

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Scienze  
Dipartimento di Fisica e Astronomia  
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

**Prove sperimentali per la produzione  
diretta di  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone  
mediante target liquido**

**Relatore:**  
Prof.ssa Maria Pia Morigi

**Presentata da:**  
Stefano Riga

**Correlatori:**  
Dott. Gianfranco Cicoria  
Dott. Mario Marengo

Anno Accademico 2016/2017



*Alla mia famiglia*



# Abstract

L'aumento della domanda di  $^{68}\text{Ga}$ , impiegato per la marcatura di diversi radiofarmaci PET, rende necessaria la valutazione di possibili alternative alla sua produzione attualmente effettuata unicamente tramite generatore. Questo lavoro di tesi, svolto presso il Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, si è posto l'obiettivo di valutare la capacità di produzione diretta di  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone mediante irraggiamento in target liquido di una soluzione di  $^{68}\text{Zn}$ . Inizialmente, sono state effettuate le stime teoriche di resa a saturazione dei principali radionuclidi prodotti durante un irraggiamento di una soluzione acquosa di Zn. Inoltre, è stato necessario analizzare alcuni aspetti, come la preparazione del materiale bersaglio ottimale da irraggiare, il controllo della reattività del target a contatto con soluzioni acide e l'ottimizzazione dell'energia del fascio. Il target utilizzato è un target liquido in niobio della General Electric usato per la produzione di  $^{18}\text{F}$ . Successivamente, è stato modificato in modo tale da avere un fascio di protoni incidente di energia pari a 12 MeV, al fine di ottimizzare la produzione. I risultati ottenuti nelle sei prove di irraggiamento di una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in  $\text{HNO}_3$  0.2N mostrano una resa a saturazione media di  $^{68}\text{Ga}$  di  $(330 \pm 30)$  MBq/ $\mu\text{A}$ , corrispondente a un'attività prodotta di  $(4.4 \pm 0.4)$  GBq con un irraggiamento a 50  $\mu\text{A}$  da 30 minuti. Infine, è stato implementato un sistema di separazione del  $^{68}\text{Ga}$  e di recupero del materiale bersaglio, tramite cromatografia a scambio ionico. Pur essendo necessarie ottimizzazioni e ulteriori avanzamenti, i risultati ottenuti sono molto promettenti e hanno mostrato la possibilità di produrre in ciclotrone  $^{68}\text{Ga}$  con livelli di purezza radionuclidica superiore ai limiti imposti dalla Farmacopea Europea, rendendo perciò ipotizzabile una linea di sperimentazione in campo clinico in tempi brevi.



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Ciclotrone in campo medico</b>	<b>5</b>
1.1 Introduzione . . . . .	5
1.2 Ciclotrone classico . . . . .	6
1.3 Ciclotrone isocrono . . . . .	9
1.4 Il ciclotrone GE PETtrace . . . . .	10
1.5 Positron Emission Tomography . . . . .	16
1.6 Applicazioni cliniche in Diagnostica . . . . .	18
<b>2 Produzione Radionuclidi per PET</b>	<b>19</b>
2.1 Radionuclidi emettitori di positroni . . . . .	19
2.2 Produzione dei radionuclidi emettitori di positroni . . . . .	23
2.2.1 Produzione tramite ciclotrone . . . . .	23
2.2.2 Calcolo teorico attività . . . . .	27
2.2.3 Produzione tramite generatore . . . . .	28
2.3 Radiofarmaci per l'impiego PET . . . . .	33
2.3.1 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi e $^{68}\text{Ga}$ -PSMA . . . . .	33
2.4 Controlli di qualità dei radiofarmaci . . . . .	35
2.4.1 Purezza radionuclidica del Gallio-68 . . . . .	37

<b>3</b>	<b>Preparazione materiale bersaglio</b>	<b>39</b>
3.1	Introduzione . . . . .	39
3.2	Analisi e scelta del materiale . . . . .	40
3.3	Proprietà fisico-chimiche delle soluzioni . . . . .	41
3.4	Preparazione soluzione . . . . .	42
<b>4</b>	<b>Stime teoriche di produzione</b>	<b>45</b>
4.1	Introduzione . . . . .	45
4.2	Sezioni d'urto . . . . .	46
4.3	Range . . . . .	50
4.4	Stima teorica resa a saturazione . . . . .	53
<b>5</b>	<b>Target per la produzione di <math>^{68}\text{Ga}</math></b>	<b>57</b>
5.1	Target per la produzione di $^{18}\text{F}$ . . . . .	57
5.2	Foil . . . . .	59
5.2.1	Havar <sup>®</sup> . . . . .	60
5.2.2	Niobio . . . . .	60
5.3	Modifica del target . . . . .	64
5.4	Test di controllo . . . . .	66
<b>6</b>	<b>Spettrometria e rivelatori</b>	<b>69</b>
6.1	Spettrometria gamma . . . . .	69
6.1.1	Struttura spettro gamma . . . . .	70
6.1.2	Caratteristiche rivelatore . . . . .	73
6.2	Rivelatori a semiconduttore . . . . .	76
6.3	Rivelatore HPGe . . . . .	77
6.3.1	Calibrazione in energia, FWHM e efficienza . . . . .	79
6.3.2	Elaborazione ed analisi spettro gamma . . . . .	80
6.4	Calibratore di attività . . . . .	83

<b>7 Risultati sperimentali</b>	<b>85</b>
7.1 Introduzione . . . . .	85
7.2 Test preliminari . . . . .	87
7.2.1 ZnCl <sub>2</sub> . . . . .	88
7.2.2 Modifica del target e nuove prove iniziali . . . . .	89
7.2.3 Test con nuova soluzione bersaglio di <sup>nat</sup> Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . . . . .	90
7.3 Prove di irraggiamento: <sup>68</sup> Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . . . . .	93
7.4 Analisi spettrometrica e Resa di produzione . . . . .	97
7.5 Caratterizzazione purezza radionuclidica . . . . .	105
<b>8 Separazione del prodotto e recupero del materiale arricchito</b>	<b>107</b>
8.1 Cromatografia a scambio ionico su colonna . . . . .	107
8.2 Separazione manuale . . . . .	109
8.3 Separazione automatica con moduli . . . . .	111
<b>Conclusioni</b>	<b>115</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>119</b>



# Introduzione

La PET (Tomografia a Emissione di Positroni) è una tecnica diagnostica di medicina nucleare che permette la misura in vivo della concentrazione e della distribuzione nello spazio e nel tempo di particolari radiofarmaci emettitori di positroni, precedentemente somministrati ai pazienti. Tale tecnica permette di studiare i processi funzionali di organi e apparati, i processi metabolici, come quello glucidico, proteico e lipidico, la perfusione di particolari regioni dell'organismo e la distribuzione recettoriale e, inoltre, consente di identificare molteplici patologie.

Il lavoro di tesi, svolto presso il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, ha riguardato lo studio della produzione mediante ciclotrone ad uso medicale di un radioisotopo del Gallio, il  $^{68}\text{Ga}$   $\beta^+$ -emettitore ( $T_{1/2} = 67.63$  minuti;  $\beta^+ = 88.88\%$ ,  $EC = 11.11\%$ ), che sta acquisendo una sempre maggiore rilevanza clinica negli ultimi anni.

Attualmente è diffuso l'utilizzo di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi [1, 2] per la diagnosi e la stadiazione dei tumori neuroendocrini e la domanda di  $^{68}\text{Ga}$  è soddisfatta dalla produzione tramite generatori  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Tuttavia, la sua richiesta sta aumentando in modo molto significativo, vista l'imponente crescita della domanda di radiofarmaci basati su ligandi del PSMA (antigene di membrana specifico della prostata), radiomarcati con  $^{68}\text{Ga}$  [3, 4, 5], e dalla possibilità di utilizzarlo per il monitoraggio di pazienti in trattamento con terapia radiometabolica [6, 7].

Uno dei metodi alternativi per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$ , che potrebbe potenzialmente fare fronte a questa aumentata richiesta è la produzione in ciclotrone tramite irraggiamento di un target liquido di una soluzione di  $^{68}\text{Zn}$  [8, 9].

Questo lavoro si è posto come obiettivo quello di produrre direttamente  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone attraverso l'irraggiamento di soluzioni liquide di  $\text{ZnCl}_2$  di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ . Tale scopo ha come ricaduta la necessità di studiare anche altri aspetti, come l'otti-

mizzazione dell'energia di ingresso del fascio, la preparazione del materiale bersaglio ottimale da irraggiare, il corretto funzionamento del sistema, il controllo della reattività del target a contatto con soluzioni acide, la separazione del radionuclide di interesse dalle impurezze radionuclidiche prodotte e il recupero del materiale bersaglio arricchito.

Dallo studio delle sezioni d'urto delle reazioni di interesse e dei valori di stopping power, sono state effettuate le stime teoriche di resa a saturazione per una soluzione acquosa di zinco naturale e di zinco arricchito nell'isotopo  $^{68}\text{Zn}$ . Inizialmente sono state effettuate delle prove sperimentali su un bersaglio di  $^{\text{nat}}\text{ZnCl}_2$  utilizzando il target liquido in niobio della General Electric usato per la produzione di Fluoro-18, con un fascio di protoni di energia pari a 15.3 MeV. Tuttavia, durante l'irraggiamento di questa soluzione si sono verificati dei problemi. Quindi si è passati allo studio di una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  ed, inoltre, è stato modificato il target in modo tale da ridurre l'energia del fascio a 12 MeV, inserendo un foil di Niobio di 250  $\mu\text{m}$ . In questo modo è stato possibile eliminare parzialmente la produzione di alcune impurezze presenti nel prodotto finale, in particolare dell'isotopo  $^{67}\text{Ga}$ , che non è possibile separare chimicamente nei passaggi successivi. Il lavoro preliminare svolto ha compreso anche la caratterizzazione del target tramite iniziali prove a freddo e irraggiamenti di  $\text{H}_2\text{O}$ . Dopo aver testato la tenuta del target, si è passati alla verifica della resa di produzione ottenuta sperimentalmente e alle misure di purezza radionuclidica, mediante analisi di spettrometria gamma con un rivelatore al Germanio iperpuro. Gli ultimi passaggi fondamentali sono la separazione del prodotto finale irraggiato, in modo da eliminare le impurezze radionuclidiche non-isotopiche del  $^{68}\text{Ga}$ , e il recupero di  $^{68}\text{Zn}$  da poter riutilizzare per successivi irraggiamenti, che permette di abbassare notevolmente i costi di produzione.

Nel primo capitolo sono introdotti i principi fisici di base relativi al funzionamento dei ciclotroni, viene descritto in dettaglio il ciclotrone PETtrace della *General Electric Medical Systems*, e vengono presentati brevemente i principi generali della PET: i meccanismi di decadimento  $\beta^+$ , il processo di annichilazione elettrone-positrone, i sistemi di rivelazione e le sue applicazioni in ambito clinico.

Nel secondo capitolo sono illustrati in breve i radionuclidi emettitori  $\beta^+$  di

---

maggior impiego in Medicina Nucleare, sono mostrati i principali metodi di produzione e i controlli di qualità dei radiofarmaci previsti dalla Farmacopea, con un'attenzione particolare alla produzione del  $^{68}\text{Ga}$ .

Nel terzo capitolo sono mostrate le procedure di preparazione della soluzione bersaglio ottimale da utilizzare negli irraggiamenti e le sue principali caratteristiche.

Nel quarto capitolo vengono riportate le stime teoriche di produzione per un irraggiamento di una soluzione acquosa di  $^{nat}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Zn}$ , ottenute in base ai dati sulle sezioni d'urto e stopping power, raccolti dallo studio effettuato sui database presenti in rete.

Il quinto capitolo riguarda la descrizione del target liquido utilizzato con il ciclotrone PETtrace per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  e la modifica effettuata per ottimizzare la produzione. Sono illustrati anche i test effettuati per la verifica del corretto funzionamento del sistema e della tenuta del target.

Dopo aver introdotto i concetti principali di spettrometria gamma e le caratteristiche generali del rivelatore HPGe e del calibratore di dose utilizzati, nel settimo capitolo sono riportati i risultati ottenuti nelle prove di irraggiamento effettuate con il ciclotrone biomedico e le stime di resa a saturazione di  $^{68}\text{Ga}$  e delle principali impurezze prodotte, confrontate con le stime teoriche calcolate precedentemente.

Infine, nell'ottavo capitolo vengono introdotti i concetti principali della cromatografia a scambio ionico e il suo utilizzo per purificare il prodotto ottenuto in seguito all'irraggiamento.



# Capitolo 1

## Ciclotrone in campo medico

In questo capitolo si presenta il ciclotrone PETtrace della General Electric, dopo aver introdotto i principi fisici alla base del suo funzionamento. Il ciclotrone è un acceleratore di particelle con cui, sfruttando un campo magnetico e un campo elettrico, è possibile produrre radionuclidi utilizzabili in campo medico, attraverso l'irraggiamento di particolari bersagli con fasci di particelle cariche.

### 1.1 Introduzione

Il primo ciclotrone venne progettato nel 1930 da E. O. Lawrence e M. S. Livingston, per superare i limiti presenti negli acceleratori lineari (LINAC), in cui le particelle cariche vengono accelerate lungo una traiettoria lineare tramite campi elettrici alternati, per cui, al fine di raggiungere elevate energie, era necessario costruire acceleratori troppo lunghi e costosi. L'idea su cui basa il funzionamento del ciclotrone è quella di accelerare particelle cariche ripetutamente facendo loro attraversare due elettrodi cavi, detti *dees*, collegati ad una sorgente di corrente elettrica alternata, in un piano ortogonale ad un campo magnetico uniforme, in modo tale da far loro percorrere una traiettoria a spirale dal centro verso l'esterno. Durante il moto gli ioni vengono accelerati grazie alla tensione alternata applicata fra gli elettrodi e sincronizzata con l'arrivo delle particelle cariche, finché non vengono estratti e inviati sul bersaglio scelto. In questo modo è possibile raggiungere energie elevate (10-20 MeV) con apparati relativamente piccoli e tensioni minori rispetto ai LINAC.

## 1.2 Ciclotrone classico

Il ciclotrone classico è costituito da un elettromagnete, che fornisce un campo magnetico uniforme. Tra i due poli dell'elettromagnete sono presenti due elettrodi cavi, detti *dee* (dalla loro iniziale struttura semicircolare a forma di D), separati da un gap centrale. I due elettrodi sono connessi a una sorgente di corrente alternata e sono all'interno di una camera ad elevato grado di vuoto.[10]

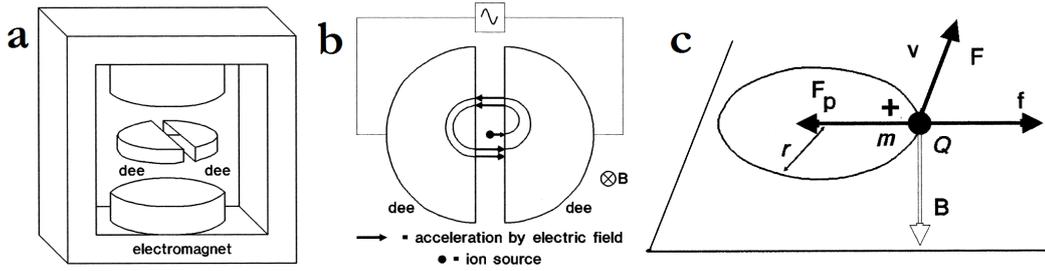


Figura 1.1: Schema base ciclotrone. [11]

Le particelle cariche sono rilasciate dal centro del ciclotrone con una traiettoria perpendicolare al campo magnetico e quindi sul piano formato dai due dee. Se le particelle di carica  $q$  e massa  $m$  si muovono con velocità  $\mathbf{v}$  in un campo magnetico di intensità  $\mathbf{B}$ , esse risentono della forza di Lorentz data da:

$$\mathbf{F}_L = q \cdot (\mathbf{v} \times \mathbf{B}) \quad (1.1)$$

Nel caso in cui la direzione della particella sia perpendicolare alle linee di campo magnetico, la forza agisce in direzione perpendicolare alla velocità della particella e al campo magnetico, portando la particella a compiere un moto circolare.

Il raggio di curvatura della traiettoria circolare è determinata dalla condizione di equilibrio tra la forza centripeta e la forza di Lorentz:

$$F_L = F_c \implies qvB = \frac{mv^2}{r} \implies r = \frac{mv}{qB} \quad (1.2)$$

Inoltre la velocità angolare e la frequenza di rivoluzione risultano essere:

$$\omega = \frac{v}{r} = \frac{qB}{m} \quad f_{\text{ion}} = \frac{1}{2\pi} \frac{qB}{m} \quad (1.3)$$

Si può osservare in particolare che la frequenza angolare è indipendente dal raggio  $r$  dell'orbita che la particella percorre, e dipende solamente dalla natura della particella e dal valore del campo magnetico.

In regime non relativistico  $f_{\text{ion}}$  risulta costante e la particella accelerata rimane sincronizzata con la radio-frequenza. Nel caso in cui la particella raggiunga velocità prossime a quelle della luce (gli effetti relativistici si osservano già per particelle di energia di poche decine di MeV) è necessario riscrivere le precedenti relazioni in termini relativistici, utilizzando la massa relativistica:

$$m = \gamma m_0 = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \beta^2}} \quad \text{dove } \beta = \frac{v}{c}, \quad \gamma = \sqrt{\frac{1}{1 - \beta^2}} \quad (1.4)$$

e la frequenza del ciclotrone relativistica può essere riscritta come:

$$f_{\text{ion}} = \frac{qB}{2\pi\gamma m_0} = \frac{f_0}{\gamma} \quad (1.5)$$

Le particelle cariche nella zona fra i due elettrodi sono soggette all'azione di un campo elettrico uniforme  $E$ , generato dalla differenza di potenziale  $\Delta V$  fra i due elettrodi, che le accelera verso l'elettrodo di segno opposto, secondo la relazione:

$$a = \frac{F}{m} = \frac{qE}{m} \quad (1.6)$$

La variazione dell'energia cinetica delle particelle, in presenza di una differenza di potenziale  $\Delta V$ , è pari a

$$\Delta T = q\Delta V \quad (1.7)$$

Raggiunto l'elettrodo, la particella risente solamente del campo magnetico e di conseguenza il percorso che compie è una semicirconferenza. Quando la particella lascia l'elettrodo e entra nel gap, la polarità degli elettrodi viene invertita in modo tale che la particella carica venga accelerata verso l'elettrodo opposto.

Questo processo viene ripetuto finché non viene raggiunto il raggio massimo della struttura. Alla fine la particella avrà un'energia pari alla somma delle accelerazioni subite nello spazio fra i due elettrodi:

$$T = \frac{mv^2}{2} = \frac{q^2 B^2 R^2}{2m} = \frac{m\omega^2 R^2}{2} \quad (1.8)$$

dove  $R$  è il raggio massimo del ciclotrone. Dato che all'aumentare del raggio la particella accelera, la velocità angolare rimane costante durante il percorso, come si osserva dall'equazione 1.3.

La condizione di risonanza, affinché la particella venga accelerata, si ottiene fissando la frequenza della tensione applicata agli elettrodi in modo che sia sincronizzata con la frequenza degli ioni:

$$f_{\text{RF}} = hf_{\text{ion}} = \frac{h\omega_{\text{ion}}}{2\pi} \quad (1.9)$$

dove  $h = 1, 2, \dots$  è il numero dell'armonica. Nel PETtrace gli ioni  $\text{H}^-$  vengono accelerati lavorando in prima armonica, mentre gli ioni  $\text{D}^-$  in seconda armonica.

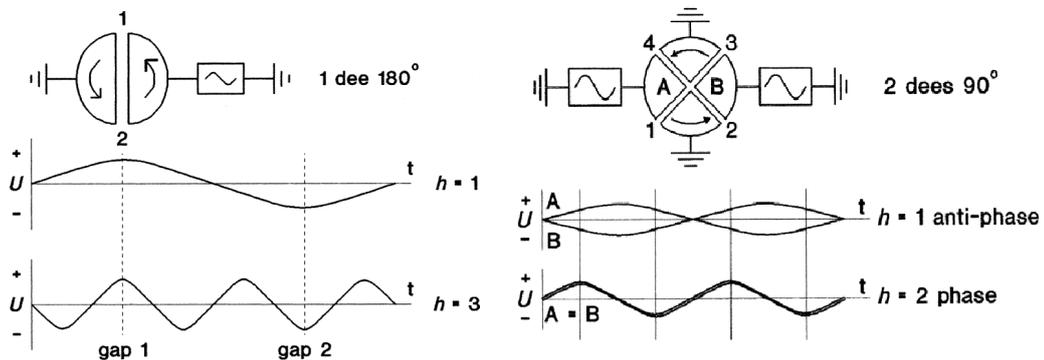


Figura 1.2: Oscillazione armonica per un ciclotrone 1 dee e per un ciclotrone 2 dees. [11]

In un ciclotrone con 2 dees (fig. 1.2.a) di  $180^\circ$ , detto “one dee cyclotron”, uno dei due elettrodi è posto a massa mentre l'altro è connesso alla sorgente di corrente alternata. Gli ioni vengono accelerati due volte ogni rivoluzione.

In figura 1.2.b è riportato lo schema di un ciclotrone formato da due dees di  $90^\circ$  collegati alla sorgente AC e due *dummy* (o falsi) *dee* di  $90^\circ$  (elettrodi a massa a terra). In questo caso, se  $h=1$  (prima armonica), i due dees sono in opposizione di fase (cioè A è positivo quando B è negativo) e la tensione al centro dei dees si annulla, quindi gli ioni vengono accelerati 4 volte ogni rivoluzione. Se il ciclotrone lavora sulla seconda armonica ( $h=2$ ) i dees sono in fase, ovvero la d.d.p. applicata ai due elettrodi A e B oscilla in fase (inoltre la frequenza del fascio estratto è pari alla radiofrequenza) e gli ioni subiscono due accelerazioni ogni rivoluzione ed è possibile accelerare due pacchetti di particelle simultaneamente, al contrario del caso precedente.

### 1.3 Ciclotrone isocrono

Uno dei maggiori problemi negli acceleratori è quello di focalizzare gli ioni accelerati su un'orbita stabile. Dalle considerazioni fatte precedentemente nel caso relativistico, si osserva che è necessario far variare il campo magnetico in funzione del raggio dell'orbita della particella, in modo tale da bilanciare gli effetti relativistici, all'aumentare della velocità. Nei ciclotroni isocroni o AVF (*Azimuthally Varing Field*) l'isocronismo si ottiene facendo variare il campo magnetico in funzione del raggio:

$$f_{\text{ion}} = \frac{qB(r)}{2\pi m_0} \sqrt{1 - \beta^2} = \frac{qB(r)}{2\pi m_0} \sqrt{1 - \left(\frac{qBr}{m_0c}\right)^2} \quad B(r) = \frac{B_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{qBr}{m_0c}\right)^2}} \quad (1.10)$$

Tuttavia anche se tale condizione risulta particolarmente adatta, ciò crea dei problemi di instabilità assiale del fascio. Queste problematiche vengono parzialmente superate, modificando la struttura dell'elettromagnete classico e facendo variare il campo magnetico anche azimutalmente. Ciò si ottiene suddividendo la struttura magnetica in diversi settori (*valley* e *hill*), ottenuti rimuovendo alcune sezioni radiali dai poli magnetici. Gli ioni risentono di un campo magnetico di intensità maggiore nelle zone di *hill* rispetto a quelle di *valley*, permettendo quindi di compensare gli effetti delle variazioni radiali del campo magnetico e facendo mantenere al fascio di particelle un'orbita stabile. Quindi gli ioni soggetti a tale gradiente di campo magnetico non compiono un'orbita circolare, ma oscillano attorno a quella circolare di un ciclotrone classico, ovvero hanno un raggio di curvatura minore nelle zone di *valley* e maggiore in quelle di *hill*. [11]

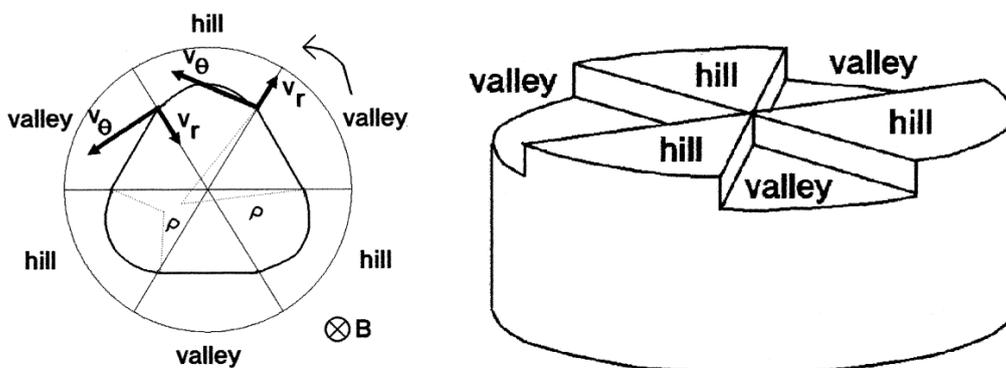


Figura 1.3: Struttura magnete di un ciclotrone isocrono. [11]

## 1.4 Il ciclotrone GE PETtrace

Il ciclotrone PETtrace (prodotto dalla *General Electric Medical Systems*), utilizzato all'interno della radiofarmacia PET del Sant'Orsola-Malpighi, è un ciclotrone isocrono che permette di accelerare ioni ad energia fissata: ioni idrogeno negativi  $H^-$  con un'energia di  $16.5 \pm 0.1$  MeV con intensità massima del fascio di  $100 \mu A$  e ioni deuterio  $D^-$  con un'energia di  $8.4 \pm 0.2$  MeV con correnti massime di  $60 \mu A$ .

Tabella 1.1: *Principali specifiche del ciclotrone PETtrace 800.*[12]

<b>Specifiche generali</b>		
Energia fascio estratto	protoni $H^-$	$16.5 \pm 0.1$ MeV
	deuteroni $D^-$	$8.4 \pm 0.2$ MeV
Corrente massima fascio estratto	protoni $H^-$	$100 \mu A$
	deuteroni $D^-$	$60 \mu A$
Numero di porte di uscita del fascio	6	
<b>Specifiche Sistema magnetico</b>		
Campo medio	1.8 T (al raggio di estrazione)	
Raggio medio di estrazione	0.32 m	
Corrente bobine	protoni $H^-$	410 A
	deuteroni $D^-$	430 A
Raffreddamento	a acqua demineralizzata	
<b>Specifiche Sistema di radiofrequenza</b>		
Numero di dee	2	
Angolo dei dee	$76^\circ$	
Frequenza RF	protoni $H^-$	27.2 MHz
	deuteroni $D^-$	27.8 MHz
<b>Sistema di vuoto</b>		
Pressione in stato stazionario ( $t \geq 48h$ )	$5 \cdot 10^{-7} \pm 2 \cdot 10^{-7}$ mbar	
Pressione ottenuta dopo 1 ora con pompa	$6 \cdot 10^{-6}$ mbar	
Pressione durante irraggiamento con flusso di gas di $5$ sccm/min	$4 \cdot 10^{-5}$ mbar	
Capacità della pompa	2600 l/s	

Il ciclotrone è all'interno di un bunker, con pareti di calcestruzzo spesse 2 m e progettato in modo tale da ridurre a livelli trascurabili il rateo di dose esterno al bunker durante l'irraggiamento.

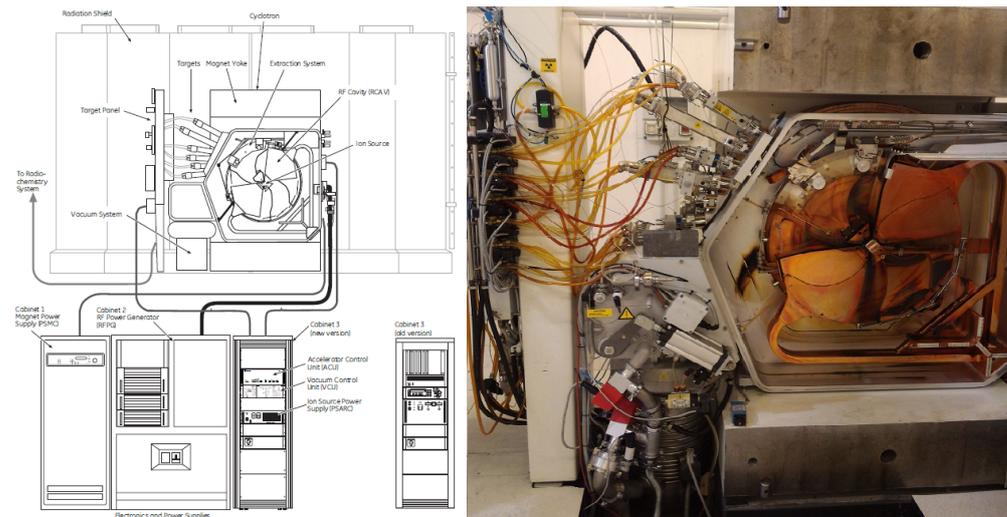


Figura 1.4: *Schema Ciclotrone GE PETtrace.* [12]

Il ciclotrone [12, 13] è costituito dai seguenti elementi:

- **Sistema magnetico**

Il magnete è orientato verticalmente e crea un campo magnetico che permette di far percorrere alle particelle orbite stabili durante il processo di accelerazione. Il campo magnetico è indotto da spire di rame avvolte sui poli, costituiti di acciaio ad elevata purezza (a basso contenuto di carbonio  $<0.05\%$ ). Il magnete è raffreddato ad acqua demineralizzata. Essendo un ciclotrone isocrono i poli del magnete sono divisi in *hills* e *valleys*, generando così un gradiente di campo magnetico che permette di compensare l'instabilità assiale determinata dalla dipendenza radiale del campo magnetico, necessaria per compensare gli effetti relativistici e focalizzare il fascio di ioni. Un alimentatore stabilizzato (PSMC) fornisce la corrente richiesta per il sistema magnetico (corrente max 500 A, stabilità: 0.05 A dopo 15 min).

- **Sistema di Radio-frequenza**

Il sistema RF consiste in due risonatori (dee) e un generatore di energia a radiofrequenza (RFPG), posto all'esterno del bunker e collegato ai risonatori tramite un cavo coassiale. La frequenza di oscillazione del potenziale è pari a 27.2 MHz per gli ioni idruro  $H^-$  e di 27.8 MHz per gli ioni deuteruro  $D^-$ . Le particelle accelerano nella camera a vuoto del ciclotrone quando attraversano i gap fra quattro elettrodi (ognuno di  $76^\circ$ ) di cui due connessi a messa a terra e due connessi al generatore RF.

- **Sistema di vuoto**

Il sistema di vuoto è costituito da una pompa per vuoto rotativa primaria, per creare un pre-vuoto, e da una pompa a diffusione d'olio, per portare il vuoto all'interno della camera stagna ad un alto grado di vuoto ( $10^{-5} - 10^{-8}$  mbar), in modo tale da evitare l'interazione degli ioni con molecole di gas o la perdita di elettroni per dissociazione elettromagnetica, che causano il riscaldamento e l'attivazione delle componenti del ciclotrone. La camera a vuoto in alluminio, posta fra i poli magnetici, è collegata alle pompe tramite una valvola per alto vuoto. Il monitoraggio della pressione e il controllo del sistema è completamente automatizzato e controllato da un sistema VCU (*Vacuum Control Units*). Sono presenti due pressostati: un vacuometro di tipo elettrico Pirani, in grado di misurare pressioni fino a  $10^{-3}$  mbar, e un vacuometro di tipo Penning, detto a catodo freddo, per le misure di alto vuoto.

