

TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**ESTABLECIMIENTO DE CONTROLES DE CALIDAD
PARA ^{18}F -FDG SINTETIZADA POR HIDRÓLISIS BÁSICA Y
EVALUACIÓN DE DOSIS DE CRISTALINO DE POE DE
RADIOFARMACIA PET CON EPD, OSL Y TLD**

Lic. Antonio Miguel Rodríguez Sánchez
Maestrando

Mg. German Arenas **Bq. Sergio Baigorria** **Ing. Guillermo Calderón**
Director **Co-Director** **Co-Director**

Miembros del jurado:

Mg. Alberto Villagrán

Mg. Pablo Andrés

Dra. Mariela Bellotti

Diciembre de 2016

FUNDACIÓN ESCUELA DE MEDICINA NUCLEAR

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

A mis padres

Abreviaturas

PET: (*Positron Emission Tomography*). Tomografía por Emisión de Positrones.

FUESMEN: Fundación Escuela Medicina Nuclear.

INTECNUS: Instituto de Tecnología Nuclear Aplicada a la Salud.

¹⁸F-FDG: 2-Desoxi 2-[¹⁸F]-2-Fluor Glucosa.

ARN: Autoridad Regulatoria Nuclear.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ICRP: (*International Commission on Radiological Protection*). Comisión Internacional de Protección Radiológica.

IAEA: (*International Atomic Energy Agency*). Agencia Internacional de Energía Atómica.

ICRU: (*International Commission on Radiation Units and Measurements*). Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas.

SN: Sustitución Nucleofílica.

QC: (*Quality Control*). Control de Calidad.

HPLC: (*High Pressure Liquid Chromatography*). Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia.

TLC: (*Thin Layer Chromatography*). Cromatografía de Capa Delgada.

GC: (*Gas Chromatography*). Cromatografía Gaseosa

UV: Ultra Violeta

TLD: (*Thermoluminescence Detectors*). Detectores Termoluminiscentes.

LDPCRIF: Laboratorio de Dosimetría Personal en el Control de las Radiaciones Ionizantes-Fundación Escuela de Medicina Nuclear.

OSLD: (*Optically Stimulated Luminescent Detectors*). Detectores Luminescentes Ópticamente Estimulados.

FWHM: (*Full Width at Half Maximum*). Anchura a Media Altura.

EPD: (*Electronic Personal Dosimeter*). Dosímetro Personal Electrónico.

POE: Personal Ocupacionalmente Expuesto

RESUMEN

La administración segura a humanos de radiofármacos PET requiere la implementación de métodos y técnicas de análisis que se le realizan al producto final con el objetivo de cumplir los requerimientos establecidos por la ANMAT. El personal que realiza la producción de estos radiofármacos está expuesto a radiaciones, por lo que las dosis recibidas por el POE deben ser monitoreadas para que no se excedan los límites establecidos por la ARN. En el presente trabajo se realizaron ensayos analíticos basados en métodos cromatográficos (HPLC, TLC y GC) a la ^{18}F -FDG obtenida durante comisionamiento del módulo de síntesis Synthera (IBA) de FUESMEN, el cual desarrolla la síntesis por hidrólisis básica. Se obtuvieron resultados que comprobaron la integridad del sistema de purificación que trae acoplado el módulo, obteniéndose el producto final con elevada pureza identidad e integridad.

ARN establece en su resolución 230/16 la aplicación del nuevo límite de dosis en cristalino de 20 mSv por año para la exposición ocupacional de trabajadores. El TECDOC 1731 de la IAEA hace referencia a las implicaciones de radioprotección del personal ocupacionalmente expuesto para el nuevo límite de dosis en cristalino. Basándose en este documento se realizaron mediciones de caracterización de sistemas dosimétricos OSLD nanoDots y EPD sobre fantoma antropomórfico de cabeza y torso, como potenciales alternativas a los TLD de anillo montados en gafas, evaluados en un trabajo previo en radiofarmacia PET de FUESMEN. Posteriormente se realizó una prueba piloto sobre personal de radiofarmacia con el objetivo de evaluar el desempeño en campo de ambos sistemas como dosímetros de cristalino, durante procedimientos de extracción de alícuotas y controles de calidad. Se determinó que el sistema dosimétrico EPD presenta una adecuada reproducibilidad para estimar dosis en el rango de interés estudiado, pero su tamaño resulta inapropiado para evaluaciones durante muchas jornadas de trabajo. En tanto que los dosímetros OSL presentan una reproducibilidad adecuada para dosimetría en cristalino solo a partir de 1,3 mSv, pero su pequeño tamaño los hace adecuados para montaje en gafas en evaluaciones de prueba prolongadas. Se sugiere que la utilización de ambos sistemas dosimétricos de forma complementaria resulta útil para desarrollar monitoreo rutinario de dosis equivalente en cristalino.

ABSTRACT

The safe administering of PET radiopharmaceuticals to humans requires the implementation of methods and analysis techniques on the finished product with the objective of meeting the requirements established by the ANMAT. The personnel producing these radiopharmaceuticals are exposed to radiation. The doses received by the POE must be monitored to ensure they do not exceed the limits set by the ARN. For the present work, analytical trials based on chromatographic methods (HPLC, TLC and GC) were carried out on the ^{18}F -FDG obtained during the commissioning of the FUESMEN's Synthera (IBA) synthesis module, which uses basic hydrolysis. The results obtained proved the integrity of the module's purification system, resulting in an end product with high levels of purity, identity and integrity.

The ARN establishes in resolution 230/16 the application of the new annual exposure limit for the lens of the eye of 20 mSv for occupational radiation workers. TECDOC 1731 of the IAEA refers to the radiation protection implications for occupationally exposed personnel in reference to the new dose limit for the lens of the eye. Based on this document, characterization measurements of OSLD nanoDots and EPD dosimetric systems were conducted on anthropomorphic phantoms of the head and torso, as potential alternatives to TLD of ring mounted in eyewear, evaluated in a prior PET radiopharmaceuticals work of the FUESMEN. A pilot test was later performed on radiopharmacy personnel with the objective of evaluating the field performance of both systems as lens of the eye dosimeters, during aliquot extraction and quality control procedures. It was determined that the EPD dosimetric system presents an adequate reproducibility to estimate doses in the studied interest range, but its size is inappropriate for assessments over many working days. The OSL dosimeters presented adequate reproducibility for lens of the eye dosimetry starting from just 1.3 mSv, and their small size makes them suitable for mounting in eyewear during extended testing. It is argued that the complementary use of both dosimetric systems is useful to developing routine monitoring of equivalent eye lens doses.

Índice

Introducción	1
Capítulo 1. Radioquímica.....	4
1.1 Radiofármacos PET.....	4
1.1.1 Ligando.....	4
1.1.2. Radionúclidos PET.....	4
1.2. Consideraciones radioquímicas específicas.....	5
1.2.1. Propiedades físicas del ^{18}F	6
1.3 Síntesis de la FDG. Variantes	7
1.3.1. Síntesis de ^{18}F -FDG por fluoración electrofílica	7
1.3.2. Síntesis de ^{18}F -FDG por fluoración nucleofílica	9
1.4. Controles de Calidad del producto final	10
1.4.1. Pureza Radioquímica y Química	13
1.4.2. Pureza radionucleica (Radioisotópica)	14
1.4.3. Esterilidad y endotoxinas Bacterianas.....	14
1.4.4. Control de pH.....	15
1.4.5. Solventes residuales	15
Capítulo 2. Radioprotección.....	16
2.1 Enfoque de la Protección Radiológica	16
2.2. Magnitudes Dosimétricas y Radiométricas	16
2.2.1. Dosis absorbida media en un órgano D_T	17
2.2.2. Factor de ponderación de la radiación w_R	17
2.2.3. Dosis equivalente en un órgano o tejido H_T	18
2.2.4. Factor de ponderación de los tejidos u órganos w_T	19
2.2.5. Dosis efectiva E.....	19
2.3. Magnitudes operacionales	20
2.4. Límites de dosis ocupacionales	21
2.5. Bases científicas para el cambio en el límite de dosis en cristalino.	21
2.6. Monitoreo de la dosis en cristalino por irradiación externa	23
2.7 Dosímetro Termoluminiscente (TLD).....	24
2.8 Dosímetro Luminiscente Ópticamente Estimulado (OSLD).....	26
2.8.1 Oxido de Aluminio Dopado con Carbono ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$)	27
2.8.2 Descripción del fenómeno de luminiscencia ópticamente estimulada ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$).....	27

2.8.3 Dosimetría Luminescente Ópticamente Estimulada (OSL)	29
2.8.4 Dosímetro OSL NanoDots	31
2.8.5 Sistema de lectura (Lector microStar)	32
2.9 Dosímetro Personal Electrónico (EPD)	35
2.9.1 Dosímetro Thermo-Scientific EPD-MK2+	36
2.10 Ejercicio de intercomparación dosimétrica	37
2.11 Comparación de las características y rendimiento de los dosímetros personales testeados	39
2.11.1 Respuesta de los dosímetros	39
2.11.3 Respuesta Angular	39
2.11.3 Fluctuaciones estadísticas de las dosis medidas	40
2.11.4 Respuesta para campos mixtos en términos de Hp(10)	41
Capítulo 3. Materiales y métodos	42
3.1 Radioquímica	42
3.1.1 Obtención del ^{18}F	42
3.1.2 Carga del módulo de síntesis de la ^{18}F -FDG	42
3.1.3 Desarrollo de la síntesis	44
3.1.4 Controles de Calidad	44
3.1.5 Evaluación del pH	44
3.1.6 Evaluación de la integridad del filtro	44
3.1.7 Evaluación de la integridad y pureza radioquímica del producto final.	45
3.1.8 Evaluación de la pureza radionucleica.	45
3.1.9 Determinación de Kriptofix 222	45
3.1.10 Determinación de solventes residuales	45
3.1.11 Ensayos de esterilidad y pirógenos	46
3.2 Radioprotección	46
3.2.1 Caracterización del sistema dosimétrico utilizado.	46
3.2.2 Medición en fantoma antropomórfico	53
3.2.3 Evaluación de dosis en cristalino en personal ocupacionalmente expuesto de radiofarmacia PET	55
Capítulo 4. Resultados y Discusión	58
4.1 Radioquímica	58
4.1.1 Resultados de los controles de calidad realizados	58
4.1.2 Caracterización analítica por cromatografía líquida de alta eficiencia	58
4.1.3 Evaluación de la pureza radionucleica	59

4.1.4 Determinación de solventes residuales por cromatografía gaseosa.....	59
4.1.5 Medición del pH.....	60
4.1.6 Integridad de la membrana filtrante	61
4.1.7 Determinación cualitativa de Kriptofix 222	61
4.1.8 Ensayos de esterilidad y pirógenos.....	61
4.2 Radioprotección.....	62
4.2.1 Resultados de la medición en fantoma antropomórfico	62
4.2.2 Evaluación de dosis en cristalino en personal ocupacionalmente expuesto de radiofarmacia PET.....	65
Conclusiones	66
Recomendaciones.....	67
Bibliografía	69

Introducción

Los radiofármacos son moléculas radiomarcadas, las cuales están diseñadas para su aplicación *in vivo*. Se le atribuye la denominación de drogas alrededor de los años 1960, debido a que los mismos están constituidos por dos partes fundamentales:

- Una estructura molecular biológicamente activa, la cual determina el destino del radiofármaco dentro del organismo (farmacocinética y biodistribución).
- Un núcleo radiactivo, el cual es el responsable de emitir una señal detectable fuera del organismo, para posteriormente visualizarlo con algún sistema de detección médico.

El estudio, desarrollo y aplicación final de estos radiofármacos comprende un trabajo interdisciplinario entre radioquímicos, bioquímicos, farmacéuticos, físicos médicos y personal técnico. Esta formulación radioquímica debe tener una pureza y seguridad farmacéutica adecuada, viable para la administración oral o intravenosa, por lo que es necesario controlar de forma rigurosa la calidad de estos productos antes de su aplicación en humanos. Los controles de calidad realizados a estos productos se establecen en procedimientos operacionales, en los cuales quedan registrados los estándares de calidad requeridos para la liberación final de cada producto en particular.

Los procesos de producción y controles de calidad desarrollados por el personal involucra la manipulación de fuentes abiertas de emisores de positrones, lo cual implica que estén expuestos a dosis de radiación. La evaluación mensual requerida por la ARN de las dosis recibidas por el POE del servicio de radiofarmacia PET de FUESMEN se realiza con la utilización de un Sistema de Dosimetría TLD, provisto por el LDPCRIF de la provincia de Mendoza.

Para el POE, la IAEA recomienda un límite de dosis efectiva anual de 20 mSv, como promedio en un período de 5 años consecutivos y de dosis equivalente en extremidades de 500 mSv y desde 2011 recomienda un valor límite en cristalino de 20 mSv al año. Esta recomendación es aceptada y profundizada por la IAEA en

su TECDOC 1731 [1]. Además en abril de 2016 la ARN emite la resolución 230/16, donde en la reunión realizada el 20 de abril del 2016 resuelve en su artículo N°2 lo siguiente:

“Establecer el límite de dosis equivalente en cristalino en 20 mSv en un año para la exposición ocupacional de trabajadores durante la operación normal de una instalación o la realización de una práctica. Este valor debe ser considerado como promedio en 5 años consecutivos (100 mSv en 5 años), no pudiendo excederse 50 mSv en un único año” [2]

El LDPCRIF realiza el monitoreo de dosis en cristalino para el POE del servicio de radiofarmacia PET a través de la cuantificación de la magnitud operacional Hp(3), obtenida a partir de la colocación de un dosímetro TLD de cuerpo entero en el torso, Fernández en su trabajo de tesis concluye que estas mediciones no representan fidedignamente la dosis en cristalino [3].

Por otro lado, el LDPCRIF en el transcurso del presente año adquirió un nuevo sistema dosimétrico (OSL nanoDots), que poseen ciertas características que los hacen deseables como potenciales dosímetros de cristalino: son de pequeño tamaño, pueden montarse fácilmente en gafas y el proceso de lectura de dosis no implica la destrucción de la información almacenada. Este sistema dosimétrico no está optimizado para los niveles de dosis involucrados en las prácticas desarrolladas por el POE del servicio de radiofarmacia PET, por lo que requiere que sea caracterizado y su validez demostrada para estas condiciones. Paralelamente la instalación “Ciclotrón Línea de Producción de Radiofármacos PET” de FUESMEN adquirió al inicio de 2016 dosímetros electrónicos, los que poseen ciertas características particulares, distintas a OSLD, que son atractivas para realizar evaluaciones piloto de dosímetros en cristalino: alta sensibilidad, y lectura inmediata.

El servicio de radiofarmacia PET de FUESMEN y del INTECNUS desean conjuntamente que se establezcan de forma precisa y completa todos los procedimientos de control de calidad requeridos tanto por la ANMAT como por la ARN, para la síntesis de ^{18}F -FDG por medio de técnica de hidrólisis básica. La razón es que el módulo de síntesis incorporado recientemente por FUESMEN se vale de esta metodología, y que debido a diferencias sustanciales con la técnica de

hidrólisis ácida, tradicionalmente utilizada en FUESMEN, requiere validación específica. Coincidentemente, el INTECNUS, en el Centro Atómico Bariloche, utilizará el mismo módulo de síntesis para su producción de ^{18}F -FDG. La puesta a punto de los controles de calidad será, por lo tanto, de suma utilidad a la hora de acumular la mayor cantidad de experiencia posible y recabar la información necesaria para la confección de la Documentación Mandatoria requerida por ARN y ANMAT para el Licenciamiento de Puesta en Marcha de la instalación de Bariloche.

Por otro lado, a partir de la mencionada resolución emitida por la ARN sobre la reducción de la dosis equivalente en cristalino, el servicio de “Ciclotrón y línea de producción de radiofármacos PET”, desea evaluar sistemas dosimétricos alternativos al tradicionalmente utilizado (TLD) con el objetivo de monitorear de la forma más fidedigna las dosis en cristalino del POE de radiofarmacia PET, sin entorpecer el desempeño de los trabajadores. De lo expuesto se derivan los siguientes objetivos:

Objetivos generales:

- Establecer procedimientos de control de calidad para ^{18}F -FDG sintetizada a través de hidrólisis básica.
- Realizar prueba piloto orientada al relevamiento y análisis de dosimetría personal de cristalino por exposición externa en procedimientos de síntesis química y control de calidad de radiofármacos PET, con la utilización de TLD, OSLD y EPD.

Objetivos Específicos:

- Caracterizar analíticamente el producto final obtenido a partir del proceso de síntesis y purificación de ^{18}F -FDG utilizando el módulo de síntesis Synthera, (IBA).
- Caracterizar los lotes de dosímetros TLD y OSL provistos por el LDPCRIF para los objetivos de presente trabajo.
- Evaluar cuantitativa y cualitativamente el desempeño de dosímetros TLD, OSLD y EPD para dosimetría de cristalino, por medio de mediciones sobre fantoma antropomórficos con campo radiante de emisores de positrones.
- Realizar prueba piloto de dosimetría de cristalino, con los mencionados dosímetros, en POE del servicio de radiofarmacia PET.

Capítulo 1. Radioquímica

1.1. Radiofármacos PET

Un radiofármaco PET está constituido principalmente por dos componentes.

- Una estructura molecular (ligando)
- Un radionúclido emisor positrónico

Para la conexión estable de estos dos componentes, en algunas ocasiones es necesaria la utilización de un espaciador. El ligando define las características biológicas, y es el responsable de las interacciones químicas y bioquímicas con el receptor dentro del organismo. El radionúclido emisor positrónico es el responsable de emitir la señal detectable producto de su decaimiento radiactivo. En el caso de emisores positrónicos se detectan dos rayos gamma de 511 keV cada uno por coincidencia de detección [4].

1.1.1 Ligando

El ligando debe tener un alto grado de afinidad y especificidad por el blanco. Los blancos pueden ser:

- Sistema de receptores específicos
- Antígenos
- Enzimas
- Transportadores
- Alteraciones metabólicas específicas
- Diferentes demandas energéticas de las células
- Diferencias en vascularización y perfusión

1.1.2. Radionúclidos PET

Los radionúclidos PET ampliamente usados, tienen tiempos de vida media cortos, y disponibilidad limitada. Por otro lado, la amplia y factible disponibilidad de estos radionúclidos es un prerequisite para cumplir con una aplicación satisfactoria en una rutina básica. Por esto es que en la actualidad las moléculas marcadas con ^{18}F y ^{68}Ga , son usadas prácticamente con exclusividad en la clínica rutinaria en instalaciones donde no se cuente con una facilidad ciclotrónica para su producción debido a su fácil distribución dada su relativa larga vida media respecto

a otros radioisótopos PET. En el caso del ^{18}F existe desde hace ya varios años y su uso esta clínicamente extendido, el radiofármaco basado en un análogo de la D-glucosa, el cual se comercializa de forma que puede ser usado directamente. Sin embargo el ^{68}Ga se comercializa en forma de generador radioisotópico, el cual puede ser instalado localmente de manera fácil sin requerimientos técnicos específicos y además presenta una vida útil mucho mayor que la del ^{18}F . En la Tabla 1.1 se muestran los radionúclidos PET más usados. Los radionúclidos que presentan tiempos de vida media corta requieren que se produzcan en instalaciones que cuenten con ciclotrón, este tipo de instalación demanda equipamiento técnico dedicado y específico además de personal calificado y entrenado [4].

Nucleído	Producción	Vida media
$^{18}\text{F}(\text{F}^-)$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	109.8 min
$^{18}\text{F}(\text{F}_2)$	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	109.8min
^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	20 min
^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	10 min
^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	2 min
^{68}Ga	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}^*$	68 min
^{82}Rb	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}^*$	1.3 min

Tabla 1.1. *Nucleídos más utilizados en PET, Generador**[4]

La selección del radionúclido se basa en las siguientes consideraciones.

