3 Proceso de separación por medio de una columna de intercambio iónico	38
Figura 5-1 Esbozo de una celda de electrodeposición fabricada utilizando un bloque de acrílico para contener la solución electrolítica.....	41
Figura 5-2 Esquema del bloque de disolución que cuenta con tres líneas de entrada y salida de material	42
Figura 5-3 Esquema para realizar la disolución del material electrodepositado.....	44
Figura 5-4 Esquema para realizar la transferencia hacia la columna de separación	44
Figura 5-5 Esquema para realizar la elución de la columna de separación.....	45
Figura 5-6 Esquema del arreglo de viales y electroválvulas colocadas a la salida de la columna de separación.....	45

Figura 5-7 Esquema del arreglo de viales y electroválvulas colocadas para la entrega del producto final	46
Figura 5-8 Diagrama de viales y válvulas del sistema completo	46
Figura 5-9 Válvula solenoide bürkert (Fluid control systems) 00120721. 1) PA. 2) FKM. 3) PVDF.....	47
Figura 5-10 Bomba peristáltica Welco, XPX1	49
Figura 5-11 Diagrama del bloque de disolución, elevador y calentador.....	51
Figura 5-12 Diagrama de los calentadores y vaso de evaporación utilizados por el prototipo	52
Figura 6-1 Circuito utilizado para el control de la bomba peristáltica.	54
Figura 6-2 Circuito utilizado para el control del motor acoplado al elevador (izquierda). Tarjeta para el control de la bomba peristáltica y el elevador (derecha)	56
Figura 6-3 Circuito utilizado para el control de las válvulas solenoides (arriba). Tarjeta para el control de las válvulas solenoides (abajo).....	56
Figura 6-4 Circuito utilizado para el control de los calentadores y sensores de temperatura (arriba). Tarjeta para el control de los calentadores y adquisición de datos de los sensores de temperatura (abajo)	57
Figura 6-5 Fotografía de la tarjeta Arduino Mega 2560	59
Figura 6-6 Barra de herramientas principal Arduino y herramientas dentro del menú Low Level	60
Figura 6-7 Inicialización de los pines digitales 2-52 como salida e iniciando valores en cero.....	61
Figura 6-8 Activación/Desactivación del pin digital uno y configuración de la salida PWM para que la bomba peristáltica entregue 25 mL por minuto de solución.....	62
Figura 6-9 Control del calentador conectado en el pin analógico número 1	62
Figura 6-10 Personalización de un control estándar de LabVIEW para representar a una válvula solenoide.	62
Figura 6-11 Personalización de un control estándar de LabVIEW para representar el bloque de disolución y el calentador.	63
Figura 6-12 Interfaz gráfica del módulo de separación.	64
Figura 6-13 Diagrama de adiciones y direcciones de las soluciones eluidas de la columna.	64

Figura 7-1 Tipos de conectores para las líneas de transferencia de teflón.	66
Figura 7-2 Prototipo del módulo de separación radioquímica	67
Figura 7-3 Tarjetas para el control de dispositivos.....	68
Figura 7-4 Tarjeta Arduino y fuentes de alimentación de 5 VDC y 24 VDC.....	69
Figura 7-5 Celda de electrodeposición.....	70
Figura 7-6 Artículo publicado en Applied Radiation an Isotopes en Marzo de 2012.	71
Figura 7-7 Trabajo presentado en el WTTC14 en forma oral y póster.	72
Figura 7-8 Trabajo presentado en el WTTC14 en conjunto con la universidad de Wisconsin.	73

9.3 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1 Radiofármacos comunes marcados con ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F	11
Tabla 2-2 Radioisótopos del cobre con algunas de sus características	12
Tabla 2-3 Propiedades de algunos radionúclidos emisores de positrones.....	15
Tabla 2-4 Tipos de radiación ionizante. Procedencia, energía e ionizaciones promedio.....	16
Tabla 3-1 Radionúclidos producidos con un blanco sólido así como el blanco utilizado y su abundancia natural.	31
Tabla 5-1 Datos técnicos de la válvula solenoide 00120721 y de la bomba peristáltica XPX1	48
Tabla 5-2 Datos técnicos del motor reductor marca Bühler utilizado para el elevador.....	51
Tabla 6-1 Datos técnicos del MOC, IRF y L298 utilizados en el prototipo.....	55