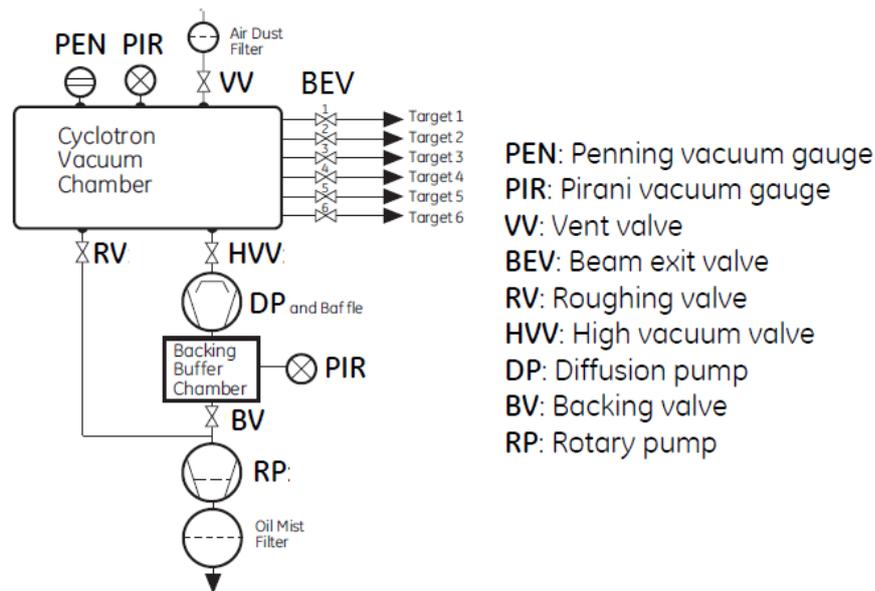


Figura 1.5: Diagramma a blocchi del sistema di vuoto. [12]

- **Sorgente di ioni**

La sorgente di ioni, posizionata al centro del ciclotrone, è un sorgente a scarica a catodo freddo di tipo PIG (*Penning Ion Gauge*), che è capace di generare fasci sia di protoni che di deutoni. In una camera cilindrica, viene generata una scarica elettrica a causa della differenza di potenziale fra l'anodo (superficie laterale del cilindro), connesso a terra, e i due catodi (basi del cilindro) mentre è presente un flusso di gas puro neutro di idrogeno  $H_2$  o deuterio  $D_2$ .

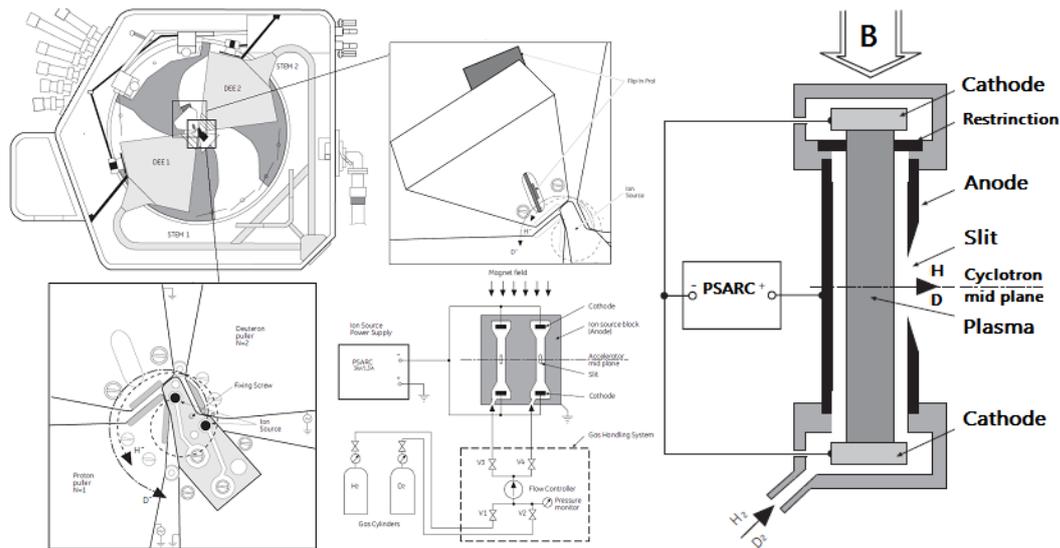


Figura 1.6: Sorgente di ioni di tipo PIG. [12]

Il plasma di ioni e elettroni generati dalla scarica rimane confinato nella camera grazie alla presenza di un campo magnetico. Sulla superficie laterale del cilindro è presente una fessura, attraverso cui gli ioni negativi  $H^-$  e  $D^-$  fuoriescono nel momento in cui viene applicata una tensione positiva all'elettrodo presente vicino al cilindro. L'utilizzo di ioni negativi nella fase di accelerazione, invece che ioni positivi, ha il vantaggio di limitare l'attivazione delle strutture interne del ciclotrone, anche se è richiesto un maggiore livello di vuoto. Inoltre gli ioni negativi  $H^-$ , pur avendo un metodo di produzione più complesso, permettono di avere un sistema di estrazione più semplice ed efficiente come gli "stripping foil" rispetto a un'estrazione con deflettore elettrostatico, effettuata in caso di ioni positivi (ad esempio utilizzati in protonterapia, in cui vengono sfruttati fasci di protoni a bassa intensità ma ad alta energia).

- **Sistema di estrazione**

L'estrazione del fascio, per poterlo indirizzare verso uno dei target presenti, avviene tramite la tecnica detta "stripping foil" ed ha un'efficienza del 99.9%. Quando lo ione negativo ha raggiunto il raggio massimo possibile dell'orbita attraverso un sottile lamina di carbonio ( $\sim 3 \mu m$  di spessore) perdendo due elettroni e quindi diventando uno ione positivo. Tale processo comporta il cambio di direzione di rotazione del fascio, dirigendo il fascio di ioni fuori dal campo magnetico e verso uno dei target presenti. Inoltre l'accumulo di cariche negative

sullo strato di carbonio permette di monitorare costantemente la corrente del fascio. Sono presenti due unità di estrazione (caroselli), in modo da poter lavorare in modalità duale, posti su una guida curva di raggio pari al raggio di estrazione. Ogni carosello ha 6 lamine di carbonio, in modo tale ruotare e sostituire la lamina in caso di rottura.

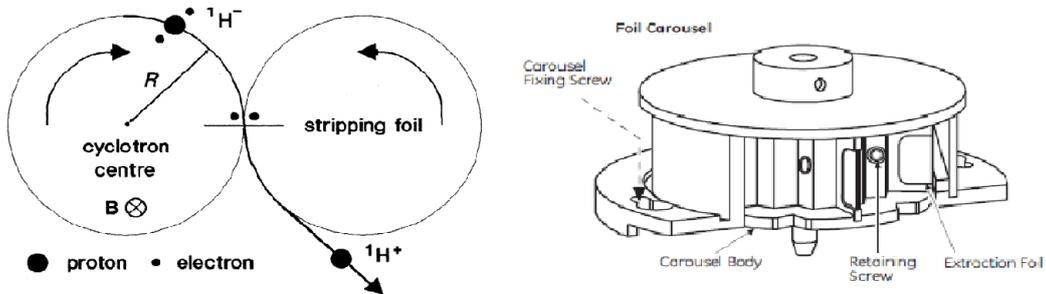


Figura 1.7: Funzionamento stripping foil [11] e schema del carosello [12].

- **Sistema di controllo del fascio**

La corrente del fascio è continuamente monitorata e regolata, sia nella camera a vuoto che sui target. Il sistema di controllo è composto da:

- una *sonda interna flip-in*, posta vicino alla sorgente di ioni che permette di monitorare la corrente del fascio nel punto di generazione del fascio;
- una *sottile lamina di grafite* permette di misurare l'intensità di corrente del fascio nel momento di estrazione tramite gli elettroni estratti dagli ioni negativi,
- una *coppia di collimatori* in grafite, posti all'interno delle porte di uscita, permettono di centrare il fascio e di misurare la sua intensità,
- il corpo del *target* stesso in alluminio permette la misura effettiva della corrente presente sul target durante l'irraggiamento.

I sistemi che monitorano la corrente del fascio sono connessi a un multicanale CBA (*Current Beam Analyzer*), attraverso il quale è possibile controllare la trasmissione del fascio, l'ampiezza del fascio e l'efficienza.

- **Target**

Sono localizzate sei porte di uscita lungo la parte anteriore della camera a vuoto del ciclotrone, al di fuori del quale sono montati le *flange di attacco*. Per la produzione di radioisotopi ad uso biomedico sono presenti diversi target contenenti materiali in forma liquida ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}^{18}$ ) e gassosa ( $\text{N}_2 + 1\%\text{O}_2$ ,  $\text{Ne} + 1\%\text{F}_2$ ), a cui si sono aggiunti negli ultimi anni target solidi per la produzione di radio-nuclidi non convenzionali. Dato che la camera di accelerazione lavora in condizioni di alto vuoto, sono presenti delle aperture nella struttura, chiuse da sottili lamine metalliche, generalmente in titanio o Havar<sup>®</sup> (42.5% Co, 20% Cr, 17.9% Fe, 13% Ni, 2.8% W, 2% Mo, 1.6% Mn, 0.2% C, 0.04% Be), dello spessore di circa 20-50  $\mu\text{m}$ , in modo tale da mantenere il vuoto all'interno e da permettere l'uscita del fascio. I target (fig. 1.8) possono essere suddivisi in una *flangia frontale* per la connessione al ciclotrone, una *flangia di raffreddamento* ad elio, una *camera* che contiene il materiale bersaglio e una *flangia posteriore*.

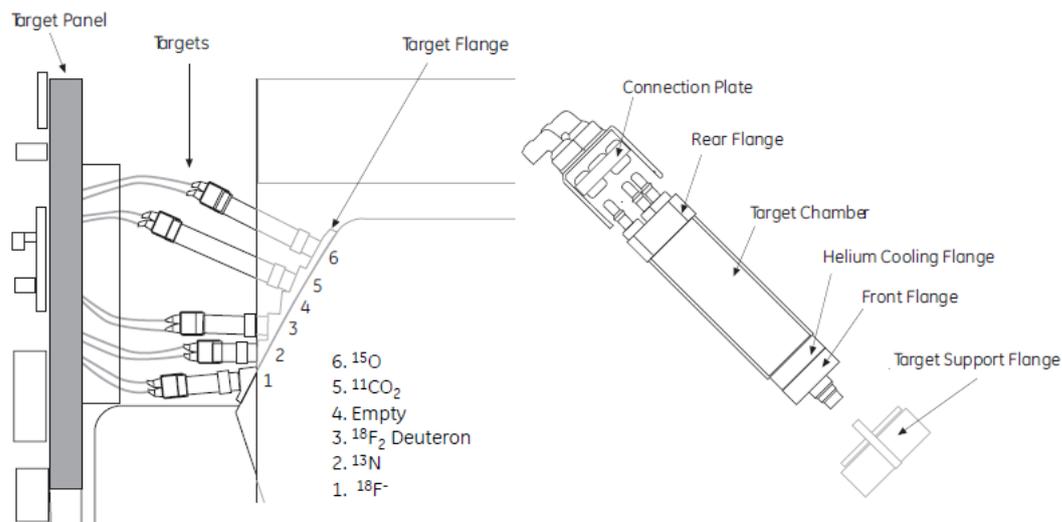


Figura 1.8: Schema target. [12]

Nel Capitolo 5 verrà descritta in dettaglio la struttura del target in Niobio utilizzato per la produzione di  $^{18}\text{F}$  e che è stato modificato per studiare la produzione del  $^{68}\text{Ga}$ .

## 1.5 Positron Emission Tomography

La PET è una tecnica di imaging in “emissione” che permette di ottenere immagini e informazioni metabolico-funzionali di processi che si verificano a livello di organo, tessuto o cellula, utilizzando particolari molecole traccianti marcate con isotopi radioattivi emettitori  $\beta^+$ .

La procedura inizia somministrando al paziente un radiofarmaco, composto da una molecola selettiva per il processo da analizzare, marcata con un radionuclide emettitore di positroni. Dopo un periodo di attesa necessario alla biodistribuzione del radiofarmaco nei tessuti, il paziente viene sottoposto al processo diagnostico. Il decadimento degli atomi radioattivi concentrati nelle diverse regioni dell’organismo determina l’emissione di positroni.

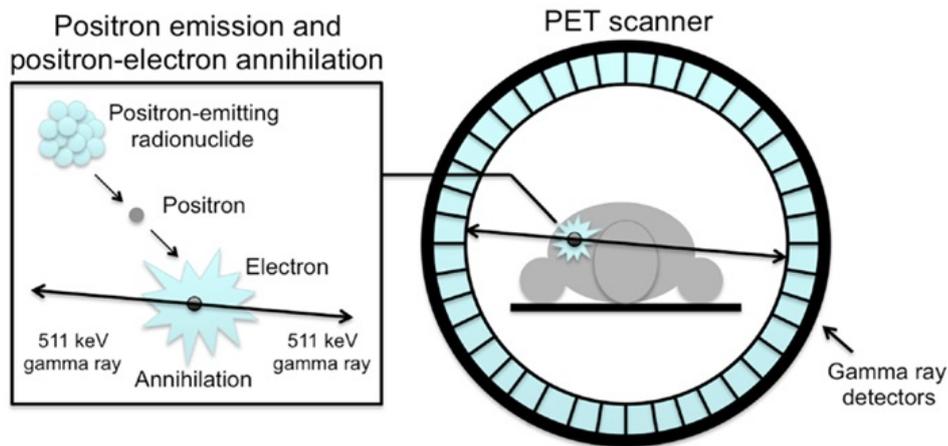
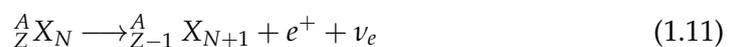


Figura 1.9: *Illustrazione schematica di una reazione di annichilazione e seguente identificazione dell’evento di coincidenza.* [14]

Il decadimento  $\beta^+$  rientra nei processi della famiglia del decadimento  $\beta$ , in cui un radionuclide decade dando origine a un nuclide figlio, con stesso numero di massa  $A = N + Z$ , ma con differente numero atomico  $Z$ . In particolare il decadimento  $\beta^+$  è caratteristico dei radionuclidi che presentano un eccesso di protoni rispetto al numero di neutroni, per questa ragione viene utilizzato un ciclotrone che permette di accelerare particelle cariche con cui irraggiare specifici bersagli. Un tale radionuclide decade, tramite conversione di un protone in un neutrone, emettendo un positrone  $e^+$  e un neutrino elettronico  $\nu_e$ :



Essendo un processo a 3 corpi, l'energia disponibile è suddivisa principalmente tra il positrone e il neutrino, ovvero le particelle più leggere. Per questo motivo lo spettro energetico del positrone risulta essere continuo, variando da 0 fino a un valore massimo  $E_{\max}$ , detto *endpoint*, che dipende dal radionuclide. L'energia media con cui i positroni sono emessi è pari a circa un terzo dell'energia massima. L'energia assorbita dal nucleo figlio risulta essere generalmente trascurabile.

Il positrone non annichila esattamente nel punto di emissione, ma compie un breve percorso ( $\sim$  mm), detto *range*, lungo il quale cede la propria energia tramite interazioni anelastiche con gli elettroni degli atomi presenti nei tessuti, finché non raggiunge un'energia sufficientemente bassa ( $\sim$  eV) per combinarsi con un elettrone e formare uno stato legato, detto positronio. Il positronio è un sistema altamente instabile composto da un elettrone e un positrone che ruotano intorno a un centro di massa comune, il quale decade in circa  $10^{-9} - 10^{-12}$  s, tramite una reazione di annichilazione e la massa dell'elettrone e del positrone è convertita in una coppia di fotoni  $\gamma$ , ciascuno con energia di circa 511 keV, pari alla massa a riposo di elettrone e positrone. I due fotoni sono emessi approssimativamente nella stessa direzione ma in verso opposto. Inoltre dato che l'energia dei fotoni è fissa, i rivelatori possono essere ottimizzati a rilevare fotoni di tale energia.

Il sistema di rivelazione, un tomografo PET, è costituito da uno o più rivelatori disposti ad anello che circondano il paziente. Due rivelatori contrapposti permettono di rivelare l'arrivo di fotoni di coincidenza (se sono rivelati entro una certa finestra temporale di circa 10 ns) in modo tale da definire la linea di risposta (LOR) lungo la quale ha avuto luogo l'evento di annichilazione del positrone. L'insieme delle linee di risposta registrate permette ottenere immagini tri-dimensionali della distribuzione del radionuclide all'interno dell'organismo del paziente con una precisione di circa 5 mm.

Lo sviluppo tecnologico negli ultimi decenni ha permesso di avere tecniche di imaging diagnostico che rendono possibile ottenere informazioni complementari dei tessuti in esame. Negli ultimi anni si è arrivati ad avere sistemi integrati multi-modali PET/CT, i quali combinano l'analisi PET a una Tomografia Computerizzata che fornisce informazioni anatomo-morfologiche del tessuto, in modo tale da avere una maggiore precisione nella localizzazione delle aree di accumulo del radiofarmaco e quindi nelle informazioni funzionali. Quindi la combinazione

di queste tecniche consente di ottenere immagini ad alta definizione di diversi processi biochimici, funzionali e morfologici e delle alterazioni presenti nei tessuti in esame.

## 1.6 Applicazioni cliniche in Diagnostica

Diversamente dalla Tomografia Computerizzata e dalla Risonanza Magnetica, che forniscono immagini anatomiche/morfologiche dei tessuti e organi in esame, la PET fornisce informazioni complementari che riguardano l'attività metabolica e fisiologica di un apparato e che permettono di rilevare uno stato patologico osservando unicamente le sue alterazioni funzionali, prima che queste causino un'alterazione morfologica. Inoltre una caratteristica importante della PET è la sua capacità di limitare le procedure diagnostiche invasive sul paziente.

In campo oncologico, le principali applicazioni della PET riguardano in particolare:

- la misura quantitativa del grado di malignità e aggressività della neoplasia
- l'identificazione della presenza di metastasi a distanza;
- la valutazione dello stadio del tumore maligno;
- l'analisi e la visualizzazione della risposta ai trattamenti chemio e radioterapici;
- migliore follow-up dei pazienti e controllo della risposta alle terapie.

Le principali malattie oncologiche studiate sono il tumore cerebrale, il carcinoma alla mammella, i tumori polmonari, i linfomi, le neoplasie capo-collo e tiroide, il tumore colo-retto, i melanomi e i tumori neuroendocrini.

La PET trova importanti applicazioni anche in altri campi della medicina ed è fondamentale per la diagnosi di diverse malattie. Ad esempio, in neurologia per l'individuazione di neuro-infiammazioni, neuro-degenerazioni e per effettuare diagnosi precoci di malattie neuropsichiatriche come il morbo di Parkinson, Alzheimer e la schizofrenia; in cardiologia per valutare la perfusione di un organo o il metabolismo cardiaco. È inoltre utilizzata in ambito di ricerca per analizzare l'attività del cervello, ovvero il metabolismo delle cellule cerebrali.

## Capitolo 2

# Produzione Radionuclidi per PET

In questo capitolo sono illustrati i radionuclidi emettitori  $\beta^+$  maggiormente utilizzati per scopi diagnostici e i diversi metodi di produzione, con particolare attenzione al Gallio-68.

Il procedimento per la PET inizia con la somministrazione al paziente di un radiofarmaco, composto da:

- un *ligando*, ovvero una molecola attiva biologicamente che interagisce con l'organismo ed è legata al processo metabolico che si vuole analizzare;
- un *radionuclide*  $\beta^+$ -emettitore, che permette di visualizzare la distribuzione del farmaco nell'organismo successivamente alla somministrazione.

Il primo passo per la sintesi di un radiofarmaco è la produzione di un radionuclide avente caratteristiche fisico-chimiche adeguate per il secondo passaggio, cioè la marcatura del substrato selettivo che agisce da vettore e che presenta una significativa accumulazione (*uptake*) negli organi e tessuti di interesse.

### 2.1 Radionuclidi emettitori di positroni

I radionuclidi per PET devono possedere particolari caratteristiche come:

- emivita adeguata, sufficientemente breve per limitare la dose del paziente, ma sufficientemente lunga da permettere la sintesi, il controllo di qualità e la successiva dispensazione per la somministrazione al paziente (compromesso tra esigenze produttive e metaboliche);
- decadere  $\beta^+$
- emissione di fotoni  $\gamma$  singoli assente o la più ridotta possibile

- elevata purezza radionuclidica
- basso costo di produzione
- alta attività specifica
- forma chimica che faciliti la incorporazione nel substrato di interesse
- elevata resa di produzione, oltre che una sintesi rapida e riproducibile.

I radionuclidi più utilizzati nella sintesi dei radiofarmaci sono gli isotopi  $\beta^+$ -emettitori degli elementi naturali maggiormente presenti nel corpo umano:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ , i quali permettono di essere facilmente legati a molecole biochimiche senza alterarne le loro proprietà chimiche e biologiche e il loro comportamento metabolico. Inoltre sono utilizzati il  $^{18}\text{F}$ , che non è uno dei componenti di base delle molecole organiche, ma che in specifiche condizioni può sostituire uno ione  $\text{H}^+$  o un radicale  $\text{OH}^-$ , senza alterarne le caratteristiche. Inoltre si presentano come molto interessanti alcuni radio-metalli, come il  $^{64}\text{Cu}$  e il  $^{68}\text{Ga}$ .

Le proprietà fisiche dei principali radionuclidi impiegati nell'imaging PET sono riportate nella seguente tabella, in cui sono indicati per ogni isotopo l'emivita, il tipo di decadimento, l'energia massima del positrone emesso, da cui dipende anche il range del positrone, ovvero la distanza percorsa nel tessuto dal positrone prima dell'annichilazione con un elettrone.

	$T_{1/2}$ (min)	Emissione $\beta^+$ (%)	$E_{\max}$ (MeV)
Carbonio-11	20.39	99	0.96
Azoto-13	9.96	100	1.19
Fluoro-18	109.8	96.9	0.64
Rame-64	762	18	0.66
Gallio-68	67.6	89	1.90

Tabella 2.1: *Principali radioisotopi per impiego PET.*

$^{11}\text{C}$ 

Il Carbonio-11 è uno dei radioisotopi più utilizzati, per via dei bassi costi di produzione, delle alte rese di produzione e del fatto che, essendo l'elemento base della chimica organica, è possibile marcare numerose molecole organiche come amminoacidi, zuccheri e nucleotidi, ma anche molte altre molecole più complesse. È prodotto principalmente in un ciclotrone tramite la reazione nucleare  $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ , utilizzando un fascio di protoni da 15-16 MeV e un target gassoso di Azoto-14.

 $^{13}\text{N}$ 

L'Azoto-13 è prodotto tramite reazione nucleare  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ , irraggiando con fasci di protoni da 16-18 MeV target di acqua pura o soluzioni di etanolo, per ridurre i contaminanti. Avendo un'emivita breve è utilizzato in processi rapidi in particolare in cardiologia, per la valutazione dell'ischemia miocardica.

 $^{18}\text{F}$ 

Il Fluoro-18 è il radionuclide maggiormente utilizzato. Il suo tempo di dimezzamento è pari a  $T_{1/2} = 110$  minuti e decade con emissione di positroni per il 97% e il 3% per cattura elettronica. È prodotto tramite ciclotrone bombardando con un fascio di protoni da 16 MeV un bersaglio di acqua arricchita nell'isotopo stabile dell'Ossigeno-18, secondo la reazione nucleare seguente  $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ . Numerosi radiofarmaci basati sul  $^{18}\text{F}$  sono stati introdotti, ma il più importante è quello che si forma incorporandolo a una molecola di glucosio, per formare il *fluorodesossiglucosio*.

 $^{64}\text{Cu}$ 

Il Rame-64 è un radio-metallo che decade in  $^{64}\text{Ni}$ , attraverso emissione  $\beta^+$  (18%) e cattura elettronica (44%), e in  $^{64}\text{Zn}$ , tramite emissione  $\beta^-$  (38%). In ciclotrone può essere prodotto tramite la reazione nucleare  $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$ . Ha una emivita di  $T_{1/2} = 762$  minuti. La sua caratteristica potenziale più importante è il fatto di poter essere impiegato sia a scopo diagnostico che terapeutico.

$^{68}\text{Ga}$ 

Il Gallio-68 è un importante radio-metallo emettitore  $\beta^+$ . Il  $^{68}\text{Ga}$  decade emettendo  $\beta^+$  (88.88%) e per cattura elettronica (11.11%) in  $^{68}\text{Zn}$  con una emivita di  $T_{1/2} = 67.63$  minuti.[15] Il Gallio-68 ha una rilevante importanza poiché permette di marcare diverse molecole di interesse diagnostico. Il suo principale campo di impiego è nella realizzazione di traccianti di tipo recettoriale, come peptidi, in particolare gli analoghi della somatostatina, permettendo lo studio in modo molto selettivo di specifici tipi di tumori.

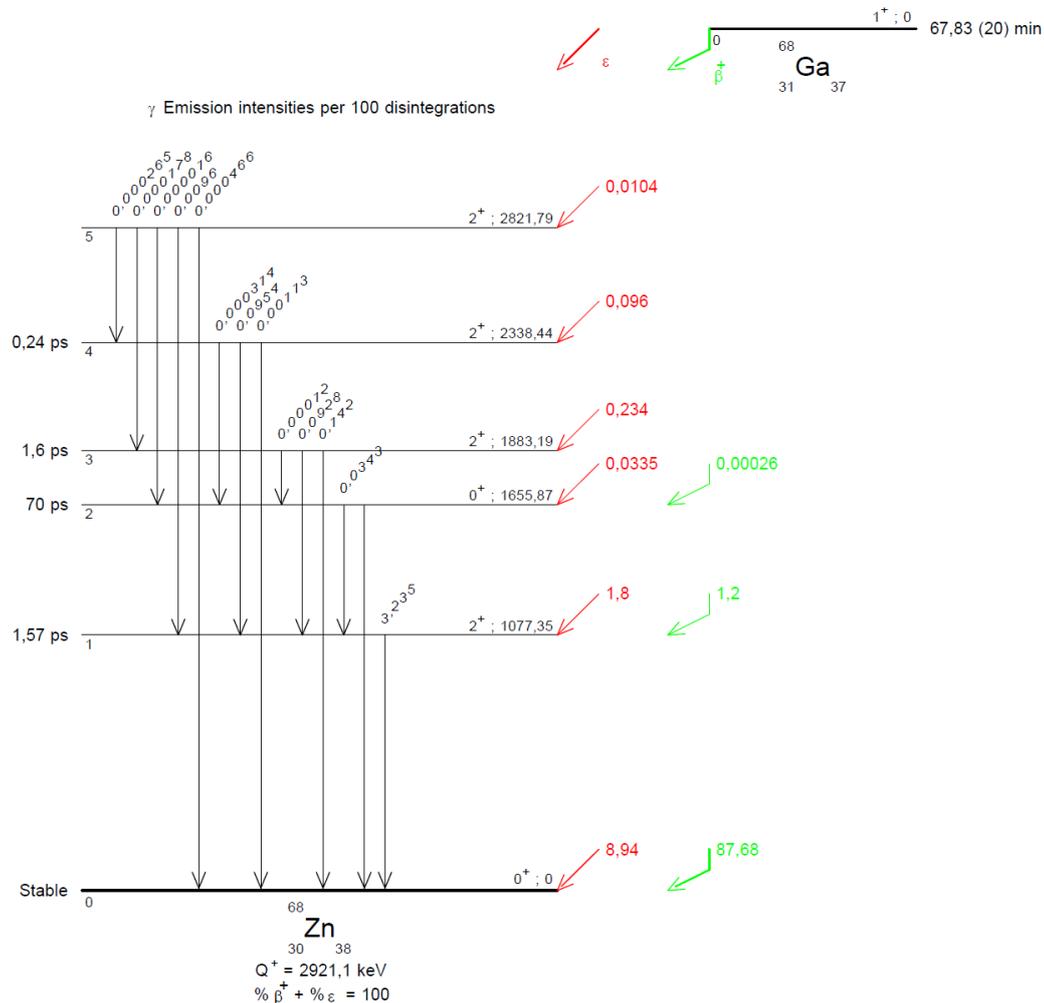


Figura 2.1: Schema di decadimento del Gallio-68 [16]

A tutt'oggi, la modalità più diffusa di produzione del  $^{68}\text{Ga}$  è per mezzo di generatori. Tuttavia il generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  risulta essere relativamente costoso e la sua durata di utilizzo è di diversi mesi.

## 2.2 Produzione dei radionuclidi emettitori di positroni

In questi paragrafi è descritta la fisica che è alla base della produzione di radionuclidi.

La produzione dei radionuclidi utilizzati nella PET è basata su due metodi principali:

- tramite ciclotrone;
- tramite generatore di radionuclidi.

### 2.2.1 Produzione tramite ciclotrone

La quantità di radionuclide necessaria per l'impiego clinico può essere prodotta tramite irraggiamento di un nuclide stabile con particelle cariche o neutre. Il ciclotrone permette di accelerare fasci di ioni positivi ad alte energie e farli incidere su bersagli per produrre le reazioni nucleari volute. Il processo di formazione del radionuclide dipende dalla sezione d'urto della reazione, che è funzione a sua volta dell'energia delle particelle incidenti, nonché dalla densità e spessore del bersaglio.

La velocità di produzione dei radionuclidi (o rateo di attivazione) è proporzionale alla densità di nuclei nel bersaglio  $n$  [nuclei/cm<sup>3</sup>], all'intensità del fascio  $\Phi$  [particelle/s], ovvero al numero di particelle incidenti per unità di tempo, e alla sezione d'urto di attivazione  $\sigma$  [cm<sup>2</sup>] ma deve tenere conto durante l'irraggiamento anche del decadimento dei radionuclidi prodotti [17]:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma\Phi nx - \lambda N(t) \quad (2.1)$$

dove  $\lambda$  è la costante di decadimento del radionuclide prodotto [ $s^{-1}$ ],  $x$  è lo spessore del bersaglio [cm] e  $N(t)$  è il numero di radionuclidi prodotto durante un irraggiamento al tempo  $t$ .

Prendiamo in considerazione un caso particolare con diverse semplificazioni, come un target sottile, e quindi una sezione d'urto costante, una non sovrapposizione delle sezioni d'urto dei nuclei bersaglio, inoltre consideriamo la corrente del fascio durante l'irraggiamento costante e la distribuzione dei nuclei all'interno del target uniforme. Integrando l'equazione 2.1 si ottiene:

$$N(t) = \sigma\Phi nx \frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \quad (2.2)$$

Si può riscrivere il numero di nuclei nel bersaglio per unità di volume nell'equazione 2.2 nel seguente modo:

$$n = \frac{N_A}{A} \rho \quad (2.3)$$

dove  $N_A = 6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$  è il numero di Avogadro,  $A$  è la massa molare dell'elemento bersaglio [g/mol] e  $\rho$  è la densità del bersaglio [g/cm<sup>3</sup>]. Quindi si può riscrivere l'equazione come segue:

$$N(t) = \frac{N_A}{A} \Phi \sigma \rho x \frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \quad (2.4)$$

dove  $s = \rho x$  è lo spessore del materiale espresso in unità di massa [g/cm<sup>2</sup>].