- Disponibilidad
- Características físicas
- Propiedades radioquímicas
- Propiedades radiofarmacológicas

1.2. Consideraciones radioquímicas específicas

Las características físicas del isótopo determinan solo una parte del estudio en sí. Es necesario la activación química y biológica del radionúclido a través de un procedimiento de marcaje, donde se une el isótopo al ligando. Por lo general, estos radionúclidos se obtienen en ciclotrón o generador en una forma química no deseada para el marcaje directo con el ligando, por lo que se hace necesario una primera etapa de activación. Por ejemplo, el ^{18}F se obtiene normalmente en solución acuosa en forma de fluoruro [$^{18}\text{F}^-$] desde el blanco, esta forma química es inactiva, agregando acetonitrilo se forma un azeótropo el cual en presencia de un

aminopoliéter como catalizador de transferencia de fase, queda listo para la etapa posterior de reacción con el ligando (precursor). Por otra parte, las reacciones de marcaje isotópico presentan algunas diferencias con la química convencional, algunas de estas son [4]:

- La estereoquímica entre los reaccionantes (^{18}F activado y el precursor) no se da, ya que el precursor está en exceso con respecto al radionúclido
- Debido a las masas pequeñas de los reaccionantes (en el orden de los miligramos), es necesario el uso de equipamiento especial de escala en miniatura.
- Debido a que se trabaja con altos niveles de radiactividad, es necesario el control de las exposiciones de los trabajadores, así como, la colocación de detectores monitores de área. Por esto, en algunos casos, se requieren la utilización de celdas blindadas con plomo y la manipulación a través de telepinzas o brazos semi-robóticos.
- En la mayoría de las reacciones de marcaje isotópico se requiere agregar portador (isótopo estable del radionúclido) debido a las bajas masas que se agregan de isótopo radiactivo. En algunos casos este portador interfiere en la reacción química.
- La inestabilidad de las reacciones de marcaje debido a la formación de productos de la radiólisis del agua. Estos productos se forman por las altas concentraciones radiactivas que presentan las soluciones que intervienen. Con el objetivo de disminuir la influencia de estas especies durante el proceso, es necesario la reducción de los tiempos de reacción.

1.2.1. Propiedades físicas del ^{18}F

Para la producción de ^{18}F se usa agua enriquecida con ^{18}O (un isótopo estable del oxígeno) en fase líquida, en el cual se produce una reacción nuclear del tipo (p,n). Finalmente el isótopo producido es un emisor de positrones. A continuación se muestra el diagrama de decaimiento y sus propiedades físicas:

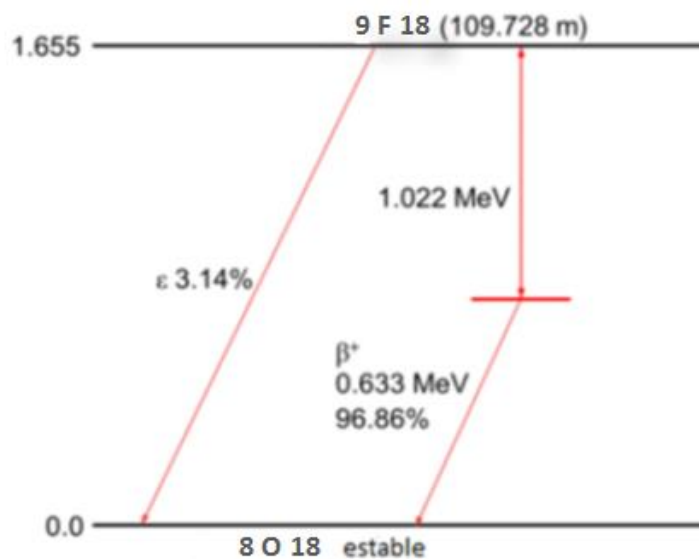


Figura 1.1. Esquema de decaimiento del ^{18}F .

- $Z=9$
- $A=18$
- Exceso de masa: 873.431 ± 0.593 keV.
- Modo de decaimiento: Hacia ^{18}O (estable)
- Emisión de positrones (97%)
- Energía cinética máxima de los positrones $\Delta(Z,A) - \Delta(Z,A-1) - 2m_e = 0.634$ MeV.
- Energía cinética media de los positrones (0.211 MeV)
- Constante gamma: 0.000149 (mSv \cdot m 2 /MBq \cdot h) [5]
- Vida media ($T_{1/2}$)= 1.83 hs (109.771 min. 1h 50 min).
- Constante de decaimiento: $6.3\text{E-}3$ min $^{-1}$.
- Capa hemireductora de plomo para radiación gamma: 6 mm.
- Capa decireductora de plomo para radiación gamma: 17 mm
- Blindaje beta: 1.7 mm de Lucite.

1.3 Síntesis de la FDG. Variantes

1.3.1. Síntesis de ^{18}F -FDG por fluoración electrofílica

La primera síntesis de la ^{18}F -FDG se llevó a cabo en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, (Upton, Long Island, USA) por Wolf y colaboradores, en 1976 por la variante de fluoración electrofílica. La fluoración electrofílica comprende la adición de átomos de flúor a un doble enlace carbono-carbono, produciendo un

derivado difluorado del compuesto padre, Figura 1.2. Esta variante de síntesis desarrollada por Wolf y colaboradores involucra el uso de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucol como precursor. El difluor-glucosa derivado, obtenido al final de la síntesis fue separado en una última etapa e hidrolizado con ácido hidroclicórico para formar 2-fluor-2-desoxiglucosa, Figura 1.3. El rendimiento obtenido al final del proceso fue de 8 %, y el tiempo de síntesis fue de dos horas. Esta primera variante ha sufrido varias modificaciones con el objetivo de reducir el tiempo de síntesis y aumentar el rendimiento final [6].

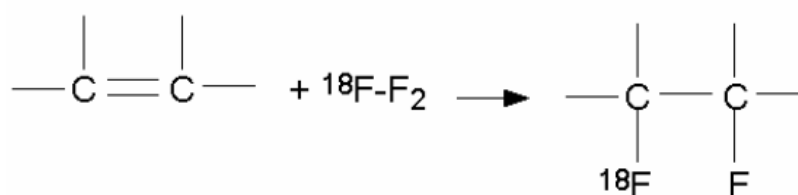


Figura 1.2. Fluoración electrofílica.

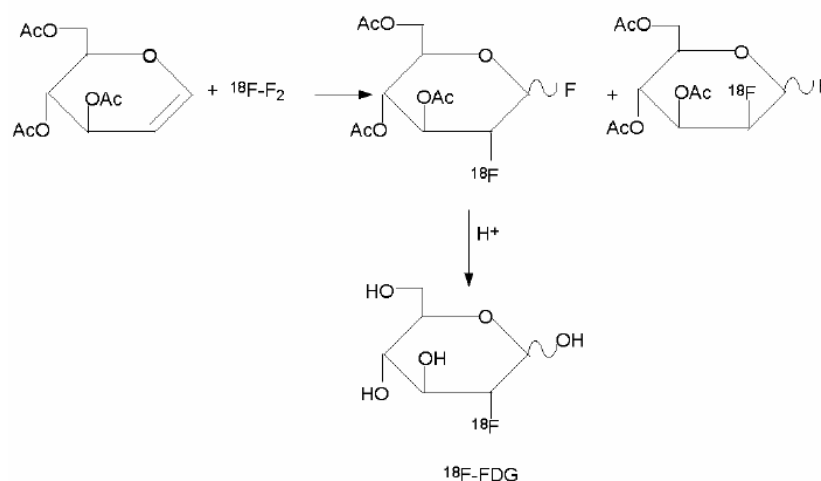


Figura 1.3. Síntesis de ${}^{18}\text{F}$ -FDG por fluoración electrofílica [6].

La mayor limitación de la fluoración electrofílica es, que solo el 50 % de los átomos de flúor radiactivo son incorporados a la estructura del precursor. Además, el ${}^{18}\text{F-F}_2$ se produce desde un blanco gaseoso de neón ${}^{20}\text{Ne}(d,\alpha){}^{18}\text{F}$. La actividad específica obtenida es baja debido a la presencia de flúor gaseoso no radiactivo. Otra limitación es el mantenimiento y la operación del blanco de neón.

1.3.2. Síntesis de ^{18}F -FDG por fluoración nucleofílica

Se han llevado a cabo muchos intentos para desarrollar la variante por sustitución nucleofílica en la síntesis de ^{18}F -FDG, estos incluyen el uso de ^{18}F -CsF (fluoruro de cesio) y ^{18}F -KHF (hidrogeno fluoruro de potasio), como catalizadores. Pero el mayor avance fue reportado en 1986 por Hamacher y colaboradores quienes usaron el Kryptofix 222TM como catalizador. La reacción desarrollada con este catalizador tiene un rendimiento final mayor del 50 % y un tiempo de duración de 50 minutos [6].

La sustitución nucleofílica es una reacción química que involucra la adición de un nucleófilo (molécula con densidad de carga negativa, rica en electrones) dentro de un compuesto donde hay un grupo saliente (grupo deficiente de electrones unido por un enlace covalente inestable). En la Figura 1.4 se muestra de manera general el mecanismo de reacción. Es válido señalar que este tipo de reacción orgánica puede llevarse a cabo por dos mecanismos, SN1 y SN2. En el caso particular de la síntesis de la FDG ocurre por una SN2 o bimolecular y estereoespecífica, ya que durante el desarrollo de la reacción el nucleófilo ataca desde el lado opuesto al carbono que está enlazado al grupo saliente, siendo este paso, de vital importancia para la obtención del producto final.

En la síntesis de ^{18}F -FDG, el ^{18}F es el nucleófilo, el precursor es el triflato de manosa en la cual los carbonos 1,3,4,6 de la molécula de manosa están protegidos con un grupo acetilo cada uno y el grupo triflato enlazado en el carbono 2 es el grupo saliente. Esta reacción ocurre bajo determinadas condiciones de temperatura y presión elevadas, además en presencia del Kryptofix 222 ó TBA como catalizador y acetonitrilo como solvente [6].

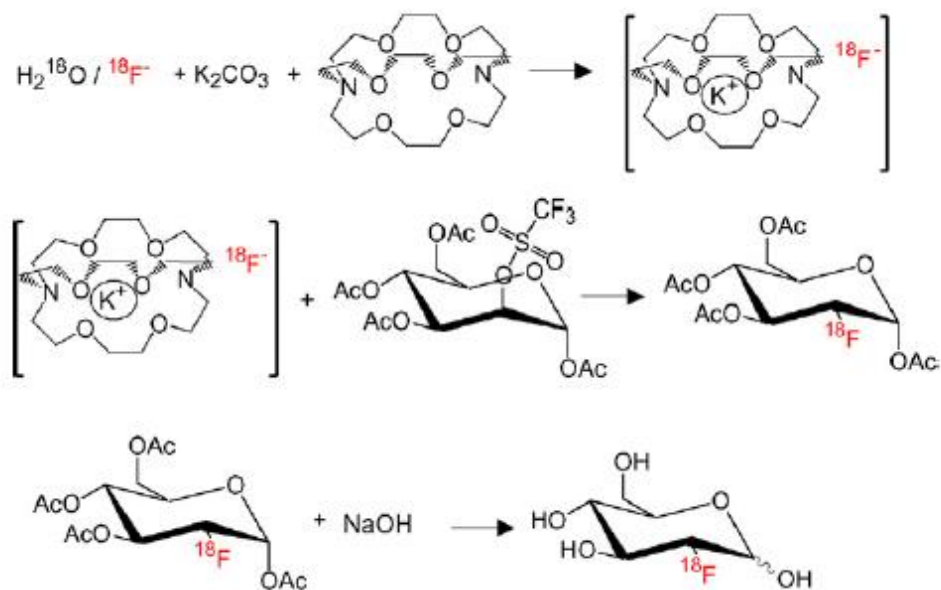


Figura 1.4. Radiosíntesis ^{18}F -FDG por hidrolisis básica, mecanismo de reacción [4]

La fluoración nucleofílica es la variante de síntesis que más se utiliza en la actualidad, debido a los altos rendimientos alcanzados en la reacción, además solo se necesita un paso de purificación del producto final para alcanzar el valor de pureza radioquímica necesaria para ser administrado a pacientes.

1.4. Controles de Calidad del producto final

Por ley en la mayoría de los países, los radiofármacos PET son considerados drogas. Esto implica que tengan que someterse a una serie de controles de calidad antes de ser aplicados en humanos. Estos controles deben asegurar que el radiofármaco cumpla con una serie de requerimientos específicos que se describen en un programa de garantía de la calidad, antes de ser liberado como producto final y su posterior aplicación. En el programa de garantía de la calidad deben quedar descritas, las pruebas que se le deben realizar al producto, así como, los procedimientos de operación, los criterios de aceptación para cada prueba realizada y la documentación necesaria para asegurar la calidad del producto [4].

En el caso de La República de Argentina, los radiofármacos son regulados y controlados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La reglamentación que debe ser cumplida esta descrita en las disposiciones:

- **Disposición N2009/07 ANMAT:** *“Pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización para el registro de Preparaciones Radiofarmacéuticas con fines diagnóstico o de monitoreo”*.
- **Disposición N2819/04, AnexoVII ANMAT:** *“Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas”*.

La alta calidad imagenológica, diagnóstica y de radioprotección del paciente requerida en los estudios PET, demanda que el radiofármaco sea producido con una alta calidad. Los métodos analíticos y las pruebas de QC juegan un papel importante, para garantizar la identidad, estabilidad y pureza del radiofármaco PET [7].

La mayoría de las pruebas que se le realizan a los radiofármacos de manera general, comprenden una parte de los métodos analíticos de separación y concentración. Dentro de estos se encuentran los métodos cromatográficos, los cuales son ampliamente usados (HPLC, TLC y GC). En la Tabla 1.2 se muestran las pruebas que se le realizan a la ^{18}F -FDG [7].

Prueba	Método	Criterio de aceptación
Carácter (visual)	No específico	Líquido transparente, incoloro
Identificación	Espectro gamma	Energía del fotón de 0.511 Mev.
	Medición de la vida media	105 a 115 min
	Pico en el cromatograma (tiempo de retención) en la prueba de la pureza radioquímica	El producto debe tener un tiempo de retención similar a la solución de referencia
pH	No específico	4.5 a 8.5
Pureza química:		
2-FDG	HPLC	El área integrada del pico de 2-FDG no debe ser mayor que la del pico de referencia.
Kryptofix 222	Colorimétrico	La prueba de mancha no debe ser más oscura que la de referencia.
Sal de tetra-alquil amonio	HPLC	El área integrada del compuesto no debe ser mayor que la del pico de referencia
Solvente residual: Acetonitrilo	No específico	Menor que 4.1 mg por dosis máxima de volumen inyectado.
Pureza radionuclídica (radioisotópica)	Espectro Gamma	Energía de fotón de 0.511Mev.
	Medición de la vida media	105 a 115 min
Pureza radioquímica	HPLC TLC	No debe ser menor que el 95% de la radiactividad total
Esterilidad	Prueba acorde a la institución	No crecimiento bacterias
Endotoxinas Bacterianas	No específico	Depende del tipo de medición realizada
Radiactividad	Medición en el activímetro	-----

Tabla 1.2. Pruebas de control de calidad de la ^{18}F -FDG [6].

1.4.1. Pureza Radioquímica y Química

Los estudios de validación de métodos analíticos, juegan un papel importante en la determinación de la pureza radioquímica y química. En el caso de las impurezas radioquímicas, estas pueden afectar el estudio clínico PET debido a captaciones no específicas. Las impurezas químicas pueden poner en riesgo la aplicación segura debida a que en cantidades mayores a los niveles de aceptación pueden causar reacciones adversas o intoxicaciones [7].

La pureza radioquímica se define como el contenido de impurezas marcadas con el mismo radioisótopo del compuesto marcado. Son fuentes de impurezas radioquímicas:

- El rendimiento de marcaje
- Los productos de la radiólisis
- Otras impurezas químicas que se marcan paralelamente al compuesto fundamental

Es pertinente señalar que la pureza radioquímica de un compuesto marcado no es constante en el tiempo, ya que la acción de las radiaciones sobre una molécula depende del tipo de isótopo, de las condiciones de conservación y del tiempo transcurrido. En el producto final de síntesis de ^{18}F -FDG son impurezas radioquímicas, ^{18}F -fluoruro y otras especies intermediarias radiomarcadas [7].

La pureza química se define como el contenido de impurezas no radiactivas presentes en el compuesto marcado (el portador no se considera una impureza química). Las fuentes de impureza químicas son:

- Las impurezas químicas presentes en el producto de partida durante el marcaje o proceso de producción.
- Los productos no-radiactivos.
- La contaminación en los procesos químicos que acompañan la obtención del producto final.

En el proceso de producción de la ^{18}F -FDG intervienen reactivos orgánicos, algunos de los cuales son:

- Acetonitrilo (solvente residual, 50 % dosis letal en ratones por ingestión, 617mg/Kg) [8].
- Kryptofix 222 (50 % dosis letal en ratas por ingestión, 35mg/Kg) [8].

Por ser estos reactivos extremadamente tóxicos, se hace necesaria la cuantificación de los mismos en el producto final, antes de su liberación. Las cantidades obtenidas en el producto final deben ser menores que los límites de aceptación preestablecidos por la entidad productora y apoyados por los registrados en las Famacopeas.

1.4.2. Pureza radionucleica (Radioisotópica)

La pureza radioisotópica define el contenido de impurezas marcadas con otros radionúclidos. Las impurezas radioisotópicas no son constantes en el tiempo ya que dependen del tiempo de vida media de los radioisótopos. Si el tiempo de vida media es mayor que el del preparado, la impureza crecerá con el tiempo. Constituyen fuentes de impurezas radioisotópicas:

- El enriquecimiento del “blanco” irradiado durante la obtención en el ciclotrón o en el reactor.
- Otras reacciones nucleares colaterales.

Algunas impurezas radioisotópicas en la producción de ^{18}F son, ^{18}O que no reaccionó y metales activados del blanco [7].

1.4.3. Esterilidad y endotoxinas Bacterianas

Estas pruebas se realizan por diferentes métodos, la elección del mismo, depende de la institución en particular. Es importante su realización ya que evalúa la no presencia de patógenos externos (virus y bacterias), que pueden ocasionar en humanos reacciones adversas no deseadas.

El control de pirógenos, se lleva a cabo por un método colorimétrico que detecta endotoxinas bacterianas. El método consta de la comparación con soluciones de endotoxinas estándar por absorbancia en un espectrómetro de absorción UV.

Los controles de esterilidad se realizan, depositando una alícuota en tubos con cepas de cultivo para detectar la posible contaminación microbiológica, el tiempo requerido para este control es de 14 días por lo tanto se realiza al día

siguiente de la producción para evitar exposición innecesaria a la radiación sobre el operador.

1.4.4. Control de pH

El control de este parámetro químico se puede realizar usando pH-metro o con cinta indicadora de pH de precisión 0,5 unidades. Los resultados en ambos casos deben cumplir con los criterios de aceptación.

1.4.5. Solventes residuales

Mediante el uso de un cromatógrafo de gases se determinan los solventes residuales, los cuales son aquellos compuestos volátiles presentes en la solución de ^{18}F -FDG que son utilizados en el proceso de producción, tanto durante el lavado del módulo (en el caso de síntesis por hidrólisis ácida) como en la síntesis. La presencia y cuantificación de estos solventes permite garantizar que no se superan los niveles límites establecidos para uso *in vivo*, ellos son:

- ACN: 400 ppm.
- Etanol: 5000 ppm.
- Acetona: 5000 ppm.
- Eter (desnaturalización del etanol): 5000 ppm.

Capítulo 2. Radioprotección

2.1 Enfoque de la Protección Radiológica

La protección radiológica es una disciplina científico técnica cuyo objetivo es contribuir a un adecuado nivel de protección contra los efectos nocivos de la exposición a las radiaciones ionizantes, sin limitar indebidamente las acciones humanas deseadas que puedan estar asociadas con dicha exposición. Además, proteger la salud humana, disminuyendo la probabilidad de ocurrencia de efectos estocásticos y la aparición de efectos determinísticos, y prevenir o reducir la frecuencia de efectos nocivos de la radiación a un nivel donde tengan un impacto despreciable sobre la conservación de la diversidad biológica, la conservación de las especies, o la salud y estado de los hábitats naturales, comunidades y ecosistemas.