L'attività indotta in un radionuclide durante un irraggiamento della durata  $t$  è data quindi da

$$A(t) = \frac{dN(t)}{dt} = \frac{N_A}{A} \Phi \sigma s (1 - e^{-\lambda t}) \quad (2.5)$$

Il termine dentro parentesi è detto *fattore di saturazione*. Si osserva che con un tempo di irraggiamento sufficientemente lungo ( $t \gg t_{1/2} = \ln(2)/\lambda$ ) il termine di saturazione tende a 1 e si raggiunge la *condizione di saturazione*, ovvero il rateo di produzione è uguale al rateo di decadimento e oltre il quale un ulteriore irraggiamento non risulterebbe produttivo:

$$A_{\text{sat}} = \frac{N_A}{A} \Phi \sigma s \quad (2.6)$$

Questo valore risulta essere l'attività massima raggiungibile per il radionuclide tramite tale processo di produzione.

Generalmente si esprime l'attività a saturazione in termini della resa a saturazione (*saturation yield*, MBq/μA o mCi/μA) definita come il rapporto tra l'attività di saturazione e l'intensità della corrente del fascio I:

$$Y_{\text{sat}} = \frac{A_{\text{sat}}}{I} \quad (2.7)$$

Questo parametro racchiude tutte le caratteristiche di produzione del radionuclide, eccetto la corrente del fascio e il tempo di irraggiamento.

Quindi l'attività prodotta da un sistema di irraggiamento/produzione in un tempo  $t$  può essere calcolata con la seguente relazione:

$$A(t) = Y_{\text{sat}} I (1 - e^{-\lambda t}) \quad (2.8)$$

Finito l'irraggiamento della durata  $T$ , l'attività del radionuclide segue un decadimento esponenziale decrescente:

$$A(t, T) = Y_{\text{sat}} I (1 - e^{-\lambda T}) e^{-\lambda t} \quad (2.9)$$

dove si identifica come attività al termine dell'irraggiamento il termine (EOB, *end of bombardment*):

$$A_{\text{EOB}}(T) = Y_{\text{sat}} I (1 - e^{-\lambda T}) \quad (2.10)$$

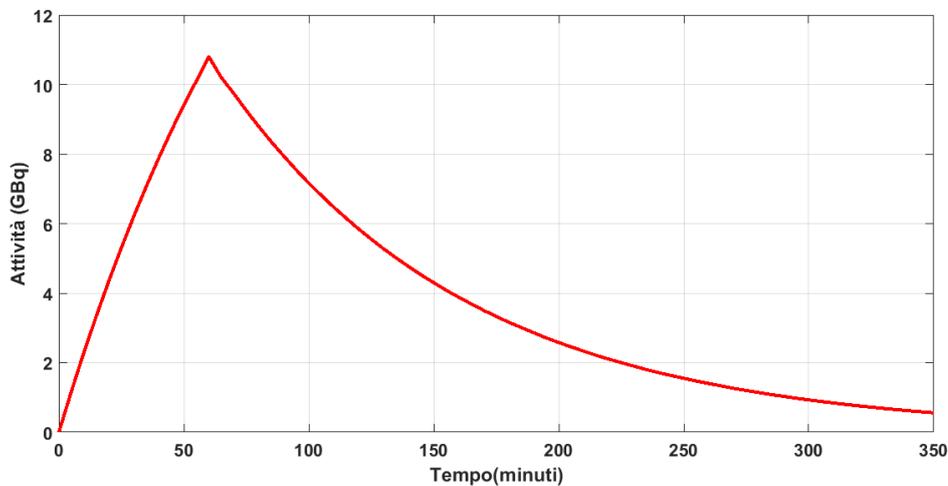


Figura 2.2: Andamento dell'attività di un radionuclide durante la sua produzione. Finito l'irraggiamento a  $t=60$  min l'attività inizia a decadere esponenzialmente.

Le formule precedenti sono valide se lo spessore  $x$  del bersaglio è sufficientemente sottile (*thin target*) in modo tale che le variazioni di energia delle particelle incidenti siano trascurabili durante il loro percorso nel bersaglio e che non vi sia sovrapposizione tra le sezioni d'urto dei nuclei. In caso contrario, se non sono soddisfatte le condizioni di bersaglio sottile, è necessario tenere conto delle variazioni dell'energia del fascio all'interno del target e quindi delle variazioni della sezione d'urto che è dipendente dall'energia (*thick target*) [18].

Si definisce potere frenante (*stopping power*) il valore medio della perdita di energia che una particella subisce per unità di percorso  $S = \frac{dE}{dx}$  (MeV/cm).

Per una particella carica pesante che attraversa un materiale assorbente, la perdita media di energia per unità di percorso è data dalla *formula di Bethe-Bloch*:

$$S = -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2 Z N B}{m v^2} \quad \text{dove} \quad B = \ln \left[ \frac{2 m v^2}{I (1 - \beta^2)} \right] - \beta^2 \quad (2.11)$$

dove  $m$  è la massa dell'elettrone a riposo,  $ze$  la carica della particella incidente,  $N = \frac{N_A}{A} \rho$  il numero di atomi per  $\text{cm}^3$  del materiale assorbente,  $I$  il potenziale medio di ionizzazione del bersaglio,  $v$  la velocità della particella incidente,  $\beta = \frac{v}{c}$  la velocità in termini della velocità della luce.

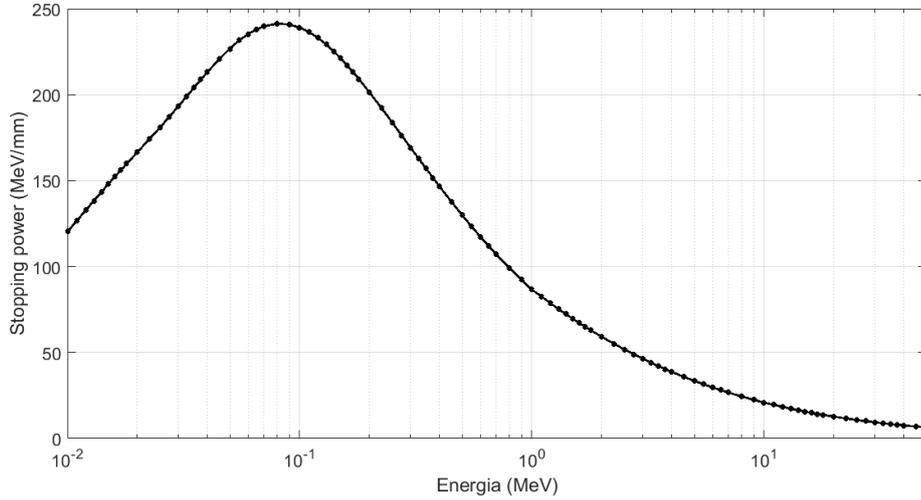


Figura 2.3: *Stopping Power dei protoni in un target di Niobio ottenuto tramite SRIM.*

Spesso si utilizza il potere frenante massico definito come il rapporto fra il potere frenante e la densità del materiale attraversato  $S_m = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$  ( $\text{MeV} \cdot \text{cm}^2/\text{g}$ ).

Si definisce un'ulteriore grandezza molto utile, il *range*  $R$  il quale esprime lo spessore di materiale in cui una particella perde completamente la sua energia cinetica ed è legata al potere frenante come:

$$R = \int_{E_{\max}}^0 \frac{1}{S(E)} dE \quad (2.12)$$

Tramite il software di simulazione SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter* [19]) è possibile simulare l'interazione di ioni di differente tipo e energia con vari materiali (di fissata composizione e densità). Alcune misure che si possono calcolare sono lo stopping power e il range in un particolare intervallo di energia degli ioni incidenti.

Quindi nel caso di target spesso, bisogna tenere conto della variazione di energia delle particelle durante l'attraversamento del materiale e quindi bisogna considerare la sezione d'urto variabile in funzione dell'energia  $\sigma(E)$  e l'equazione 2.5

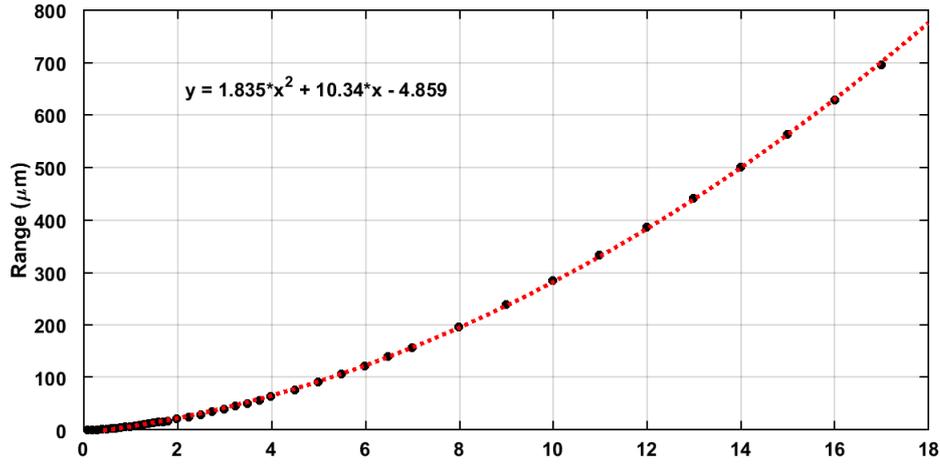


Figura 2.4: Range dei protoni in un target di Niobio ottenuto tramite SRIM.

deve essere riscritta, usando la relazione  $dx = \frac{dE}{\frac{dE}{dx}} = -\frac{dE}{S(E)}$ :

$$A(t) = \frac{dN(t)}{dt} = \frac{N_A}{A} \rho \Phi (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_T}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE \quad (2.13)$$

dove l'integrale è valutato fra l'energia di soglia della reazione  $E_T$  e l'energia iniziale del fascio  $E_0$ .

La resa a saturazione risulta quindi essere:

$$Y_{\text{sat}} = \frac{dN(t)}{dt} = \frac{N_A}{A} \rho \Phi \int_{E_{Th}}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE \quad (2.14)$$

## 2.2.2 Calcolo teorico attività

Per effettuare preliminarmente una stima dell'attività prodotta è necessario conoscere i seguenti dati:

- sezione d'urto della reazione in funzione dell'energia del fascio incidente;
- flusso di protoni incidenti sul target [protoni/s]

$$\Phi = \frac{i}{z \cdot q_e} = 6.24 \cdot 10^{12} \cdot I \quad (2.15)$$

dove  $I$  [ $\mu\text{A}$ ] è la corrente del fascio,  $q_e = 1.602 \cdot 10^{-19}$  C la carica elettrica e  $z = +1$  per un fascio di protoni;

- range o potere frenante calcolato utilizzando il software SRIM;
- numero di nuclei dell'elemento  $i$  per unità di volume nel target:

$$n_i = \chi \frac{N_A}{M_i} X_i \rho \quad (2.16)$$

dove  $\rho$  è la densità di massa della soluzione [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ],  $X_i$  la frazione in massa dell'elemento  $i$ ,  $M_i$  è la massa molare dell'elemento  $i$  [ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ],  $N_A$  è il numero di Avogadro e  $\chi$  è il livello di arricchimento isotopico (abbondanza isotopica) del nuclide target.

Per il calcolo teorico dell'attività a saturazione [GBq] per un certo radionuclide  $i$  è stato calcolato il seguente integrale ad intervalli discreti:

$$A_{\text{sat}} = 6.24 \cdot 10^{12} \cdot \chi \frac{N_A}{M_i} X_i \rho \cdot I \int_{E_T}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{S(E)} dE \quad (2.17)$$

da cui si ottiene la resa a saturazione [GBq/ $\mu\text{A}$ ] tramite l'equazione

$$Y_{\text{sat}} = \frac{A_{\text{sat}}}{I} \quad (2.18)$$

e l'attività teorica al termine dell'irraggiamento della durata  $T$  risulta essere:

$$A_{\text{EOB}}(T) = A_{\text{sat}} (1 - e^{-\lambda \cdot T}) \quad (2.19)$$

### 2.2.3 Produzione tramite generatore

Un generatore è un dispositivo che contiene un radionuclide "genitore" ad emivita relativamente lunga il quale decade in un radionuclide "figlio" che invece è caratterizzato da una emivita relativamente breve e che successivamente alla separazione dal radionuclide genitore in una forma chimica idonea è utilizzabile immediatamente sul posto nella preparazione di radiofarmaci. Dato che l'attività prodotta deve essere clinicamente adeguata e che la produzione deve poter essere ripetuta per un adeguato periodo, il generatore deve mantenere nel tempo prestazioni di resa e purezza ottimali.

Se si considera una coppia di radionuclidi "genitore-figlio", indicando con  $\lambda_f$  e  $\lambda_g$  le costanti di decadimento del radionuclide figlio e del radionuclide padre, la dinamica del numero di atomi del radionuclide figlio è determinata da due processi: quello di decadimento radioattivo e quello di crescita radioattiva dovuta al decadimento del radionuclide padre:

$$\frac{dn_f(t)}{dt} = \lambda_g n_g(t) - \lambda_f n_f(t) \quad (2.20)$$

Integrando si ottiene:

$$n_f(t) = n_g(0) \cdot \frac{\lambda_g}{\lambda_f - \lambda_g} \cdot (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + n_f(0) \cdot e^{-\lambda_f t} \quad (2.21)$$

Quindi l'attività del radionuclide figlio nel tempo è descritta dall'*equazione di Bateman*:

$$A_f(t) = A_g(0) \cdot \frac{\lambda_f}{\lambda_f - \lambda_g} \cdot (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + A_f(0) \cdot e^{-\lambda_f t} \quad (2.22)$$

Inoltre se consideriamo che il radionuclide genitore abbia tempo di dimezzamento molto maggiore del radionuclide figlio  $T_{1/2,g} \gg T_{1/2,f}$  ( $\lambda_g \ll \lambda_f$ ) e che quest'ultimo non sia presente al tempo iniziale  $t=0$ , si ottiene:

$$n_f(t) = n_g(0) \cdot \frac{\lambda_g}{\lambda_f} \cdot (1 - e^{-\lambda_f t}) \quad (2.23)$$

$$A_f(t) \approx A_S(0) \cdot (1 - e^{-\lambda_f t}) \quad \text{dove } A_S = \lambda_g n_g(0) \quad (2.24)$$

Quindi, si ottiene una situazione di *equilibrio secolare*, in cui dopo un certo periodo, ovvero per tempi  $t$  molto maggiori del tempo di dimezzamento del radionuclide figlio, si raggiunge la condizione in cui le attività del radionuclide genitore e radionuclide figlio assumono un valore uguale e costante:

$$A_f = A_g \quad \text{per } t \gg T_{1/2,f} \quad (2.25)$$

Tale situazione si ha, ad esempio, in un generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  in cui è presente il radionuclide genitore  $^{68}\text{Ge}$ , che decade nel radionuclide figlio  $^{68}\text{Ga}$ .

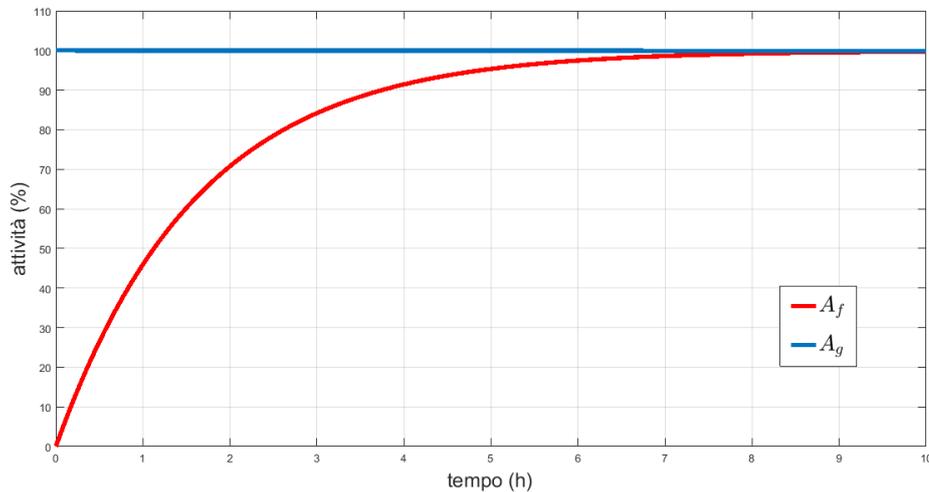


Figura 2.5: Esempio di equilibrio secolare in un campione contenente un radionuclide a lungo tempo di dimezzamento e un radionuclide "figlio" a breve tempo di dimezzamento ( $T_{1/2}(^{68}\text{Ge}) = 270.95 \text{ d}$ ,  $T_{1/2}(^{68}\text{Ga}) = 67. \text{ min}$ ). Dopo un periodo pari a  $T_{1/2}(^{68}\text{Ga})$  l'attività del radionuclide figlio raggiunge il 50% dell'attività del radionuclide genitore.

Il processo si basa sulla separazione chimica del radionuclide figlio dal genitore attraverso cromatografia su scambiatore inorganico (ossidi metallici) o matrici

organiche, sfruttando le affinità differenti dei radionuclidi figlio e genitore con lo scambiatore, in funzione della fase mobile che lo attraversa.

È necessario disporre di un generatore capace di fornire in modo affidabile e ripetibile quantità clinicamente utili del radionuclide.

### Generatore $^{68}\text{Ge}$ / $^{68}\text{Ga}$

Attualmente presso la Struttura di Fisica Sanitaria del Policlinico S. Orsola-Malpighi il  $^{68}\text{Ga}$  viene prodotto tramite eluizione in due generatori commerciali Germanio cloruro  $^{68}\text{Ge}$ /Gallio cloruro  $^{68}\text{Ga}$  GalliaPharm (Eckert&Ziegler Radiopharma GmbH) posti in serie e acquistati a distanza di 6 mesi l'uno dall'altro. Tale sistema permette di effettuare le eluizioni giornaliere di Gallio cloruro utilizzate per la radiomarcatura in vitro di specifiche molecole carrier. Il sistema è completamente schermato e chiuso ermeticamente.

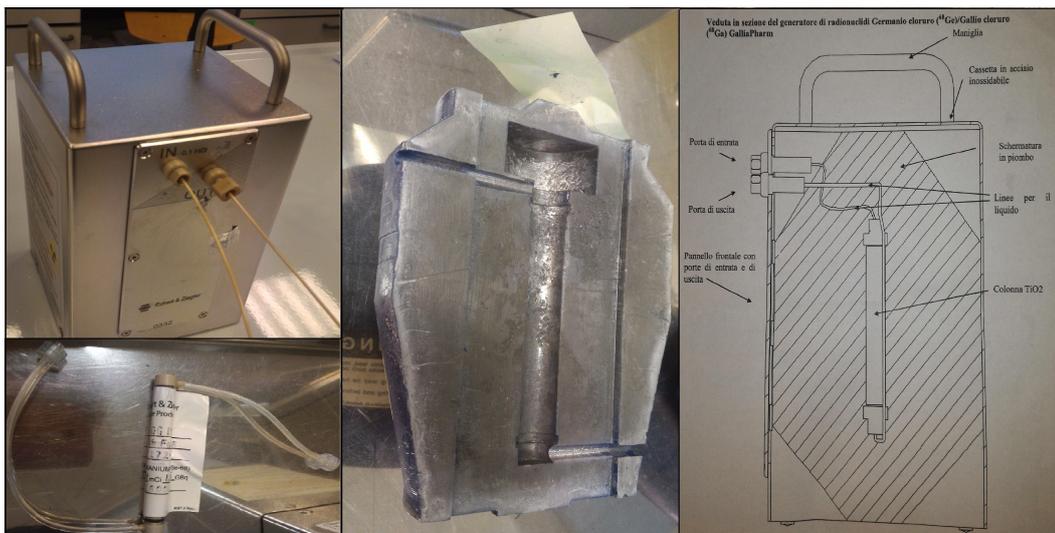


Figura 2.6: Generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . A sinistra si può vedere la cassetta esterna in acciaio inossidabile con due maniglie, una porta di entrata, in cui viene inserita la soluzione per l'eluizione, e una di uscita, dalla quale viene raccolto l'eluato. In basso la colonnina di  $\text{TiO}_2$ . Nell'immagine centrale si vede la schermatura in piombo e a destra lo schema della sezione longitudinale del generatore.

Il generatore di radionuclidi contiene il nuclide genitore  $^{68}\text{Ge}$ , in una colonna cromatografica di biossido di titanio  $\text{TiO}_2$  (in fase solida) sulla quale è adsorbito, e il quale decade nel nuclide figlio  $^{68}\text{Ga}$  con un tempo di dimezzamento pari a 270.95 d. [20]

Come si può vedere anche dalla figura 2.5, già dopo 4 ore il sistema raggiunge una condizione prossima all'equilibrio e può essere eluito ricavando un'attività significativa; ciò permette di effettuare diverse eluizioni durante l'arco di una giornata.

L'attività iniziale (alla data di calibrazione) di  $^{68}\text{Ge}$  all'interno del generatore è pari a 1850 MBq ( $\pm 10\%$ ) e la certificazione farmaceutica del prodotto garantisce un rendimento di eluizione superiore al 60% (tipicamente in pratica migliore del 70%) del  $^{68}\text{Ge}$  presente, in condizioni di equilibrio fra radionuclidi, per i successivi 12 mesi.

In Tab. 2.2 sono riportate le caratteristiche fisiche dei nuclidi genitore e figlio.

Caratteristiche Fisiche	$^{68}\text{Ge}$	$^{68}\text{Ga}$
Decadimento (%)	C.E. (100%)	$\beta^+$ (88.88%) C.E. (11.11%)
Emivita $T_{1/2}$	270.8 d	67.63 min
Raggi X	9,225 (13,1 %) 9.225 (13.4%) 9.252 (26.3%) 10.260 (1.68%) 10.264 (3.26%) 10.366 (0.03%)	8.616 (1.42%) 8.639 (2.79%) 9.572 (0.51%)
Raggi $\gamma$		511 keV (178.2%) 578.55 keV (0.03%) 805.75 keV (0.08%) 1077.35 keV (3.0%) 1260.97 keV (0.08%) 1883.09 keV (0.14%)
$\beta^+$ ( $E_{\text{max}}$ )		821.7 keV (1.2%) 1899.1 keV (87.7%)

Tabella 2.2: Caratteristiche radionuclidi generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . [15]

Il periodo di validità del generatore è pari a 12 mesi dalla data di calibrazione (per questo motivo i due generatori presenti nella Struttura di Fisica Sanitaria del Policlinico S. Orsola-Malpighi sono sostituiti a rotazione ogni 6 mesi).

L'eluizione della colonna avviene tramite una soluzione di acido cloridrico HCl 0.1 M sterile ultra puro, ottenendo il  $^{68}\text{Ga}$  come  $\text{GaCl}_3$  [20, 21]. Tutto il materiale utilizzato per la preparazione della soluzione e del radiofarmaco deve essere non metallico e resistente all'acido diluito, in modo tale da ridurre le impurezze metalliche.

L'eluizione si effettua introducendo manualmente o attraverso una pompa peristaltica 5 ml di HCl a una velocità non superiore ai 2 ml/minuto, tale quantità è sufficiente per eluire completamente la colonna. La soluzione eluita che si ottiene è una soluzione di Gallio cloruro sterile e incolore, avente un pH compreso fra 0.5 e 2.0 e una purezza radiochimica non inferiore al 95%. Inoltre è assicurato un *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  inferiore allo 0.001%, limite richiesto dalla Farmacopea Europea (monografia n. 2464) [23].

L'attività eluita all'inizio del periodo di validità del generatore è garantita essere superiore a 1110 MBq, mentre alla fine del periodo di validità superiore a 420 MBq.

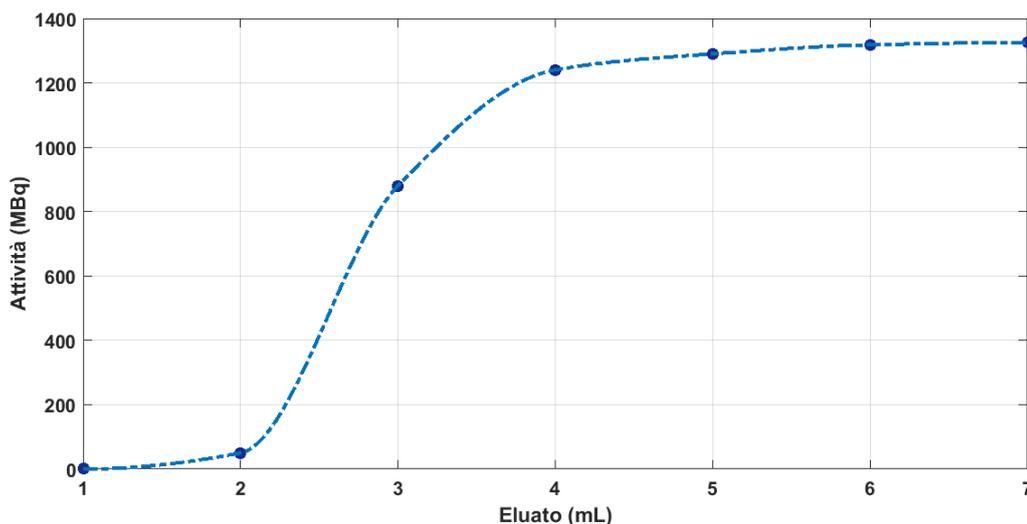


Figura 2.7: Prima eluizione del generatore. In questo caso è raccomandata un'eluizione con una quantità di acido cloridrico superiore ai 5 ml. La resa al momento finale dell'eluizione è di 1325 MBq, corrispondente a una resa del  $^{68}\text{Ga}$  pari al 71.5%.

## 2.3 Radiofarmaci per l'impiego PET

I radionuclidi vengono incorporati in molecole assimilabili dal corpo umano, ad esempio amminoacidi, enzimi, substrati enzimatici, zuccheri ecc. In particolare sono farmaci che interagiscono con l'organo o il processo biochimico che si vuole analizzare. Il radiofarmaco può essere somministrato al paziente per via endovenosa, orale o anche per aerosol. L'informazione che si otterrà dalle immagini PET dipende dalle proprietà biochimiche delle molecole che compongono il radiofarmaco. La caratteristica principale di un radiofarmaco è quindi la localizzazione selettiva nell'organo o tessuto target.

I radiofarmaci utilizzati in Medicina Nucleare come traccianti, e quindi a fini diagnostici, devono avere alcune proprietà fondamentali:

- elevata attività specifica (Ci/ $\mu$ mol), in modo tale da ridurre la quantità di radiofarmaco somministrato (riducendo il rischio di tossicità e di saturazione) e da essere rivelabili anche a basse concentrazioni;
- massa tale da non perturbare i processi metabolici interessati;
- comportamento del radiofarmaco il più possibile simile alla sostanza di cui si vuole tracciare la distribuzione all'interno del corpo.

### 2.3.1 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi e $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

Il  $^{68}\text{Ga}$  è stato utilmente impiegato negli ultimi anni per produrre diversi importanti tipi di radiofarmaci. Qui ci limiteremo ai due più importanti:

- DOTA-peptidi analoghi della somatostatina, per lo studio dei NET;
- analoghi del PSA, per lo studio del cancro della prostata

Attualmente, i radiofarmaci analoghi della somatostatina marcati con  $^{68}\text{Ga}$  sono impiegati con successo nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori neuroendocrini (NET, Neuroendocrine Tumor), ottenendo risultati migliori rispetto agli analoghi della somatostatina impiegati in SPECT, come il  $^{111}\text{In}$  (*Octreoscan*).

I tumori neuroendocrini sono neoplasie rare (circa 0.5% dei tumori maligni diagnosticati in Italia,  $\sim$ 2.500-2.700 casi/anno [22]) caratterizzate da una elevata espressione (sovra-espressione) dei recettori per la somatostatina (SSTR). Utilizzando quindi farmaci analoghi della somatostatina, ovvero capaci di legarsi ai recettori per la somatostatina, e radiomarcati è possibile identificare la sede del

tumore grazie alla loro sovrabbondanza sulla superficie delle cellule tumorali neuroendocrine. La PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi ha mostrato in particolare la capacità di identificare con elevata accuratezza la sede del tumore primitivo e la presenza di metastasi a distanza. Inoltre tale metodica permette di effettuare anche una selezione delle terapie migliori da utilizzare. Attualmente, i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi maggiormente utilizzati sono il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC, il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC e il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE [2].

Recentemente, stanno ottenendo una sempre più grande attenzione anche i ligandi del PSMA marcati con  $^{68}\text{Ga}$ , promettenti radiotraccianti per la diagnosi e il controllo del cancro alla prostata.[3, 4, 5] L'antigene specifico della prostata (PSMA) è una proteina di superficie con una iperespressione nelle cellule tumorali del tessuto prostatico. Il tumore alla prostata (CPa) è uno dei tumori più frequentemente diagnosticati (19%, ~ 35.000 casi/anno) e una delle prime cause di morte (~ 7000 morti/anno) fra gli uomini in Italia [22].

Diversi studi hanno mostrato una migliore efficacia diagnostica del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA rispetto all'utilizzo del  $^{18}\text{F}$ -Colina e  $^{11}\text{C}$ -Colina [3, 4]. Fra i diversi traccianti PSMA sviluppati quelli più utilizzati attualmente negli studi clinici in Europa sono l'inibitore PSMA radiomarcato con il  $^{68}\text{Ga}$  Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC) e il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T (Imaging & Therapy) [3, 7]. Quest'ultimo è ritenuto un tracciante con un alto potenziale per la diagnosi di CP e fondamentale per la localizzazione e il monitoraggio dei pazienti trattati con un radionuclide terapeutico analogo  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T per il trattamento e per la distruzione delle cellule tumorali. Tale combinazione tra diagnostica e terapia (teranostica) permette di effettuare una PET/TC e una terapia radiometabolica utilizzando un unico farmaco (PSMA) e due radionuclidi differenti.

## 2.4 Controlli di qualità dei radiofarmaci

La “Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana” è costituita dalla Farmacopea Europea (Ph. Eur.) e dalla Farmacopea Ufficiale (Fu). I testi attualmente in vigore sono:

- 9<sup>a</sup> Edizione della Farmacopea Europea[24];
- XII Edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (approvato con D.M. il 3 dicembre 2008)[25];
- Aggiornamento e correzione della XII Edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (approvato con decreto del Ministro della salute del 26 febbraio 2010).

La Farmacopea Italiana (XII ed.), sulla base della Direttiva CE 2001/83, recepita in Italia con il D.Leg. 24/04/2006 n. 2019, definisce *radiofarmaco* qualsiasi prodotto medicinale che, quando è pronto per l’uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico [25].

Per quanto riguarda i radiofarmaci utilizzati nella PET è fondamentale il supplemento alla XII Edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana “Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare”(NBP-MN) in cui sono riportate le indicazioni tecniche che riguardano le attività relative alla preparazione dei radiofarmaci. In tale testo viene sottolineato il fatto che i radiofarmaci essendo riconosciuti come medicinali devono sottostare a precisi requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

“La qualità [del radiofarmaco], requisito imprescindibile per la sicurezza e l’efficacia, deve essere garantita da un *Sistema di Assicurazione della Qualità* (AQ) che permetta di ottenere costantemente un prodotto conforme alle specifiche predeterminate. Inoltre, questi preparati pongono problemi di radioprotezione. L’obiettivo primario del sistema di assicurazione della qualità deve pertanto essere la protezione del paziente da ogni tipo di esposizione indebita al rischio radiologico, assicurando contemporaneamente la massima efficacia diagnostica e terapeutica possibile del radiofarmaco. Attenzione particolare dovrà essere data al calcolo dell’attività specifica, alla prevenzione della con-

taminazione crociata con altri radionuclidi, al controllo delle impurezze radionuclidiche e allo smaltimento dei rifiuti radioattivi.”[25]

Quindi in tali testi sono riportati i criteri generali di analisi e valutazione delle procedure di controllo di qualità per i radiofarmaci da effettuare durante la produzione del radiofarmaco e a processo completato, che permettono di assicurare una condizione di sicurezza per il paziente (ad esempio eliminando l'esposizione a dosi non dovute) e efficacia terapeutica o diagnostica.