El ICRP en su publicación 103 plantea que la mayoría de los efectos adversos para la salud por exposición a la radiación pueden agruparse en dos categorías generales:

- *Efectos Determinista (reacciones tisulares nocivas) debidos principalmente a la muerte/defectos en el funcionamiento de las células tras dosis elevadas.*
- *Efectos estocásticos, es decir , cáncer y efectos heredables implicando, bien el desarrollo del cáncer en los individuos expuesto debido a la mutación de células somáticas o una enfermedad heredable en su progenie debido a la mutación en células reproductoras (germinales)[9].*

2.2. Magnitudes Dosimétricas y Radiométricas

Las mediciones de los efectos de la radiación pueden requerir distintos grados de especificación del campo de radiación. Estas especificaciones se basan inicialmente en su expresión más simple, en magnitudes físicas sencillas asociadas al campo de radiación, tales como el flujo de partículas, la fluencia de partículas, el flujo de energía, fluencia de energía, etc. De igual manera, la probabilidad de interacción de la radiación con la materia se describe a partir de las magnitudes de interacción, las cuales se representan mediante coeficientes y dependen de la energía de la radiación y del material blanco, algunos son; sección eficaz, coeficiente de atenuación másico, coeficiente de absorción másico de energía, poder de frenado

másico, etc. Ambas magnitudes se relacionan con magnitudes dosimétricas que proveen una medición física que correlaciona los efectos reales o potenciales de la radiación, tales como la energía impartida, dosis absorbida, kerma, etc.

Finalmente se deben determinar las magnitudes de protección radiológica que intentan cuantificar el riesgo de efecto biológico, el cual no depende solo de la energía depositada por unidad de masa de tejido irradiado (dosis absorbida) sino del modo en que esta energía es distribuida microscópicamente, a lo largo de la trayectoria de la partícula cargada. A continuación se definen algunas magnitudes de protección radiológica:

2.2.1. Dosis absorbida media en un órgano D_T

$$D_T = \frac{E_T}{M_T}$$

Ecuación 2.1

Donde E_T es la energía total impartida en un tejido u órgano de masa M_T . La masa puede variar desde menos de 10 g hasta 70 kg para todo el cuerpo.

2.2.2. Factor de ponderación de la radiación w_R .

La dosis absorbida, D , o la dosis absorbida media en un órgano D_T , no son magnitudes suficientes en sí mismas para caracterizar la probabilidad de daño, detrimento en la salud, que puede resultar de la irradiación. Al intentar cuantificar el riesgo biológico relativo por irradiación, se ha encontrado que este no depende solo de la energía depositada por unidad de masa de tejido irradiado (dosis absorbida) sino también del modo en que esta es distribuida microscópicamente, a lo largo de la trayectoria de la partícula cargada. Por ello se ha introducido un factor de peso asociado al tipo de radiación, donde sus valores son conservativos respecto de la eficiencia biológica relativa (RBE por sus siglas en inglés) para los efectos biológicos, según distintos tipos y energías de las radiaciones. En la publicación 103 del ICRP se detallan una serie de valores que reflejan la efectividad biológica de las radiaciones en la producción de efectos estocásticos a bajas dosis, Tabla 2.1 [9].

Tipo de radiación	Factor de ponderación de la radiación w_R
Fotones	1
Electrones y muones	1
Protones y piones cargados	2
Partículas alfa, fragmentos de fisión, iones pesados	20
Neutrones	Una función continua de la energía del neutrón (ver Figura 2.1)

Tabla 2.1. Factores de ponderación de la radiación w_R [9].

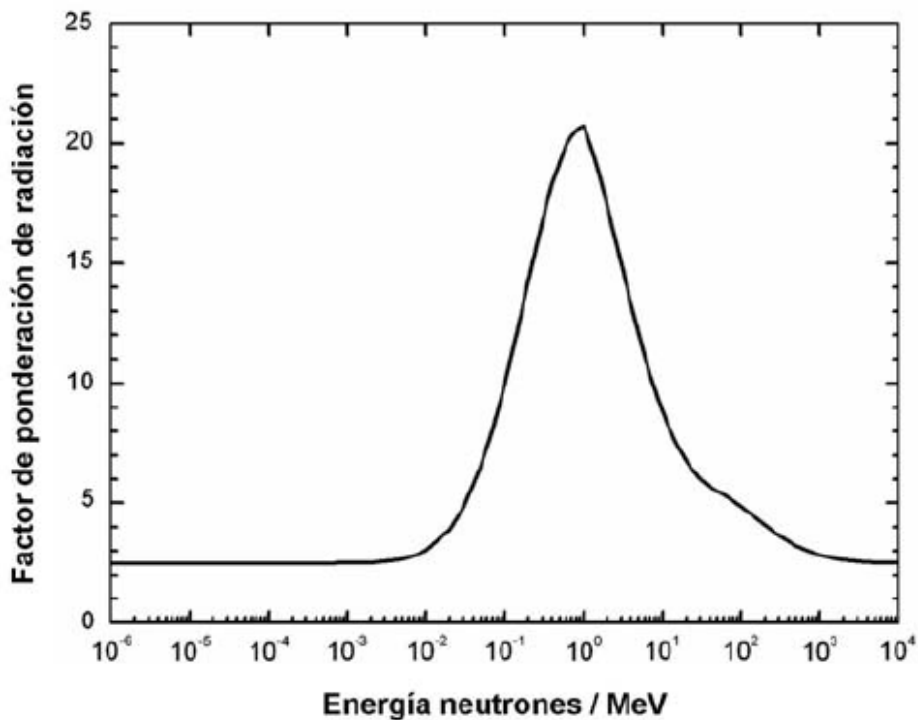


Figura 2.1. Factores de ponderación w_R , en función de la energía del neutrón [9].

2.2.3. Dosis equivalente en un órgano o tejido H_T .

Se define como el producto de la dosis absorbida media en el órgano o tejido T y el factor de ponderación de la radiación w_R .

$$H_T = \sum_R w_R D_{TR}$$

Ecuación 2.2

Se introduce en esta ecuación la sumatoria para el caso de campos de radiación compuestos por diferentes tipos de partículas y energías.

2.2.4. Factor de ponderación de los tejidos u órganos w_T .

El riesgo de la ocurrencia de efectos de carácter estocásticos, no solo depende del tipo de radiación considerado por el factor w_R , sino que distintos órganos y tejidos muestran diferentes radiosensibilidades para determinados efectos. La consideración de este comportamiento se introduce con otro factor de ponderación por órgano o tejido w_T , modificante de la dosis equivalente en un dado tejido u órgano. El ICRP recomienda los factores que modifican la dosis equivalente en un tejido u órgano dado se muestran en la, Tabla 2.2 [9].

Tejido	w_T	$\sum w_T$
Medula ósea, colon, pulmón, estómago, mama, resto de los tejidos	0.12	0.72
Gónadas	0.08	0.08
Vejigas, esófago, hígado, tiroides	0.04	0.04
Superficie del hueso, cerebro, glándulas salivares, piel	0.01	0.04
	Total	1.00

Tabla 2.2. Factores de ponderación de tejidos u órganos w_T [9].

2.2.5. Dosis efectiva E .

La dosis efectiva se define por medio de una doble sumatoria, de los productos de la dosis absorbida media en órgano por los correspondientes factores de ponderación de radiación y de órgano o tejido.

$$E = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T.R}$$

Ecuación 2.3

Donde $D_{T,R}$ indica la dosis absorbida media en el órgano o tejido T debida a la radiación del tipo R. La radiación es la incidente sobre el cuerpo producida por una fuente externa o la emitida por un radionúclido incorporado al cuerpo. La dosis efectiva es de aplicación a trabajadores ocupacionalmente expuestos y al público, para ambos sexos.

2.3. Magnitudes operacionales

Monitoreo Ambiental

La dosis equivalente ambiental, $H^*(d)$, la cual es adecuada para la radiación fuertemente penetrante y, la dosis equivalente direccional $H'(d)$ que lo es para radiación poco penetrante, relacionan al campo de radiación externo con la dosis efectiva y con la dosis equivalente en piel.

Dosis equivalente ambiental $H^*(d)$

Es, en un punto de un campo de radiación, la dosis equivalente que será producida por el correspondiente campo alineado y expandido, a una profundidad d en el radio de la esfera ICRU de dirección opuesta al campo alineado.

Dosis equivalente direccional $H'(d)$

Es, en un punto de un campo de radiación, la dosis equivalente que será producida por el correspondiente campo expandido a una profundidad d en un radio de dirección especificada de la esfera ICRU.

Para radiación fuertemente penetrante se usa $d = 10$ mm, la dosis equivalente ambiental se indica $H^*(10)$, y la dosis equivalente direccional $H'(10, \Omega)$. Para radiación poco penetrante la dosis equivalente ambiental y la dosis equivalente direccional se indican $d = 0.07$ mm, $H^*(0.07)$ $H'(0.07, \Omega)$ respectivamente.

Monitoreo individual

Para la aplicación en el monitoreo individual de la irradiación externa del personal, se establece la dosis equivalente individual $H_p(d)$. Esta es la dosis equivalente en tejido blando, a la profundidad apropiada d .

Dosis equivalente personal Hp(d)

En todos los casos de aplicación de las magnitudes de dosis equivalente ambiental e individual, se indica la profundidad d en milímetros a que se la refiere. Para la piel y órganos superficiales se recomienda $d = 0.07$ mm, para el cristalino $d = 3$ mm, mientras que para órganos y tejidos profundos y el control de la dosis efectiva, se adopta $d = 10$ mm [10].

2.4. Límites de dosis ocupacionales

Los límites de dosis recomendados por el ICRP han sido admitidos por la ARN y promulgados en la norma AR 10.1.1 [11], los cuales han sido establecidos para reducir los niveles de exposición a la radiación en los trabajadores evitando así la ocurrencia de efectos determinísticos y disminuyendo la probabilidad de aparición de los efectos estocásticos. Estos límites *son valores de dosis efectiva y equivalente establecidos para los TOEs por la Autoridad Regulatoria y no deben ser superados en un período determinado.*

El límite de dosis efectiva es 20 milisievert en un año. Este valor debe ser considerado como el promedio en 5 años consecutivos (100 milisievert en 5 años), no pudiendo excederse 50 milisievert en un único año. El límite de dosis equivalente es 150 milisievert en un año para el cristalino y 500 milisievert en un año para la piel.

La ICRP ha emitido como recomendación en el año 2011 la reducción del límite de dosis equivalente en cristalino para exposiciones planificadas a 20mSv al año como promedio en 5 años, sin superar en ninguno de esos años los 50 mSv [12]. La IAEA en su TECDOC número 1731 [1] ha profundizado sobre la aceptación de este límite que sustituye al anterior límite de dosis equivalente en cristalino de 150 mSv por año. Los límites de dosis equivalente para el cristalino (y de las extremidades) se consideran actualmente necesarios para evitar la ocurrencia de efectos deterministas.

2.5. Bases científicas para el cambio en el límite de dosis en cristalino.

El límite anterior de dosis equivalente para el cristalino de 150 mSv en un año se basó en un umbral de dosis de 0,5-2 Gy para opacidad detectable en cristalino

para una sola exposición aguda (o breve) y 5 Gy de exposición prolongada; y para la discapacidad visual (cataratas), 5 Gy para una sola exposición aguda (o breve) y 8 Gy después de una exposición prolongada o fraccionada. Sin embargo, algunos de los estudios epidemiológicos anteriores, en los que se basa este límite pueden no haber tenido un seguimiento suficiente a lo largo del tiempo para detectar cualquiera de los cambios inducidos por la radiación al cristalino o la discapacidad visual (cataratas) [13]. Además, la mejora de las técnicas para detectar, cuantificar y documentar los cambios en el cristalino asociados con la irradiación temprana, así como una mejora en la dosimetría, pueden haber sido los factores que contribuyeron a los resultados más recientes sobre la observación de aparición de catarata inducida por radiación a baja exposición.

En la publicación 118 del ICRP [14], se presentó evidencia epidemiológica reciente sobre la inducción de efectos deterministas y se concluyó que había algunos efectos deterministas, particularmente aquellos con manifestaciones tardías, cuando la dosis umbral fue o pudo haber sido más baja que la que se consideró anteriormente. La dosis umbral fue definida a efectos prácticos como la dosis resultante en una incidencia del 1% para reacciones tisulares u órganos específicos (es decir, de efectos deterministas).

A continuación se reproduce la parte pertinente del resumen de la publicación 118 [14] del ICRP:

“Para cataratas inducida por exposición aguda, estudios recientes, donde se han hecho estimaciones formales de dosis umbral después de largos períodos de seguimiento, indican valores de aproximadamente 0,5 Gy con intervalos de confianza del 90-95% incluyendo dosis cero. Dicho valor es más bajo por un factor de 10 que lo deducido en estudios anteriores. Estos estudios generalmente tenían períodos de seguimiento cortos, no se tuvo en cuenta que el período de latencia aumenta a medida que disminuye la dosis, no tenían la sensibilidad suficiente para detectar cambios tempranos en el cristalino utilizando las diversas técnicas empleadas y tenían relativamente pocos individuos con dosis inferiores a unos pocos Gy. Para las exposiciones fraccionadas y prolongadas se han deducido valores de aproximadamente 0,5 Gy de manera similar a partir de estudios recientes. Sin embargo, las evidencias relativas a esta última exposición están referidas

principalmente a la opacidad en cristalino en lugar de cataratas, debido a que los tiempos de seguimiento son más cortos en esos estudios. Para la exposición crónica durante años muchas de las evidencias se refieren a una menor opacidad del cristalino. Sin embargo, no hay ninguna indicación de que el umbral de dosis acumulado es más alto en este escenario”.

El juicio anterior de que las dosis agudas de hasta aproximadamente 0,1 Gy no producen deterioro funcional de los tejidos fue mantenida por el ICRP [14]. Los riesgos estocásticos de cáncer radio-inducido y los efectos hereditarios, por tanto, siguen siendo los principales riesgos a tener en cuenta por la IAEA para la mayoría de aplicaciones en situaciones laborales, dentro de sus nuevos Requisitos Generales de Seguridad Parte 3. No obstante, después de una dosis aguda o acumulada de más de 0,5 Gy, el riesgo de efectos deterministas se vuelve cada vez más importante para el cristalino, a veces mucho tiempo después de la exposición a la radiación. No hay indicación de que la entrega prolongada de la dosis es menos perjudicial que la exposición aguda.

2.6. Monitoreo de la dosis en cristalino por irradiación externa

El método más preciso para el monitoreo de la dosis equivalente en cristalino, H_{lens} , es midiendo la dosis equivalente personal a 3 mm de profundidad, $H_p(3)$, con un dosímetro usado lo más cerca posible a los ojos y calibrado sobre un fantoma representativo de la cabeza. Como este procedimiento es poco práctico, se pueden usar otros métodos tales como la evaluación de $H_p(3)$ a través de $H_p(10)$ o $H_p(0,07)$, ambas magnitudes medidas con dosímetros usados en el tórax, o $H_p(0,07)$ con dosímetros usados cerca de cristalino y con monitores que midan las magnitudes $H'(0,07)$, $H'(3)$ o $H^*(10)$ [1].

Con el fin de garantizar un seguimiento individual adecuado, los monitores y/o dosímetros deben cumplir con los requisitos establecidos internacionalmente. En la actualidad, los dosímetros diseñados para $H_p(3)$ no están ampliamente disponibles y otros tipos de monitores y dosímetros para otras magnitudes pueden ser usados [1].

Un dosímetro para $H_p(0,07)$ puede ser modificado para medir directamente $H_p(3)$. Sólo si está disponible la información sobre los campos de radiación del

lugar de trabajo, estos tipos de dosímetros una vez calibrados en términos de $H_p(0,07)$ o $H_p(10)$ se pueden utilizar con el fin de estimar un valor conservador para $H_p(3)$. En tal caso, se debe conocer que la exactitud de la medición es inferior y los valores de dosis medidas en cristalino, que estén cercanos al límite deben ser considerados cuidadosamente [1].

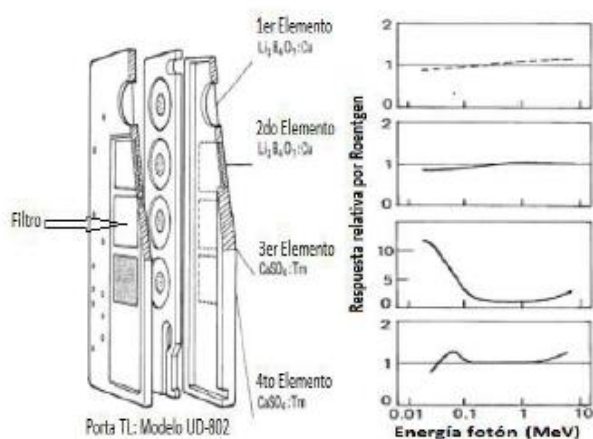
No existen estándares disponibles actualmente para monitores de área que permitan la medición de la dosis equivalente direccional a una profundidad de 3 mm, $H'(3)$. Para fotones y neutrones, los coeficientes de conversión de kerma en aire cantidad, K_a , a $H'(3)$ no se han acordado a nivel internacional y por lo tanto no se incluyen en las publicaciones de la ICRU o la ICRP [1].

2.7 Dosímetro Termoluminiscente (TLD)

El Dosímetro Termoluminiscente (TLD, siglas en inglés) es ampliamente utilizado para el monitoreo individual rutinario de la radiación externa. Su funcionamiento se basa en el fenómeno de la termoluminiscencia, el cual está caracterizado por la emisión de luz de manera similar a los demás fenómenos luminiscentes, pero con la particularidad de su dependencia con la temperatura. Estos dosímetros presentan la capacidad de almacenar energía absorbida cuando la radiación ionizante incide sobre los materiales por los cuales están constituidos. Al interactuar la radiación ionizante con la red cristalina, algunos átomos resultan excitados y estos no se desexcitan espontáneamente, sino que los electrones que fueron removidos de sus órbitas quedan retenidos en niveles energéticos metaestables conocidos como “trampas”, la cantidad de estas trampas ocupadas es directamente proporcional a la dosis de radiación recibida por el cristal.

Los dosímetros suministrados por el Laboratorio de Dosimetría Personal en el Control de las Radiaciones Ionizantes-Fundación Escuela de Medicina Nuclear (LDPCRIF) son marca Panasonic, modelos UD-802AT y UD-807HA. Los dosímetros modelo UD-802AT, Figura 2.2, se usa para evaluar las magnitudes $H_p(10)$, $H_p(3)$ y $H_p(0,07)$, esto es posible debido a que posee cuatro elementos constituidos por dos cristales de $Li_2B_4O_7:Cu$ (Borato de litio dopado con cobre) y dos cristales de $CaSO_4:Tm$ (Sulfato de calcio dopado con Tulio), estos dos últimos poseen filtros de plástico y plomo lo cual le permite que el dosímetro brinde información sobre energía y angulación. Mientras que la respuesta plana del primer

elemento indica que en su forma más simple, el dosímetro puede ser calibrado con un solo punto de irradiación en unidades de dosis equivalente [15]. El modelo UD-807HA, también conocido como TLD de anillo, está compuesto únicamente por el elemento 2 del dosímetro UD-802AT, por lo cual no constituye un dosímetro que pueda discriminar entre diferentes tipos de radiación, lo que quiere decir que no hay disponible ninguna información acerca de la energía y no pueden informarse con precisión la presencia de irradiación con energías menores a 100 keV.



UD-802	Elemento 1	Elemento 2	Elemento 3	Elemento 4
Fósforo	$Li_2B_4O_7:Cu$	$Li_2B_4O_7:Cu$	$CaSO_4:Tm$	$CaSO_4:Tm$
Ventana	plástico	plástico	plástico	plástico & plomo
Espesor	18 mg/cm ²	321 mg/cm ²	321 mg/cm ²	1001 mg/cm ²

Figura 2.2. Detalle constructivo dosímetro Panasonic modelo UD-802.