Un radiofarmaco essendo un prodotto medicinale, radioattivo e iniettabile deve soddisfare i requisiti di qualità relativi all'insieme di tutti questi specifici aspetti. Devono essere garantiti diversi parametri di tipo chimico, fisico e biologico necessari per valutare la qualità del radiofarmaco. In particolare si verificano i seguenti parametri:

- *Purezza radionuclidica*: è la frazione (%) di radioattività totale del radiofarmaco che può essere attribuita al radionuclide considerato. Questa caratteristica è fondamentale per la qualità di radiofarmaco, perché valori adeguati garantiscono la non somministrazione di dosi inutili e un'alta qualità del risultato diagnostico. Viene determinata effettuando misure di spettrometria gamma, per identificare i radionuclidi presenti e la loro attività, e confrontando i risultati con i limiti imposti corrispondenti alle diverse impurezze radionuclidiche. La purezza radionuclidica diminuisce all'aumentare del tempo, dato che l'emivita delle impurezze può risultare maggiore del radionuclide di interesse.
- *Purezza chimica*: riguarda la determinazione della quantità di composto chimico di interesse ottenuto in seguito al processo di produzione; si controlla utilizzando specifici limiti percentuali delle impurezze chimiche.
- *Purezza radiochimica*: è la frazione (%) di radioattività totale del radiofarmaco iniettabile che è attribuita al radionuclide che marca la forma chimica desiderata del farmaco. Quindi un'alta purezza radiochimica garantisce una bassa somministrazione al paziente di dose inutile dal punto di vista diagnostico o terapeutico, poiché il radionuclide legato in una forma chimica differente può avere una biodistribuzione differente.
- *Attività specifica*: è la radioattività del radiofarmaco prodotto per unità di massa e viene misurata in Ci/ $\mu$ mol o Ci/ $\mu$ g.

– *pH*: è una quantità che indica la concentrazione degli ioni idrogeno di una soluzione acquosa. Il radiofarmaco deve avere un pH compreso nel range tra 4.5 e 8.5.

Altri parametri che possono essere presi in considerazione sono l'*isotonicità*, la *quantità di solventi residui* e, essendo anche prodotti iniettabili, devono essere valutate la *sterilità* (assenza di microorganismi) e l'*apirogeneità* (assenza di materiale pirogeno, in particolare l'endotossina batterica) del prodotto.

Il controllo di qualità è quindi fondamentale per assicurarsi che l'esame diagnostico sia efficiente e che la dose somministrata inutile al paziente sia minima.

La Farmacopea Italiana e Europea riportano diverse monografie specifiche dei radiofarmaci utilizzati in cui vengono descritte le caratteristiche principali e i controlli di qualità da eseguire, con i relativi requisiti minimi di purezza e i limiti di accettabilità.

#### 2.4.1 Purezza radionuclidica del Gallio-68

Le specifiche per soluzioni contenenti Gallio cloruro  $^{68}\text{GaCl}_3$  in acido cloridrico diluito utilizzate per la radiomarcatura sono riportate nella Monografia n° 2464 della Farmacopea Europea [23]. I limiti riguardo alla purezza radionuclidica sono i seguenti:

- purezza radionuclidica minima di  $^{68}\text{Ga}$  del 99.9%;
- attività totale dovuta al  $^{68}\text{Ge}$  e alle altre impurezze gamma-emittenti non superiore allo 0.001%.

Per verificare tali requisiti i controlli previsti sono:

- A. test mediante spettrometria gamma per accertare che i picchi nello spettro corrispondenti ai fotoni con energia differente da 0.511 MeV, 1.077 MeV, 1.022 MeV e 1.883 MeV rappresentino non più dell'0.1% dell'attività totale.
- B. analisi quantitativa mediante spettrometria gamma per determinare la quantità di  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ge}$  e di altre impurezze gamma-emittenti con tempi di dimezzamento superiori a 5 h. Le misure devono essere effettuate almeno 48 h dopo, per permettere al  $^{68}\text{Ga}$  di decadere a livelli che permettono la rivelazione delle impurezze.



## Capitolo 3

# Preparazione materiale bersaglio

In questo capitolo viene trattato lo studio svolto per ottimizzare la preparazione e le caratteristiche della soluzione acquosa bersaglio da utilizzare per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$ .

### 3.1 Introduzione

Nelle seguenti sezioni sono riportate le caratteristiche principali del bersaglio liquido irraggiato. Innanzitutto si sottolinea che per i test preliminari è stato utilizzato come materiale di base per la preparazione del target dello Zinco naturale, a causa degli elevati costi dello  $^{68}\text{Zn}$  arricchito. In Tab. 3.1 è riportata la composizione isotopica dello Zinco naturale da cui si può notare che l'isotopo  $^{68}\text{Zn}$  è presente in una percentuale del 18.75%. Dopo la positiva conclusione della prima parte del lavoro sperimentale, si è passati all'utilizzo di Zinco arricchito ( $^{68}\text{Zn}$ , arricchimento isotopico al 99.26% - Isoflex Corp., USA), che permette di ridurre la produzione di radionuclidi indesiderati.

Isotopo	Abbondanza isotopica naturale (%)	Abbondanza isotopica $^{68}\text{Zn}$ arricchito (%)
$^{64}\text{Zn}$	48.63	0.01
$^{66}\text{Zn}$	27.90	0.1
$^{67}\text{Zn}$	4.10	0.61
$^{68}\text{Zn}$	18.75	99.26
$^{70}\text{Zn}$	0.62	0.02

Tabella 3.1: Composizione isotopica dello  $^{nat}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Zn}$ . Altre impurezze presenti nello  $^{68}\text{Zn}$  metallico sono Fe 0.022%, Sn 0.017 e Cd 0.012%.

### 3.2 Analisi e scelta del materiale

Lo studio preliminare ha riguardato le caratteristiche fisico-chimiche della soluzione ottimale da irraggiare, come ad esempio alta solubilità in acqua e una elevata concentrazione di Zinco, infatti una maggiore abbondanza di zinco nella soluzione target significa una maggiore resa di produzione ottenuta durante l'irraggiamento.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi sulla produzione di  $^{68}\text{Ga}$  tramite irraggiamento di un target liquido di un sale di zinco, in particolare  $\text{ZnCl}_2$ [8] e  $\text{Zn}(\text{NO}_2)_3$ [9].

In Tab. 3.2 sono riportate le caratteristiche principali di questi due sali di Zinco.

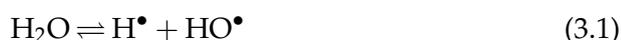
	$\text{ZnCl}_2$	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$
Massa molecolare (u)	136.29	189.39
Densità ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	2.91	2.06
Solubilità in acqua ( $\text{g}/\text{L}$ )	4320	1843
Temperatura di fusione ( $^\circ\text{C}$ )	283	36-45

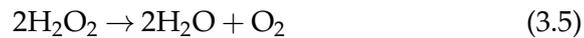
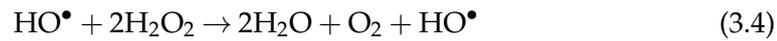
Tabella 3.2: *Proprietà principali dei sali di cloruro di zinco e nitrato di zinco.*

Oltre a queste proprietà bisogna tenere conto anche del comportamento durante l'irraggiamento e delle interazioni chimiche del target con i materiali a contatto.

Uno dei maggiori problemi che si riscontrano nell'utilizzo di materiali liquidi è la formazione di gas durante l'irraggiamento che determina un aumento della pressione all'interno del target [26] [27]. In particolare nel lavoro di *Pandey et al.*[27] è stata studiata la produzione di gas durante l'irraggiamento di soluzioni di sali di nitrato e di cloruro di sodio, calcio e ittrio.

Lo sviluppo dei gas sembra essere dovuto alla radiolisi dell'acqua, che sotto l'azione della radiazione ionizzante rilascia gas di idrogeno e ossigeno in seguito alla produzione dei radicali liberi  $\text{H}^\bullet$  e  $\text{HO}^\bullet$ :





Nel caso di irraggiamento di acqua pura non si osserva un aumento considerevole della pressione nel target, infatti il tasso di formazione dei radicali è pari al tasso di ricombinazione. Invece in presenza di sali metallici nella soluzione questo equilibrio viene alterato, infatti le specie ioniche presenti nella soluzione interagiscono con i radicali liberi e favoriscono il processo di radiolisi e la conseguente formazione dei gas. In particolare, gli ioni cloruro  $\text{Cl}^-$  interagiscono con i radicali ossidrili, riducendo la ricombinazione  $\text{H}^\bullet + \text{O}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}$  e incrementando la formazione di  $\text{H}_2$ . Invece è stata osservata una riduzione della produzione di gas in presenza di ioni nitrato; ciò può essere spiegato con il fatto che il radicale nitrato può combinarsi facilmente con il radicale idrogeno per formare acido nitrico (eq. 3.6) in competizione con la formazione di gas idrogeno (eq. 3.1).



Quindi, oltre all'utilizzo di un sale di nitrato, è possibile minimizzare lo sviluppo di gas nella soluzione irraggiata aggiungendo acido nitrico, che converte i radicali idrogeno e ossidrili di nuovo in acqua.

Altri due problemi connessi all'irraggiamento di una soluzione acida sono il deterioramento/corrosione del corpo del target causato dalla presenza dell'acido cloridrico, in particolare a contatto dei foil di Havar, e la formazione di precipitati. Quest'ultimo problema può essere evitato usando una soluzione a bassa concentrazione di sale e aggiungendo acido nitrico [27].

### 3.3 Proprietà fisico-chimiche delle soluzioni

Utilizzando i dati sulle densità e sulle molalità delle soluzioni di  $\text{ZnCl}_2$  [28] e  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  [29], sono state ricavate le caratteristiche principali delle soluzioni e riportate in Tab. 3.3 al variare della quantità di zinco metallico utilizzato in 1 kg di  $\text{H}_2\text{O}$ : quantità di soluto, densità della soluzione, molarità della soluzione e densità dei nuclei di Zn.

	Zn (g)	Soluto (g)	Molarità (mol/L)	Densità soluzione (g/cm <sup>3</sup> )	Densità Zn (g/cm <sup>3</sup> )
ZnCl <sub>2</sub>	100	208.5	1.43	1.151 ± 0.001	0.0956 ± 0.0001
Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		289.7	1.42	1.207 ± 0.001	0.0941 ± 0.0001
ZnCl <sub>2</sub>	150	312.7	2.09	1.216 ± 0.001	0.1396 ± 0.0001
Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		434.5	2.06	1.299 ± 0.001	0.1368 ± 0.0001
ZnCl <sub>2</sub>	200	416.9	2.71	1.272 ± 0.001	0.1806 ± 0.0001
Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		579.3	2.66	1.383 ± 0.001	0.1767 ± 0.0001
ZnCl <sub>2</sub>	125	260.6	1.77	1.185 ± 0.001	0.1179 ± 0.0001
Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		362.1	1.74	1.254 ± 0.001	0.1158 ± 0.0001

Tabella 3.3: *Proprietà stimate delle soluzioni di ZnCl<sub>2</sub> e Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.*

Inizialmente è stata utilizzata una soluzione di <sup>nat</sup>ZnCl<sub>2</sub> 1.7M in acido cloridrico 0.2N, preferita per il fatto che a parità di densità presenta una maggiore concentrazione di nuclei di Zn e per evitare la produzione di <sup>11</sup>C tramite la reazione <sup>14</sup>N(p, α).

Tuttavia, in uno dei primi irraggiamenti ad una corrente di 20 μA la pressione nel target è aumentata bruscamente e il foglio di Havar si è rotto. Si è quindi proseguito lo studio e lo sviluppo relativamente all'impiego di una soluzione di nitrato di zinco, già preliminarmente cominciato nel lavoro di M. Dassenno [30].

Si è passati dunque a una soluzione di Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1.7M in acido nitrico 0.2N, che è risultata più stabile nelle prove di irraggiamento successive, e alla sostituzione dei foil di Havar con un foil di Niobio, come descritto nel capitolo successivo.

### 3.4 Preparazione soluzione

Per preparare una soluzione di <sup>68</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1.7M in acido nitrico 0.2N sono stati inizialmente sciolti 2 g di zinco metallico con circa 10 ml di acido nitrico 6N, quindi la soluzione è stata portata a una temperatura di 130-150 °C per circa 4 ore, mantenendo la pressione costante, in modo tale da eliminare l'acqua in eccesso. Infine la soluzione è stata portata a volume finale di 17.2 ml aggiungendo HNO<sub>3</sub> 0.2N. In modo simile è stata preparata la soluzione di ZnCl<sub>2</sub> 1.7M in acido cloridri-

co 0.2N. In Tab. 3.4 sono riportati i valori di densità stimati dalle misure di volume e massa di campioni della soluzione. Le masse dei campioni sono state misurate con una bilancia *AG 135-Mettler-Toledo* con un'accuratezza pari a 0.1 mg. I volumi dei campioni sono stati misurati con una pipetta *Thermo Scientific Finnipipete F1* con un'accuratezza di 6  $\mu\text{l}$ .

2 g Zn metallico in 10 ml di HCl 6N	$\text{Zn}(s) + 2\text{HCl}(aq) \rightarrow \text{ZnCl}_2(aq) + \text{H}_2(g)$
densità soluzione $^{\text{nat}}\text{ZnCl}_2$ 1.7M	$(1.185 \pm 0.007) \text{ g/cm}^3$
2 g Zn metallico in 10 ml di $\text{HNO}_3$ 6N	$\text{Zn}(s) + 2\text{HNO}_3(aq) \rightarrow \text{Zn}(\text{NO}_3)_2(aq) + \text{H}_2(g)$
densità soluzione $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 1.7M	$(1.259 \pm 0.007) \text{ g/cm}^3$
densità soluzione $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 1.7M	$(1.262 \pm 0.007) \text{ g/cm}^3$

Tabella 3.4: Proprietà delle soluzioni di cloruro di zinco e di nitrato di zinco preparate e utilizzate nelle prove di irraggiamento.

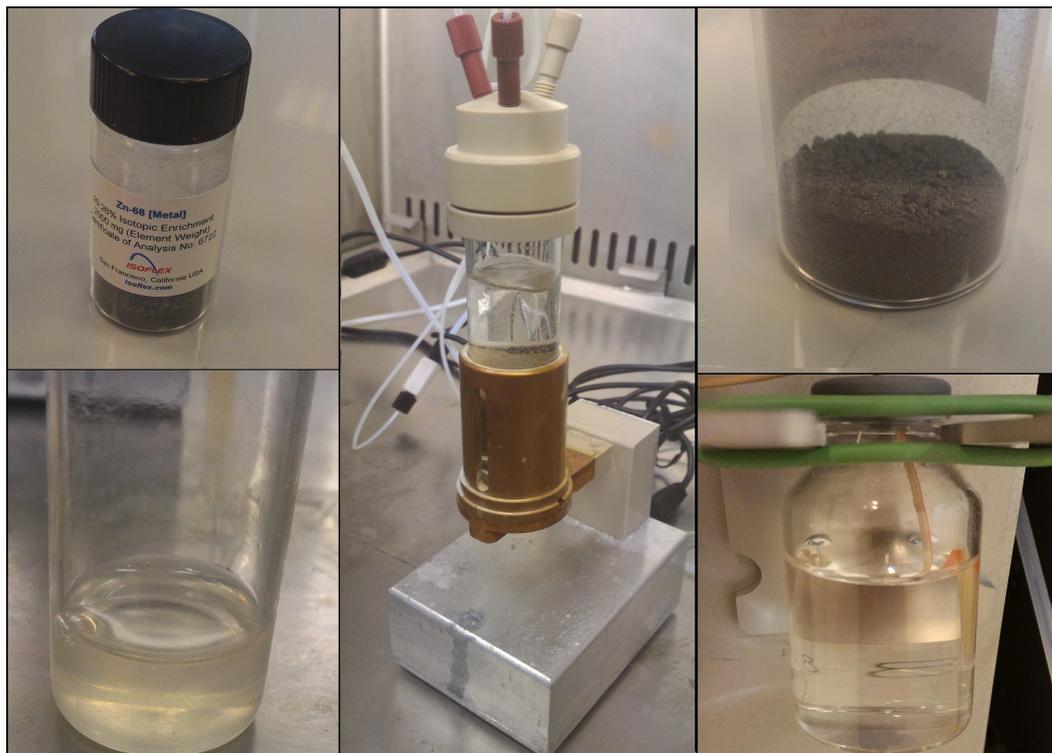


Figura 3.1: Fasi della preparazione della soluzione di nitrato di Zinco.



## Capitolo 4

# Stime teoriche di produzione

In questo capitolo sono riportati i dati raccolti dallo studio svolto sui database e le stime teoriche di resa a saturazione del  $^{68}\text{Ga}$  e delle principali impurezze radionuclidiche prodotte durante un irraggiamento di una soluzione acquosa di  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Zn}$ .

### 4.1 Introduzione

Per ottimizzare la produzione, è necessario selezionare opportuni parametri di irraggiamento, come l'energia del fascio, la corrente, la densità del materiale bersaglio, ecc., in modo tale da massimizzare la resa di produzione del radionuclide di interesse e minimizzare la produzione di radionuclidi indesiderati. È poi possibile, successivamente, eliminare le impurezze radionuclidiche non isotopiche, per esempio tramite separazione chimica con una resina a scambio ionico; le impurezze isotopiche invece non possono essere separate per via chimica, quindi è necessario ridurle, scegliendo un opportuno range di energia del fascio di ioni e utilizzando un materiale bersaglio arricchito.

In Tab. 4.1 sono riportate le reazioni nucleari principali nel caso di irraggiamento di un target di  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  e di  $^{68}\text{Zn}$  arricchito, trascurando le reazioni con soglia energetica superiore a 15.6 MeV e con un prodotto con emivita inferiore a 2 minuti. Si può osservare che nel caso di un target di  $^{68}\text{Zn}$ , l'impurezza isotopica più importante risulta essere il  $^{67}\text{Ga}$ , in quanto è prodotto anche da una reazione (p,2n) che può essere parzialmente eliminata degradando l'energia del fascio da 15 a 12 MeV.

Isotopi $^{nat}\text{Zn}$	$^{[68]}\text{Zn}$ (%)	Reazione	$T_{1/2}$ (min)	Q-value (MeV)	$E_{th}$ (MeV)
$^{64}\text{Zn}$ (48.63 %)	0.01	$(p,n)^{64}\text{Ga}$	2.6	-7.95	8.08
		$(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$	199.8	0.84	0.86
$^{66}\text{Zn}$ (27.90%)	0.1	$(p,n)^{66}\text{Ga}$	569.4	-5.96	6.05
		$(p,2n)^{65}\text{Ga}$	15.0	-15.10	15.33
$^{67}\text{Zn}$ (4.10%)	0.61	$(p,n)^{67}\text{Ga}$	4694.4	-1.78	1.81
		$(p,2n)^{66}\text{Ga}$	569.4	-13.01	13.21
		$(p,\alpha)^{64}\text{Cu}$	762.0	2.41	2.44
$^{68}\text{Zn}$ (18.75%)	99.26	$(p,n)^{68}\text{Ga}$	67.8	-3.70	3.76
		$(p,2n)^{67}\text{Ga}$	4694.4	-11.98	12.16
		$(p,2n)^{67}\text{Cu}$	3714.0	-9.98	10.12
$^{70}\text{Zn}$ (0.62%)	0.02	$(p,n)^{70}\text{Ga}$	21.2	-1.44	1.46
		$(p,\alpha)^{67}\text{Cu}$	3714.0	2.62	2.66

Tabella 4.1: Reazioni nucleari principali con relative percentuali di abbondanza isotopica in caso di  $^{nat}\text{Zn}$  e Zn arricchito, emivita radionuclide prodotto, Q-valore e energia di soglia della reazione.

## 4.2 Sezioni d'urto

L'analisi delle sezioni d'urto delle reazioni nucleari è fondamentale per il calcolo dell'attività teorica prodotta e per l'ottimizzazione dei tassi di produzione. Al fine di studiare la sezione d'urto delle reazioni  $\text{Zn} + p$  sono stati utilizzati i dati presenti nel database EXFOR (Exchange Format) [31]. EXFOR è una libreria (gestita dal Network of Nuclear Reaction Data Centers **NRDC** coordinato dall'IAEA Nuclear Data Section **NDS**) contenente un'estesa quantità di dati sperimentali e teorici di reazioni nucleari (attualmente sono riportati 21532 esperimenti, ma l'archivio viene aggiornato costantemente).

In Tab. 4.2 sono riportati i dati delle sezioni d'urto per le reazioni  $\text{Zn} + p$  il cui prodotto è un isotopo del gallio. I dati sono stati ricavati dal lavoro effettuato da *Szelecsenyi et al.* nel 1995 [32], nel quale vengono presi in considerazione diversi dati sperimentali presenti in letteratura e nuovi dati originali, combinandoli per ricavare un set di dati "standard" per le reazioni  $\text{Zn} + p$  più accurato di quelli già presenti. Utilizzando i diversi set di dati sperimentali è stato ricavato un fit, usando un'interpolazione spline-cubica (polinomiale di terzo grado). Inizialmente è stato effettuato il fit di ogni set di dati separatamente e successivamente sono stati calcolati i valori della sezione d'urto per pari valori di energia con step di 0.5 MeV.

L'errore a una data energia è stimato sommando l'errore del valore sperimentale più vicino e la deviazione del valore ricavato dall'interpolazione dei due dati sperimentali più vicini. Quindi sono stati calcolati per ogni punto i valori medi pesati e le relative incertezze. Infine, per eliminare le discontinuità dovute al fatto che i range di energia dei differenti set di dati sono diversi, è stato effettuato un fit delle medie pesate e sono stati ricalcolati gli errori.[32]

Tabella 4.2: Sezioni d'urto (mb) delle diverse reazioni (Szelecsenyi, 1998).

E (MeV)	$^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$	$^{67}\text{Zn}(p,2n)^{66}\text{Ga}$	$^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$	$^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	$^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$
2.0	-	-	0.26 ± 0.7	-	-
2.5	-	-	4.8 ± 0.9	-	-
3.0	-	-	18.1 ± 4	-	-
3.5	-	-	43.2 ± 7.9	-	-
4.0	-	-	76.6 ± 11	-	46.3 ± 10.4
4.5	0.2 ± 0.1	-	113 ± 10	-	120 ± 16
5.0	0.7 ± 2.2	-	155 ± 14	-	193 ± 62
5.5	24.9 ± 3.9	-	204 ± 15	-	263 ± 12
6.0	60.4 ± 9.2	-	257 ± 33	-	331 ± 26
6.5	123 ± 10	-	307 ± 32	-	397 ± 26
7.0	206 ± 18	-	357 ± 30	-	462 ± 25
7.5	290 ± 14	-	406 ± 34	-	526 ± 33
8.0	363 ± 2	-	455 ± 38	-	586 ± 35
8.5	424 ± 1	-	501 ± 41	-	642 ± 38
9.0	475 ± 15	-	543 ± 43	-	694 ± 37
9.5	517 ± 9	-	577 ± 46	-	740 ± 35
10.0	553 ± 3	-	601 ± 49	-	781 ± 33
10.5	583 ± 1	-	612 ± 48	-	814 ± 47
11.0	608 ± 9	-	610 ± 69	-	838 ± 53
11.5	628 ± 2	-	596 ± 59	-	850 ± 50
12.0	641 ± 16	-	573 ± 115	-	845 ± 70
12.5	644 ± 17	-	542 ± 82	-	820 ± 67
13.0	636 ± 32	-	503 ± 87	52.1 ± 16.7	777 ± 98
13.5	616 ± 28	-	460 ± 79	124 ± 47	721 ± 120
14.0	585 ± 25	48.5 ± 15.5	415 ± 162	199 ± 78	656 ± 145
14.5	545 ± 18	83.5 ± 15.3	369 ± 245	274 ± 81	587 ± 79
15.0	499 ± 35	122 ± 21	324 ± 79	346 ± 88	519 ± 100
15.5	449 ± 13	164 ± 21	283 ± 67	413 ± 102	455 ± 117
16.0	397 ± 38	208 ± 25	246 ± 40	472 ± 96	395 ± 169
16.5	346 ± 57	250 ± 25	215 ± 31	522 ± 98	340 ± 53
17.0	299 ± 12	291 ± 32	187 ± 58	563 ± 117	291 ± 130
17.5	256 ± 10	329 ± 37	165 ± 42	596 ± 41	246 ± 107
18.0	219 ± 15	363 ± 41	146 ± 44	620 ± 36	207 ± 70
18.5	187 ± 39	394 ± 42	131 ± 20	638 ± 34	173 ± 71
19.0	162 ± 3	420 ± 51	119 ± 30	650 ± 35	145 ± 47
19.5	141 ± 15	442 ± 44	109 ± 30	657 ± 35	123 ± 35
20.0	126 ± 3	459 ± 47	101 ± 39	667 ± 41	109 ± 20

Di seguito in figura 4.1 sono mostrati i grafici dei fit dei dati (riportati in Tab. 4.2) delle sezioni d'urto delle reazioni principali (disponibili nel database EXFOR) con maggiore probabilità di avvenire in un bersaglio di zinco nell'intervallo di energia dei protoni fra 2 MeV e 16 MeV e il cui prodotto finale è un radionuclide isotopo del gallio con emivita superiore ai 5 minuti.

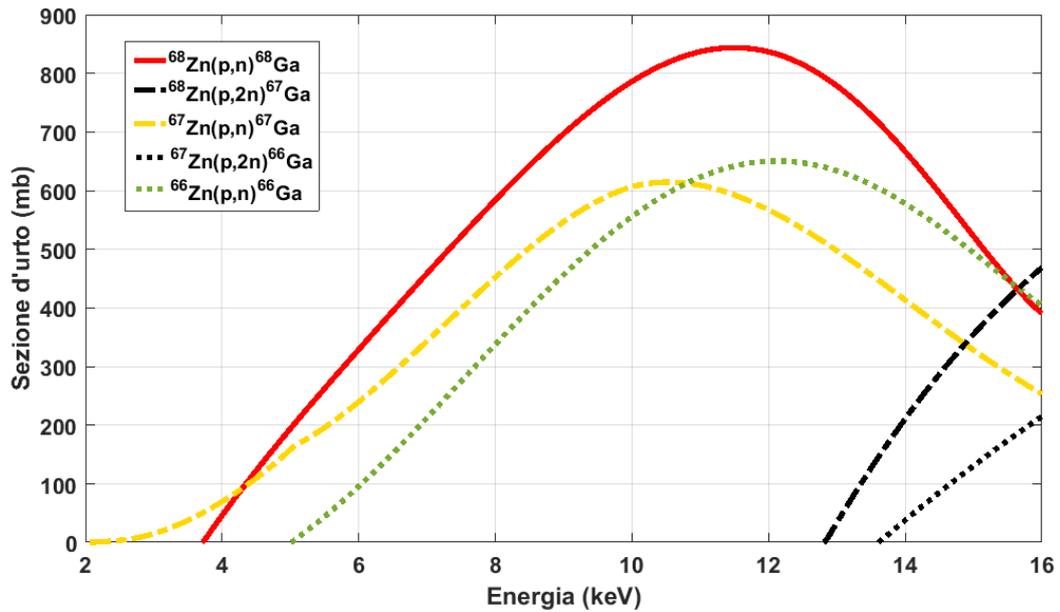


Figura 4.1: Sezioni d'urto delle principali reazioni:  ${}^{66}\text{Zn}(p,n){}^{66}\text{Ga}$ ,  ${}^{67}\text{Zn}(p,n){}^{67}\text{Ga}$ ,  ${}^{68}\text{Zn}(p,n){}^{68}\text{Ga}$ ,  ${}^{68}\text{Zn}(p,2n){}^{67}\text{Ga}$ ,  ${}^{67}\text{Zn}(p,2n){}^{66}\text{Ga}$  (Szelecsenyi, 1998 [32]).

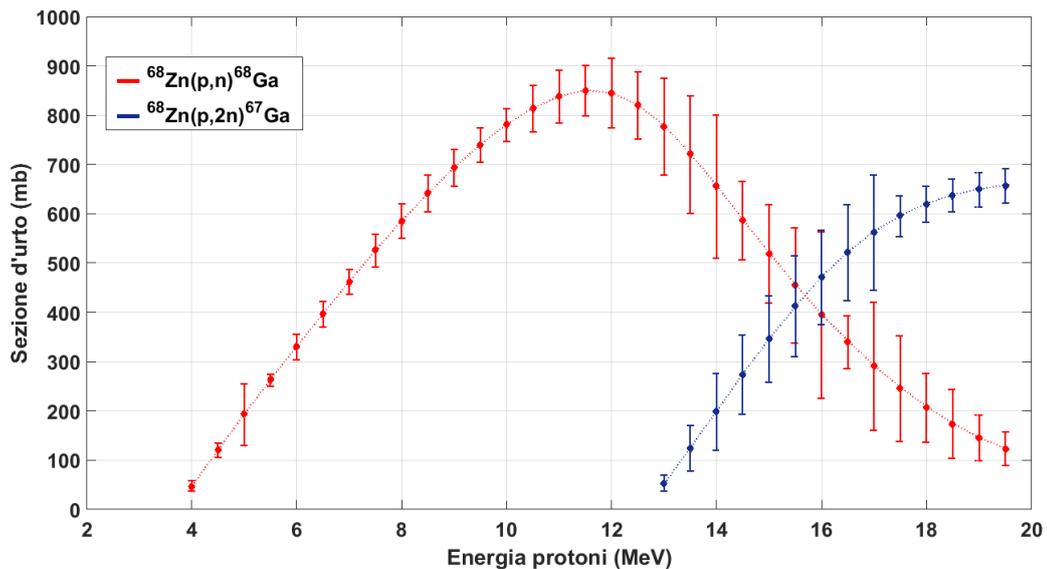


Figura 4.2: Confronto delle sezioni d'urto sperimentali delle reazioni:  ${}^{68}\text{Zn}(p,n){}^{68}\text{Ga}$  e  ${}^{68}\text{Zn}(p,2n){}^{67}\text{Ga}$ . [32]

In figura 4.2 sono state confrontate le due reazioni principali  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  e  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ . Si può notare che la reazione predominante, fino ad energie di circa 15 MeV, è quella che porta alla produzione del  $^{68}\text{Ga}$ . Per energie superiori prevale la reazione  $(p, 2n)$  che porta alla produzione di  $^{67}\text{Ga}$ . Per questo motivo si è scelto di degradare l'energia del fascio a energie inferiori ai 12.2 MeV, energia di soglia della reazione  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ .

Un'importante compilazione di dati relativi alle sezioni d'urto per le principali reazioni di produzione di radionuclidi di interesse è pubblicata dalla IAEA [33]. Tali dati sono ricavati dall'analisi di diversi risultati sperimentali e calcoli teorici presenti in letteratura.

In figura 4.3 sono riportati i fit dei dati delle sezioni d'urto raccomandate delle reazioni principali di produzione del  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$  dovute all'interazione dei protoni con gli elementi principali della soluzione acquosa di nitrato di zinco: ossigeno e azoto. La produzione di  $^{18}\text{F}$  risulta modesta rispetto a quella di  $^{13}\text{N}$ , pur avendo una sezione d'urto maggiore, in quanto la percentuale di  $^{18}\text{O}$  dell'ossigeno in acqua è solamente dello 0.2 %.

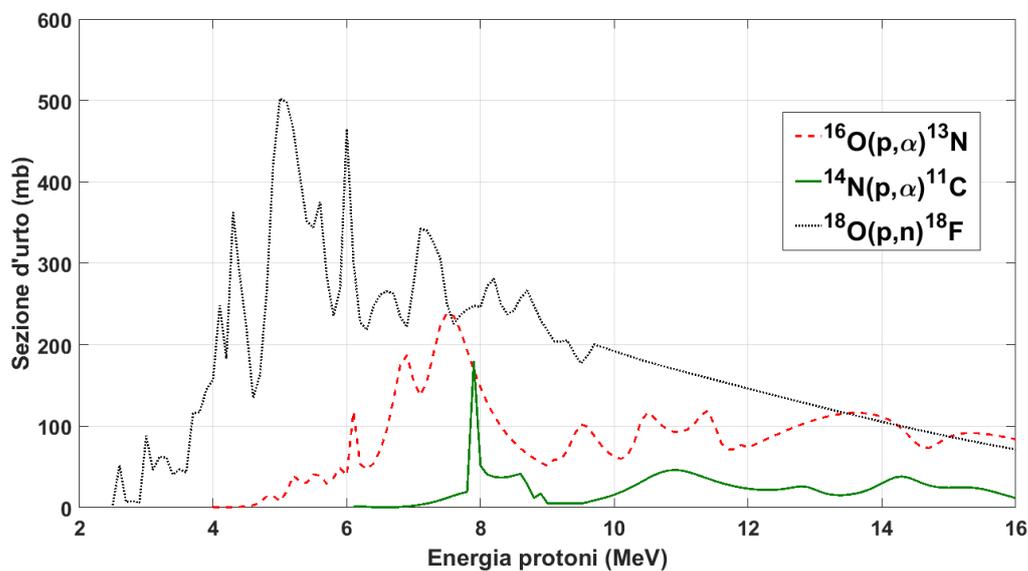


Figura 4.3: Sezioni d'urto raccomandate per le reazioni  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . [33]

### 4.3 Range

Per il calcolo dello stopping power e del range degli ioni in un materiale è stato utilizzato il software di analisi SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter*)[19], sviluppato da J. F. Ziegler. Per effettuare la simulazione è necessario fornire alcune caratteristiche del materiale (densità e stechiometria) e del fascio di ioni (numero atomico e range energetico).

In figura 4.4 sono riportati i grafici dei range percorsi dagli ioni  $H^+$  per energie inferiori a 18 MeV nei materiali utilizzati nel target per la degradazione dell'energia del fascio (Havar e Niobio). Inoltre sono riportati i relativi fit effettuati in MATLAB, utilizzando una funzione polinomiale di secondo grado:

$$R(E) = a \cdot E^2 + b \cdot E + c \quad (4.1)$$

Conoscendo il range è possibile ricavare una stima dell'energia degradata del fascio di protoni attraversando un foil di Havar di 25  $\mu\text{m}$  e un foil di Niobio di 250  $\mu\text{m}$ , non considerando lo strato di He di circa 15000  $\mu\text{m}$  che il fascio attraversa tra i due foil, poiché l'energia persa in questo caso è trascurabile.

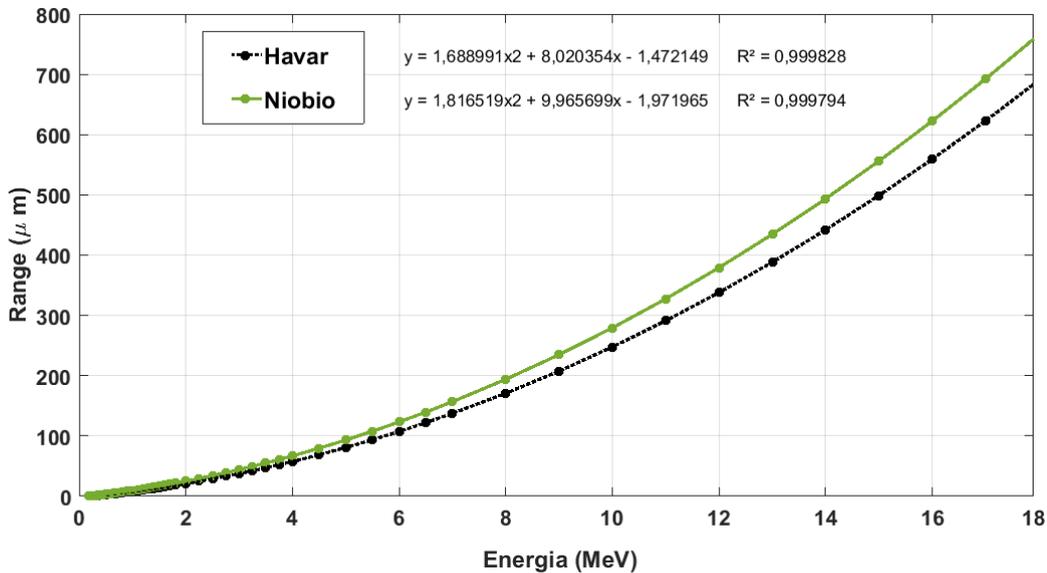


Figura 4.4: Range percorso da ioni  $H^+$  in Havar e Niobio.

Lo spessore di materiale che riduce l'energia dal valore  $E_0$  al valore  $E_1$  è dato dalla seguente relazione:

$$s(E_0, E_1) = \int_{E_0}^{E_{out}} \frac{1}{dE/dx} dE = R(E_0) - R(E_{out}) \quad (4.2)$$

Quindi per calcolare l'energia del fascio dopo aver percorso uno spessore  $\Delta x$  è necessario ricavare inizialmente il range  $R(E_0)$  dei protoni all'energia iniziale nel materiale scelto, utilizzando l'eq. 4.1, e quindi sottrarre a questo valore lo spessore dei foil, ottenendo il valore  $R(E_f) = R(E_0) - \Delta x$ . Infine dalla relazione inversa dell'eq. 4.1 è possibile ricavare l'energia finale del fascio:

$$E_f = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4a(c - R)}}{2a} \quad (4.3)$$

Quindi ad esempio, considerando il nostro caso descritto nei dettagli nel capitolo successivo, il fascio attraversa inizialmente un foil di Havar da 25  $\mu\text{m}$  e successivamente un foil di Niobio da 250  $\mu\text{m}$ , per cui le energie del fascio di protoni uscenti dal foil di Havar e dal foil di Niobio sono pari a:

$$E_{\text{Havar}} = (16.1 \pm 0.2) \text{ MeV} \quad E_{\text{Niobio}} = (12.0 \pm 0.4) \text{ MeV} \quad (4.4)$$

Le incertezze sono state calcolate utilizzando le regole di propagazione dell'errore, considerando un errore sullo spessore del 10-15% (da specifiche), un'incertezza sul valore iniziale dell'energia del fascio dell'1% e trascurando gli errori sui parametri del fit.

In figura 4.5 e 4.6 sono riportati rispettivamente i valori dei range per le soluzioni di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  e  $\text{ZnCl}_2$  per tre differenti valori di molarità ognuno.

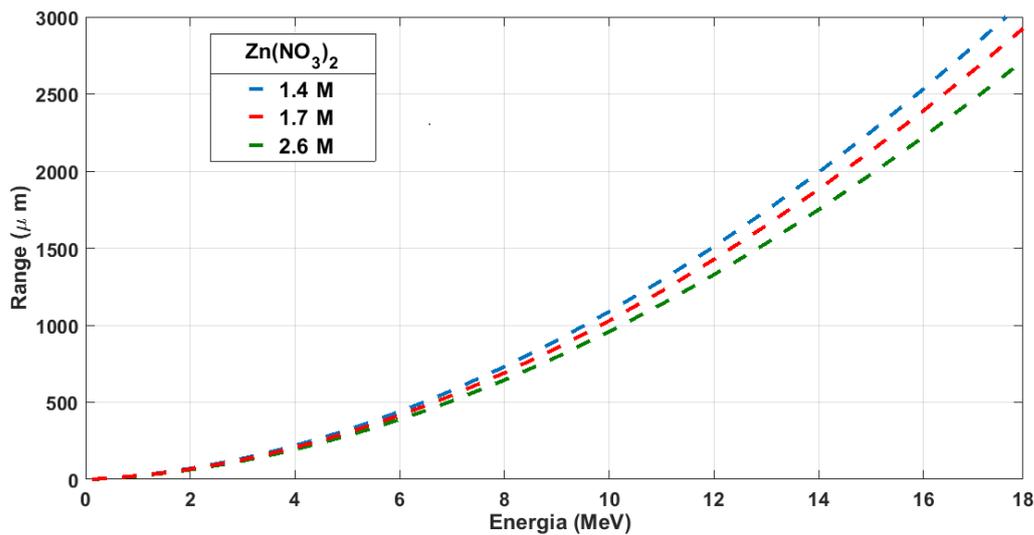


Figura 4.5: Range percorso da ioni  $\text{H}^+$  nella soluzione di nitrato di zinco a diverse molarità.

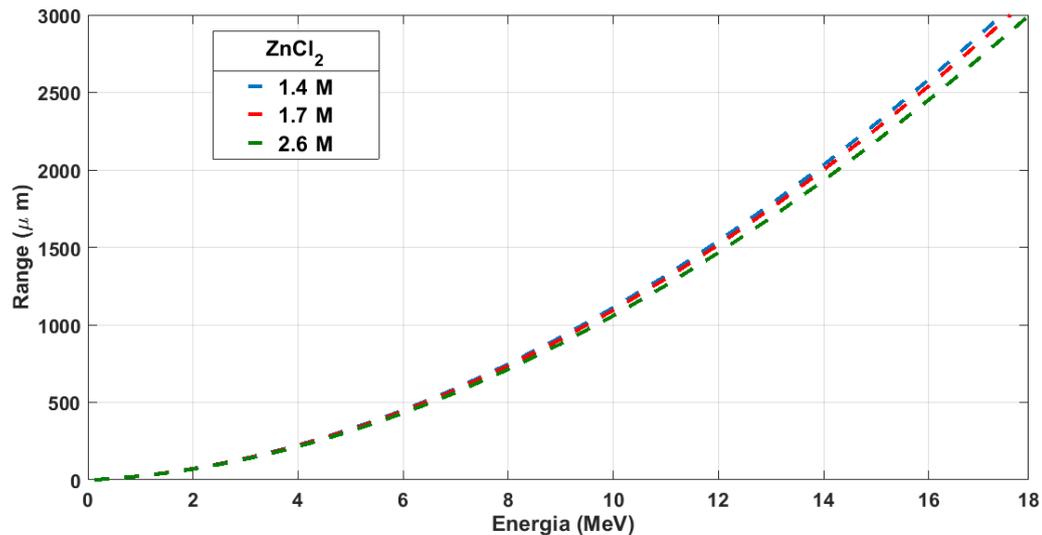


Figura 4.6: Range percorso da ioni  $\text{H}^+$  nella soluzione di cloruro di zinco a diverse molarità.

In figura 4.7 è riportato il grafico con il confronto fra il range dei protoni nelle due soluzioni distinte e si può osservare che nel caso della soluzione di nitrato di Zinco il range risulta inferiore a parità di molarità della soluzione.

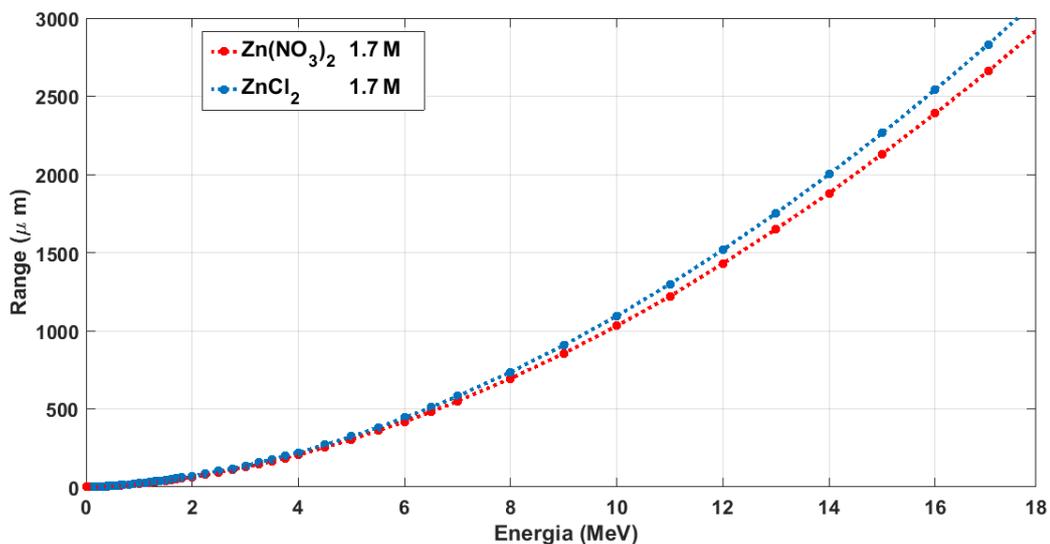


Figura 4.7: Confronto range percorso da ioni  $\text{H}^+$  nella soluzione di cloruro e nitrato di zinco.

Si sottolinea il fatto che comunque tutte le particelle del fascio incidente termineranno il loro percorso all'interno del materiale bersaglio, senza incidere sulle pareti posteriori del target.

#### 4.4 Stima teorica resa a saturazione

Utilizzando i dati riportati nei paragrafi precedenti delle sezioni d'urto e del range relativi ai materiali bersaglio scelti, sono state effettuate le stime teoriche delle rese a saturazione e delle attività prodotte, in base anche alla composizione del materiale del bersaglio, alla densità dei nuclei bersaglio, alla corrente del fascio e al tempo di irraggiamento.

In Tab. 4.3 sono riportate le stime delle rese di produzione a saturazione, calcolate tramite le equazioni 2.17-2.18, per soluzioni acquose di cloruro e di nitrato di zinco arricchito di diversi valori di molarità, considerando un fascio di 12 MeV o di 15 MeV. Sono riportati anche i valori calcolati della densità della soluzione e della densità dei nuclei bersaglio di Zn.

	molarità (m/L)	densità (g/cm <sup>3</sup> )	densità Zn (g/cm <sup>3</sup> )	Y <sub>sat</sub> (GBq/μA)	
				12 MeV	15 MeV
ZnCl <sub>2</sub>	1.4	1.15	0.096	0.46 ± 0.03	0.73 ± 0.04
	<b>1.7</b>	<b>1.18</b>	<b>0.118</b>	0.55 ± 0.03	0.89 ± 0.05
	2.6	1.27	0.181	0.82 ± 0.05	1.32 ± 0.08
Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.4	1.21	0.094	0.44 ± 0.03	0.71 ± 0.04
	<b>1.7</b>	<b>1.25</b>	<b>0.116</b>	0.49 ± 0.03	0.80 ± 0.05
	2.6	1.38	0.177	0.73 ± 0.04	1.18 ± 0.07

Tabella 4.3: Rese a saturazione teoriche di <sup>68</sup>Ga ottenute con un fascio di 12 e 15 MeV e soluzioni di cloruro e di nitrato di zinco arricchito a diverse concentrazioni.

In base ai dati ottenuti e agli studi presenti in letteratura, è stato scelto di utilizzare la soluzione a concentrazione 1.7M la quale risulta essere un buon compromesso fra una densità sufficientemente bassa da non creare problemi nel trasferimento e una elevata resa di produzione.

Tali risultati indicano che in un irraggiamento di una soluzione di <sup>68</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1.7M della durata di 30 minuti e con una corrente di intensità pari a 50 μA, si ottiene un'attività teorica di <sup>68</sup>Ga all'EOB di circa 6.5 GBq per un fascio di protoni da 12 MeV e 10.6 GBq per un fascio da 15 MeV.

In figura 4.8 sono confrontati i valori di attività di <sup>68</sup>Ga prodotta per le due soluzioni a differenti molarità in funzione della durata dell'irraggiamento, considerando un fascio di protoni da 12 MeV con una corrente di intensità di 50 μA.

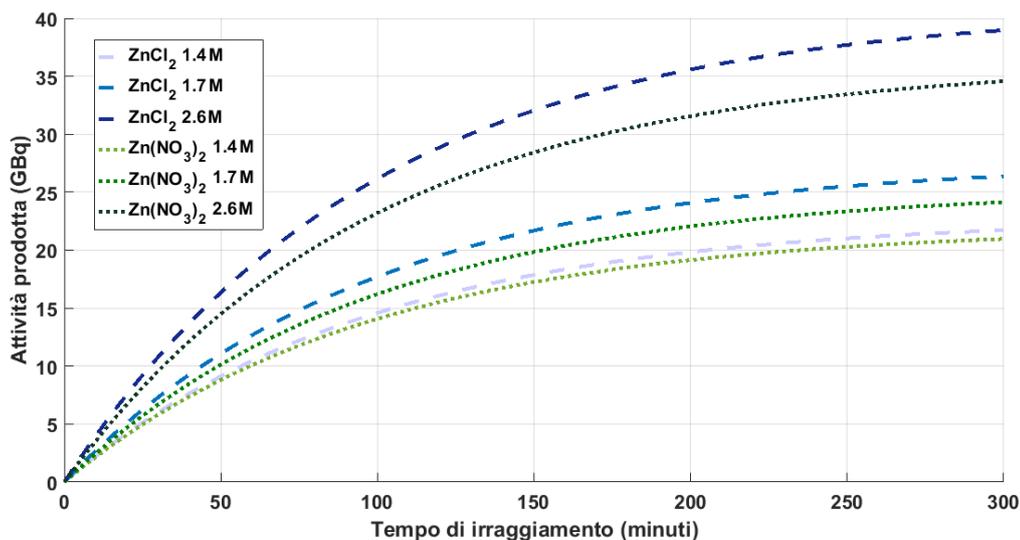


Figura 4.8: Andamento dell'attività di  $^{68}\text{Ga}$  prodotta in un target al variare della soluzione.

In figura 4.9 sono riportati i valori di attività di  $^{68}\text{Ga}$  prodotta per una soluzione di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in funzione della durata dell'irraggiamento e al variare della corrente del fascio di protoni da 12 MeV.

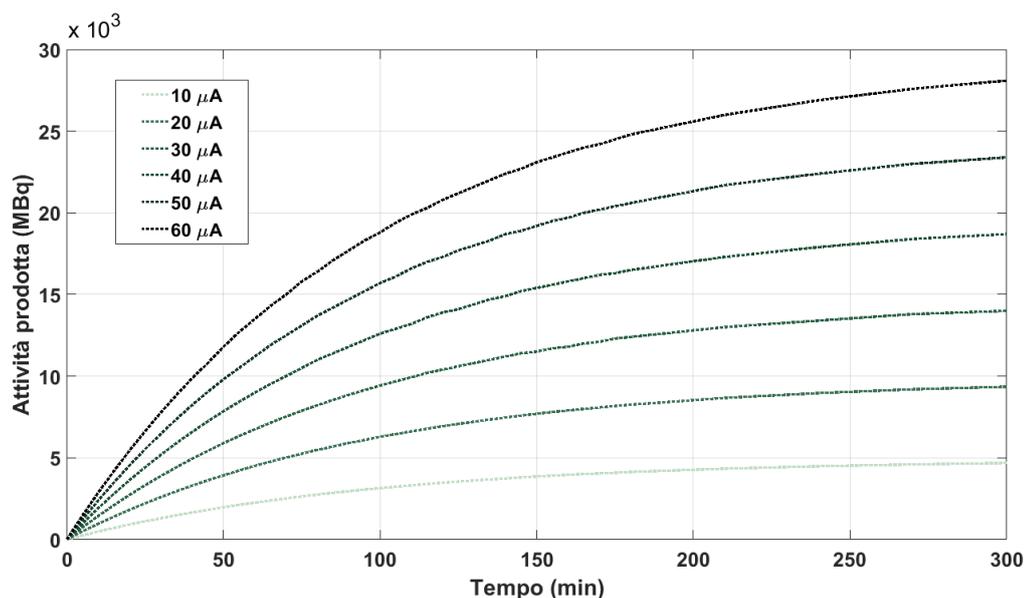


Figura 4.9: Attività di  $^{68}\text{Ga}$  prodotta in funzione della durata dell'irraggiamento e al variare della corrente del fascio da 12 MeV.

Anche se i dati in Tab. 4.4 mostrano chiaramente che la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  aumenta consistentemente da 12 MeV a 15 MeV, tuttavia ad energia maggiore cresce molto più velocemente la produzione delle impurezze isotopiche del Ga, infatti per energie superiori a 12 MeV entrano in gioco anche le reazioni (p,2n).

Si può inoltre osservare che la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  tramite irraggiamento di un materiale bersaglio di Zn naturale non è indicata per l'uso in campo medico, in quanto le quantità di impurezze isotopiche risultano troppo elevate. Usando invece un target di Zn arricchito la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  tramite ciclotrone risulta fattibile, dato che tali impurezze isotopiche vengono ridotte significativamente, minimizzando così la dose non utile per l'imaging a cui il paziente è soggetto.

Quindi l'uso di materiale arricchito porta a una produzione maggiore del radioisotopo di interesse e a una riduzione dei radioisotopi indesiderati. Lo svantaggio principale nell'uso del materiale arricchito è il suo elevato costo. In questo caso è fondamentale il recupero del materiale arricchito presente nella soluzione ad ogni bombardamento, così che poi possa essere riutilizzato.

	$T_{1/2}$ (min)	12 MeV		15 MeV	
		natZn	$^{68}\text{Zn}$	natZn	$^{68}\text{Zn}$
$^{68}\text{Ga}$	67.6	$91 \pm 5$	$490 \pm 30$	$148 \pm 9$	$790 \pm 50$
$^{66}\text{Ga}$	570	$88 \pm 5$	$0.32 \pm 0.02$	$160 \pm 10$	$0.69 \pm 0.04$
$^{67}\text{Ga}$	4696	$15 \pm 1$	$2.30 \pm 0.13$	$47 \pm 3$	$133 \pm 8$
$^{64}\text{Cu}$	762	$0.40 \pm 0.02$	$0.061 \pm 0.004$	$0.91 \pm 0.05$	$0.139 \pm 0.008$
$^{61}\text{Cu}$	200	$15 \pm 1$	$0.0031 \pm 0.0002$	$37 \pm 2$	$0.0075 \pm 0.0004$
$^{13}\text{N}$	9.97		$560 \pm 30$		$960 \pm 60$
$^{11}\text{C}$	20.4		$135 \pm 8$		$221 \pm 13$
$^{18}\text{F}$	109.8		$15.2 \pm 0.9$		$11.9 \pm 0.7$

Tabella 4.4: Confronto delle rese a saturazione  $Y_{sat}$  (MBq/ $\mu\text{A}$ ) teoriche (calcolate sulla base dei dati in letteratura) di  $^{68}\text{Ga}$  e delle impurezze isotopiche di  $^{66}\text{Ga}$  e  $^{67}\text{Ga}$  e non isotopiche come  $^{64}\text{Cu}$  e  $^{61}\text{Cu}$ , utilizzando una soluzione  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7 M per un fascio da 12 e 15 MeV. Sono riportate anche le stime teoriche per le principali impurezze a breve emivita dovute all'interazione del fascio con la soluzione di nitrato:  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$ .

Non sono state riportate le stime teoriche per la produzione di  $^{70}\text{Ga}$ , in quanto i dati della reazione  $^{70}\text{Zn}(p,n)^{70}\text{Ga}$  disponibili su EXFOR (solo per energie inferiori ai 7 MeV) non sono sufficienti per una corretta valutazione. Gli errori relativi alle rese a saturazione sono stati ottenuti con il metodo della propagazione degli errori, considerando un errore del 3% sull'energia del fascio incidente e un errore del 5-10% sui valori delle sezioni d'urto.

In figura 4.10 è riportato il confronto della purezza radionuclidica del  $^{68}\text{Ga}$  rispetto agli altri isotopi del Ga per un fascio di 12 MeV e di 15.5 MeV. Dato che le emivite delle impurezze isotopiche del gallio ( $^{66,67}\text{Ga}$ ) sono superiori a quella del

$^{68}\text{Ga}$  si può osservare che la purezza decresce nel tempo. Si nota che nel caso di un fascio di 15 MeV la purezza radionuclidica risulta essere sempre inferiore al limite imposto dalla Farmacopea Europea, mentre per un fascio di 12 MeV la purezza radionuclidica risulta essere superiore al 99.9% fino a 3 ore dall'EOB.

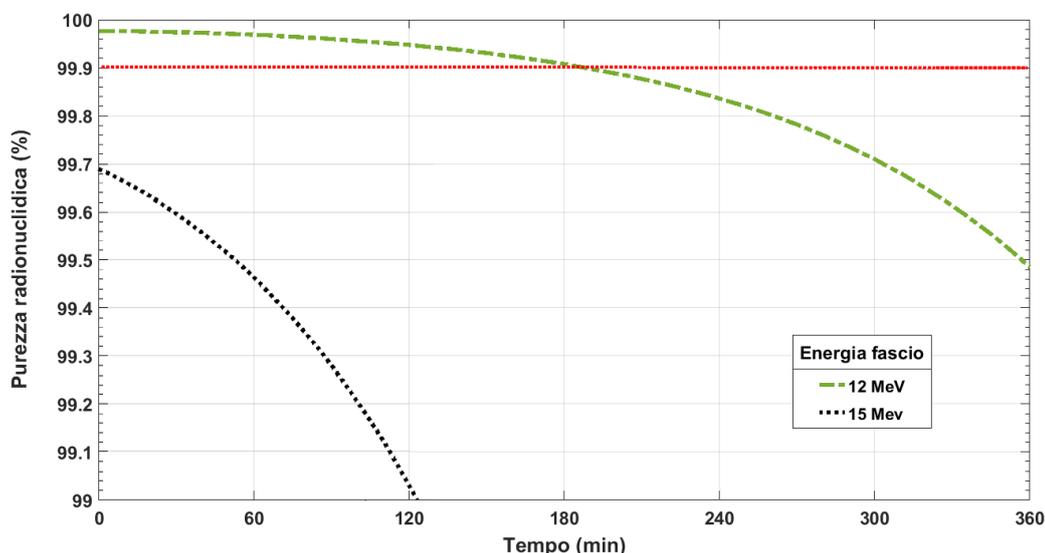


Figura 4.10: Purezza radionuclidica teorica  $^{68}\text{Ga}/^*\text{Ga}$  per un fascio di 12 MeV e di 15 MeV.

Dai risultati di queste stime teoriche, risulta favorevole lavorare ad un'energia di 12 MeV per ottenere quantità di  $^{68}\text{Ga}$  sufficientemente elevate e, contemporaneamente, per minimizzare la produzione di  $^{67}\text{Ga}$  e  $^{66}\text{Ga}$  e ottimizzando così la purezza del prodotto finale. In Tab. 4.4 sono riassunte le stime teoriche delle rese a saturazione e delle attività all'EOB, calcolate tramite le equazioni 2.18-2.19, nel caso di un irraggiamento di una soluzione di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M di durata pari a 30 minuti e con un fascio di protoni da 12 MeV di intensità 50  $\mu\text{A}$ .

	$T_{1/2}$ (min)	$Y_{\text{sat}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$A_{\text{EOB}}$ (MBq) *
$^{68}\text{Ga}$	67.6	$490 \pm 30$	$6500 \pm 600$
$^{66}\text{Ga}$	570	$0.32 \pm 0.02$	$0.57 \pm 0.04$
$^{67}\text{Ga}$	4696	$2.30 \pm 0.13$	$0.51 \pm 0.04$
$^{64}\text{Cu}$	762	$0.061 \pm 0.004$	$0.082 \pm 0.006$
$^{61}\text{Cu}$	200	$0.0031 \pm 0.0002$	$0.015 \pm 0.001$

Tabella 4.5: Rese a saturazione e attività all'EOB teoriche stimate delle principali impurezze presenti nella soluzione irraggiata di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7 M \*[condizioni di irraggiamento: corrente 50  $\mu\text{A}$ , durata 30 min].

## Capitolo 5

# Target per la produzione di $^{68}\text{Ga}$

In questo capitolo, viene descritto il target liquido di tipo GE mod. GEN 2 utilizzato con il ciclotrone PETtrace per la produzione di  $^{18}\text{F}$  e la modifica effettuata, necessaria per ottimizzare la produzione, ovvero per massimizzare la quantità di  $^{68}\text{Ga}$  prodotta e minimizzare le impurezze radionuclidiche presenti dovute principalmente all'attivazione del foil di Havar. Inoltre vengono introdotte le principali operazioni di controllo da effettuare dopo una modifica del target, con le prove di tenuta alla pressione e di funzionamento del sistema di delivery e i successivi test di condizionamento del target.

### 5.1 Target per la produzione di $^{18}\text{F}$

Il target utilizzato per i test di produzione del  $^{68}\text{Ga}$  è un target liquido in niobio (fig. 5.1) della General Electric utilizzato per la produzione di  $^{18}\text{F}$  (tramite irraggiamento di un bersaglio di  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ), costituito da [12]:

- una flangia frontale che guida il target nella posizione corretta nella apposita sede di montaggio sulla camera a vuoto del ciclotrone, dotata di valvola di intercetto (*beam exit valve*);
- una flangia di raffreddamento, che permette, tramite due getti, il ricircolo rapido di elio ad una pressione di circa 50 psi e quindi il raffreddamento dei sottili foil metallici posti fra le flange;
- una camera ellittica (di tipo “*key-hole*”) in niobio (materiale caratterizzato da una ridotta reattività chimica e una buona conducibilità termica) che può contenere fino a 2.5 ml di soluzione. Sul corpo della camera sono presenti i connettori di caricamento e svuotamento del materiale bersaglio e pressurizzazione del target;

– una flangia posteriore, in cui sono presenti i connettori di entrata e uscita dell'acqua deionizzata per il raffreddamento del target e dell'elio per il raffreddamento dei foil metallici.

Inoltre sono presenti due foil di Havar<sup>®</sup>, il primo dello spessore di 25  $\mu\text{m}$  che separa la flangia di raffreddamento e la cavità a vuoto del ciclotrone e il secondo dello spessore di 50  $\mu\text{m}$  che separa la flangia di raffreddamento e il materiale bersaglio. La tenuta del sistema è assicurata dall'utilizzo degli O-Ring in Viton<sup>TM</sup> e le guarnizioni di tipo Helicoflex in oro poste fra le componenti del target.