Las ventajas y desventajas de este sistema dosimétrico han sido expuestas y ampliamente discutidas por los magister Marino Emiliano y Samiñon Milagros [16] [17], destacándose para los intereses prácticos de esta tesis la desventaja de que solo puede ser leído una vez, ya que el método de lectura es destructivo, la lectura destruye la información de dosis acumulada en el dosímetro, y la posterior aniquilación del mismo lo inicializa. Por otro lado la principal ventaja que es destacable, es que el LDPCRIF participó en el año 2015 en un ejercicio de Comparación Interlaboratorio de Dosímetros Personales para Fotonos, organizado por la ARN. *En el ejercicio realizado durante 2015 este laboratorio obtuvo la siguiente conclusión: el 100 % de los resultados correspondientes al laboratorio de la Fundación Escuela de Medicina Nuclear están comprendidos dentro del rango de*

aceptación [18]. Por lo tanto cumple el criterio establecido en la Norma IRAM 14146/02 [19]. A continuación se muestra la curva de trompeta “*curve trumpet*”, Figura 2.3.

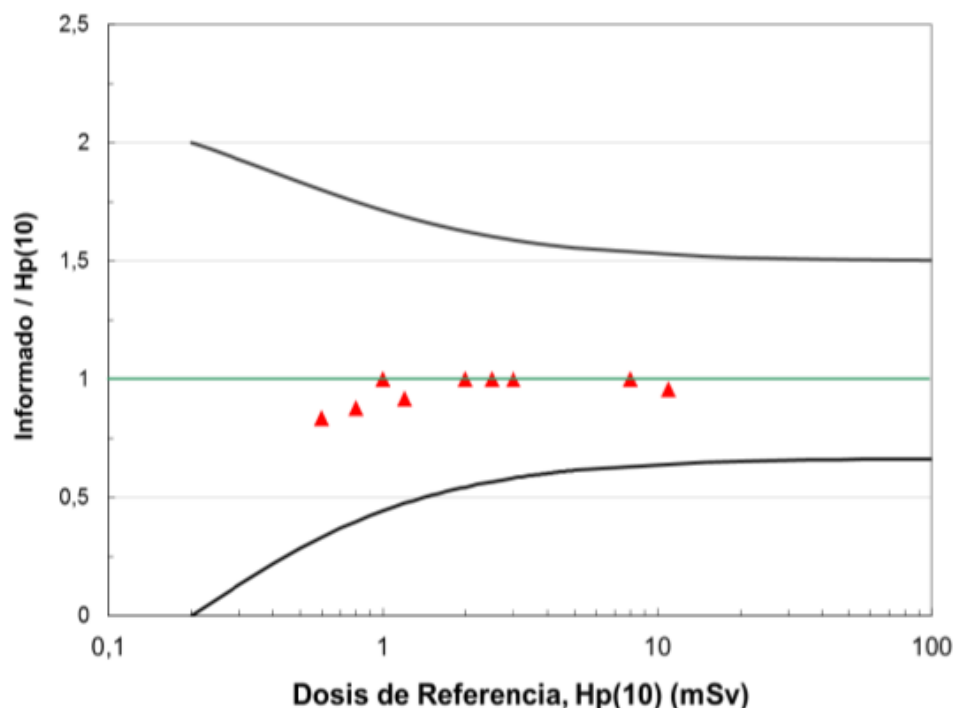


Figura 2.3. Resultados Intercomparación de Dosímetros Personales para el LDPCRIF.

2.8 Dosímetro Luminiscente Ópticamente Estimulado (OSLD)

En los últimos años se han propuesto nuevos materiales y métodos con el objetivo de mejorar la dosimetría pasiva [20]. Uno de estos incluye materiales luminiscentes ópticamente estimulados, los cuales están basados en fenómenos físicos muy similares a los detectores TLD. Ambos detectores están constituidos por materiales semiconductores los cuales tienen la propiedad de liberar luz después de haber estado expuestos a las radiaciones ionizantes [20]

La luminiscencia ópticamente estimulada es un método que cada vez gana más popularidad dentro de la dosimetría. La misma fue propuesta por primera vez por Antonov-Romanovskii y colaboradores [21], y posteriormente fue usado como herramienta para la datación arqueológica de minerales naturales [22]. El fenómeno físico en el cual se basa los OSLDs es similar al de los TLDs, en donde la radiación ionizante al interactuar con el material crea pares “electrón-vacante” dentro del

mismo, estimulando las cargas a la banda de conducción y valencia, después de lo cual las cargas caen en trampas energéticas dentro de regiones prohibidas, creados por defectos en el cristal (impurezas), las cuales impiden la recombinación inmediata. El proceso de recombinación de las cargas ocurre cuando es estimulado externamente el material, este proceso de estimulación viene acompañado con la emisión de fotones en el rango óptico. La mayor diferencia entre estos sistemas dosimétricos es la técnica de lectura. Los TLDs son cuidadosamente calentados mientras que los OSLDs son estimulados a través de métodos ópticos. La estimulación óptica puede ser controlada y producida de forma sencilla y barata, y es posible alcanzar un nivel de certeza en las mediciones comparable o mejor que los TLDs, con la utilización de técnicas apropiadas [23]

2.8.1 Oxido de Aluminio Dopado con Carbono ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$)

El óxido de aluminio es un material blanco, desarrollado en forma de cristales, bajo condiciones reductoras de oxígeno, y en presencia de carbono como impurezas. Las vacantes de oxígeno presentes en la red cristalina, inducidas durante el desarrollo, pueden ser ocupadas por uno o dos electrones, creando un centro (F-neutro) o, un centro cargado positivamente llamado (F^+ -centro). La sensibilidad del cristal está relacionada con la densidad de (F^+ -centros), ya que se cree que estos son los puntos de recombinación [24]. El óxido de aluminio tiene un Z_{eff} de 11.28 [25]. El nivel de dopaje de carbono puede oscilar en un rango de 100-5000 ppm [26]. Se reporta en la literatura que las impurezas de carbono incorporadas durante la fabricación del material contribuyen más a las propiedades termoluminiscentes que a las luminiscentes ópticamente estimuladas [27]. Una de las ventajas más atractivas del $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$, es el gran espacio "gap" de energía de la región prohibida (9.5 eV) [28]. Esto permite que las trampas energéticas, estén lo suficientemente alejados de la banda de conducción para reducir los efectos térmicos atmosféricos normales.

2.8.2 Descripción del fenómeno de luminiscencia ópticamente estimulada ($\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$)

Al exponerse el material a la radiación ionizante los electrones removidos pueden caer en diferentes niveles energéticos y quedar atrapados en las trampas. Una simple y suficiente explicación del fenómeno puede ser descrita desde la Figura 2.4.

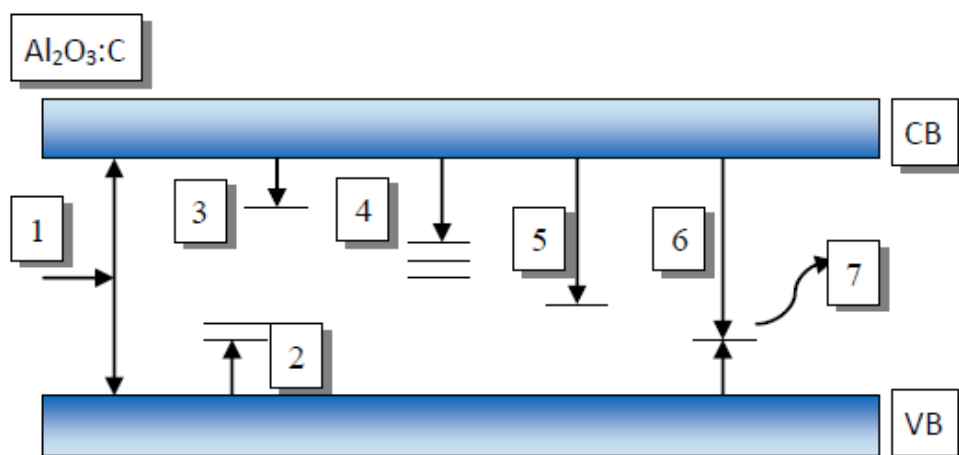
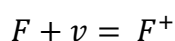


Figura 2.4. Diagrama simplificado del fenómeno OSL. (VB y CB), representan las bandas de valencia y conducción respectivamente. Cada número representa una etapa o posibilidad en el proceso de OSL.

El proceso 1 corresponde a la creación de un par electrón-vacante a partir de la exposición a la radiación ionizante, donde el electrón migra a la banda de conducción y la vacante a la banda de valencia. En el proceso 2, una vez que la vacante está en la banda de valencia esta puede moverse libremente alrededor de la red cristalina, donde es posible que se combine con un centro F-neutro para crear un F^+ -centro, Ecuación 2.4. Se cree que hay variedad de niveles de energías del centro F^+ -centro creado, mostrados por más de una barra en la Figura 2.5. La captura de vacantes aumentará el total de posibles centros de recombinación descritos por la ecuación 2.4 [20].



Ecuación 2.4

Las trampas superficiales de electrones (SET), representadas en el proceso 3, son las trampas con el descenso o caída de energía más superficial y son las más fáciles de estimular de regreso a la banda de conducción. La luminiscencia de las trampas superficiales se observa durante e inmediatamente después de la exposición a la radiación, permitiendo que el $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{C}$ pueda ser utilizado para aplicaciones en tiempo real [29].

Las trampas medias de electrones (MET), representadas por el proceso 4, también llamadas trampas intermedias o dosimétricas, son más profundas que las superficiales y son las responsables tanto de la termoluminiscencia como de la

luminiscencia ópticamente estimulada al realizar la dosimetría. Se muestran varios niveles de trampas que representan las MET, ya que hay un espectro de estimulación permisible y niveles de trampas responsables de la luminiscencia ópticamente estimulada [30].

Las trampas profundas de electrones (DET), representadas por el proceso 5, son unas de las más cercanas a la banda de valencia, lo que significa que se necesita una mayor cantidad de energía para estimular al electrón a la banda de conducción para recombinarse. La energía de estimulación requerida para liberar los electrones atrapados en estos niveles esta fuera del rango óptico, o sea mucho mayor. La remoción de estas cargas profundamente atrapadas se logra calentando el material hasta una temperatura de 900 °C [31]. Debido a que las cargas que han caído en las DET, rara vez se liberan utilizando un método de blanqueo óptico, el número de trampas disponibles disminuye. Esto puede causar un aumento o disminución de la sensibilidad durante la vida útil del dosímetro, dependiendo de las características de las trampas profundas [30].

Cuando el electrón cae desde la banda de conducción al ser estimulado, el mismo se recombina con un F^+ -centro, mostrado en el proceso 6, creando un estado excitado F^* . Después de ser promovido a un estado excitado, la emisión dominante del F^+ -centro es un fotón centrado en el rango 410-420 nm con un FWHM de 40-50 nm [30], representado por el proceso 7.

Esta emisión de luz azul es el mayor contribuyente de la señal al usar $Al_2O_3:C$ para la dosimetría OSL pasiva mediante técnicas de lectura simples. La emisión es más pronunciada para densidades de ionizaciones altas. Además, la luminiscencia ópticamente estimulada de la emisión UV aumenta con el tiempo después de la irradiación [30].

2.8.3 Dosimetría Luminiscente Ópticamente Estimulada (OSL)

El proceso básico de inducción y captura posterior de la luminiscencia en la dosimetría OSL se muestra en la Figura 2.5. El proceso comienza estimulando el material con una fuente de luz, en la mayoría de los casos se utiliza un diodo emisor de luz (LED) o Láser. Esta luz pasa a través de un filtro pasa-bandas para

seleccionar la longitud de onda deseada. Los fotones de estimulación inciden sobre el dosímetro, provocando la recombinación discutida en la sección anterior (*sección 2.8.2*). Después de la recombinación, tanto los fotones de estimulación como los de emisión pasan a través de un filtro con el objetivo de discriminar los fotones de estimulación y detectar solo los de emisión. Posteriormente los fotones emitidos por el material son detectados por un tubo fotomultiplicador (PMT), donde son multiplicados y luego cuantificados electrónicamente. Este es el concepto básico detrás de la dosimetría OSL, pero los resultados se pueden obtener a través de una variedad de métodos [20].

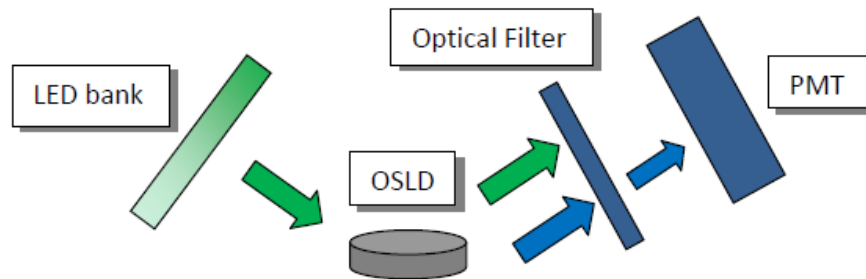


Figura 2.5. Esquema del sistema de lectura de OSLDs [20].

La forma más fácil de leer un dosímetro OSL es simplemente encender los LEDs de estimulación durante un tiempo determinado y luego recolectar simultáneamente los fotones que surgen a partir de la recombinación con el PMT. Este proceso se llama OSL de onda continua (CW-OSL, por sus siglas en inglés) el cual es de simple aplicación en la práctica y además proporciona resultados confiables. Normalmente se tarda unos minutos en estimular todas las cargas en el dosímetro. La intensidad inicial de la curva de decaimiento también se puede usar para determinar la dosis, lo que significa que una exposición corta a la estimulación puede dar una información algo similar a toda la curva de decaimiento. Sin embargo la intensidad inicial no siempre es proporcional a la integral, en situaciones de dosis bajas (< 1 Gy), la dosis se afecta con la rapidez que la señal decae y, por tanto, el área de la curva [32]

Otro método de lectura utiliza pulsos cronometrados provenientes de la luz del LED, los cuales estimulan al dosímetro durante un corto periodo de tiempo. Brevemente, a partir de la activación y desactivación de luz LED son recolectados

los fotones de recombinación en el intervalo de encendido y apagado, este proceso de lectura se llama OSL pulsado [24].

2.8.4 Dosímetro OSL NanoDots

Los OSLDs usados durante el desarrollo de esta tesis fueron la generación más reciente de dosímetros comerciales InLight[®]/OSL de LANDAUER[®] llamados nanoDots, Figura 2.6. Según datos del fabricante estos dosímetros están diseñados para usarse en aplicaciones de evaluación de dosis por exposición a la radiación en único punto y están diseñados para ser leídos por el lector InLight[®] más pequeño disponible, el fabricante recomienda (microStar[®]-reader). Las dimensiones del nanoDots son, 1x1x0.2 cm³, el material sensible está confinado en una carcasa de plástico negro hermético, la cual evita la exposición accidental a la luz y por lo tanto el agotamiento de la señal. Cada nanoDots posee una etiqueta con un código de barras que contiene información con identificación univoca del dosímetro y un factor de sensibilidad obtenido por el fabricante, permitiendo una lectura rápida y precisa de dicha información [33]. La lectura del código de barras se realiza por medio de un detector óptico acoplado a la PC [34].



Figura 2.6. Dosímetro OSL nanoDots.

Características y beneficios según las especificaciones del fabricante

- Presenta amplio rango de energía de operación (5 keV-20 MeV), permitiendo que los nanoDots sean una solución ideal en múltiples configuraciones, incluyendo radiología diagnóstica, medicina nuclear, procedimientos intervencionistas, oncología de radiación o cualquier medición de la radiación que requiera evaluaciones puntuales de dosis.
- Capacidades completas de reanálisis. La lectura no destructiva permite realizarle reanálisis al dosímetro y además almacenar los datos de

forma electrónica. No se requiere factores de corrección posteriores a la medición.

- Mínima dependencia angular y energética. Es ideal para medir la dosis en piel en un punto de interés, incluso en condiciones clínicas difíciles. Puede utilizarse para mediciones dentro y fuera del campo de irradiación en técnicas radioterapia e intervencionismo, incluyendo marcapasos y dosis en ojos. Ideal para dosis en superficie.
- El dosímetro puede ser colocado en cualquier parte del cuerpo.

Especificaciones técnicas brindadas por el fabricante

- Rango de dosis de operación. Para aplicaciones generales, el rango de dosis útil es de $10\mu\text{Gy}$ a $>100\text{Gy}$. Para aplicaciones de dosimetría médica, el dosímetro responde linealmente con dosis de hasta 300 rad (cGy).
- Límite inferior de detección. (0.1mGy)
- Rango de energía útil. Desde 5 keV a 20 MeV
- Dependencia energética. Precisión dentro de $\pm 10\%$ sobre el rango de energía de diagnóstico (70-140 kVp) y, dentro de $\pm 5\%$ para fotones y electrones de (5-20 MeV).
- Exactitud (incertidumbre total para una única medición). Varía $\pm 10\%$ con nanoDots estándar y, $\pm 5\%$ con nanoDots seleccionados.
- Precisión. Varía $\pm 5\%$ para ambos (nanoDots estándar y seleccionados)

2.8.5 Sistema de lectura (Lector microStar)

El sistema microStar proporciona la lectura para los dosímetros InLight[®], e incluye un lector, una PC externa que se acopla al lector y un software personalizado, Figura 2.7. MicroStar es el lector InLight[®] más pequeño disponible, y puede ser usado en el sitio o en el campo de trabajo para medir dosis de radiación inmediatas y precisas [34].



Figura 2.7. *Lector microStar y PC acoplada.*

El lector consta de una gaveta para insertar los OSLD, Figura 2.8 a, al insertar el dosímetro el mismo es estimulado por un arreglo de diodos (LEDs) y el PMT colecciona la luz emitida (*sección 2.8.3*). El software que se utiliza conjuntamente con el lector permite que los resultados se muestren y además sean exportados a una hoja de cálculo de Excel para su posterior análisis. El proceso de lectura consta de una serie de pasos consecutivos. En primer lugar se debe escanear el código de barras o introducirlo manualmente. En segundo lugar, el dosímetro se inserta en un adaptador diseñado para soportar físicamente el nanoDot y permitir abrirlo, este adaptador se coloca en la gaveta del lector y se cierra la misma, Figura 2.9. En tercer lugar, la perilla de lectura se gira de posición H/P (Home Position) a E1 para iniciar el proceso de lectura, Figura 2.8 b. Al concluir la lectura el software muestra los conteos registrados por el PMT los cuales quedan almacenados en la base de datos.



Figura 2.8. Gaveta abierta para insertar el dosímetro (a), perilla giratoria (b).



Figura 2.9. Adaptador porta dosímetro nanoDot con dosímetro montado.

Antes de comenzar la lectura el fabricante recomienda en su manual de usuario evaluar algunos parámetros que son inherentes al lector. El primero es la medición de las corrientes oscuras (ruido electrónico) del sistema, las cuales se cuantifican colocando la perilla mostrada en la Figura 2.9 b, en la posición DRK. El segundo corresponde a la evaluación de la respuesta del PMT ante una fuente de ^{14}C colocada dentro del lector (posición CAL de la perilla). El último es la lectura de los conteos registrados con los LED encendidos (posición LED de la perilla) [34].

El “*Cross-Over*” Point, define los rangos dinámicos de trabajo del lector. Para el caso del lector microStar presenta dos rangos dinámicos, cada uno tiene su propio nivel de estimulación óptica diseñada para equilibrar el error y el agotamiento de la muestra. En la Figura 2.10 se muestran las dos regiones de trabajo del lector microStar y el valor del “*Cross-Over*” Point [34].