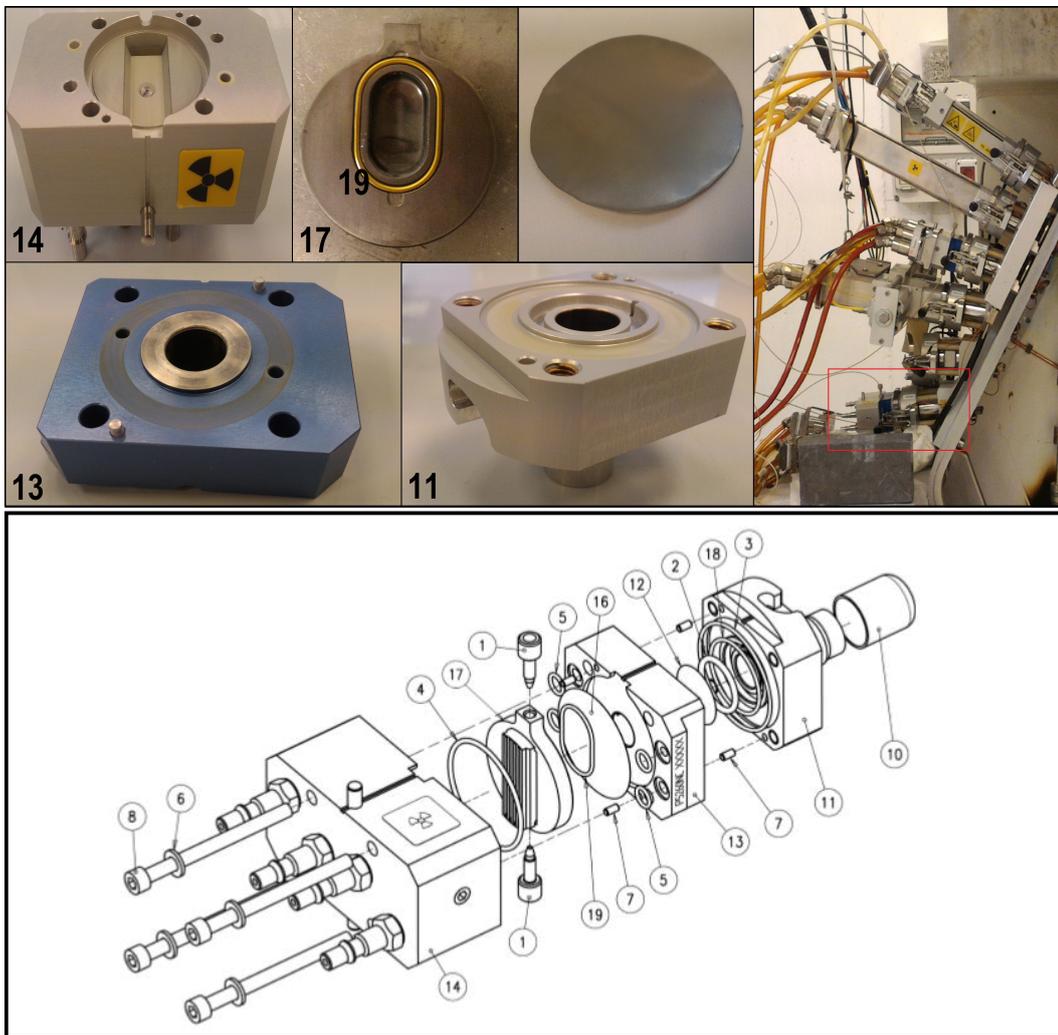


Figura 5.1: Foto delle componenti principali e schema del target  $^{18}\text{F}^- \text{Nb } 25$ : 1) Filtri. 2-19) Guarnizioni Helicoflex. 3-4-5-18) O-Ring Viton<sup>TM</sup>. 6-7-8) Viti e rondelle. 11) Flangia anteriore. 12) Foil in Havar da 25  $\mu\text{m}$ . 13) Flangia di raffreddamento. 14) Flangia posteriore. 16) Foil in Havar 50  $\mu\text{m}$  (e successivamente in Niobio da 250  $\mu\text{m}$ ). 17) Corpo in Niobio.

## 5.2 Foil

In questo paragrafo si riassumono le caratteristiche principali da prendere in considerazione nella scelta del materiale dei foil di un target liquido e le caratteristiche dei due materiali utilizzati: Niobio e Havar.

I parametri principali che devono essere analizzati nella scelta del materiale migliore sono:

- la tensione di rottura, che descrive la resistenza allo stress meccanico;
- la conducibilità termica, che determina la velocità con cui il calore viene rimosso dal foil, e il punto di fusione;
- la reattività chimica, poiché se il materiale è inerte non si ha un aumento di ioni indesiderati nella soluzione bersaglio;
- l'attivazione radioattiva, in quanto determina anche la presenza di impurezze radionuclidiche nella soluzione a bersaglio;
- le proprietà di degradazione dell'energia del fascio.

Ognuno di questi parametri è legato in qualche modo agli altri. Ad esempio lo stopping power determina la quantità di energia dissipata nel foil, dalla quale in combinazione con la conduttività dipende la temperatura che verrà raggiunta dal foil; la temperatura a sua volta influenza la tensione di rottura del foil e la sua reattività chimica. [17]

Le caratteristiche ottimali per i foil sono: un'alta resistenza meccanica, buona conducibilità termica e un alto punto di fusione. I foil sono a contatto con la soluzione bersaglio, che nel nostro caso è una soluzione acida di cloruro o nitrato a basso pH. Quindi una caratteristica fondamentale è la resistenza all'esposizione ad alti tassi corrosivi. Durante l'irraggiamento inoltre i foil sono soggetti a notevoli pressioni e sono percorsi da fasci di protoni ad elevata intensità i quali dissipano la loro energia nei foil. Tuttavia è necessario un compromesso fra i parametri, in quanto non sempre la scelta migliore per un parametro lo sarà anche per gli altri; ciò dipende fortemente anche dal materiale bersaglio utilizzato.

### 5.2.1 Havar<sup>®</sup>

L'Havar<sup>®</sup> è una lega di cobalto non magnetica ad alta resistenza allo stress meccanico e termico. Tali foil sono molto utilizzati, grazie alla loro elevata tensione di rottura, la quale risulta essere circa tre volte superiore a quella del Niobio. Tuttavia l'Havar<sup>®</sup> presenta un'alta attivazione e tende a rilasciare diverse impurezze radionuclidiche durante l'irraggiamento a causa anche del fatto che è formato da diverse componenti metalliche. La composizione del foil riportata dalle specifiche tecniche è la seguente: Co 42.5%, Cr 20%, Fe 18%, Mn 1.6%, Mo 2%, Ni 13%, W 2.8%, C 0.2% e Be 0.04%.

Caratteristiche Havar <sup>®</sup>	
Densità (g/cm <sup>3</sup> )	8.3
Punto di fusione (°C)	1493
Resistività elettrica (μΩ·m)	92
Conduttività termica (W/m·K)	13
Tensione di rottura (MPa)	970 (~ 140 kpsi)
Modulo di Young (GPa)	200-210

Tabella 5.1: *Proprietà principali dell'Havar<sup>®</sup>*. Dati ricavati dal sito [www.goodfellow.com](http://www.goodfellow.com)

### 5.2.2 Niobio

Il niobio (Z=41, peso atomico= 92.9 g/mol) è un metallo di transizione con un'ottima resistenza chimica, una sufficiente conducibilità termica e un elevato punto di fusione. La purezza del foil riportata dalle specifiche tecniche è pari al 99.9%. Le impurezze principali presenti sono le seguenti: Ta 0.05%, Si 0.01%, O 0.01%, W <0.01%, Fe 0.003% e altre impurezze (B, Cu, Mo, Ti, Zr, C, N) < 0.002%.

Caratteristiche Niobio	
Densità (g/cm <sup>3</sup> )	8.57
Punto di fusione (° C)	2468
Resistività elettrica (μΩ·m)	16
Conduttività termica (W/m·K)	54
Tensione di rottura (MPa)	330 (~ 48 kpsi)
Modulo di Young (GPa)	105

Tabella 5.2: *Proprietà principali del Niobio*. Dati ricavati dal sito [www.goodfellow.com](http://www.goodfellow.com)

## Degradazione energia del fascio

In generale, la situazione ideale è utilizzare un foil il più sottile possibile che resista alla pressione presente nel target, in modo tale da ridurre al minimo l'energia depositata su di esso. Un'eccezione si ha quando, come nel nostro caso, è necessario ridurre l'energia del fascio di protoni in modo tale da avere un'energia incidente sul materiale bersaglio ottimale rispetto alla sezione d'urto della reazione desiderata. Come descritto nel capitolo precedente, utilizzando i dati del range è possibile valutare la perdita di energia del fascio durante il percorso nei foil.

## Conducibilità termica e punto di fusione

Il fascio di protoni interagendo con il materiale dei foil cede parte della sua energia, portando quindi ad un aumento della sua temperatura. La temperatura del foil nella zona di interazione del fascio è data dalla seguente equazione[17]:

$$T_i = \frac{Q_{\text{cond}} \ln\left(\frac{r_0}{r_i}\right)}{2\pi kL} + T_0 \quad (5.1)$$

dove  $r_0$  è il raggio del foil,  $r_i$  è il raggio del fascio,  $k$  è la conducibilità del materiale del foil,  $L$  è lo spessore del foil e  $T_0$  è la temperatura nel punto più esterno del foil. L'energia trasferita nell'unità di tempo [Watt] al foil è determinata dall'energia media persa dal fascio attraversandolo e dalla corrente media del fascio incidente:  $Q_{\text{cond}} = I \cdot \Delta E$ . Se la conducibilità termica è insufficiente per rimuovere il calore depositato sul foil durante l'irraggiamento è necessario utilizzare un sistema di raffreddamento ad elio descritto precedentemente, in modo tale da evitare danneggiamenti al foil e un cambiamento delle sue proprietà fisico-chimiche. Inoltre un materiale ideale per i foil dovrebbe avere un punto di fusione elevato in modo tale che il calore generato dal fascio nel foil e un suo aumento della temperatura non sia un problema.

## Tensione

Il volume della soluzione bersaglio occupa solamente la parte inferiore della camera, mentre la parte superiore è utilizzata per tenere in pressione il target durante l'irraggiamento. Durante l'irraggiamento, viene applicata, grazie a un flusso di He una pressione di circa 450 psi, la quale permette di innalzare il punto di ebollizione della soluzione e quindi di limitare la formazione di bolle al suo interno e una

conseguente diminuzione della densità dei nuclei bersaglio, permettendo così una produzione ottimale di attività. Quindi data l'elevata pressione presente all'interno della camera contenente il materiale bersaglio, un altro importante parametro da tenere in considerazione nella scelta del materiale è la *tensione di rottura* del foil, la quale diminuisce all'aumentare della temperatura [17]. La tensione esercitata su una membrana circolare è data dalla seguente relazione:

$$\varphi = 0.25 \left( \frac{P^2 E a^2}{h^2} \right)^{1/3} \quad (5.2)$$

dove  $P$  è la pressione [psi] esercitata sul foil circolare,  $E$  è il modulo di Young del materiale del foil [psi],  $a$  è il raggio dei foil [cm] e  $h$  lo spessore del foil [cm].

Se la tensione sul foil eccede la tensione di rottura del foil, si avrà la spaccatura del foil, che si verifica solitamente al centro. A causa dell'alta pressione all'interno della camera, si viene a creare una deflessione rispetto al piano del foil pari a [17]:

$$w = a \left( \frac{P \cdot a}{E \cdot h} \right)^{1/3} \quad (5.3)$$

### Reattività chimica

La reattività chimica dipende principalmente dal materiale bersaglio scelto. Ad esempio, il foil in alluminio è spesso utilizzato nei target di azoto per la produzione di  $^{11}\text{C}$ , in quanto risulta inerte ai gas di azoto, tuttavia nel target liquido standard utilizzato per la produzione del  $^{18}\text{F}$  non può essere utilizzato a causa dell'elevata reattività del  $^{18}\text{F}$  con l'alluminio, che rende impraticabile una sua estrazione successiva [17].

In particolare è necessario tenere conto delle capacità dei foil di resistere all'azione corrosiva delle soluzioni acide, tenendo conto anche della sua dipendenza dalla temperatura. La corrosione dovuta a soluzioni di acido cloridrico si può verificare con i foil in Havar, in particolar modo ad alte temperature [26, 9]. Invece i foil di Niobio non sembrano essere soggetti a corrosione dovuti alla soluzione di acido cloridrico anche a temperature di ebollizione. L'esposizione a soluzioni di acido nitrico dei foil zinco di Havar e Niobio non sembra mostrare fenomeni di corrosione [26].

### Attivazione radioattiva

Infine l'ultimo, ma fondamentale, parametro che è necessario considerare è l'attivazione radioattiva del materiale che rappresenta una delle problematiche principali, poiché il foil a contatto con la soluzione irraggiata può rilasciare impurezze radionuclidiche indesiderate, dovute principalmente all'attivazione dei metalli del foil (e del target) e a causa dello stress meccanico e termico a cui è sottoposto. Le impurezze che devono essere ridotte in particolar modo sono quelle a lungo tempo di dimezzamento.

L'Havar è caratterizzato dal fatto di essere composto da numerose componenti nella lega, e ciò incide sulla quantità di radionuclidi prodotti durante l'interazione con il fascio di protoni. In Tab. 5.3 sono riportate le principali impurezze radionuclidiche prodotte nei foil di Havar [34] e Niobio [35], per energie del fascio di protoni incidenti inferiori a 16 MeV.

Isotopo	$T_{1/2}$	Reazione	$E_{th}$	Isotopo	$T_{1/2}$	Reazione	$E_{th}$
<b>HAVAR</b>				<b>Niobio</b>			
$^{55}\text{Co}$	17.53 h	$^{58}\text{Ni}(p, \alpha)$	1.36	$^{93m}\text{Mo}$	6.85 h	$^{93}\text{Nb}(p, n)$	1.20
$^{56}\text{Co}$	77.27 d	$^{56}\text{Fe}(p, n)$	5.44	$^{91m}\text{Nb}$	60.86 d	$^{93}\text{Nb}(p, t)$	8.32
$^{57}\text{Co}$	271.79 d	$^{57}\text{Fe}(p, n)$	1.65	$^{92m}\text{Nb}$	10.15 d	$^{93}\text{Nb}(p, pn)$	8.93
		$^{58}\text{Ni}(p, 2p)$	8.31	$^{89}\text{Zr}$	78.41 h	$^{93}\text{Nb}(p, \alpha n)$	5.61
		$^{60}\text{Ni}(p, \alpha)$	0.27	$^{88}\text{Y}$	106.6 d	$^{93}\text{Nb}(p, \alpha d)$	11.3
$^{58}\text{Co}$	70.86 d	$^{58}\text{Fe}(p, n)$	3.14				
$^{52}\text{Mn}$	5.591 d	$^{52}\text{Cr}(p, n)$	5.60				
$^{54}\text{Mn}$	312.4 d	$^{54}\text{Cr}(p, n)$	2.20				
$^{57}\text{Ni}$	35.60 h	$^{58}\text{Ni}(p, d)$	12.43				
$^{181}\text{Re}$	64.0 h	$^{182}\text{W}(p, 2n)$	3.60				
$^{182}\text{Re}$	19.9 h	$^{182}\text{W}(p, n)$	10.65				
$^{94}\text{Tc}$	293 m	$^{94}\text{Mo}(p, n)$	5.09				
$^{95}\text{Tc}$	20.0 h	$^{95}\text{Mo}(p, n)$	2.50				
$^{96}\text{Tc}$	4.28 d	$^{96}\text{Mo}(p, n)$	3.80				

Tabella 5.3: Principali impurezze prodotte nei foil di Havar e Niobio, con le relative emivite, le reazioni di produzione e le energie di soglia (MeV).

### 5.3 Modifica del target

Utilizzando inizialmente il target standard di niobio della GE con due foil di Havar<sup>®</sup> (Goodfellow Cambridge Ltd) da 25  $\mu\text{m}$  ( $\pm 15\%$ ) e 50  $\mu\text{m}$  ( $\pm 15\%$ ), l'energia del fascio incidente sul materiale bersaglio risulta essere di circa 15.3 MeV.

Dopo aver smontato il target, il foil in Havar spesso 50  $\mu\text{m}$ , a contatto con il materiale bersaglio, è stato sostituito con un foil in Niobio (Goodfellow Cambridge Ltd) da 250  $\mu\text{m}$  ( $\pm 10\%$ ), in modo tale da avere l'energia del fascio incidente sulla soluzione bersaglio desiderata. Per il nostro utilizzo, grazie alla sua ottima reattività chimica (risulta chimicamente inerte a temperatura ambiente), ad un elevato punto di fusione e alle modeste quantità di prodotti di attivazione, il Niobio è un ottimo sostituto del foil in Havar.

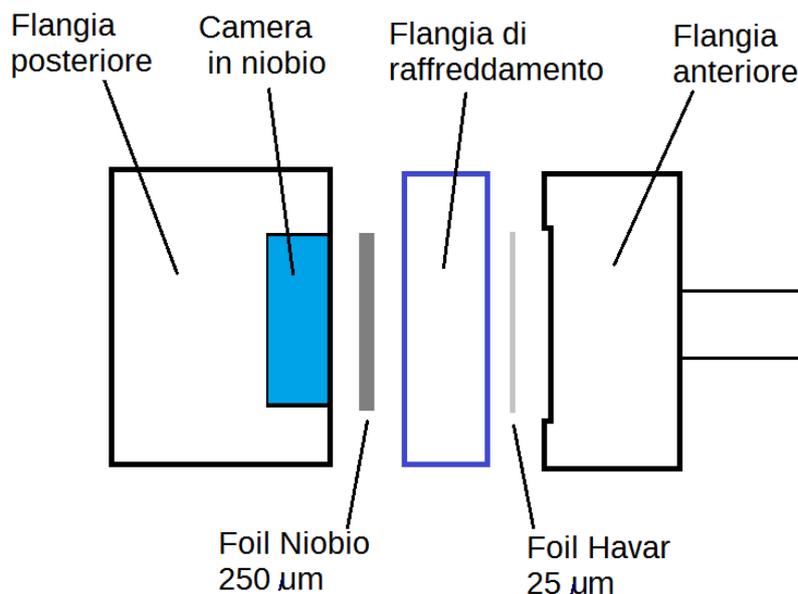


Figura 5.2: Schema modifica effettuata del target con sostituzione del foil di Havar con quello di Niobio.

Grazie alla modifica effettuata (fig. 5.2), il fascio di protoni incidente sul materiale bersaglio ha un'energia di  $\sim 12$  MeV. Come detto nel capitolo precedente, tale modifica permette di utilizzare un'energia delle particelle incidenti che massimizza il tasso di produzione del  $^{68}\text{Ga}$  e minimizza la produzione degli altri radioisotopi; ciò permette di migliorare la qualità dell'immagine e di ridurre la dose di radiazione somministrata al paziente.

In Tab. 5.3 sono riportati i valori di energia del fascio dopo aver attraversato i diversi foil, prima e dopo la modifica. Le incertezze associate sono state calcolate effettuando la propagazione degli errori, considerando un errore del 15% sullo spessore del foil di Havar (10% nel caso del foil di Niobio da 250  $\mu\text{m}$ ) e un'incertezza pari al 1% sul valore dell'energia iniziale del fascio.

$E_{\text{iniziale}} = 16.5 \pm 0.2 \text{ MeV}$			
Configurazione standard			
Foil	Spessore ( $\mu\text{m}$ )	$E_{\text{finale}}(\text{MeV})$	$E_{\text{diss}}(\text{MeV})$
Havar	$25 \pm 4$	$16.1 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.2$
Havar	$50 \pm 8$	$15.3 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.3$
Dopo modifica			
Foil	Spessore ( $\mu\text{m}$ )	$E_{\text{finale}}(\text{MeV})$	$E_{\text{diss}}(\text{MeV})$
Havar	$25 \pm 4$	$16.1 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.2$
Niobio	$250 \pm 25$	$12.0 \pm 0.4$	$4.1 \pm 0.4$

In figura 5.3 sono riportati gli andamenti della tensione esercitata sui foil di Havar e Niobio a contatto con il materiale bersaglio utilizzati prima e dopo la modifica, in funzione della pressione all'interno della camera del target.

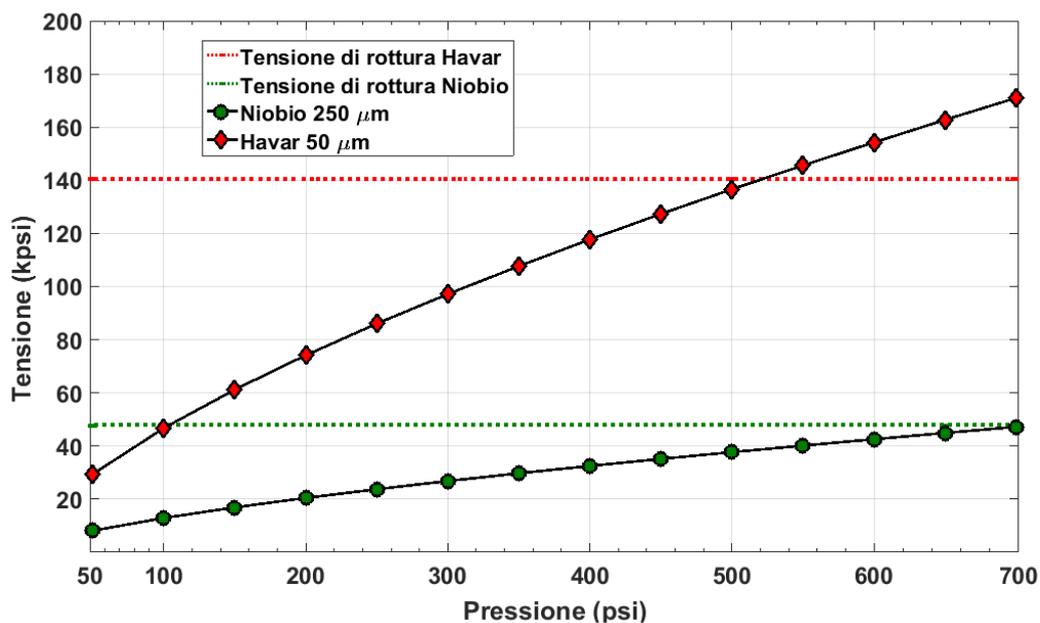


Figura 5.3: Tensione dei foil in Havar da 50  $\mu\text{m}$  e Niobio da 250  $\mu\text{m}$  utilizzati a contatto con la camera del target in funzione della pressione esercitata.

Prendendo in considerazione un valore della pressione interno alla camera pari a circa 450 psi (valore medio di pressione che si osserva solitamente durante un irraggiamento nel caso del target di Niobio utilizzato) si è calcolata una tensione e una deflessione nel caso di un foil di Havar da  $(50 \pm 8) \mu\text{m}$  pari  $\varphi = (130 \pm 20)$  kpsi e  $w = (980 \pm 180) \mu\text{m}$ , mentre nel caso del foil di Niobio da  $(25 \pm 4) \mu\text{m}$  i valori risultano pari a  $\varphi = (35 \pm 3)$  kpsi e  $w = (720 \pm 120) \mu\text{m}$ . I parametri utilizzati sono stati considerati a temperatura ambientale. Le incertezze sui valori di tensione e deflessione del foil sono state calcolate tramite propagazione degli errori e considerando un'incertezza del 5% associata alla pressione, un errore del 2% sul valore del raggio del foil. In entrambi i casi la tensione del foil in condizioni standard di irraggiamento risulta essere inferiore ai valori di tensione massima supportata (140 kpsi per l'Havar e 48 kpsi per il Niobio).

## 5.4 Test di controllo

In questo paragrafo sono riportati i test di controllo, effettuati dopo la modifica, per valutare la tenuta del nuovo target e il buon funzionamento del sistema di riempimento e delivery. Il sistema di riempimento permette di riempire il target tramite due linee differenti con due diverse soluzioni liquide: il materiale bersaglio e  $\text{H}_2^{16}\text{O}$ , che generalmente viene utilizzata per il lavaggio del sistema dopo l'irraggiamento o per effettuale dei test e pre-irraggiamenti.

Il primo controllo effettuato è stato quello del controllo delle perdite o test di tenuta del target: si è pressurizzato il target con He ad un valore di 60 psi (4 bar), si è chiuso l'ingresso/uscita del target e si è controllato che la pressione venga mantenuta. Si è osservato un tasso di perdita di pressione inferiore al limite accettabile posto a 10 psi/h [13].

Il secondo controllo ha riguardato la verifica del corretto funzionamento del sistema di delivery. Si è collegata l'estremità del tubo di uscita ad un vial con un ago di ventilazione all'interno della cella calda. Si è riempito il target con  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  purificata e deionizzata. Quindi si è svuotato il target (grazie a un flusso di elio a 60-70 psi) e si è misurato il tempo di delivery, ovvero il tempo impiegato dall'acqua per raggiungere il vial. Tale parametro fornisce una buona indicazione dello stato dei tubi di trasporto [13]. Infine si è pesata la quantità di acqua nel vial dopo il delivery che deve essere pari a 2.3 – 2.5 g[13]. Inoltre si è controllato che la qualità

del bolo recuperato fosse compatto. In Tab. 5.4 sono riportati i valori medi dei risultati delle prove effettuate per valutare la qualità del delivery per le due linee di riempimento del target, utilizzando in entrambi i casi  $\text{H}_2^{16}\text{O}$ . Per ogni linea di caricamento sono state effettuate 5 prove di caricamento e svuotamento.

Tabella 5.4: Risultati test effettuati e valori medi.

Linea di caricamento	Massa recuperata (g)	Tempo di delivery (s)
$\text{H}_2^{16}\text{O}$	$2.3306 \pm 0.0001$	$24 \pm 1$
	$2.3333 \pm 0.0001$	$25 \pm 1$
	$2.3354 \pm 0.0001$	$23 \pm 1$
	$2.3416 \pm 0.0001$	$24 \pm 1$
	$2.3262 \pm 0.0001$	$25 \pm 1$
	$2.337 \pm 0.005$	$24.2 \pm 0.4$
Materiale bersaglio $\text{H}_2^{16}\text{O}$	$2.7092 \pm 0.0001$	$26 \pm 1$
	$2.4309 \pm 0.0001$	$25 \pm 1$
	$2.4282 \pm 0.0001$	$25 \pm 1$
	$2.4352 \pm 0.0001$	$25 \pm 1$
	$2.4416 \pm 0.0001$	$24 \pm 1$
	$2.49 \pm 0.06$	$25.2 \pm 0.2$

Le masse dei campioni sono state misurate con una bilancia AG 135-Mettler-Toledo con un'accuratezza pari a 0.1 mg. L'errore associato alle misure del tempo di delivery è pari a 1 s. L'errore relativo ai valori medi è pari alla deviazione standard della media. I valori medi delle masse sono in accordo con i valori indicati dalle linee guida e i tempi di delivery mostrano una buona ripetibilità dei risultati e sono accettabili per un corretto trasferimento.

Infine è stato eseguito un condizionamento iniziale del target, riempiendolo con  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  ed effettuando un irraggiamento di 10 minuti a  $10 \mu\text{A}$ . Al termine del bombardamento è stato effettuato il delivery del materiale bersaglio in un vial direttamente all'interno del calibratore di attività ed è stata registrata la misura dell'attività a intervalli regolari, in modo tale da ricavare correttamente l'attività all'EOB. Il valore dell'attività a saturazione risulta pari a  $18 \text{ mCi}/\mu\text{A}$ .



## Capitolo 6

# Spettrometria e rivelatori

In questo capitolo si introducono i concetti principali della spettrometria  $\gamma$  e dei sistemi di rivelazione, in particolare si descrive il rivelatore a semiconduttore HPGe, utilizzato nel Laboratorio del Servizio di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, e il software Genie 2000, utilizzato per l'elaborazione degli spettri. Inoltre vengono introdotti i principi di funzionamento delle camere di ionizzazione con particolare riguardo al calibratore di attività utilizzato.

### 6.1 Spettrometria gamma

La spettrometria  $\gamma$  è una tecnica di identificazione dei radionuclidi e di misura quantitativa della loro attività in un campione mediante l'analisi dello spettro energetico dei raggi  $\gamma$  da esso emessi ed elaborati da un rivelatore e dalla catena di acquisizione collegatavi.

Il principio di funzionamento del rivelatore è l'interazione della radiazione emessa dal campione con il volume sensibile del rivelatore al quale cede parzialmente o totalmente la propria energia, che viene trasformata in un quantità proporzionale di carica elettrica la cui raccolta permette di ottenere un segnale elettrico. Lo spettrometro gamma permette di registrare la distribuzione energetica delle radiazioni incidenti sul rivelatore, consentendo la determinazione quantitativa e qualitativa di radionuclidi in un campione. Uno spettrometro gamma è principalmente composto da tre parti:

- **Sistema di rivelazione**

Composto da un *rivelatore*, il quale permette di trasformare l'energia rilascia-

ta dai fotoni incidenti su una parte sensibile di esso in specifici eventi e quindi in un segnale elettrico.

- **Sistema di analisi degli impulsi**

Permette di classificare i segnali elettrici in intervalli di energia in base alla loro ampiezza. Inizialmente gli impulsi elettrici generati dal rivelatore di radiazioni vengono amplificati e formati tramite un preamplificatore e un amplificatore, in modo da avere segnali di forma ottimale per la successiva analisi. Quindi vengono inviati ad un *Analizzatore Multicanale* (MCA) che tramite un *Convertitore Analogico-Digitale* (ADC) converte il segnale analogico di ogni impulso in un numero proporzionale alla sua ampiezza e infine memorizza i segnali in differenti canali in base alla loro ampiezza, ovvero in funzione dell'energia ceduta al volume sensibile. Ogni fotone rivelato è un conteggio nel canale energetico corrispondente del MCA.

- **Sistema di registrazione, visualizzazione e analisi dati**

I dati riferiti ad ogni canale vengono quindi trasmessi a un computer in modo tale da visualizzare tramite interfaccia grafica lo spettro delle ampiezze degli impulsi e quindi analizzarlo utilizzando specifici software.

### 6.1.1 Struttura spettro gamma

Uno spettro gamma è generalmente composto da una serie di picchi, dovuti alle interazioni dei fotoni emessi dal campione con il rivelatore, sovrapposti ad una distribuzione, detta fondo, formata dai conteggi dovuti a quelle particelle che non sono state completamente assorbite nell'urto, alla radiazione cosmica e ai radionuclidi di cui è composto il rivelatore, la schermatura e le strutture esterne. Dato che i canali in cui si suddivide l'intervallo di energie sono discreti, anche lo spettro che si ottiene dall'analisi è discreto, ma può essere considerato continuo poiché la dimensione dei canali è piccola in confronto al range totale.

La forma dello spettro dipende dalla modalità con cui la radiazione gamma interagisce con il rivelatore. I fotoni interagiscono con la materia in misura differente a seconda dell'energia, dello Z e della densità del mezzo. La perdita di energia dei fotoni attraversando il materiale avviene principalmente tramite tre

meccanismi: effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie. Quindi la distribuzione di un tipico spettro è caratterizzato da differenti regioni:

- **Fotopico o picco di assorbimento totale**

Rappresenta la distribuzione degli eventi in cui le radiazioni emesse dal campione cedono completamente la propria energia al materiale rivelatore attraverso un singolo processo fotoelettrico o interazioni multiple. Data la natura statistica dei processi di formazione del segnale, la distribuzione che si ottiene è una distribuzione gaussiana centrata sul valore di energia dei fotoni incidenti.