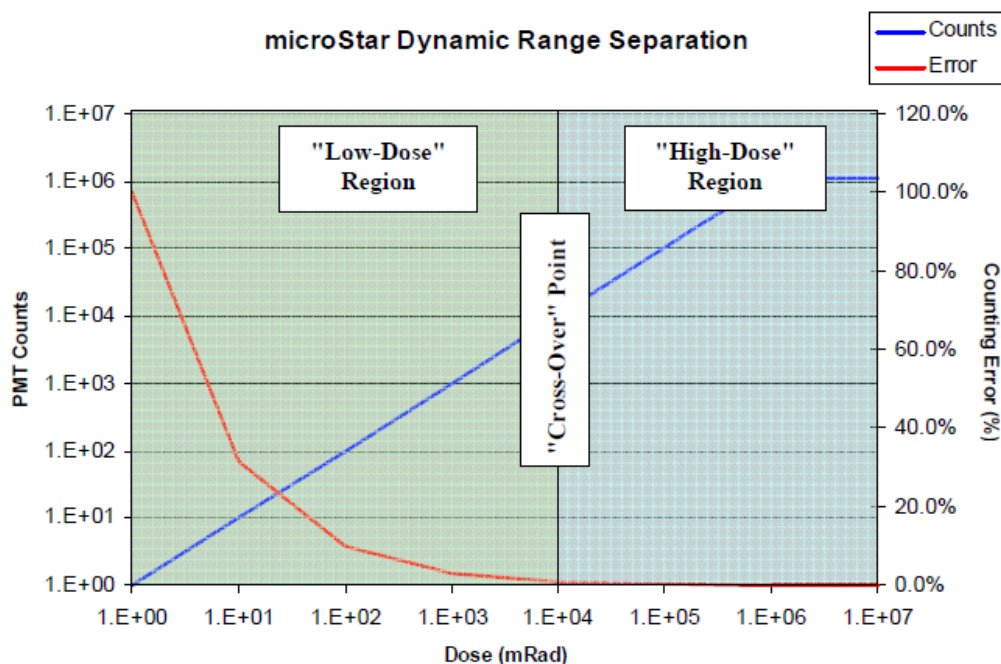


Figura 2.10. Regiones de trabajo del lector *microStar* “Low-Dose” “High-Dose”, respectivamente. Valor del “Cross-Over” Point [34]

El fabricante expone en su manual de usuario la evaluación que realiza el lector antes de estimular el dosímetro con luz. Primeramente genera un destello de luz de corta duración (0.1 s) para estimar la cantidad de luminiscencia que generaría un destello de luz más largo (1.0 s). Esta estimación la compara con el valor de cruce “*crossover value*”, el cual se introduce dependiendo del rango en el cual se trabaja, y si es mayor que este valor, se utiliza el nivel más débil de estimulación óptica. Esto asegura que el tubo fotomultiplicador (PMT) no se dañe [34].

2.9 Dosímetro Personal Electrónico (EPD)

La Dosimetría Personal Electrónica o Activa (EPD y APD, por sus siglas en inglés, respectivamente) tienen muchas ventajas sobre la dosimetría pasiva, la principal ventaja destacable es la capacidad que tiene para registrar inmediatamente la dosis y exposiciones del personal ocupacionalmente expuesto. Esto permite evaluar escenarios de trabajo donde se requiera cuantificar rápidamente las dosis involucradas en los procedimientos llevados a cabo [35]. En algunos países, como por ejemplo, Estados Unidos de América (USA), los dosímetros personales activos han sido utilizados principalmente en los escenarios operativos industriales y médicos que involucran altas exposiciones, para controlar las dosis del personal ocupacional que trabaja en radiografía industrial, radiología intervencionista y

cardiología. En otras partes del mundo el uso de este sistema dosimétrico es limitado, ya que el costo del mismo es mucho mayor que su contraparte pasiva [35].

2.9.1 Dosímetro Thermo-Scientific EPD-MK2+

El dosímetro personal electrónico Thermo Scientific modelo MK2+, Figura 2.11, está equipado con tres detectores activos de diodos de silicio con sus respectivos filtros. Cada detector alimenta una cadena de amplificadores dedicados y circuito de conteo que permiten medir rayos gamma de baja y alta energía, así como radiación beta. Los conteos registrados por cada cadena de detectores se procesan a través de un algoritmo, el cual calcula y brinda las dosis asociadas de dos magnitudes operacionales ($H_p(10)$ y $H_p(0.07)$). Además posee un sistema de alarma sonora y lumínica la cual se activa cuando detecta dosis altas. Una de las expectativas de usar este sistema dosimétrico es precisamente la reducción de las dosis, ya que el sistema de alarma, alerta al trabajador cuando la dosis acumulada y/o tasa de dosis superan ciertos límites, ayudándolo a optimizar aún más su trabajo.



Figura 2.11. *EPD Thermo Scientific modelo MK2+.*

Algunas especificaciones técnicas brindadas por el fabricante

- Sensible a radiación X, gamma y beta

- Lectura directa de dosis equivalente Hp(10) [profunda/cuerpo entero] y Hp(0.07) [superficial/piel]
- Unidades de visualización: Sv, mrem o cGy
- Resolución de dosis que muestra en pantalla: 1μSv (0.1 mrem), hasta 10 Sv.
- Respuesta Energética: Fotones, Hp(10): ±50% para 15 keV a 17 keV; ±20% para 17 keV a 1.5 MeV; ±30% para 1.5 MeV a 6MeV (todo referenciado a ¹³⁷Cs)
Fotones, Hp(0.07): ±30% para 20 keV a 6 MeV; ±50% para 6 MeV a 10 MeV (todo referenciado a ¹³⁷Cs).
- Respuesta angular: Hp(10) para ¹³⁷Cs ±20% hasta ±75°.
- Precisión: Hp(10) para ¹³⁷Cs ±10%; Hp(0.07) para ⁹⁰Sr/⁹⁰Y ±20%

2.10 Ejercicio de intercomparación dosimétrica

El Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA) conjuntamente con el Grupo Europeo de Dosimetría de la Radiaciones (ERAUDOS), llevaron a cabo una intercomparación entre dosímetros activos. Las irradiaciones y las lecturas fueron realizadas por dos laboratorios de calibración acreditados en Bélgica y Francia y el Laboratorio Estándar Francés. La mayoría de las pruebas que realizaron están basadas y descritas en dos estándares internacionales aceptados (IEC61526 y IEC61283). Los autores exponen que existe un gran número de estándares y normas para la protección contra las radiaciones y los objetivos de vigilancia individual, pero que a los efectos de la intercomparación la IEC 61526 [36] es de gran importancia para las características del campo de irradiación y los procedimientos de calibración. Esta norma aplica a (*IEC 61526: 2005. Instrumentación para la protección contra las radiaciones - medición de los equivalentes de dosis personales Hp (10) y Hp (0,07) para radiaciones X, gamma, neutrones y beta - medidores y monitores de dosis personales de lectura directa y dispositivos de advertencia personal*). Adicionalmente, evaluaron la respuesta de cada dosímetro en campos mixtos de trabajos simulados (rayos X pulsados y mezcla de gamma/rayos X) [37].

A continuación se muestran los resultados obtenidos para el caso particular del dosímetro EPD-MK2.3 para Hp(10) y Hp(0.07) respectivamente, Figuras 2.12 y 2.13:

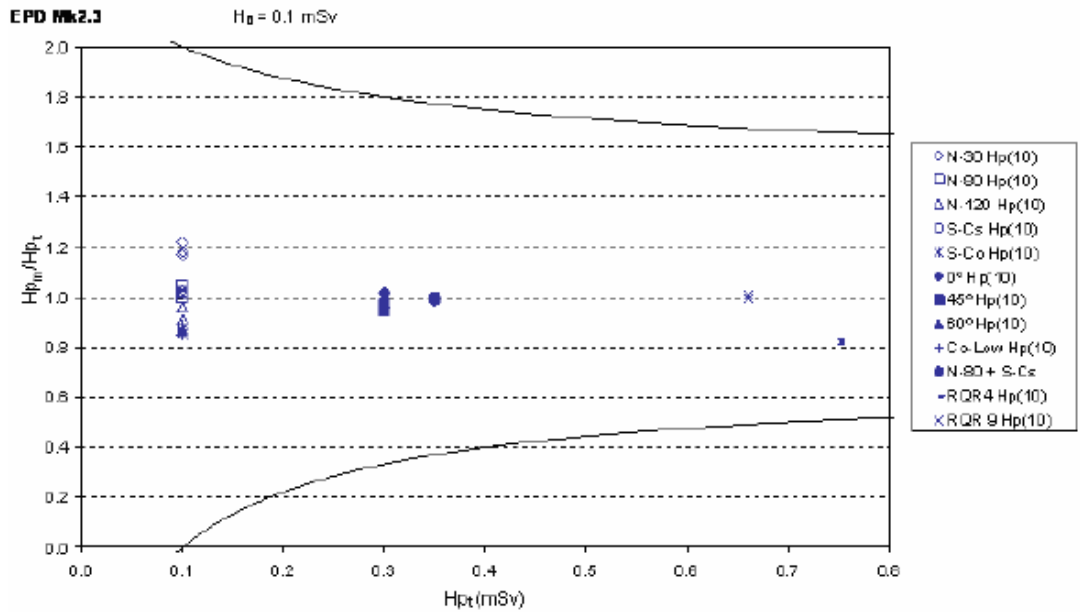


Figura 2.12. Curva de trompeta “trompet curve” para EPD-MK2.3, para $H_p(10)$ [37].

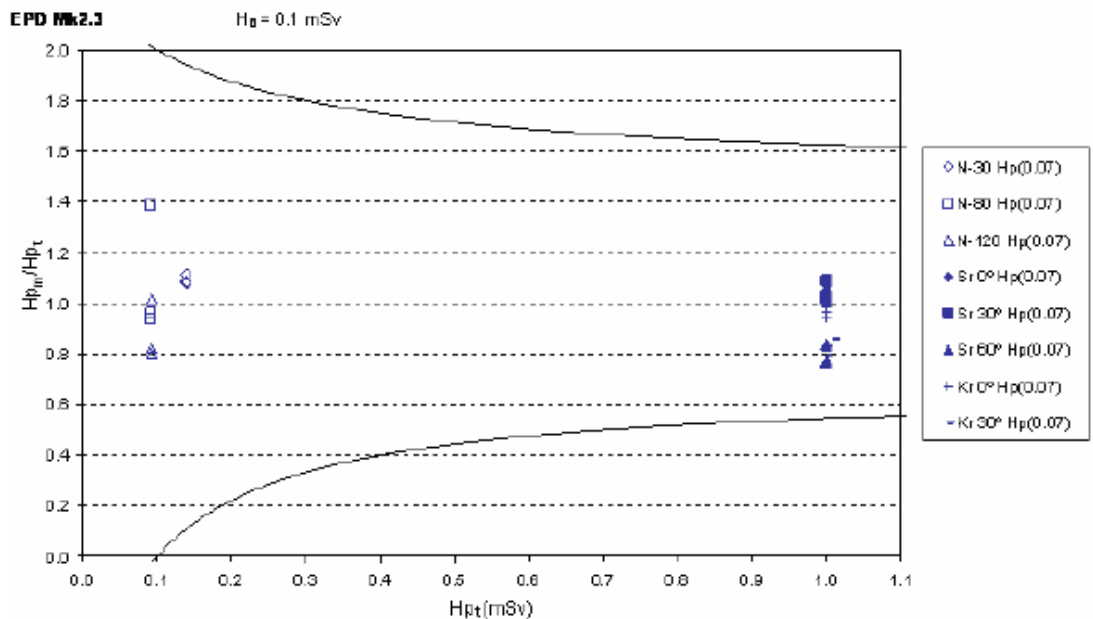


Figura 2.13. Curva de trompeta “trompet curve” para EPD-MK2.3, para $H_p(0.07)$ [37].

En la discusión de estos resultados exponen lo siguiente:

En cuanto a las pruebas de rendimiento de simulación en el lugar de trabajo, el dosímetro MK2.3 mide satisfactoriamente en un campo mixto de energía de fotones (80 kVp y ^{137}Cs). La respuesta del dosímetro está dentro de los límites de la curva de trompeta para la radiación de fotones y beta. Este dosímetro cumple con

los requisitos de la prueba correspondiente al estándar IEC 61526 para la radiación de fotones penetrantes y no penetrantes (20 keV a 1.5 MeV) y para la radiación beta [37].

2.11 Comparación de las características y rendimiento de los dosímetros personales testeados.

2.11.1 Respuesta de los dosímetros

Los autores evaluaron la respuesta de los dosímetros cuantificando la magnitud Hp(10) para haces de fotones. A continuación se muestran los resultados correspondientes a la irradiación con fuente de ^{137}Cs , ya que esta responde a los intereses de esta tesis. Para el caso del dosímetro EPD MK2.3 la respuesta estuvo dentro del 5%, Figura 2.14.

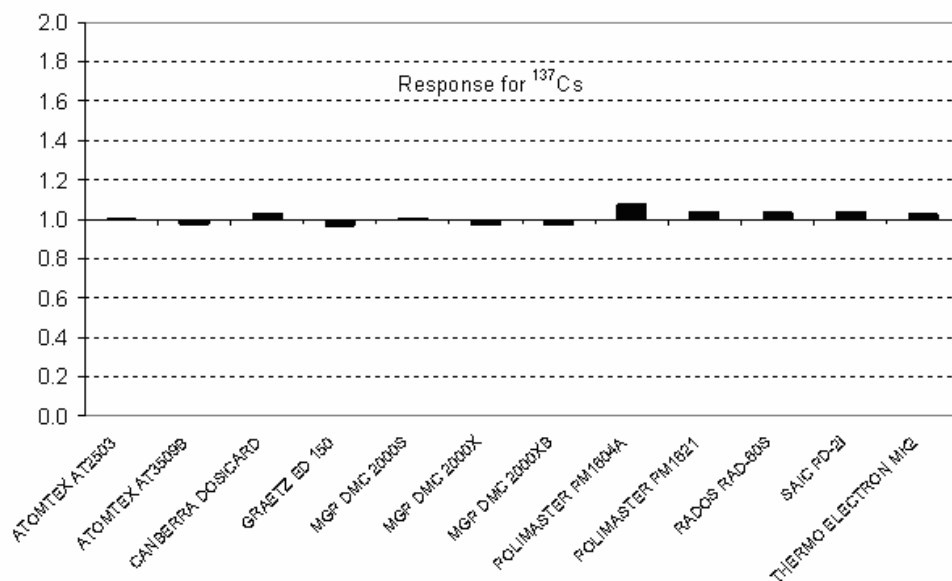


Figura 2.14. Respuesta de los dosímetros para ^{137}Cs , magnitud Hp(10)[37]

2.11.3 Respuesta Angular

Evaluaron la respuesta angular de los dosímetros participantes para ángulos de 45° y 60° frente a una fuente de fotones de ^{137}Cs , midiendo la magnitud operacional Hp(10). Exponen, que todos los dispositivos presentan una respuesta angular satisfactoria, Figura 2.15 [37].

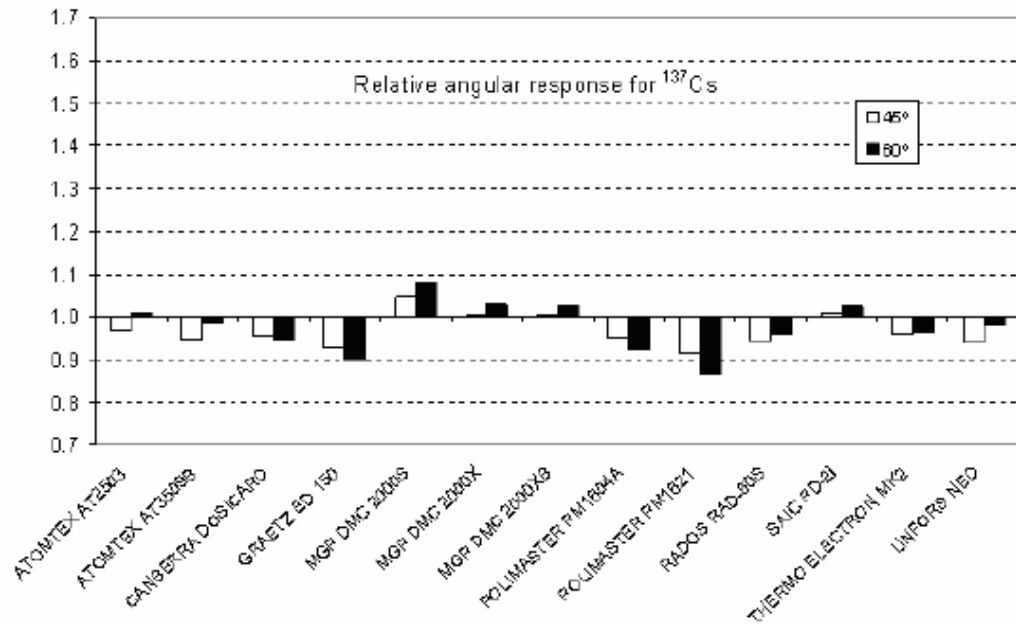


Figura 2.15. Respuesta angular relativa $H_p(10)$ para ^{137}Cs [37].

2.11.3 Fluctuaciones estadísticas de las dosis medidas

A continuación se muestran los resultados de repetitividad obtenido por los autores, Figura 2.16.

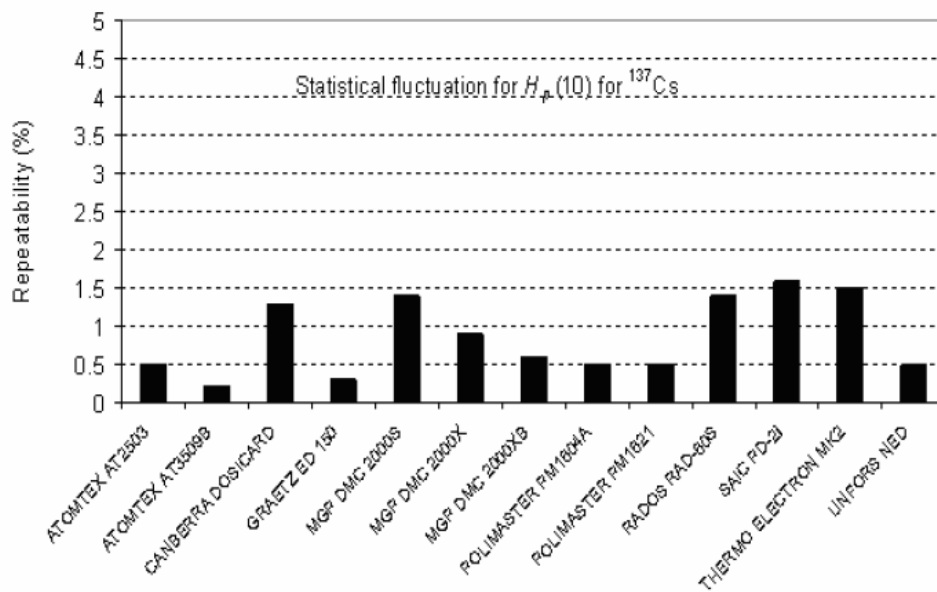


Figura 2.16. Repetitividad para $H_p(10)$, para ^{137}Cs [37]

Los dosímetros fueron probados para una dosis equivalente personal $H_p(10)$ de $100\mu\text{Sv}$ para ^{137}Cs . Todos los dosímetros presentaron una fluctuación estadística muy por debajo del límite del estándar IEC 61526 5% [37].

2.11.4 Respuesta para campos mixtos en términos de Hp(10)

Los autores explican que la respuesta de los dosímetros en campos de radiación mixtos no está detallada en el estándar ICE 61526. Sin embargo, todos los dispositivos muestran un resultado satisfactorio para los campos de fotones mixtos probados ($N-80 + {}^{137}\text{Cs}$), Figura 2.17.