- **Continuo Compton**

È la distribuzione degli eventi dovuta all'interazione dei raggi  $\gamma$  con gli elettroni del volume sensibile del rivelatore al quale viene ceduta parzialmente l'energia del fotone incidente, il quale viene a sua volta diffuso ad un certo angolo  $\theta$ . La distribuzione continua di Compton varia da 0 al valore massimo, detto *Compton edge*, corrispondente ai processi di interazione con retrodiffusione del fotone a  $180^\circ$  e quindi massimo trasferimento dell'energia all'elettrone. Nel caso limite in cui il fotone incidente viene diffuso ad un angolo  $\theta \approx 0^\circ$  l'energia ceduta all'elettrone è praticamente nulla. Il *Compton edge* può essere identificato dal punto di flesso che conclude il plateau e corrisponde alle interazioni dei fotoni con massima cessione di energia all'elettrone di rinculo e quindi con una deflessione massima pari a  $\theta \approx 180^\circ$

$$E_c = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{mc^2}{2E_\gamma}} \quad (6.1)$$

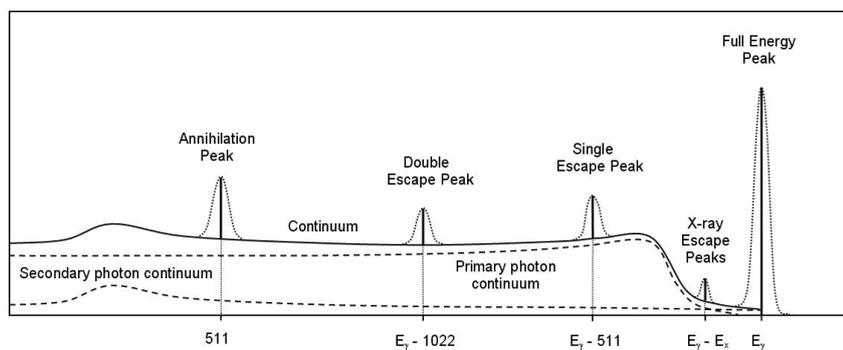


Figura 6.1: Risposta di un rivelatore di dimensioni intermedie per energie  $E_\gamma \geq 1.022 \text{ MeV}$

Tra il fotopico e il Compton edge è presente una zona dello spettro dovuta a eventi di diffusione multipli.

Inoltre è possibile osservare ulteriori picchi dovuti a differenti fenomeni come:

- **Picchi di somma**

È possibile osservare la presenza di alcuni picchi inattesi, detti picchi di somma di coincidenza, dovuti alle interazioni nel rivelatore di due o più fotoni emessi dal radionuclide in istanti di tempo talmente ravvicinati da essere considerati un unico evento. Questo effetto è legato all'efficienza di rivelazione del sistema alle diverse energie e al tempo morto del sistema.

- **Picchi di annichilazione**

Sono i picchi, centrati sul valore di 511 keV, generati dalla rivelazione di uno dei due fotoni di annichilazioni. Tali picchi sono osservabili solo nel caso in cui le energie dei fotoni incidenti sono sufficienti per l'effetto di creazione di coppie ovvero  $E_\gamma \geq 1.022\text{MeV}$  o nel caso di radionuclidi emettitori  $\beta^+$ .

- **Picchi di fuga**

Corrispondono alle interazioni con produzione di coppie elettrone-positrone nelle quali uno o entrambi i fotoni di annichilazione emergono dal rivelatore e non vengono rivelati. Tali picchi, detti di fuga e di doppia fuga, sono centrati sui valori:

$$E_f = E_\gamma - m_e c^2 \quad E_{2f} = E_\gamma - 2m_e c^2 \quad (6.2)$$

Infine sono presenti effetti secondari dovuti all'interazione della radiazione con il materiale che circonda il rivelatore (ad esempio lo schermo per ridurre il fondo), in particolare si osservano:

- **Picchi di radiazione caratteristica**

Sono dovuti all'assorbimento fotoelettrico delle emissioni di *raggi di fluorescenza X caratteristici* del materiale di cui è composta la struttura del rivelatore, generati dall'interazione dei raggi  $\gamma$  con gli elettroni orbitali del materiale.

- **Picchi di retrodiffusione**

Tali picchi detti anche *picchi di backscattering* sono presenti nella regione Compton e corrispondono all'assorbimento dei fotoni interagenti con il materiale esterno tramite processi di assorbimento parziale e diffusi a grandi angoli

verso il rivelatore. Per angoli di diffusione superiori ai  $110^\circ - 120^\circ$  i fotoni diffusi possiedono approssimativamente la stessa energia:

$$E_b = E_\gamma - E_c \simeq \frac{E_\gamma}{1 + \frac{2E_\gamma}{m_e c^2}} \quad (6.3)$$

La risposta di un rivelatore di raggi  $\gamma$  dipende anche dalle sue dimensioni. Generalmente, in spettrometria gamma, vengono utilizzati rivelatori di dimensioni dell'ordine dei cm, ovvero comparabili con il cammino libero medio dei fotoni secondari, dovuti a processi di diffusione Compton e di annichilazione, nel rivelatore.

## 6.1.2 Caratteristiche rivelatore

### Risoluzione energetica

La *risoluzione energetica* di un rivelatore è definita come la minima differenza di energia tale che il sistema sia in grado di distinguere due eventi di differente energia e viene espressa come il rapporto tra l'ampiezza massima del picco a metà altezza (FWHM, *Full Width at Half Maximum*) e il valore di energia corrispondente al centroide del picco  $E_0$ :

$$R_{\%} = \frac{FWHM}{E_0} \cdot 100 \quad (6.4)$$

Anche se sono presenti differenti possibili cause delle fluttuazioni della risposta del sistema di rivelazione che influenzano negativamente la risoluzione energetica, la sorgente dominante è il *rumore statistico* del segnale il quale risulta essere una fonte irriducibile di rumore. Infatti tale componente di rumore è legata al carattere statistico dei processi di ionizzazione e eccitazione e alla natura discreta del segnale, dato che la carica generata nel rivelatore risulta essere un numero discreto di portatori di carica. Detta  $w$  l'energia media di ionizzazione del materiale del rivelatore e  $E$  l'energia della radiazione incidente, il numero totale di portatori di carica prodotti è  $N = \frac{E}{w}$  e, ipotizzando una statistica Poissoniana per la formazione di ogni portatore di carica, la deviazione standard del processo è data da  $\sigma = \sqrt{N}$ . Essendo  $N$  un grande numero, per il teorema del Limite Centrale, la funzione di risposta (nel caso di rumore solamente di tipo statistico) risulta essere una gaussiana centrata nel valore di energia della radiazione incidente :

$$G(E) = \frac{A}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp - \left( \frac{(E - E_0)^2}{2\sigma^2} \right) \quad (6.5)$$

dove  $E_0$  è il centroide,  $A$  l'area e la deviazione standard  $\sigma$  è un indice della dispersione della distribuzione e determina la FWHM tramite la relazione:

$$FWHM = 2\sqrt{\ln 2} \cdot \sigma = 2.35 \cdot \sigma \quad (6.6)$$

Inoltre, in genere, la risposta del rivelatore è approssimativamente lineare ovvero l'ampiezza media dell'impulso si può scrivere come  $E_0 = kN$ , dove  $k$  è una costante di proporzionalità. Ciò implica che la deviazione standard è pari a  $\sigma = k\sqrt{N}$ . Quindi nell'ipotesi di fluttuazioni dovute solo alla natura statistica del segnale e nel limite di una distribuzione poissoniana, la risoluzione energetica percentuale risulta essere:

$$R = \frac{FWHM}{E_0} = \frac{2.35 \cdot k\sqrt{N}}{kN} = \frac{2.35}{\sqrt{N}} \quad (6.7)$$

Si osserva che la risoluzione dovuta unicamente al processo di ionizzazione indotto dalla radiazione incidente è inversamente proporzionale alla radice quadrata del numero di portatori di carica generati e quindi al crescere dell'energia la risoluzione migliora. Quindi, in un rivelatore ideale, è necessaria la formazione del maggior numero di portatori di carica per unità di energia ceduta dalla radiazione incidente.

Tuttavia i processi di ionizzazione non sono descritti perfettamente da una statistica Poissoniana dato che i processi di formazione dei portatori di carica non sono eventi completamente indipendenti, quindi è necessario introdurre un fattore correttivo  $F$ , detto *fattore di Fano*, ottenendo:

$$R = \frac{2.35k\sqrt{N \cdot F}}{kN} = 2.35 \frac{\sqrt{F}}{\sqrt{N}} \quad (6.8)$$

Il fattore di Fano  $F$  è un coefficiente compreso tra 0 e 1 ed è caratteristico del materiale di cui è composto il rivelatore.[36]

Un altro fattore che contribuisce alla risoluzione energetica del sistema di rivelazione è il *rumore elettronico* dovuto alle fluttuazioni di corrente nell'elettronica del sistema di rivelazione, dipendenti dalle correnti di fuga del rivelatore e dal rumore intrinseco dei componenti elettronici. Infine, un fenomeno presente è quello delle *fluttuazioni nella raccolta di carica* connesse alla perdita o alla raccolta incompleta dei portatori di carica. Tale effetto è dovuto alla ricombinazione e al trapping delle cariche con le impurezze presenti nel materiale del rivelatore, il quale causa una

sottostima dell'energia dei fotoni incidente e quindi un'asimmetria dei fotopicchi con un'ampia coda alle basse energie.

### Efficienza di rivelazione

Tale parametro fornisce una valutazione della frazione di radiazioni gamma emesse dal campione, che viene registrata come evento utile dal rivelatore. Ciò è dovuto al fatto che la radiazione emessa dal campione non viene completamente trasformata in impulso di risposta nel rivelatore. Infatti bisogna considerare gli effetti dovuti alla geometria di acquisizione, all'assorbimento da parte dei materiali posti fra sorgente e rivelatore, all'auto assorbimento nel caso di sorgente estesa, alla capacità del rivelatore di attenuare le radiazioni nel volume sensibile e al tempo di risposta del sistema.

Si definisce *efficienza intrinseca totale* il rapporto tra gli eventi registrati dal rivelatore in un certo intervallo di tempo e il numero di fotoni emessi dalla sorgente monoenergetica. Nell'analisi di spettrometria gamma si utilizza preferibilmente l'*efficienza di picco* definita come:

$$\varepsilon_p(E) = R(E)\Omega\varepsilon_T(E) \quad (6.9)$$

dove  $R(E)$  è il *rapporto picco su totale* che rappresenta la frazione dei fotoni di una data energia che hanno prodotto un'interazione formando una risposta di fotopicco rispetto al numero totale di fotoni che hanno prodotto un'interazione di qualsiasi tipo;  $\Omega\varepsilon_T(E)$  è la frazione dei fotoni che incide sul rivelatore che produce un'interazione misurabile.[10] Tale quantità tiene conto dell'efficienza intrinseca del rivelatore, della geometria di acquisizione e del rapporto picco su totale.

Tuttavia nel caso dei rivelatori al Germanio, non conoscendo in modo preciso il volume sensibile del rivelatore non è possibile effettuare un calcolo dell'efficienza per via teorica. Quindi l'efficienza di picco può essere ricavata sperimentalmente dal rapporto fra i conteggi rivelati in un picco di assorbimento totale  $A_n(E)$  ad una specifica energia e la frequenza di emissione della sorgente in misura alla stessa energia  $r(E)$ :

$$\varepsilon_p(E) = \frac{A_n(E)}{r(E)} \quad (6.10)$$

### Risoluzione temporale

In un sistema di rivelazione la registrazione di un evento non è istantanea ma è necessario un intervallo di tempo, dipendente dal tipo di rivelatore e dall'elettronica di acquisizione, per processare un evento e per la formazione del segnale dopo l'arrivo della radiazione. Durante questo intervallo di tempo, detto *tempo morto*, il sistema di rivelazione rimane inattivo. Il tempo morto quindi indica l'intervallo minimo fra due eventi affinché questi vengano registrati distintamente. Tale parametro è fortemente connesso all'efficienza del sistema di rivelazione, dipende molto dall'attività della sorgente e indica il tempo complessivo in cui il sistema rimane inattivo nel corso della misura.

### Minima attività rilevabile

La minima attività rilevabile (o *Minimum Detectable Activity*, MDA) è la minima attività presente in un campione che produce un numero di conteggi distinguibili dai conteggi di fondo dovuti principalmente alle interferenze da parte degli altri radionuclidi. Tale parametro dipende anche dalla quantità del campione, dalla durata dell'acquisizione e dall'efficienza del sistema, come vedremo successivamente. [37]

## 6.2 Rivelatori a semiconduttore

I rivelatori a semiconduttore sfruttano la configurazione elettronica dei cristalli, caratterizzata da una tipica *struttura a bande*. Gli elettroni nel volume sensibile possono assorbire sufficiente energia per superare il *band gap* e passare dalla banda di valenza alla banda di conduzione della struttura cristallina, generando in tal modo una *coppia elettrone-lacuna*. Applicando una differenza di potenziale all'interno del rivelatore, sotto un opportuno campo elettrico, le cariche prodotte migrano verso gli elettrodi di segno opposto e generano quindi un segnale di corrente di ampiezza proporzionale all'energia depositata dalla radiazione incidente [10].

In Tab. 6.1 sono riportate le caratteristiche principali del Germanio, uno dei materiali con cui vengono costruiti i rivelatori a semiconduttore.

Si può notare che tali rivelatori sono particolarmente indicati per effettuare misure accurate in spettrometria  $\gamma$ . Ciò è dovuto al fatto che il numero atomico e la

Numero atomico	32
Densità a 300 K ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )	5.33
Peso atomico	72.60
Mobilità elettroni a 77 K ( $\text{cm}^2/\text{V} \cdot \text{s}$ )	$3.6 \cdot 10^4$
Mobilità lacune a 77 K ( $\text{cm}^2/\text{V} \cdot \text{s}$ )	$4.2 \cdot 10^4$
Energia per coppia elettrone-lacune a 77 K (eV)	2.96
Energia band gap (eV)	0.67
Fattore di Fano a 77 K	0.05-0.10

Tabella 6.1: *Caratteristiche principali del Germanio.*

densità del Germanio sono elevati il che permette un'alta sezione d'urto di assorbimento fotoelettrico ( $\sim Z^n$ ,  $4 < n < 5$ ) e quindi un'alta efficienza di rivelazione. Inoltre l'energia media per creare una coppia elettrone-lacuna risulta bassa ( $\sim 3 \text{ eV}$ ) il che permette di produrre un numero elevato di portatori di carica e quindi ottenere un'elevata risoluzione energetica.

Sono necessari elevati gradi di purezza del materiale cristallino, in modo tale da ridurre al minimo il fenomeno della ricombinazione delle cariche e ridurre il numero di cariche libere a causa dell'agitazione termica. [10]

### 6.3 Rivelatore HPGe

L'apparato di spettrometria presente nei laboratori di Radiofarmacia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi è un analizzatore multicanale con rivelatore al Germanio iperpuro (HPGe).

Il rivelatore è costituito da un cristallo monolitico di germanio iperpuro con una concentrazione di impurità dell'ordine dei  $10^{10} \text{ atomi}/\text{cm}^3$ . Come detto precedentemente, una caratteristica peculiare del rivelatore HPGe è il gap energetico ridotto che separa la banda di valenza dalla banda di conduzione; questo aspetto causa una corrente di fuga dovuta al moto dei portatori di carica liberati per effetto termico, che però può essere limitata dal sistema di raffreddamento.

Il rivelatore HPGe è caratterizzato da un'efficienza relativa del 30% ed una risoluzione energetica di 1.8 KeV a 1332 keV. La schermatura in piombo di 11 cm di spessore ha lo scopo di ridurre i conteggi di fondo dovuti alle radiazioni esterne, date dai radionuclidi presenti nel laboratorio, dalle radiazioni ambientali e dalle

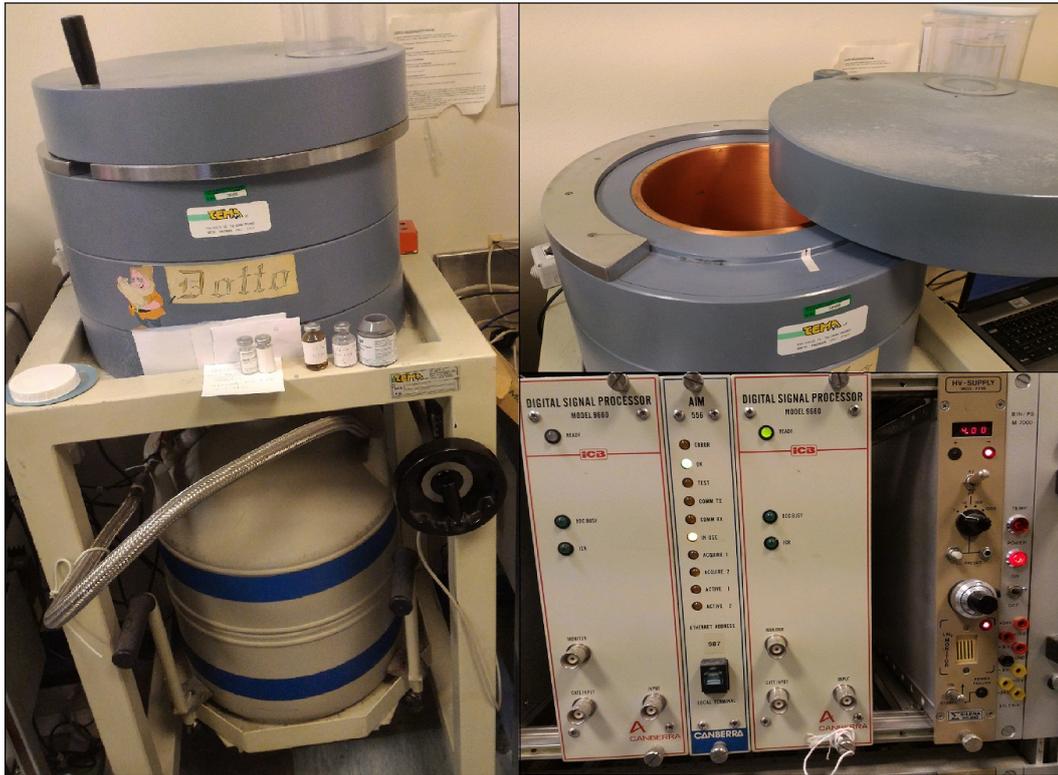


Figura 6.2: Sistema di spettrometria gamma con rivelatore HPGe, presso il Laboratorio di Radiofarmacia dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi.

radiazioni cosmiche. Il sistema è montato su un criostato a vaso dewar, contenente azoto liquido a 77 K, in modo tale da ridurre le correnti di fuga dovute al moto dei portatori di carica libera per effetto termico.

Il sistema di analisi degli impulsi è composto da un processore *Canberra DSP 9660*, che amplifica il segnale e effettua la conversione analogico-digitale. Quindi il sistema è connesso al modulo di interfaccia *Canberra AIM 556* che permette l'acquisizione su computer portatile. Il numero di canali in cui vengono classificati gli impulsi è di 4096 canali (12 bit). Gli spettri sono elaborati tramite software *Canberra Genie 2000*, il quale permette di eseguire opportuni algoritmi per identificare i picchi dei radionuclidi presenti nel campione e calcolare l'attività dei diversi radionuclidi all'EOB, in base alla massa del campione e alla data di irraggiamento.

Il campione è posto al centro del pozzetto, a contatto con il rivelatore o a una distanza di 6 cm. Sono disponibili diverse geometrie di misura: puntiforme a 6 cm, provetta di tipo Eppendorf da 1 ml posto a 6 cm, flacone Techneval da 5 ml posto a 6 cm, flacone 5 ml a contatto, bicchiere da 50 cc a contatto e Beacker di Marinelli da 1000 ml e 450 ml.

### 6.3.1 Calibrazione in energia, FWHM e efficienza

La calibrazione in energia, FWHM e efficienza del rivelatore HPGe presente nel Laboratorio di Radiofarmacia dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi è stata effettuata in accordo alle Norme Tecniche IEC 61452, utilizzando sorgenti multi-gamma, ovvero campioni che contengono miscele di radionuclidi con una certa distribuzione di picchi isolati di intensità nota presenti in tutto il range energetico di interesse, certificate da un laboratorio accreditato (L.E.A., Laboratoire Etalons d'Activité) in diverse geometrie di misura.

Il sistema è stato calibrato in energia, in modo tale da trovare una corretta corrispondenza tra ciascun canale dello spettro e l'energia associata.

La curva di calibrazione in energia è una funzione lineare del tipo:

$$E = a + b \cdot Ch \quad (6.11)$$

dove  $Ch$  è il numero del canale,  $a$  rappresenta l'offset e  $b$  [ $keV / canale$ ] rappresenta l'ampiezza in energia di ciascun canale.

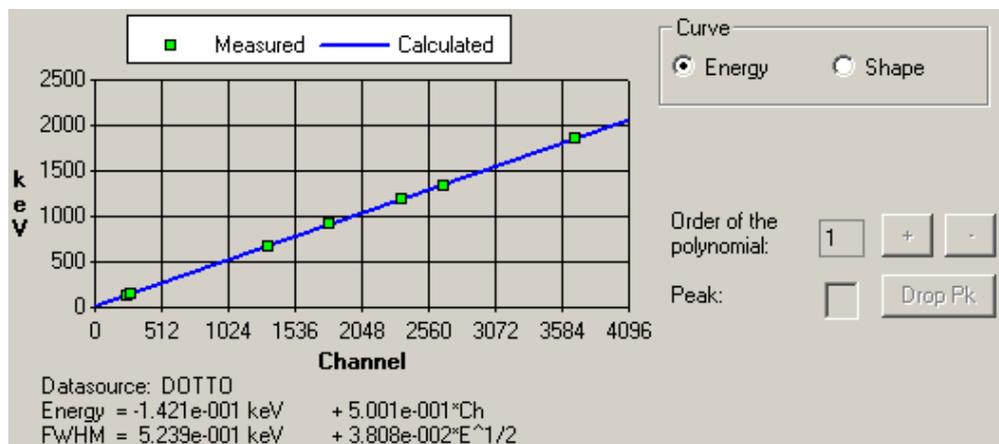


Figura 6.3: Esempio curva di calibrazione in energia.

La calibrazione in FWHM permette di ricavare la dipendenza della risoluzione energetica in funzione dell'energia e viene utilizzata in particolare nella fase di ricerca picchi automatica e per il calcolo dell'area netta dei picchi.

La curva di calibrazione in FWHM è descritta da una funzione del tipo:

$$FWHM(E) = a + b \cdot \sqrt{E} \quad (6.12)$$

La calibrazione in efficienza è necessaria per valutare la risposta del sistema di rivelazione al variare dell'energia della radiazione incidenza e per effettuare un'analisi quantitativa dei radionuclidi presenti nel campione.

La curva di calibrazione in efficienza è una funzione polinomiale di secondo grado nel caso di energie inferiori ai 100 keV:

$$\ln(\epsilon) = a + b \cdot \ln(E) + c \cdot \ln(E)^2 \quad (6.13)$$

mentre per energie superiori è utilizzato un polinomio di terzo grado:

$$\ln(\epsilon) = a + b \cdot \ln(E) + c \cdot \ln(E)^2 + d \cdot \ln(E)^3 \quad (6.14)$$

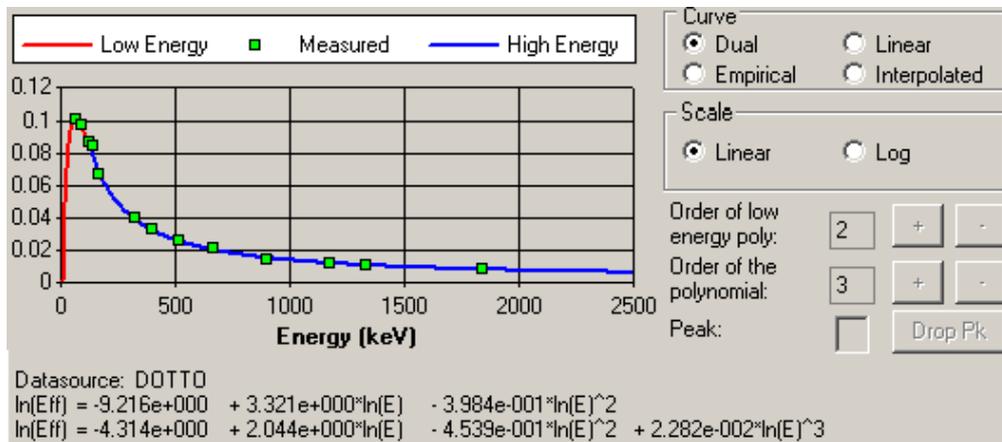


Figura 6.4: Esempio curva di calibrazione in efficienza.

### 6.3.2 Elaborazione ed analisi spettro gamma

L'elaborazione degli spettri viene effettuato tramite il software Genie 2000, il quale permette di gestire le operazioni di acquisizione, di visualizzazione dello spettro e di analisi tramite specifiche sequenze di algoritmi di elaborazione.

Per effettuare l'acquisizione dello spettro è necessario impostare la sua durata. Si può impostare un *live time*, tempo in cui il sistema effettivamente può rilevare le radiazioni, o un *real time*, tempo reale di acquisizione che tiene conto anche del tempo morto.

Gli algoritmi scelti permettono di effettuare la ricerca dei picchi tramite metodo basato sulla derivata seconda, la loro identificazione, il calcolo dell'area netta dei picchi e quindi l'analisi quantitativa dell'attività associata ai diversi radionuclidi presenti nel campione e infine il calcolo dei valori di MDA. La ricerca dei picchi

è stata effettuata nell'intervallo fra i canali 80 e 4096. Il software permette di impostare diversi parametri nei vari algoritmi utilizzati, ad esempio nell'algoritmo di ricerca dei picchi è stato scelto un valore di threshold di 2 keV per eliminare possibili falsi negativi. Per il calcolo dell'area dei picchi identificati viene utilizzato l'algoritmo *Sum/Non-Linear Squares Fit Peak Area* e successivamente viene effettuata una correzione sull'efficienza, tramite la curva di calibrazione duale.

### Identificazione dei picchi

Per l'identificazione dei picchi il programma effettua un confronto fra le energie dei picchi individuati nello spettro e i dati (tempo di dimezzamento, energie di emissione  $\gamma$  e yield con le relative incertezze) dei possibili radionuclidi presenti nel campione e inseriti in una libreria specifica scelta dall'operatore. Quindi è stata creata una libreria apposita comprendente tutti i radionuclidi che possono essere prodotti per attivazione nei materiali colpiti dal fascio di protoni, tenendo conto anche della loro composizione isotopica, durante un irraggiamento, con un fascio di protoni da 12 MeV, di una soluzione di nitrato di zinco a contatto con un foil di Niobio.

Sono stati utilizzati i dati nucleari più aggiornati, così come ricavabili dal sito dell'Università di Lund (Lund Nuclear Data Service [15]), che è parte del sistema gestito dalla IAEA per la disseminazione dei dati di riferimento. Sono stati inseriti i principali radionuclidi del Ga, Zn, Cu e Co, oltre ai possibili radionuclidi prodotti nel foil di Niobio e nelle impurezze metalliche della soluzione e del target (come il  $^{48}\text{V}$  e l' $^{111}\text{In}$ , derivanti dalle reazioni  $^{48}\text{Ti}(p,n)^{48}\text{V}$  e  $^{\text{nat}}\text{Cd}(p,x)^{111}\text{In}$ ). I radionuclidi inseriti sono i seguenti:  $^{48}\text{V}$ ,  $^{52,54}\text{Mn}$ ,  $^{55,56,57,58}\text{Co}$ ,  $^{61,64,67}\text{Cu}$ ,  $^{65,69m}\text{Zn}$ ,  $^{66,67,68,70}\text{Ga}$ ,  $^{86,87,88,89}\text{Zr}$ ,  $^{88}\text{Y}$ ,  $^{89,90,91m,92m,95m,97}\text{Nb}$ ,  $^{93m,99}\text{Mo}$ ,  $^{93,94,95,96}\text{Tc}$  e  $^{111}\text{In}$ .

Per stimare correttamente le impurezze radionuclidiche all'EOB sono necessarie diverse misure di spettrometria gamma per i campioni irraggiati, una misura dopo circa 24 h per valutare i radionuclidi con emivita della durata nell'ordine delle ore e una dopo almeno 7 giorni per stimare correttamente i radionuclidi con emivita maggiore.

### Calcolo attività

Il calcolo dell'attività associata a ciascun picco dello spettro viene effettuato automaticamente dal software tramite la formula:

$$A = \frac{S}{V \cdot \varepsilon(E) \cdot y \cdot \Delta t \cdot K_c \cdot K_w} \quad (6.15)$$

dove  $S$  è l'area netta del picco,  $V$  il volume o la massa del campione,  $\Delta t$  il tempo di misura in secondi,  $\varepsilon(E)$  l'efficienza di picco all'energia  $E$ ,  $y$  lo yield di emissione del picco gamma,  $K_c$  il fattore di correzione per il decadimento del radionuclide durante l'acquisizione definito da[38]:

$$K_c = \frac{T_{1/2}}{\ln 2 \cdot t_c} \left( 1 - \exp^{-\frac{\ln 2 \cdot t_c}{T_{1/2}}} \right)$$

dove  $T_{1/2}$  è l'emivita del radionuclide in questione e  $t_c$  è la durata reale della misura, mentre  $K_w$  è il fattore di correzione per il decadimento del radionuclide dal tempo in cui il campione è stato irraggiato al momento di inizio dell'acquisizione:

$$K_w = \exp^{-\frac{\ln 2 \cdot t_w}{T_{1/2}}}$$

L'incertezza associata all'attività  $A$  è calcolata sommando in quadratura le incertezze associate all'area netta, al tempo di acquisizione, all'efficienza di picco, allo yield del picco di interesse e ai fattori di correzione, in cui si tiene in considerazione anche l'incertezza associata all'emivita del radionuclide.

Nel caso di un radionuclide con diversi picchi di emissione viene calcolata l'attività media pesata tramite l'equazione:

$$A_{\text{media}} = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{A_i}{\sigma_i^2}}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma_i^2}} \quad (6.16)$$

dove  $A_i$  è l'attività del picco di emissione  $i$ -esimo,  $\sigma_i$  è la deviazione standard associata all'attività  $A_i$  e  $N$  è il numero delle energie identificate nello spettro.

L'incertezza associata all'attività media è calcolata come:

$$\sigma_{A_{\text{media}}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma_i^2}}} \quad (6.17)$$

Per ogni radionuclide identificato viene calcolato anche il *livello di confidenza* nell'identificazione, in base al numero di picchi identificati tra quelli presenti in libreria e alle correzioni effettuate per l'interferenza fra i diversi radionuclidi.

## MDA

Il calcolo della Minima Attività Rivelabile viene effettuato per ogni radionuclide presente nella libreria che non viene identificato nello spettro secondo lo stesso procedimento con il quale viene misurata l'attività 6.15 ma considerando al posto dell'area netta un conteggio pari al livello critico di rivelazione  $L_D$  [38], ovvero:

$$MDA = \frac{L_D}{V \cdot \varepsilon(E) \cdot y \cdot \Delta t \cdot K_c \cdot K_w} \quad (6.18)$$

Il livello critico  $L_D$  tale che se superato, si può considerare un segnale significativamente diverso dal fondo [10], con un livello di confidenza del 95%, può essere calcolato in base all'algoritmo di Curie:

$$L_D = 2.71 + 4.65 \cdot \sqrt{B} \quad (6.19)$$

dove  $B$  è il conteggio di fondo, calcolato su di un intervallo dello spettro corrispondente a quello considerato per il calcolo dell'area netta nel caso della identificazione di un picco. Nelle regioni in cui è più elevata l'attività degli altri radionuclidi, il valore di MDA verrà sovrastimato. Per i radionuclidi che hanno energia gamma multiple, sono calcolati i valori di MDA per ogni energia in modo separato e il valore più basso viene assegnato come MDA del radionuclide.