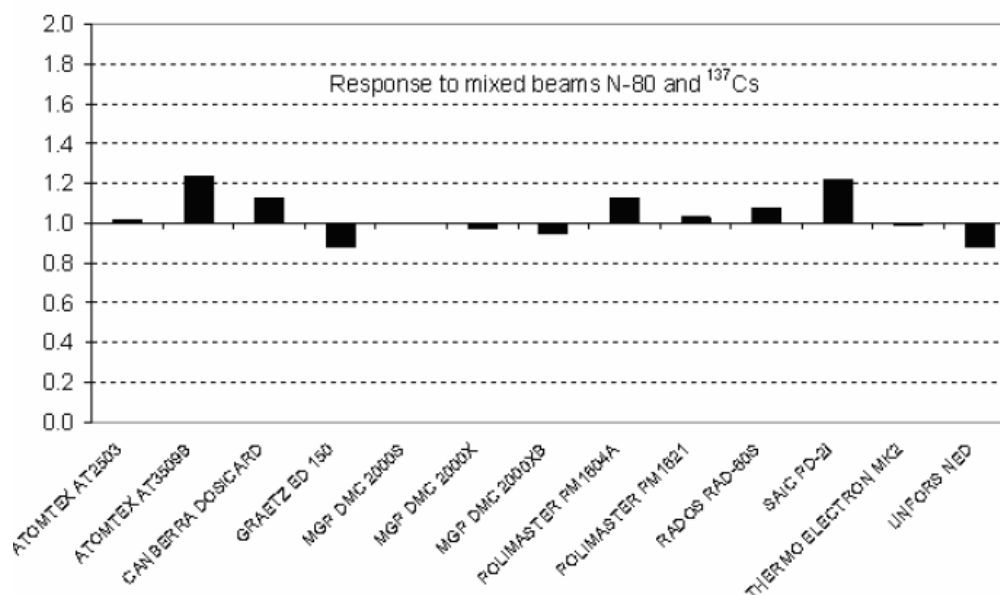


Figura 2.17. Respuesta de los dosímetros para haces mixtos de fotones ($N-80 + {}^{137}\text{Cs}$) [37].

A continuación se exponen las conclusiones a las que arribaron los autores a partir de los resultados de la intercomparación:

Los resultados de la intercomparación muestran que el rendimiento dosimétrico en general de los dosímetros activos evaluados es comparable al rendimiento de los sistemas dosimétricos pasivos estándar (excepto para radiación de baja energía de fotones y beta). La precisión en radiación de fotones de referencia, la reproducibilidad y repetitividad de las mediciones son incluso mejores que en la mayoría de los dosímetros pasivos. Sin embargo, el estudio destaca que no todos los dispositivos han sido diseñados para cualquier campo de radiación y que el usuario final debe tener en cuenta al menos la información sobre dosis equivalente y los rangos de energía involucrados en el lugar que será usado el dosímetro [37].

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1 Radioquímica

3.1.1 Obtención del ^{18}F

El radioisótopo ^{18}F se obtuvo a partir del bombardeo de un blanco líquido ($\text{H}_2\text{O}-^{18}\text{O}$), con un haz de protones negativos producidos en un acelerador de partículas (Ciclotrón Siemens CTI RDS 112 de 11 MeV de energía, USA) capaz de producir hasta 50 μA de haz de protones sobre los blancos. Los iones negativos de hidrógeno (H^-) se obtienen en una fuente de iones colocada en el centro del plano de aceleración de la cámara de vacío del ciclotrón, luego son acelerados hasta una energía de 11MeV y posteriormente se les extraen sus 2 electrones haciendo impactar el haz sobre una delgada película de grafito. El cambio de carga del ion produce el cambio de curvatura en su trayectoria, dirigiéndose hacia la zona de blancos. Culminada la reacción nuclear, el material radiactivo es transportado hasta las celdas en las cuales se llevará a cabo la síntesis

3.1.2 Carga del módulo de síntesis de la ^{18}F -FDG

La reacción orgánica para la obtención de la ^{18}F -FDG se llevó a cabo en el módulo de síntesis Synthera (IBA, Bélgica). Este *set módulo de reactivos y columnas* Figura 3.1a el cual se acopla a el *set de bombas y reactor* Figura 3.1b no es reutilizable, ya que el mismo se produce de acuerdo a requerimientos GMP (del inglés Good Manufactured Practice) y contiene los reactivos necesarios para la síntesis, los cuales han sido esterilizados en autoclaves antes del sellado, no contiene el precursor triflato de manosa. Además ambos *sets* se encuentran dentro de una celda blindada que provee el blindaje necesario para la protección del operador, con una puerta de acero con interior de plomo, por la cual se puede tener acceso visual mediante un vidrio plomado. A su vez, la celda se encuentra dentro de un área que cumple las condiciones reglamentarias para ser un área estéril (Clase 6 ISO 14644-1, para partículas entre 0,5 y 5,0 μm), ello incluye la purificación del aire ambiental mediante filtros esterilizantes tipo HEPA, (del inglés High Efficiency Particulate Air). El flujo de productos y de personal hacia el área se realiza a través de cierres herméticos (puertas herméticas, transfers, etc), el personal que ingresa al sector es solo personal autorizado y al hacerlo se coloca ropa de trabajo adecuada (cubre

zapatos, bata, cofia, barbijo, guantes descartables), además el ambiente estéril está a sobrepresión con respecto al exterior, para evitar el ingreso de biocarga.

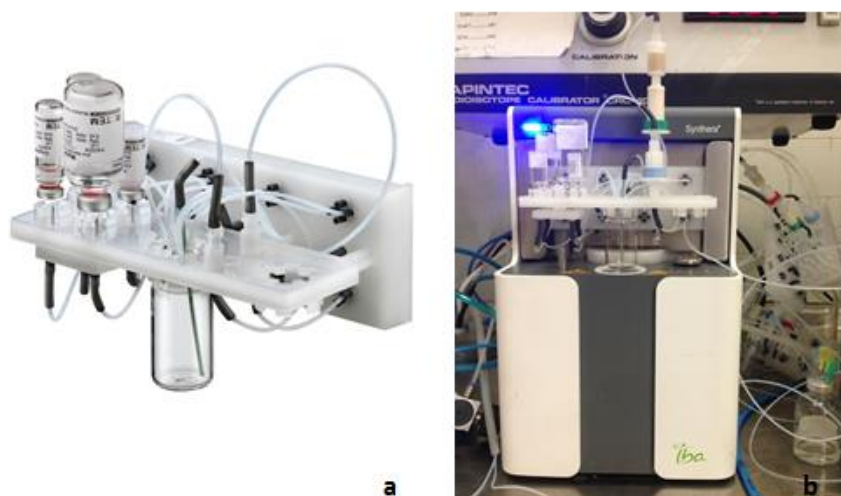


Figura 3.1. Set de reactivos y columnas de purificación (a), set de bombas y reactor, con set de reactivos y columnas acoplado (b).

Se procede a cargar el módulo de radiosíntesis con los reactivos que intervienen en la reacción:

- Solución Cryptand (Kriptofix 222)
- Agua ultra pura para síntesis en Synthera®
- Acetonitrilo
- Triflato de manosa
- Hidróxido de sodio

Luego se procede a la activación de las columnas cromatográficas intercambiadoras de iones que van a intervenir en la purificación del ^{18}F en forma aniónica obtenido en el ciclotrón y del producto final ^{18}F -FDG respectivamente. Las columnas utilizadas son:

- Columna QMA (del inglés *Quaternary ammonium anion exchange*, Sep Pak® Plus)
- Columna C18 (Sep Pak® Plus)
- Columna Alúmina B (Sep Pak® Plus)
- Columna Sample Prep SCX (Solid-Phase Extraction Products)

3.1.3 Desarrollo de la síntesis

La síntesis se llevó a cabo colocando el *set-módulo de reactivos y columnas* en el *set de bombas y reactor*. Primeramente se realizó una revisión de las condiciones de las bombas (presión y temperatura). Se desarrolló la reacción bajo las condiciones de temperatura y presión adecuadas, las cuales fueron monitoreadas por el software que viene integrado al módulo en su conjunto y que permite controlar el proceso. Una vez consumidos los reactivos que intervienen y obtenerse el producto final, se conduce el mismo hasta otra celda, donde al culminar el traslado de ^{18}F -FDG obtenida en el proceso de reacción química y de purificación, se extrae una alícuota desde el vial con el objetivo de realizar los controles de calidad obligatorios y mandatorios por la ANMAT para la liberación del producto final.

3.1.4 Controles de Calidad

Los controles de calidad se llevaron a cabo basándonos en la monografía de ^{18}F -FDG de la farmacopea USA [38] y las recomendaciones asociadas a radiofármacos en términos generales presentes en la farmacopea Argentina [39], dada la ausencia de monografía específica de ^{18}F -FDG en la Farmacopea Argentina. El primer control de calidad realizado fue el visual, la observación se realiza a través del vidrio plomado de la celda (*Capítulo 1, Tabla 1.2*).

3.1.5 Evaluación del pH

El pH se midió tomando 3 μL de la muestra del producto final y agregándola sobre papel indicador de pH (Merck, Alemania) (Rango de aceptación 4.5-8.5)

3.1.6 Evaluación de la integridad del filtro

El producto final es filtrado a través de una membrana de 0.22 μm de tamaño de poro. Este sistema de filtrado constituye el principal método de esterilización del producto final, ya que el mismo permite eliminar bacterias y microorganismo que llegara a tener. Para realizar la evaluación de la integridad de la membrana filtrante se procede a realizarle el ensayo de punto de burbuja, el cual se realiza aplicando aire presurizado a la membrana.

3.1.7 Evaluación de la integridad y pureza radioquímica del producto final.

Para determinar la integridad y pureza radioquímica se utilizó una columna Carbo PacTM PA 10 (Analytical, USA) acoplada al equipo de cromatografía líquida de alta eficiencia (Agilent Technologies 1200 Series, USA). Primeramente se diluyeron 10µL de la muestra en 90µL de agua ultra pura desionizada (dilución 1:10) con el objetivo de no saturar la señal del detector de radiación que viene acoplado al HPLC. Se inyectaron 20µL de muestra, como fase móvil se utilizó hidróxido de sodio 0.1M, se impuso una velocidad de flujo de 1mL/min.

3.1.8 Evaluación de la pureza radionucleica.

La pureza radionucleica del producto final se determinó calculando el período de semidesintegración del mismo. Para ello se midió la concentración de actividad de una alícuota en el calibrador de dosis (Capintec, USA) para un determinado margen de tiempo. Luego por medio de la ley de desintegración radiactiva se calcula el $T_{1/2}$.

3.1.9 Determinación de Kriptofix 222

Con el objetivo de determinar cualitativamente la presencia de Kriptofix 222 en el producto final, se desarrolló la metodología descrita en la Farmacopea USA [38]. La cual describe un método cromatográfico de capa delgada, donde se utiliza como fase estacionaria papel TLC (SG), y como fase móvil metanol: hidróxido de amonio al 30 % (9:1) (v:v). Brevemente, se puntearon 2µL de la muestra a 2cm de la parte inferior de la tira (8x1cm). En otra tira se punteo 2µL de solución patrón de Kriptofix 222 de concentración 50µg/mL. Luego se procede al revelado de ambas tiras en un ambiente de yodo, contenido en un frasco sellado y alejado de la luz.

3.1.10 Determinación de solventes residuales

Durante la síntesis intervienen diferentes sistemas de solventes orgánicos, como por ejemplo el acetonitrilo. La determinación de los mismos se realizó en un cromatógrafo gaseoso (Dani, Italia). Se inyecta una alícuota en el mismo y se procedió al análisis de la misma separando y cuantificando cada solvente presente.

3.1.11 Ensayos de esterilidad y pirógenos

La presencia de pirógenos en la muestra, se comprobó mediante un método colorimétrico que detecta endotoxinas bacterianas (Limulus Amebocyte Lysate, QCL-1000™, USA). El método se basa en el desarrollo de una reacción enzimática. Donde el sustrato es la endotoxina presente en la muestra, se compara con una solución estándar, la cual cuenta con la endotoxina a una determinada concentración. Luego de concluidas las reacciones enzimáticas se realiza la medición de la absorbancia por medio de un espectrómetro de absorción UV (Stat Fax® 303 Plus).

El ensayo de esterilidad se realizó, sembrando una alícuota de la muestra en un medio de cultivo apropiado. Se espera 15 días, y se comprueba la no presencia de microorganismos.

3.2 Radioprotección

3.2.1 Caracterización del sistema dosimétrico utilizado.

La caracterización de los dosímetros se realizó con el objetivo de verificar el comportamiento de los mismos bajo condiciones de irradiación de referencia, antes de ser asignados al personal. Con la caracterización de los mismos se evalúa la respuesta de cada cristal de los dosímetros. Fueron irradiados simultáneamente 15 dosímetros TLD cuerpo entero (*badge*) modelo UD-802AT marca Panasonic, 15 dosímetros de anillo modelo UD-807HA y 10 dosímetros OSL InLight® nanoDot™.

Irradiador

Se construyó un irradiador de geometría circular utilizando como material poliestireno expandido (EPS), en el centro del mismo se colocó una fuente radiactiva, la cual se encuentra a la misma distancia desde cada dosímetro, 12.6 cm, Figura 3.2 [3] [16], el diseño de este sencillo irradiador contempla:

- Fácil manipulación, que minimice los tiempos de exposición de operadores de la fuente no blindada.
- Minimizar la contribución de dosis por dispersión en los materiales implementados.
- Lograr una fluencia de fotones uniforme, ya que todos los dosímetros deben estar bajo las mismas condiciones de irradiación, por lo tanto todos deben estar a la misma distancia de la fuente.

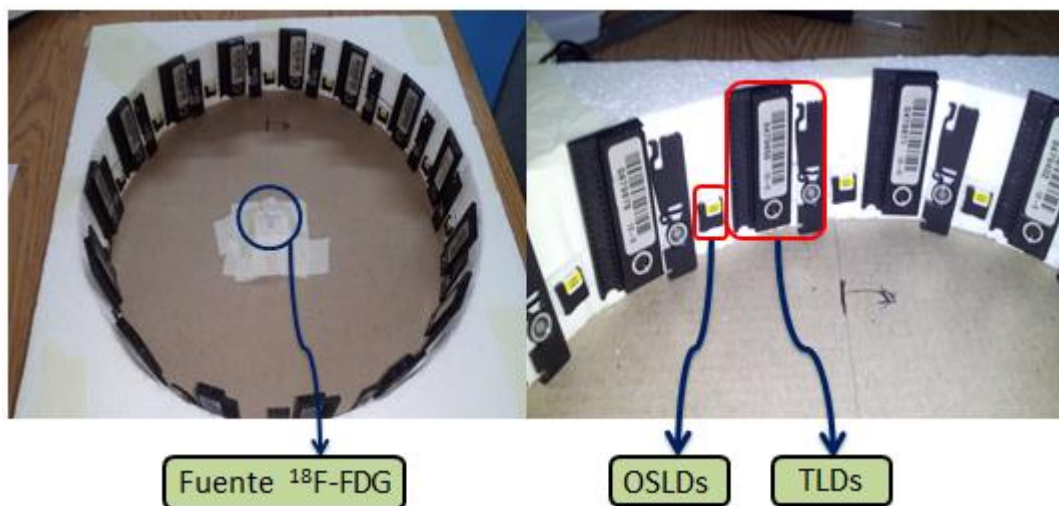


Figura 3.2. Irradiador circular utilizado (a), disposición de los dosímetros dentro del irradiador (b).

Fuente

La fuente utilizada contempla un volumen determinado de solución del producto ^{18}F -FDG. La implementación de esta fuente abierta implica la manipulación de líquido radiactivo, lo cual es desventajoso desde el punto de vista de la seguridad radiológica de los operadores, pero nos permite caracterizar los dosímetros para la energía que serán expuestos en dosimetría personal. La fuente se elaboró fraccionando un volumen de 200 μL desde el vial que contiene el producto final de la síntesis de ^{18}F -FDG hacia un eppendorf (capacidad máxima 500 μL). La fuente es entregada por el operador en un blindaje de plomo.

Se realizaron tres irradiaciones al lote, todas bajo las mismas condiciones, por cuestiones radioprotectivas, se llevaron a cabo en la sala de tableros de la instalación. Antes de comenzar cada irradiación fue monitoreada la tasa de dosis ambiental con el equipo Thermo Radeye B20 ER, verificándose siempre un valor menor de 0.20 $\mu\text{Sv/h}$.

Estimación del tiempo de irradiación y cálculo de la dosis teórica entregada.

Las condiciones que impone este tipo de fuentes implican una actividad específica variable debido a las fluctuaciones en la actividad producida día a día. Por lo que se hace necesario antes de comenzar las irradiaciones realizar los cálculos de

tiempo de irradiación, y dosis teórica entregada en aire para la actividad utilizada. A continuación se describe el procedimiento utilizado, y las ecuaciones utilizadas.

En primer lugar se determinó el tiempo estimado que se debería irradiar a los dosímetros, para ello se utilizó la siguiente ecuación:

$$t = \frac{D * d^2}{\Gamma * A_o * k}$$

Ecuación 3.1

Siendo:

D: Dosis que se desea entregar, calculada en aire

Γ : Constante gamma del ^{18}F

A_o : Actividad inicial al comenzar la irradiación

k: Factor de corrección por decaimiento

d: Distancia fuente-dosímetro

A partir del despeje de la dosis en la ecuación anterior, se calculó la dosis teórica entregada en aire, para ello se registró los tiempos de iniciales y finales de cada irradiación:

$$D_{tor} = \frac{\Gamma * A_o * \Delta t * k}{d^2}$$

Ecuación 3.2

Siendo:

Δt : Tiempo de irradiación real

Este valor se utilizó para calcular las relaciones entre los valores de dosis leídos por cada dosímetro con respecto a la dosis teórica entregada en aire al lote, ya que las dosis entregadas variaron entre irradiaciones.

El factor de corrección por decaimiento radiactivo de la fuente se determinó haciendo uso de la siguiente ecuación:

$$k = \frac{T_{1/2}}{\ln 2 * \Delta t} \left(1 - e^{-\left(\frac{\ln 2 * \Delta t}{T_{1/2}} \right)} \right)$$

Ecuación 3.3 [3]

Siendo

$T_{1/2}$: Tiempo de vida media

Δt : Tiempo de irradiación real

Procedimiento para irradiación

Se estandarizó un procedimiento de irradiación para que la variabilidad de las condiciones de una irradiación a otra fueran mínimas. El mismo fue optimizado con el objetivo de evitar exposiciones innecesarias,

Consistió en:

- Medición de fondo en sala de tableros (área de irradiación)
- Recepción del blindaje con eppendorf y fuente dentro de parte del personal de radiofarmacia a través del transfer.
- Medición de la actividad entregada en el cuarto caliente PET. Registro de actividad y tiempo en que se realizó.
- Colocación de la fuente en sitio previsto para irradiación de dosímetros y registro del tiempo de inicio.
- Registrar la tasa de dosis con monitor portátil a distancia similar que los dosímetros.
- Asegurar el no ingreso de personas al sitio durante la irradiación.
- Retiro y guarda de fuente blindada dentro del bunker.
- Registrar tiempo final de irradiación, monitorear tasa de dosis, para fines de verificación.

Lectura de los TLDs

La lectura de los TLDs se realizó en el lector Panasonic UD-716 Automatic TLD Reader del LDPCRIF 24 horas después de concluida cada irradiación para minimizar la influencia de fading en las primeras horas posteriores a la irradiación. Estos valores de lecturas de un mismo elemento para cada dosímetro, no son exactamente iguales para cada irradiación, mostrando cierta variación, que se hace un poco más evidente en los dosímetros de *badge*, lo cual puede ser atribuible a la historia de la irradiación de cada dosímetro, el tiempo de uso que han tenido, las característica constructiva y algunos factores ambientales que pudieran haber afectado la respuesta de cada cristal de los dosímetros TLDs. Para minimizar estas variaciones se calcularon los Factores de Corrección del Elemento (ECF) siguiendo los siguientes pasos:

- Calcular la dosis equivalente media total para todo el lote de dosímetros irradiados ($D_{eqmTotal}$)
- Calcular el promedio de la dosis de las tres irradiaciones en cada dosímetro (D_{eqmi}). Luego calcular los ECF_i para cada dosímetro a partir de la Ecuación 3.4.

$$ECF_i = \frac{Deqm\ Total}{Deqmi}$$

Ecuación 3.4

A continuación se muestran los ECF_i para cada dosímetro. En el caso de los dosímetros de (*badge*) los ECF se calcularon a partir de los valores de dosis para la magnitud operacional Hp(3) que brinda el algoritmo de lectura, y para los dosímetros de anillos se utilizaron las lecturas en crudo, Tabla 3.1 y Tabla 3.2 respectivamente.

Dosímetro	ECF	CV %
103024	1,01	4,51
479846	1,07	6,22
479558	0,97	10,18
479559	0,98	10,23
479893	0,94	4,86
479831	0,99	1,43
479826	1,07	7,02
479882	1,06	6,06
479878	1,02	5,57
479856	1,01	6,52
479871	0,94	3,18
479402	0,95	6,62
479458	0,93	8,43
479579	1,01	7,47
479584	1,07	4,93

Tabla 3.1. *Valores de ECF y CV % para cada dosímetro (badge)*

Dosímetro	ECF	CV %
1825	0,91	3,39
1894	0,95	2,77
1842	1,37	7,44
1838	1,19	6,28
1828	0,98	3,84
1848	0,77	3,00
1850	0,90	5,78
1837	1,03	2,29
1899	0,91	17,97
1895	0,88	7,17
1874	1,20	4,85
1873	1,49	12,46
1860	0,87	8,48
1853	1,05	15,39
1898	0,96	10,94

Tabla 3.2. *Valores de ECF y CV % para cada dosímetro de anillos*

Lectura de los OSLDs

La lectura de los OSLDs se realizó en el lector microStar 24 horas después de cada irradiación. Aunque en el caso particular de este sistema dosimétrico se reporta en la literatura que las lecturas pueden realizarse entre 15-20 minutos post-irradiación, ya que la señal se estabiliza teniendo poca interferencia del fading [20]. Antes de registrar las cuentas se evaluaron los parámetros discutidos en el (*capítulo 2, sección 2.8.5*). Los resultados de la evaluación de los mismos fueron brindados por los colegas del servicio de radioterapia de FUESMEN, donde corroboraron que se cumplían las condiciones que recomienda el fabricante, brevemente:

- Lecturas DRK menores que 30
- Lecturas CAL, dentro del $\pm 10\%$ del valor promedio establecido para lecturas específicas.
- Lecturas LED, dentro del $\pm 10\%$ del valor promedio establecido para lecturas específicas.

La dosis diferencial para cada dosímetro se calculó realizando 5 lecturas a cada dosímetro, tomando el promedio de las cuentas obtenidas y restando las cuentas acumuladas por cada uno.

Los cálculos de dosis se realizaron utilizando la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\text{Cuentas}}{FC * FS}$$

Ecuación 3.5

Siendo:

FC: Factor de calibración

FS: Factor de sensibilidad

El factor de calibración utilizado fue calculado por la Ing. Noreña Tatiana en el marco de trabajo de tesis de Maestría en Física Médica “Dosimetría Interna con uso de OSL nanoDot” la cual acopló una curva de calibración al software de lectura para irradiaciones realizadas con ^{137}Cs . Los factores de sensibilidad son independientes para cada dosímetro y los brinda el fabricante.

A continuación se muestran los valores de CV % para cada dosímetro, Tabla 3.3:

Dosímetro	CV %
DB088080302	4,27
DB08906560Q	10,69
DB08906524M	4,38
DB089088666	2,71
DB09010654S	2,47
DB09103674O	4,91
DB09010628N	9,57
DB08906296H	4,90
DB09010660Z	1,56
DB09006299B	5,47

Tabla 3.3. *Valores de CV % para cada dosímetro (OSL)*

3.2.2 Medición en fantoma antropomórfico

El IAEA en su TECDOC número 1731 recomienda que antes de emprender un monitoreo individual de rutina debe ser estimada la dosis en cristalino en situaciones de campo en el lugar de trabajo, con el fin de determinar que método utilizar, y si los hay, que intervalo de monitoreo de rutina debe ser utilizado. Además indica que el monitoreo rutinario debe llevarse a cabo si la estimación provisional indica que la dosis equivalente anual en cristalino es probable que supere una dosis del orden de 5 mSv [1].

Recomienda también, que los dosímetros que van a ser destinados para realizar el monitoreo de rutina deben ser calibrados en términos de Hp(3) utilizando un fantoma apropiado. Si el campo de radiación es bien conocido, Hp(3) se puede estimar por el uso de dosímetros calibrados en términos de otras magnitudes, tales como, Hp(0.07) y Hp(10) ya que, en muchos casos, estos pueden proporcionar una estimación adecuada de la dosis en cristalino. Sin embargo, en tal caso, se debe estar consciente de que la precisión de la estimación de la dosis en cristalino es más baja y la incertidumbre de la medición de la dosis probablemente puede aumentar [1].

Los experimentos planteados en esta tesis para la simulación de la irradiación de un trabajador con una fuente abierta de ^{18}F ubicado a cierta distancia de la fuente involucraron la utilización de un fantoma antropomórfico de tórax (Alderson), un fantoma cilíndrico de 20 cm de diámetro y 16 cm de altura que reproduce la cabeza.

Se colocaron sobre el fantoma antropomórfico de tórax 3 dosímetros tipo TLD modelo UD-802AT (*badge*), adyacente a estos un dosímetro EPD MK2+. En el fantoma cilíndrico simulador de la cabeza se colocaron unas gafas, a las cuales se le acoplaron dos dosímetros TLD modelo UD-802AT ubicados en la posición de los ojos (derecho, izquierdo), y tres dosímetros OSL conjuntamente con tres dosímetros TLD de anillos modelo UD-807HA ambos ubicados en la posición central de las gafas, encima de las gafas se colocó un dosímetro EPDMK2+, Figura 3.3.

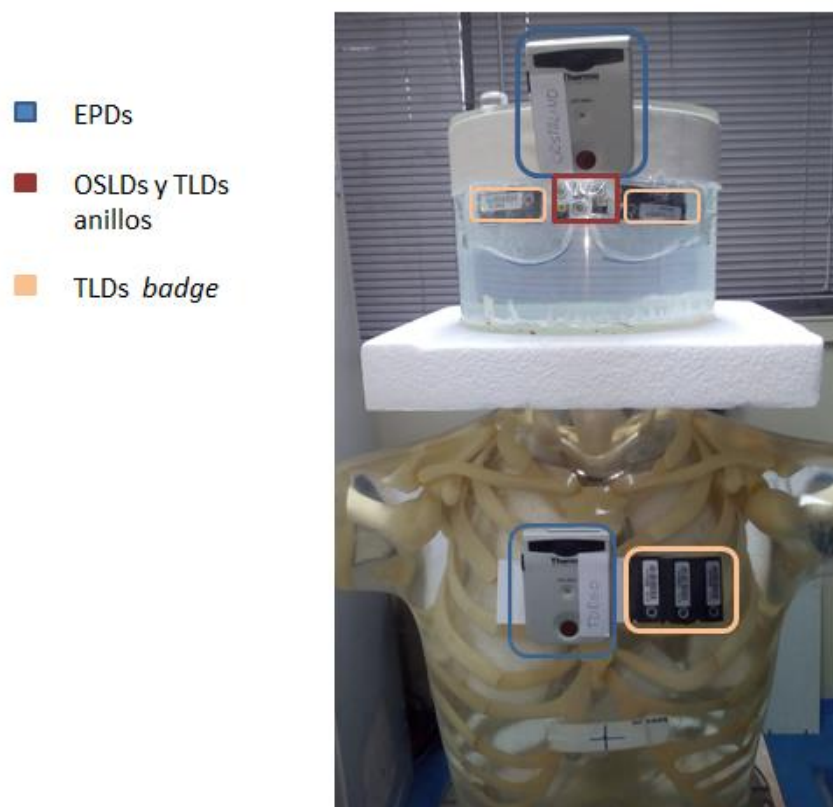


Figura 3.3. *Fantoma antropomórfico con dosímetros colocados*

Para la ubicación central de los dosímetros de TLD de anillo y OSL se consideraron los resultados obtenidos por Samiñon [17], donde recomienda ubicar

los dosímetros que van a utilizarse para establecer sistemas de dosimetría en cristalino en el centro de las gafas.

Las irradiaciones se realizaron con una fuente puntual de ^{18}F -FDG contenida en un eppendorf (capacidad máxima 1.5 mL), la misma se ubicó a una distancia de referencia con respecto al primer dosímetro TLD ubicado en el tórax de 62.5 cm. Por cuestiones radioprotectivas, el recinto que albergó el fantoma durante el desarrollo de las irradiaciones fue la sala de tableros de la instalación.

3.2.3 Evaluación de dosis en cristalino en personal ocupacionalmente expuesto de radiofarmacia PET

El personal ocupacionalmente expuesto en el laboratorio de radiofarmacia PET de la FUESMEN está compuesto por dos personas Operador 1 y Operador 2 quienes realizan de forma alternada semana tras semana los procedimientos asociados a producción y control de calidad. Basándonos en los resultados obtenidos por Fernández, donde expone *que para el caso de cristalino las subtarefas de extracción de alícuotas y rotulado implican más del 90% de la dosis total* [3], fueron evaluadas las dosis involucradas durante los procedimientos de extracción de alícuotas y controles de calidad. Paralelamente se evaluaron las dosis integradas día a día en cada procedimiento, para ello se le asignó un EPDMK2+, el cual se ubicó con la ayuda de una vincha elástica por encima de las gafas, en el centro de la cabeza de cada operador, Figuras 3.4 y 3.5.

Con el objetivo de evaluar las dosis en cristalino de los operadores en campos de irradiación bajo condiciones de trabajo se le asignaron dos dosímetros TLD anillo y dos OSL ubicados en el centro de las gafas a ambos operadores. Además se le asignaron dosímetros TLD (*badge*) de torso y en muñeca diestra, Figuras 3.4 y 3.5.



Figura 3.4. *Operador 1 usando todos los dosímetros: los obligatorios de rutina y los asignados durante la producción para el desarrollo del presente trabajo.*



Figura 3.5 Operador 2 usando todos los dosímetros: los obligatorios de rutina y los asignados durante la producción para el desarrollo del presente trabajo.

Capítulo 4. Resultados y Discusión

4.1 Radioquímica

4.1.1 Resultados de los controles de calidad realizados

Los controles de calidad se desarrollaron en los laboratorios A y B, del servicio de radiofarmacia PET de FUESMEN. El primer control realizado fue el visual, donde se obtuvo una solución incolora y translúcida, sin la presencia de partículas en suspensión.

4.1.2 Caracterización analítica por cromatografía líquida de alta eficiencia

A continuación se muestran los resultados obtenidos para evaluar la integridad y la pureza del producto final, la ^{18}F -FDG, Figura 4.1.

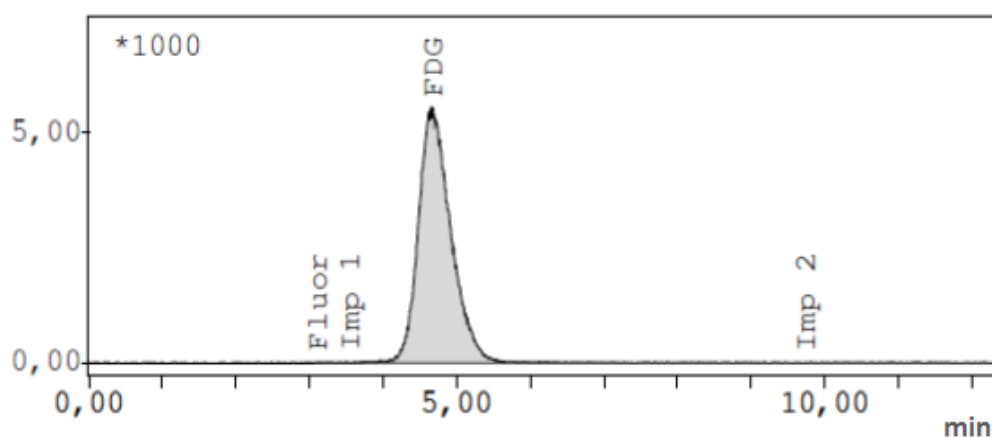


Figura 4.1. Estudio de HPLC para evaluar integridad y pureza radioquímica del producto (^{18}F -FDG).

El estudio realizado por HPLC, reveló que el producto ^{18}F -FDG obtenido a partir del módulo de síntesis Synthera (IBA), presenta una elevada pureza radioquímica mayor del 98%, al integrar con respecto al cromatograma total. En el cromatograma, se evidenció la no presencia de picos significativos correspondientes a impurezas asociadas a la eficiencia del sistema de purificación implementado en este módulo de síntesis, por lo que se puede asegurar la integridad del sistema de columnas de purificación.

Las impurezas radioquímicas contribuyen a la pérdida de la calidad de los estudios imagenológicos, ya que las mismas son captadas por órganos diferentes al blanco “*target*”, y además contribuyen a que los pacientes reciban dosis innecesarias. El tiempo de retención obtenido fue de 4.66 min, el cual es similar al patrón interno del HPLC, para este sistema cromatográfico.

En la Tabla 4.1 se observa los valores de integración de cada pico que brinda el software del HPLC.

Substance	R/T min	Start min	Type	Area *min	%Area %	Conc ppm
Fluor	3,10	3,07	DD(22,4	0,01	No con
Imp 1	3,54	3,18	DD(361,1	0,21	No con
FDG	4,66	3,91	DD(167016,6	99,07	No con
Imp 2	9,73	5,66	DD(1181,6	0,70	No con
Sum in ROI				168581,7		
Area				168948,9		

Tabla 4.1. Integración por picos brindado por el software.

4.1.3 Evaluación de la pureza radionucleica

El valor obtenido de $T_{1/2}$ para el producto final fue de 110,2 min, el cual se encuentra dentro del rango de aceptación (105-115 min).

4.1.4 Determinación de solventes residuales por cromatografía gaseosa

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la evaluación cuantitativa de solventes residuales del producto ^{18}F -FDG, Figura 4.2.

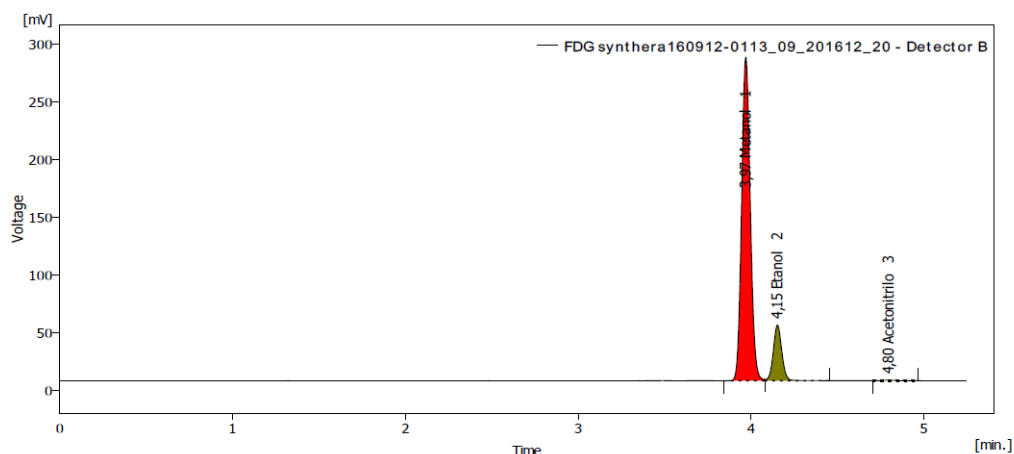


Figura 4.2. Estudio cromatográfico gaseoso para cuantificar solventes residuales

La cuantificación de solventes orgánicos residuales reveló que, con respecto a un estándar interno de metanol mediante el cual el software realiza los cálculos, los valores de concentración para cada solvente son menores a los permisibles [38] para que el producto sea liberado y administrado a pacientes. En la Tabla 4.2 se muestran los valores en ppm de los solventes orgánicos determinados.

	Reten. Time [min]	Response	Amount [ppm]	Amount [%]	Peak Type	Compound Name
1	3,970	976,596	ISTD	ISTD	ISTD	Metanol
2	4,153	164,135	1368,133	98,7	Ordnr	Etanol
3	4,797	2,295	18,624	1,3	Ordnr	Acetonitrilo
	Total		1386,757	100,0		

Tabla 4.2. Valores de concentración de solventes en ppm.

4.1.5 Medición del pH

El valor de pH para el producto final fue de 6,5; que está dentro del rango de aceptación (4,5-8,5). Es de vital importancia el control de la concentración de iones hidronios para cualquier producto farmacéutico que va a ser utilizado en humanos, ya que en caso que no se encontrara dentro del rango de pH neutro, los mismos conllevarían a un leve desequilibrio de los electrolitos disueltos en la sangre por su gran reactividad.

4.1.6 Integridad de la membrana filtrante

Al someter el filtro utilizado en la purificación del producto final a presión de aire comprimido, se obtuvo un valor de tolerancia de la membrana de 56 psi. Este valor está dentro de los niveles de aceptación implementados por el servicio de radiofarmacia PET de FUESMEN (50-60 psi).

4.1.7 Determinación cualitativa de Kriptofix 222

El color de la mancha obtenido perteneciente a la muestra del producto final durante la corrida cromatográfica y posterior revelado en ambiente de yodo, no supero el color en densidad óptica del patrón, Figura 4.3.

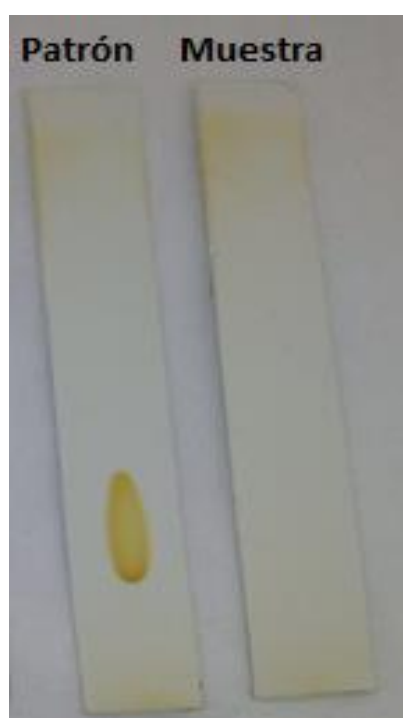


Figura 4.3. Resultado de la corrida cromatográfica.

4.1.8 Ensayos de esterilidad y pirógenos

El ensayo basado en la reacción enzimática reveló la no presencia de pirógenos. En la Tabla 4.3 se muestran los valores de absorbancia obtenidos, donde el producto final mostro valores menores que los del patrón.

Muestra	Absorbancia
Patrón	1.894
Producto final	0.262
Blanco (agua)	0.212

Tabla 4.3. *Ensayo enzimático.*

Se confirmó la esterilidad del producto final, ya que no se apreció crecimiento de microorganismos durante el tiempo de incubación.

4.2 Radioprotección

4.2.1 Resultados de la medición en fantoma antropomórfico

Los valores de dosis obtenidos en las irradiaciones realizadas en fantoma antropomórfico fueron corregidos por divergencia con respecto a la distancia de referencia seleccionada (62,5 cm). Con el objetivo de analizar la reproducibilidad de las mediciones de todos los dosímetros, para cada irradiación en fantoma se calcularon las razones entre los valores de dosis registradas por cada dosímetro, corregidas a la distancia de referencia, y el valor de dosis teórica entregada en aire, Figura 4.4.

A continuación se muestra la gráfica obtenida a partir de los cálculos anteriores:

Razón: [Dosis registrada por dosímetro(μSv)] / [Dosis teórica entregada en aire(μSv)]

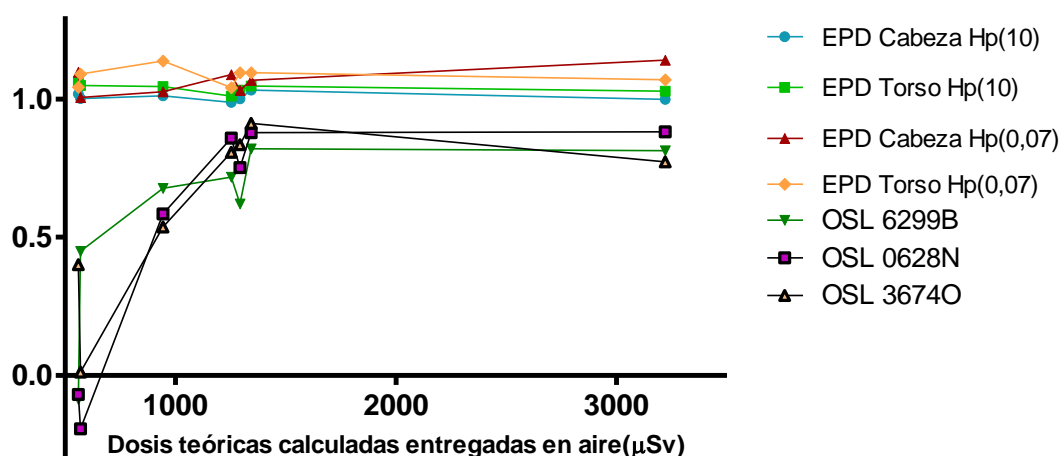


Figura 4.4. *Valores de razón: (dosis registrada por cada dosímetro / dosis teóricas calculadas entregadas en aire).*

Los dosímetros EPD mostraron el comportamiento más reproducible del conjunto de detectores para todas las irradiaciones realizadas en un rango de dosis de entre aproximadamente 0,55 a 3,22 mSv. La variación de las razones de dosis reportadas fue en todos los casos inferior al $\pm 15\%$.

Para los dosímetros OSL, bajo las condiciones de irradiación impuestas, cuando las dosis teóricas en aire están por debajo de 1,3 mSv la razón decrece drásticamente. La existencia de algunos valores de razones negativas a bajas dosis puede explicarse por dos fenómenos. Primero, se detectó que los dosímetros OSL presentaron una pérdida de contaje durante cada proceso de lectura muy superior al nivel reportado por el fabricante de 0.5%, quien establece dicho valor para haces más energéticos y niveles de dosis mayores [34]. Simultáneamente, en el rango de dosis aquí analizado las fluctuaciones estadísticas entre lecturas sucesivas son muy elevadas. Segundo, la metodología seleccionada en el presente trabajo para el cálculo de dosis, ya que los dosímetros OSL no fueron aniquilados luego de cada procedimiento de lectura, sino que se calculó la dosis diferencial, entre irradiaciones sucesivas. Se evidencia que los dosímetros OSL utilizados presentan reproducibilidad adecuada para dosimetría en cristalino a partir de 1.3 mSv.

Los resultados correspondientes al lote de dosímetros TLD utilizados durante la investigación no son considerados aquí debido a que presentaron inconvenientes, consecuentemente los valores no reflejan el desempeño habitual de la metodología TLD. Un proceso de indagación para determinar el origen del error en el lote de detectores TLD en cuestión está en curso, pero aun sin resultados al momento de la escritura del trabajo.

Con los resultados obtenidos sobre fantoma para los dosímetros EPD, se realizó un análisis comparativo para las razones de dosis entre las magnitudes Hp(10) y Hp(0.07) en el rango de 0,55 a 3,2 mSv, Figura 4.5. Los valores de las razones para la magnitud operacional Hp(0.07) presentaron un CV (coeficiente de variación) de 4,0 y 3.3% en cabeza y torso respectivamente. Mientras que para la magnitud operacional Hp(10) las razones presentaron un CV de 1,3 y 1,6%. Por tanto para EPDs la medida de Hp(10) demuestra ser la magnitud operacional más reproducible. La mayor variación relacionada a Hp(0.07) responde a que, para esta magnitud operacional el fabricante calibra los dosímetros para fuente estándar

emisora beta ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$) (sección 2.9.1, capítulo 2), mientras que el tipo de exposiciones aquí analizadas, las dosis por irradiación de partículas beta es despreciable frente a los fotones de aniquilación, como demostró Fernández en su trabajo de tesis [3]

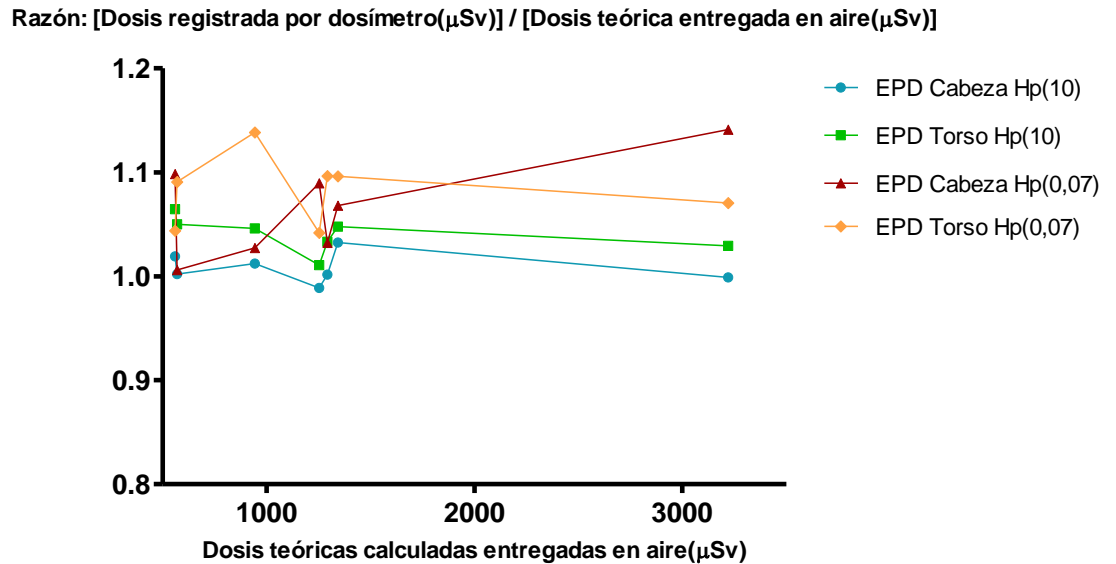


Figura 4.5. Valores de razones: (dosis registrada por cada dosímetro / dosis teóricas calculadas entregadas en aire), para EPDs cabeza y torso en términos de Hp(10) y Hp(0.07)

El TECDOC número 1731 del IAEA recomienda el uso de dosímetros que midan Hp(0.07) para estimar la Dosis en Equivalente en cristalino, si estos son utilizados en la cabeza. Sin embargo, a partir de los resultados obtenidos, se evidencia para los dosímetros EPD aquí utilizados existe una pequeña diferencia de dosis entre las magnitudes reportadas Hp(10) y Hp(0.07). Para el tipo de campo radiante involucrado la magnitud Hp(3) debería estar comprendida en algún punto entre Hp(10) y Hp(0.07). Dada la mayor reproducibilidad de los valores medidos en Hp(10), se considera que esta magnitud operacional puede minimizar el error en el rango de dosis de interés.

Por lo anterior Hp(10) reportada por el dosímetro EPD de cabeza fue elegida como valor de referencia en campo para estimar H_{lens} . Consecuentemente se recalcularon las razones de dosis de los dosímetros OSL, respecto a esta magnitud, Figura 4.6. Pudo calcularse entonces un único factor multiplicativo (Factor de Corrección = $1.22 \pm 6\%$) para todo el lote de dosímetros OSL que convierte con

mínimo error las dosis registradas dentro del rango reproducible, en un valor igual a Hp(10) de EPD de cabeza.

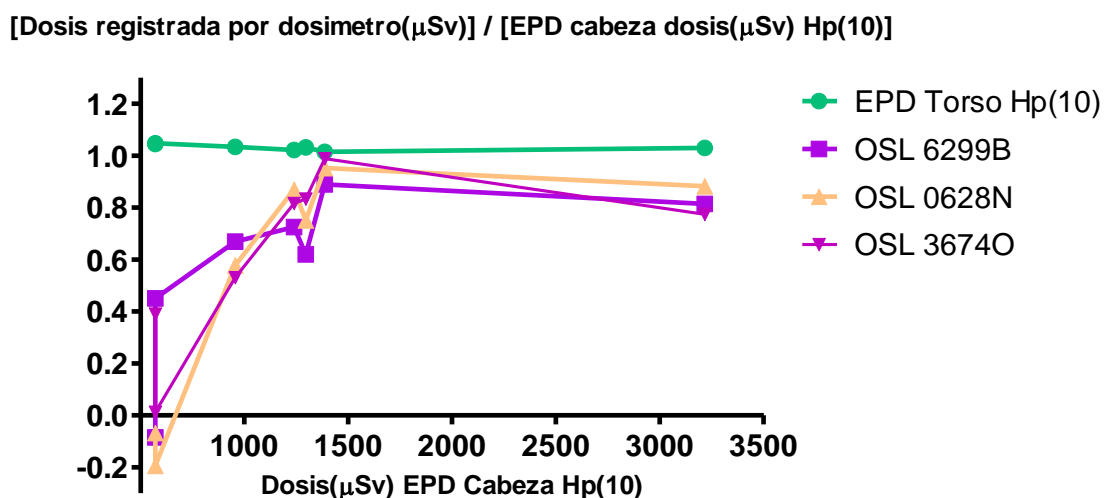


Figura 4.6. Dosis Normalizadas con respecto a EPD cabeza dosis Hp(10).

4.2.2 Evaluación de dosis en cristalino en personal ocupacionalmente expuesto de radiofarmacia PET.

Se muestra en la Tabla 4.4 las dosis integradas obtenidas para cada procedimiento a partir de los dosímetros EPD colocados en la cabeza durante el desarrollo de la prueba piloto:

Procedimiento	Dosis integradas (μSv) Hp(10).	Dosis integrada por jornada (μSv) Hp(10).
Extracción de alícuotas	772	38
Controles de calidad	377	18

Tabla 4.4. Hp(10) en EPD de cabeza para cada procedimiento.

La prueba piloto comprendió un periodo de 21 jornadas de trabajo, los valores de dosis integrada registrados fueron similares en la mayoría de los casos presentando una variación menor al 25% en cada procedimiento.

Conforme con lo obtenido para los OSLD en las irradiaciones de fantoma antropomórfico, estos dosímetros brindaron para estos bajos niveles acumulados de dosis unos valores incongruentes respecto a la dosimetría EPD de cabeza.

Conclusiones

Se obtuvo que el módulo de síntesis Synthera, (IBA) permite obtener soluciones de ^{18}F -FDG con elevada pureza, identidad e integridad. Además, el sistema de purificación que trae acoplado, permite obtener el producto final con valores de concentración de Kriptofix 222 menores a los permisibles.

A partir de las irradiaciones en fantoma antropomórfico se obtuvo que el sistema dosimétrico EPD presenta una adecuada reproducibilidad para estimar dosis en cristalino en el rango de interés estudiado. Además, mostró un desempeño satisfactorio durante el desarrollo de la prueba piloto realizada al personal de radiofarmacia PET. Sin embargo el tamaño y peso del instrumento pueden entorpecer el normal desempeño de los operadores, por lo tanto son inadecuados para evaluaciones que impliquen mediciones durante un gran número de jornadas de trabajo. Dados los niveles de dosis por jornada de la Tabla 4.4, los EPD solo permitirían realizar un análisis prospectivo de las dosis recibidas, en un intento de corroborar si se superaban los 5 mSv en un año, recomendados por el IAEA en su TECDOC 1731[1] para la implementación rutinaria de dosimetría personal de cristalino,

Para el caso del sistema dosimétrico OSL con nanoDots se determinó el rango de dosis dentro del cual los dosímetros presentan una reproducibilidad adecuada para dosimetría en cristalino: entre 1,3 hasta al menos 3,2 mSv; y se halló un Factor de Corrección que les permite estimar H_{lens} . La metodología planteada en esta tesis demostró que el sistema dosimétrico OSL permitiría realizar evaluaciones de dosis equivalente en cristalino solo para un mayor número de jornadas de trabajo que las que han podido medirse en el presente trabajo. Dado su pequeño tamaño y versatilidad resultan muy convenientes para montaje en gafas.

Recomendaciones

Radioquímica

Se recomienda tomar los datos obtenidos en el presente trabajo y redactar procedimientos normalizados para la realización de controles de calidad de la ^{18}F -FDG obtenida por hidrólisis básica.

Radioprotección

Se recomienda realizar mediciones de dosis en cristalino en el servicio de radiofarmacia PET con el sistema dosimétrico OSL, siguiendo la metodología descrita en el presente trabajo durante 2 periodos de al menos 6 meses cada uno, a fin de determinar la necesidad o no de monitoreo de rutina.

Agradecimientos

En primer lugar a mis padres por su amor y apoyo en cada momento difícil de mi vida.

A mi hermana por cuidar de mis padres en mi ausencia.

A mi director German Arenas, por aceptarme incondicionalmente como su estudiante, por brindarme todo su conocimiento y ayuda durante el desarrollo del presente trabajo.

A mi co-director Guillermo Calderón por su colaboración en todo el aspecto radioprotectivo.

Al Laboratorio de Dosimetría Personal en el Control de las Radiaciones Ionizantes de FUESMEN por el apoyo brindado con el material y los servicios dosimétricos TLD y OSL.

Al servicio de radioterapia de FUESMEN, a mis compañeras Tatiana Noreña y Vanesa Gonzales, y a Héctor Agüero, por su desinteresada colaboración, brindado información sobre el uso del sistema dosimétrico OSL.

A Jorge Ledesma, por su generosa colaboración en los procedimientos de radioquímica. Y a Jorge, Sergio y Fernando por su colaboración en la prueba piloto de dosimetría de cristalino.

A todos mis compañeros de maestría, por la grandiosa acogida que me dieron desde el primer momento, y por todos los momentos lindos que compartimos juntos.

A mi querida amiga Milagros, por cuidarme, quererme y apoyarme en todo.

A mi profesor Lic. Sergio Mosconi, por confiar en mí y brindar toda su disposición para mi formación profesional.

A aquellos que no he mencionado no crean que los olvide, culpen a mi memoria por ser escasa pero siempre los tendré presentes en mi corazón.

Muchas Gracias.

Bibliografía

- [1] International Atomic Energy Agency. Implications for occupational radiation protection of the new dose limit for the lens of the eye, Vienna, (2013).
- [2] Resolución ARN 230/16. Norma Básica de Reducción de Dosis en Cristalino a 20 mSv/año. 25 de abril de 2016.
- [3] Fernández Joan. Estudio del periodo de vida útil de la ^{18}F -FDG y dosimetría asociada a procedimientos rutinarios de producción y control de calidad en personal de radiofarmacia PET, Bariloche, (2013).
- [4] W. Wadsak, M. Mitterhauser. Basics and Principales of Radiopharmaceuticals for PET/CT. European Journal of Radiology, **73**, 461-469, (2010).
- [5] S. Smith David, G. Stabin Michael. Exposure rate constants and lead shielding values for over 1100 radionuclides. Health Phys. 102(3):271Y291, (2012)
- [6] S. Yu. Review of ^{18}F -FDG Synthesis and Quality Control. Biomedical Imaging and Intervention Journal, (2006).
- [7] Steven S. Zigler. New PET Radiopharmaceuticals: Challenges in the Development of Analytical Methods. Volume 14, pp. 1-19, (2008)
- [8] Nakao, R. Ito, T. "et al". Simultaneous Analysis of FDG, CLDG and Ktyptofix 2.2.2 in [^{18}F]-FDG preparation by High-Performance Liquid Chromatography with UV detection. Nuclear Medicine and Biology, **35**, 239-244, (2008).
- [9] International Commission on Radiological Protection. The Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, (2007).
- [10] Govinda Rajan, Joanna Izewska. Chapter 4. Radiation Monitoring Instruments. Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA), (2005).
- [11] Autoridad Regulatoria Nuclear, Norma básica de seguridad radiológica, (2003).

[12] International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions,» 2. ICRP. Statement on Tissue Reactions. International Commission on Radiological Protection, ref 4825-3093-1464. Approved by the Commission on April 21, (2011).

[13] International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, (1990).

[14] International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs—Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection, (2012).

[15] Statement concerning the Panasonic UD-802A Dosimeter and the Panasonic UD-700 Readers.

[16] Marino E. Determinación de la dosis en cristalino por medio de detectores TLD, en personal ocupacionalmente expuesto de PET, Bariloche, (2012).

[17] Samiñon M. Verificación de los niveles de dosis recibida por personal técnico del servicio de medicina nuclear diagnóstica de FUESMEN, Bariloche, (2015).

[18] Certificado de Participación Comparación Interlaboratorio de dosímetros personales para fotones ARN 2015- Fundación Escuela de Medicina Nuclear, (2015).

[19] Criterios y Límites de Desempeño para la Evaluación Periódica de Laboratorios de Servicio de dosimetría Personal para Radiación X y Gamma.

[20] Kerns, James R. Characterization of Optically Stimulated Luminescent Detectors in Photon & Proton Beams for Use in Anthropomorphic Phantoms". UT GSBS Dissertations and Theses (Open Access). Paper 66, (2010).

[21] Antonov-Romanovskii, V. V., I. F. Keirum-Marcus, M. S. Poroshina & Z. A. Trapeznikova. IR stimuable phosphors. In: Conference of the Academy of Sciences of the USSR on the Peaceful Uses of Atomic Energy. Moscow, USAEC Report AEC-tr-2435: 239-250, (1956).

[22] Huntley, D. J., D. I. Godfrey-Smith & M. L. W. Thewalt. Optical dating of sediments. *Nature* 313(10): 105-107, (1985).

[23] Jursinic, P. A. Changes in optically stimulated luminescent dosimeter (OSLD) dosimetric characteristics with accumulated dose. *Med Phys* 37(1): 132-140, (2010).

[24] McKeever, S. W. S., M. S. Akselrod, et al. Characterisation of Al₂O₃ for use in thermally and optically stimulated luminescence dosimetry. *Radiation Protection Dosimetry* 84: 163-168, (1999).

[25] Bos, A. J. J. High sensitivity thermoluminescence dosimetry. *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 184: 3-28, (2001).

[26] Akselrod, M. S., V. S. Kortov & E. A. Gorelova. Preparation and Properties of Al₂O₃:C. *Radiation Protection Dosimetry* 47: 159-164, (1993).

[27] Akselrod, M. S. & V. S. Kortov. Thermoluminescent and Exoemission properties of New High-Sensitivity TLD anion-Al₂O₃:C Crystals. *Radiation Protection Dosimetry* 33: 123-126, (1990).

[28] Akselrod, M. S., L. Bøtter-Jensen & S. W. S. McKeever. Optically stimulated luminescence and its use in medical dosimetry. *Radiation Measurements* 41: S78-S99, (2007).

[29] Aznar, M. C., C. E. Andersen, L. Bøtter-Jensen, et al. Real-time optical-fibre luminescence dosimetry for radiotherapy: physical characteristics and applications in photon beams. *Physics in Medicine and Biology* 49: 1655-1669, (2004).

[30] Yukihiro, E. G. & S. W. S. McKeever. Spectroscopy and optically stimulated luminescence of Al₂O₃:C using time-resolved measurements. *Journal of Applied Physics* 100: 083512-083511-083519, (2006).

[31] Bøtter-Jensen, L., S. W. S. McKeever & A. G. Wintle. *Optically Stimulated Luminescence Dosimetry*, Elsevier, (2003).

[32] Yukihiro, E. G., R. Giza, S. W. McKeever & C. G. Soares. Optically stimulated luminescence and thermoluminescence efficiencies for high-energy heavy charged particle irradiation in Al₂O₃:C. *Radiat Meas* 38(1): 59-70, (2004).

[33] Especificaciones del fabricante. InLight® Complete Dosimetry System Solution nanoDot™ Dosimeter. LANDAUER®

[34] Manual de usuario. MicroStar InLight® System. LANDAUER®

[35] Benevides Luis, Romanyukha Alex. A performance comparison of Thermo Fisher EPD-MK2 and TLD (LiF:Mg,Cu,P) as part of accreditation proficiency testing. *Radiation Measurements*, April, (2014).

[36] INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION, Radiation Protection Instrumentation. Measurement of Personal Dose Equivalent Hp(10) and Hp(0.07) for X, Gamma, Neutron and Beta radiation: Direct Reading Personal Dose Equivalent and monitors. International Standard IEC 61526, (2005).

[37] Intercomparison of Personal Dose Equivalent measurements by Active Personal Dosimeters. IAEA, Viena, (2007).

[38] Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35, NF 30), oficial desde el 1° de mayo de 2012

[39] Farmacopea Argentina, Ministerio de salud de la nación, Buenos Aires, 8th Ed. (2003)