## 6.4 Calibratore di attività

Per le misure di attività dei radionuclidi a breve tempo di dimezzamento e quindi non osservabili in spettrometria dopo 24 h dall'EOB, è stato utilizzato un calibratore di attività posto nella cella calda in cui viene trasferito il materiale bersaglio dopo l'irraggiamento.

I calibratori di attività sono camere a ionizzazione, in grado di rivelare la carica prodotta dagli eventi di ionizzazione a seguito del passaggio di radiazioni (generalmente  $X$ ,  $\gamma$  e  $\beta^+$ ) nella zona sensibile della camera e produrre un segnale continuo di corrente elettrica, segnale che può essere misurato da un elettrometro e mostrato direttamente in unità di attività del campione. In figura 6.5 è mostrato lo schema di un generico calibratore di attività. La camera è costituita da una struttura cilindrica, con pareti in alluminio, con una cavità per l'inserimento del campione.[10] Le pareti di alluminio contengono un gas inerte, tipicamente argon, ad una pressione di poche decine di atmosfere, in cui le interazioni con le

radiazioni producono ionizzazione: gli ioni positivi migrano verso le pareti (catodo) in alluminio, le quali sono collegate a terra, e gli ioni negativi migrano verso l'elettrodo collettore (anodo) sotto l'azione del campo elettrico. L'attività misurata consiste in una misura integrale del contributo di tutti i processi di ionizzazione avvenuti nella zona sensibile, quindi della carica raccolta dall'elettrodo collettore, e successivamente convertiti con un opportuno fattore di conversione.

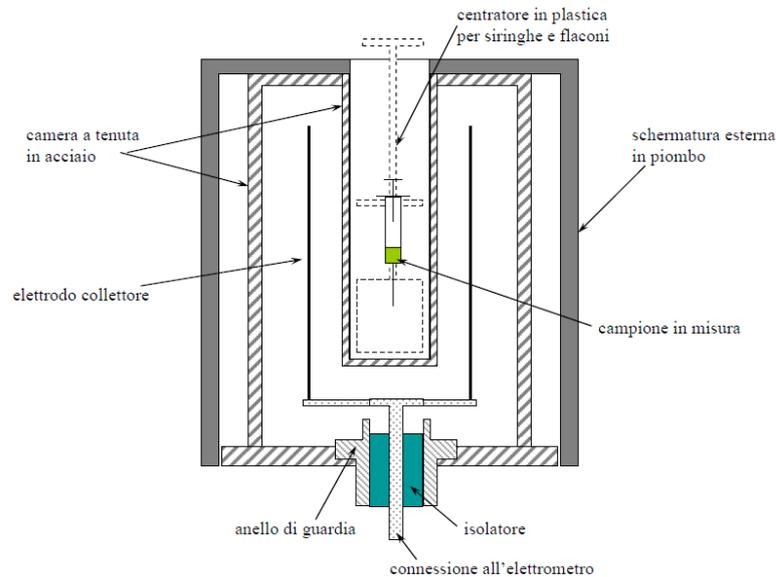


Figura 6.5: Schema calibratore di attività.

Il calibratore di attività presente nei laboratori di Radiofarmacia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi è un *MP-DC*, distribuito da *MecMurphil srl* (Ferrara, Italia), conosciuto anche con il precedente marchio *Dose Calibrator TALETE* (*Comecer*). Tale modello è costituito da una camera a ionizzazione riempita di argon puro a una pressione di 15 bar, in un contenitore in alluminio, con attorno una schermatura di 6 mm in piombo, e collegata a un sistema di elettronica di controllo e display, che permette di selezionare il radioisotopo di interesse. Il potenziale nominale fra anodo e catodo è di 500 V. La risoluzione digitale risulta essere pari a 0.01 MBq.

Il sistema di elettronica associato consente di misurare la carica prodotta dagli eventi di ionizzazione per unità di tempo  $I$  e convertirla in attività del campione  $A$  utilizzando un fattore di calibrazione  $K_{abs}$ :  $A = K_{abs} I$ . [39] Tale calibratore è già impostato per poter misurare attività dei radionuclidi PET come il  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{68}\text{Ga}$ . Tale fattore dipende anche dalle condizioni di geometria del campione e dal suo posizionamento.

## Capitolo 7

# Risultati sperimentali

In questo capitolo sono presentati i risultati ottenuti dalle prove sperimentali effettuate. Inizialmente sono riportati i risultati dei test preliminari falliti con la soluzione di cloruro di zinco naturale. Quindi si è passati alla caratterizzazione del target dopo la modifica effettuata per ridurre l'energia del fascio incidente sul bersaglio e aver sostituito la soluzione bersaglio con una soluzione di nitrato di zinco naturale. Si è passati poi alle prove di irraggiamento della soluzione di nitrato di zinco arricchito. Infine sono riportate le misure di attività prodotte, il calcolo della resa a saturazione di  $^{68}\text{Ga}$  e delle impurezze presenti e la valutazione della purezza radionuclidica.

### 7.1 Introduzione

Al termine di ogni irraggiamento, la soluzione presente nel target viene trasferita nella cella calda, tramite tubi di un apposito materiale, atto a resistere alla pressione, alla temperatura, alla azione delle radiazioni ionizzanti ed alla azione chimica del bolo. A tale scopo, spesso vengono utilizzati materiali come il *Teflon* o suoi derivati come il Tefzel, o il PEEK. Conclusa la fase di delivery a causa della possibile presenza di gocce rimaste all'interno dei capillari è necessario effettuare un lavaggio del target e del sistema di trasferimento, riempiendo prima la camera del target con acqua e facendo successivamente circolare un gas inerte, come l'elio, per evitare che residui del materiale bersaglio che possano, attraverso azione chimica o delle radiazioni, alterare le prestazioni del target in un prossimo irraggiamento, rimangano all'interno del sistema. Il materiale irraggiato è inviato ad un punto di utilizzo, che può essere un modulo di sintesi o, in fase di sviluppo

e controllo, semplicemente un flacone posto dentro la camera di un calibratore di attività.

Per i radionuclidi a breve tempo di dimezzamento la resa a saturazione è stata calcolata dall'interpolazione dei dati raccolti dal calibratore. Infatti, l'elevata produzione di radionuclidi a breve tempo di dimezzamento, come  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{68}\text{Ga}$ , non permette di effettuare la misura dell'attività del campione tramite spettrometria gamma con rivelatore HPGe, a causa sia della elevata frequenza di conteggio di un campione, anche diluito, sia dell'interferenza fra le emissioni di tutti gli emettitori di positroni a 511 keV.

Per i radionuclidi a lungo tempo di dimezzamento, la resa a saturazione è stata stimata sulla base delle attività ricavate dalle più accurate misure di spettrometria gamma con rivelatore HPGe, eseguite dopo un congruo tempo di attesa. L'analisi degli spettri gamma è stata effettuata utilizzando il software Genie 2000.

Per i campioni di cui è stata effettuata l'analisi spettrometrica quantitativa, è stata valutata la resa a saturazione per ogni radionuclide individuato in spettrometria, mediante la formula:

$$Y_{\text{sat}} = \frac{A_{\text{prod}}}{I \cdot (1 - e^{-\lambda t})} \quad (7.1)$$

dove  $A_{\text{prod}}$  [MBq] è l'attività prodotta all'EOB, calcolata tramite il software Genie 2000,  $I$  [ $\mu\text{A}$ ] è la corrente media del fascio di protoni (ricavata dai dati registrati dal software di controllo del ciclotrone),  $\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$  [ $\text{s}^{-1}$ ] è la costante di decadimento del radionuclide prodotto e  $t$  [s] è la durata dell'irraggiamento.

Tale parametro ci dà una misura della capacità di produzione del sistema anche in diverse condizioni operative, ad esempio per diversi valori di corrente o di durata dell'irraggiamento. Inoltre permette di confrontare i risultati ottenuti in diverse condizioni di irraggiamento.

In Tab. 7.1 sono riportati i radionuclidi (con relative emivite, principali energie di emissione  $\gamma$  e yield per ogni emissione) individuati almeno in una delle misure spettrometriche effettuate sui campioni irraggiati.

	$T_{1/2}$	$E_\gamma$	$I_\gamma$		$T_{1/2}$	$E_\gamma$	$I_\gamma$		
$^{66}\text{Ga}$	9.49 h	1039.2	37.0	$^{55}\text{Co}$	17.5 h	931.3	75		
		833.5	5.9			477.2	20.2		
		1918.3	2.08			1408.0	16.8		
$^{67}\text{Ga}$	3.2612 d	93.3	39.2	$^{56}\text{Co}$	77.27 d	1316.0	7.09		
		184.6	21.2			1369.0	2.92		
		300.2	16.8			803.4	1.87		
		393.5	4.7			846.8	100.0		
		91.3	3.2			1238.3	67.6		
$^{68}\text{Ga}$	67.6 m	1077.4	3.0	$^{57}\text{Co}$	271.79 d	1771.4	15.6		
		$^{70}\text{Ga}$	21.1 m			1039.2	0.7	1037.8	13.9
						176.2	0.3	2034.8	7.9
$^{61}\text{Cu}$	3.3 h	283.0	12.2	$^{58}\text{Co}$	70.86 d	1360.2	4.3		
		656.0	10.8			122.1	85.6		
		67.4	4.2			136.5	10.7		
		1185.2	3.8			14.4	9.2		
$^{64}\text{Cu}$	12.7 h	1345.8	0.5	$^{48}\text{V}$	15.97 d	810.8	99.0		
$^{67}\text{Cu}$	61.88 h	93.3	16.0			983.5	99.98		
		184.6	48.7			1312.1	97.5		
$^{69m}\text{Zn}$	13.76 h	438.6	94.8	$^{52}\text{Mn}$	5.59 d	944.1	7.76		
		$^{65}\text{Zn}$	244.26 d			91.3	7.0	1434.1	100
						1115.5	50.6	935.5	94.5
$^{93m}\text{Mo}$	6.85 h	684.7	99.7	$^{54}\text{Mn}$	312.3 d	744.23	90		
		1477.1	99.1			834.85	99.98		
		263.1	56.7			392.9	97.2		
$^{111}\text{In}$	2.8 d	245.3	94	$^{88}\text{Zr}$	83.4 d	934.5	99		
		171.3	90			$^{92m}\text{Nb}$	10.15 d	106.6 d	1836.1
								898	93.7

Tabella 7.1: Dati relativi alle principali energie di emissione dei raggi- $\gamma$  e relative yield (%) per ogni radionuclide presente in libreria. [15]

## 7.2 Test preliminari

I primi test hanno riguardato gli irraggiamenti effettuati con le soluzioni di  $^{\text{nat}}\text{Zn}$ . Inizialmente è stata testata la soluzione di cloruro di zinco. In seguito il target è stato modificato e sono state effettuate le prove di irraggiamento con la soluzione di nitrato di zinco.

### 7.2.1 ZnCl<sub>2</sub>

Dopo aver preparato la soluzione di ZnCl<sub>2</sub> 1.7M, come descritto nel Capitolo 3, sono state effettuate delle prove a freddo per valutare la capacità di recupero della soluzione a densità e pH diversi rispetto all'H<sub>2</sub><sup>16</sup>O, utilizzando il target standard in niobio con il foil in Havar da 50 µm, ovvero con un'energia del fascio incidente sul materiale bersaglio di circa 15 MeV. In Tab. 7.2 sono riportati i valori dei test effettuati con la soluzione bersaglio di cloruro di zinco, la quale possiede un pH e una densità differenti dal materiale bersaglio utilizzato normalmente. In questo modo sono stati valutati tempo di recupero del materiale bersaglio e quantità di materiale recuperato.

Massa recuperata (g)	Tempo di delivery (s)
2.86 ± 0.02 (2.41 ± 0.02 ml)	30.2 ± 0.2

Tabella 7.2: Valori medi ottenuti nei test di trasferimento della soluzione di ZnCl<sub>2</sub>.

Conclusi positivamente i controlli a freddo, si è proceduto con i test di irraggiamento a basse intensità di corrente e con irraggiamenti di intensità crescenti per valutare la resistenza del target e eventuali problemi dovuti all'innalzamento della temperatura e pressione. Durante gli irraggiamenti sono stati tenuti costantemente sotto controllo la pressione all'interno del target e la corrente del fascio incidente sul target (fig. 7.1). I dati sono stati salvati dopo l'irraggiamento, grazie al software del ciclotrone che permette di registrare i diversi parametri ogni 3 s.

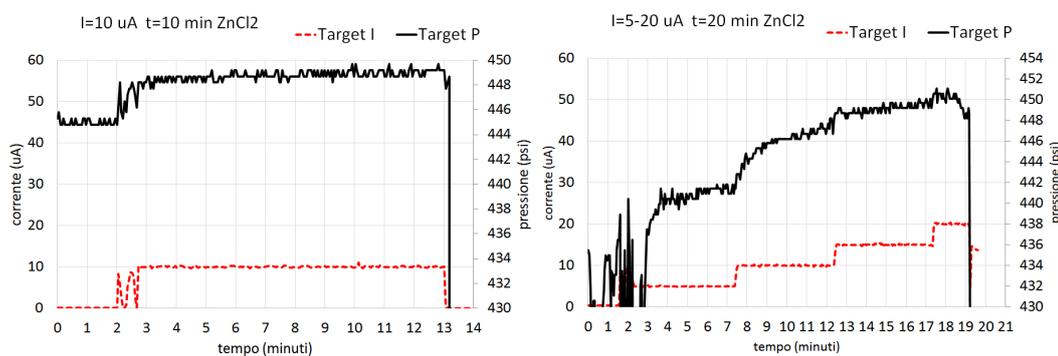


Figura 7.1: Pressione e corrente nel target, nelle due prove di irraggiamento di ZnCl<sub>2</sub>.

Il primo test della durata di 10 minuti a 5 µA non ha mostrato alcun problema. Invece nel secondo test, in cui si stava effettuando un irraggiamento a corrente

crescente, si è verificata la rottura del target. L'intensità di corrente del fascio al momento della rottura era pari a  $20 \mu\text{A}$  (fig. 7.1).

Dopo aver proceduto a pulizia e ripristino della camera di accelerazione, il target è stato smontato e il foil in Havar è stato sostituito dal foil di Niobio, come descritto nel Capitolo 5. In figura 7.2 si può osservare che la rottura del foil non è dovuta a un piccolo foro creatosi nel foil, a causa della corrosione o della temperatura, ma sembra più probabile che sia dovuto a un aumento improvviso della pressione all'interno del target. Questo fatto è supportato anche dal fatto che anche il foil non a contatto con la soluzione si è forato nettamente e la pompa per il flusso di elio all'interno del target ha subito dei danni.

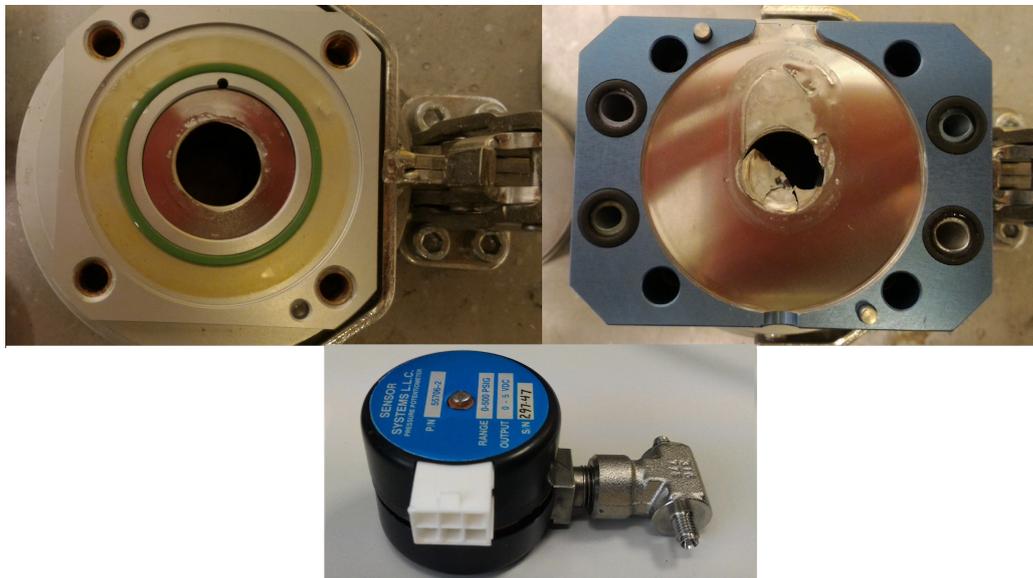


Figura 7.2: Rottura foil di Havar da  $20 \mu\text{m}$  (a sinistra) e da  $50 \mu\text{m}$  (a destra), a contatto con la soluzione acida. In basso, potenziometro del sistema rotto a causa dell'aumento improvviso di pressione.

### 7.2.2 Modifica del target e nuove prove iniziali

In questo paragrafo sono riportati i risultati dei test effettuati per valutare la risposta del target modificato, sostituendo il foil di Havar da  $50 \mu\text{m}$  con un foil di Niobio di  $250 \mu\text{m}$ , come descritto nel paragrafo 5.3. Inizialmente, sono state eseguite prove di caricamento e delivery a freddo con  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  (risultati riportati in 5.4), per verificare il funzionamento del sistema di riempimento e scaricamento; successivamente, sono stati effettuati tre test di irraggiamento di  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  con correnti a intensità crescenti per valutare possibili effetti indesiderati di stress termico e

meccanico a cui è sottoposto il foil di Niobio. In figura 7.3 sono riportati i valori di corrente e pressione nel target, durante la terza prova di irraggiamento.

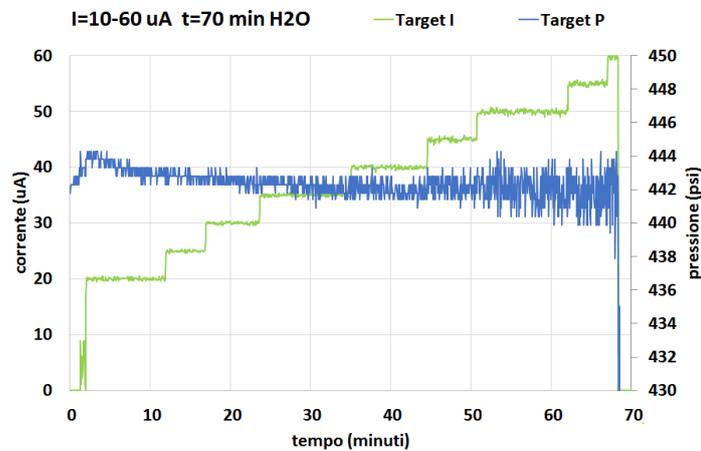


Figura 7.3: Pressione e corrente sul target modificato durante la prova di irraggiamento di H<sub>2</sub>O.

Dall'analisi di spettrometria gamma di uno dei tre campioni irraggiati sono stati identificati in piccole quantità i seguenti radionuclidi: <sup>52,54</sup>Mn, <sup>56,57,58</sup>Co, <sup>93m</sup>Mo (dovuti probabilmente all'attivazione del foil di niobio e alle impurezze presenti nella soluzione e nel target) <sup>61</sup>Cu, <sup>65</sup>Zn, <sup>66,67</sup>Ga (probabilmente derivanti da residui di Zn nel sistema di caricamento del target).

### 7.2.3 Test con nuova soluzione bersaglio di <sup>nat</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Infine per completare i test di caratterizzazione del nuovo target sono stati effettuati irraggiamenti con la soluzione di <sup>nat</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 1.7M. In questo modo è stata valutata la resistenza del target alla soluzione di nitrato ad elevate temperature e anche al fine di mettere alla luce eventuali problemi durante l'irraggiamento a correnti elevate come avvenuto nel caso della soluzione di <sup>nat</sup>ZnCl<sub>2</sub> 1.7M.

Sono stati effettuati 5 irraggiamenti, a differente corrente e durata:

- corrente massima: 5 μA, durata: 5 minuti
- corrente massima: 25 μA, durata: 30 minuti
- corrente massima: 25 μA, durata: 60 minuti
- corrente massima: 40 μA, durata: 30 minuti
- corrente massima: 50 μA, durata: 30 minuti

Nel corso degli irraggiamenti sono stati tenuti sotto controllo diversi parametri, come la corrente al foil di estrazione, la corrente incidente sul target, le correnti incidenti sui collimatori e la pressione all'interno della camera del target. Non sono stati osservati aumenti di pressione dovuti all'incremento della temperatura o alla produzione di gas all'interno del target.

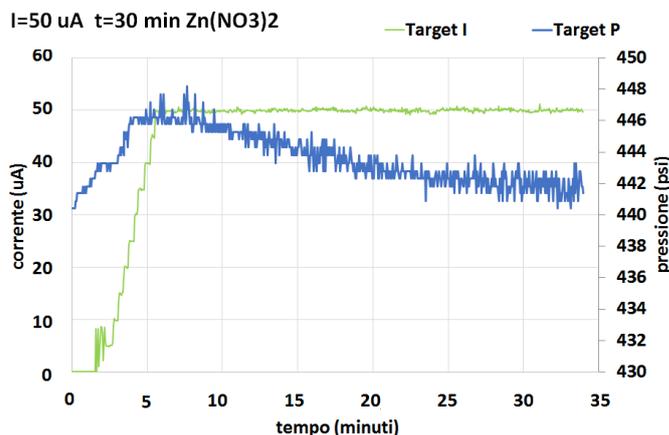


Figura 7.4: Pressione e corrente sul target durante l'irraggiamento di <sup>nat</sup>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Per valutare la produzione di <sup>68</sup>Ga e delle principali impurezze radionuclidiche, utilizzando una soluzione di zinco naturale, è stata effettuata un'analisi di spettrometria gamma di una aliquota pari all'0.1% del secondo campione dopo 4 h dall'irraggiamento. In figura 7.5-7.6 è riportato lo spettro ottenuto da tale misura e analizzato tramite Genie2000.

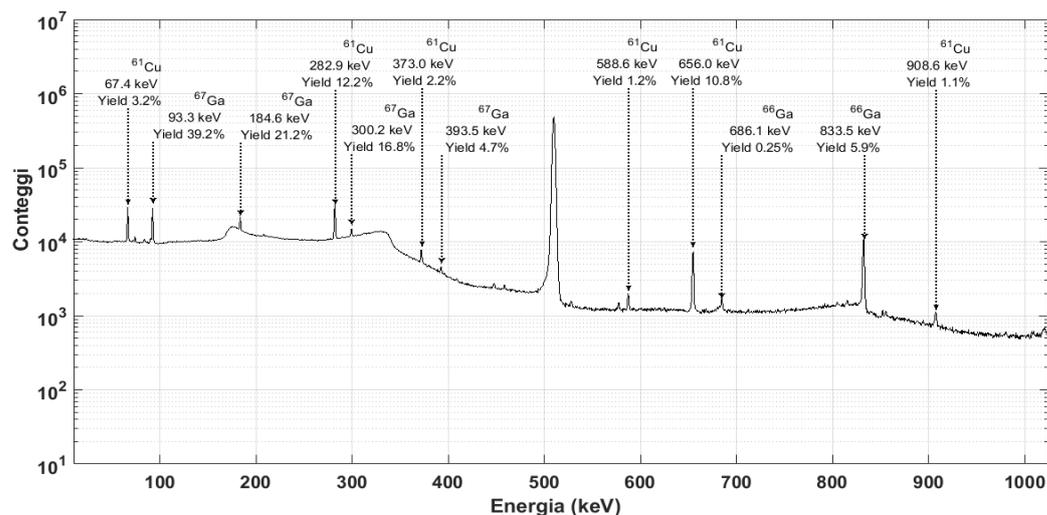


Figura 7.5: Spettro gamma nel range 0-1025 keV, di un'aliquota dello 0.1% del campione acquisito dopo 4 h dall'EOB. Oltre ai picchi indicati è presente il picco centrato a 511 keV dovuto all'annichilazione dei positroni dei radionuclidi emettitori β<sup>+</sup> con gli elettroni del rivelatore.

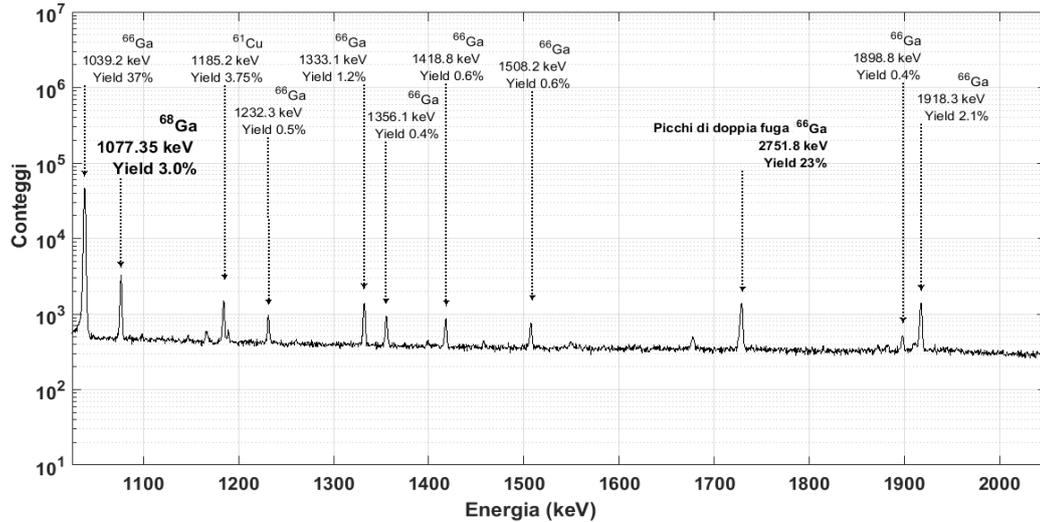


Figura 7.6: Spettro gamma nel range 1025-2040 keV, di un'aliquota dello 0.1% del campione acquisito dopo 4 h dall'EOB. Si osserva il picco caratteristico di  $^{68}\text{Ga}$  a 1077.35 keV.

Dall'analisi di spettrometria gamma sono stati identificati i seguenti radionuclidi:  $^{56}\text{Co}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{66,67,68,70}\text{Ga}$ .

In Tab. 7.3 sono riportati i valori dell'attività all'EOB, calcolati tramite Genie 2000, e i valori di resa a saturazione ricavati utilizzando l'eq. 7.1, confrontati infine con le stime teoriche di resa a saturazione calcolate precedentemente.

	$T_{1/2}$ (min)	$A_{\text{EOB}} *$ (MBq)	$Y_{\text{sat}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$Y_{\text{sat}}^{\text{TEO}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )
$^{61}\text{Cu}$	200	$37.6 \pm 1.0$	$15.5 \pm 1.1$	$15 \pm 1$
$^{66}\text{Ga}$	570	$75 \pm 2$	$86 \pm 6$	$88 \pm 5$
$^{67}\text{Ga}$	4696	$1.65 \pm 0.06$	$15.3 \pm 1.1$	$15 \pm 1$
$^{68}\text{Ga}$	68	$630 \pm 20$	$98 \pm 7$	$91 \pm 5$
$^{56}\text{Co}$	111269	$(1.20 \pm 0.04) \cdot 10^{-3}$	$0.26 \pm 0.02$	-
$^{65}\text{Zn}$	351734	$(5.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$	$0.11 \pm 0.01$	-

Tabella 7.3: Valori di attività all'EOB, calcolati tramite Genie 2000, corrispondenti valori di resa a saturazione e stime teoriche di resa a saturazione. \*[condizioni di irraggiamento: corrente media 24  $\mu\text{A}$ , durata 30 min]

### 7.3 Prove di irraggiamento: $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

A seguito del positivo completamento delle prove precedenti, sono state eseguite sei prove di irraggiamento utilizzando come materiale bersaglio  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M, preparato come descritto nel Capitolo 3. In Tab. 7.4 sono riportati i valori medi della corrente del fascio incidente sul bersaglio (calcolati in base ai dati registrati dal software del ciclotrone PETtrace), la durata dell'irraggiamento e la massa del campione irraggiato recuperato sommata alla massa di un lavaggio effettuato con  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  per recuperare possibili residui nel sistema di delivery.

campione	$I_{\text{media}}$ ( $\mu\text{A}$ )	$t_{\text{irr}}$ (min)	massa recuperata (g)
1	46.9	30.7	5.67
2	46.8	32.4	5.69
3	46.4	33.1	5.22
4	47.5	31.3	5.43
5	47.0	32.9	5.31
6	47.1	32.8	5.33

Tabella 7.4: Correnti medie, durata degli irraggiamenti effettuati e masse dei campioni recuperati a cui sono aggiunte le quantità di  $\text{H}_2\text{O}$  del lavaggio successivo al trasferimento.

Come è possibile vedere nei grafici in figura 7.7, nei 5 minuti iniziali di irraggiamento si è proceduto a aumentare gradualmente la corrente fino a raggiungere 50  $\mu\text{A}$ , per poi terminare l'irraggiamento dopo  $\sim 30$  minuti. Inoltre si può notare che la pressione nel target (fig. 7.8) si mantiene praticamente costante, con variazioni pari a circa l'1% durante la durata dell'irraggiamento.

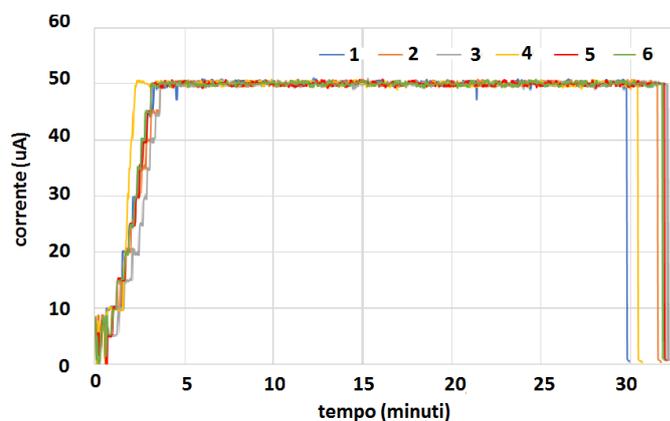


Figura 7.7: Corrente sul target registrata durante le prove di irraggiamento di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ .

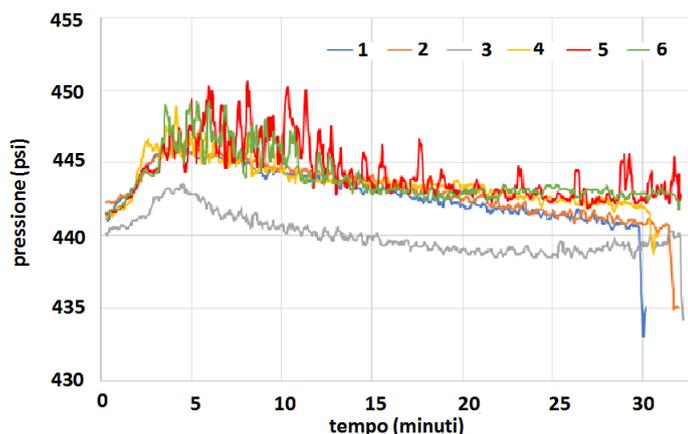


Figura 7.8: Pressione nel target registrata durante le prove di irraggiamento di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ .

Dopo il secondo irraggiamento, dato il rilevamento nella cella calda di elevate quantità di attività dovute a radionuclidi in forma gassosa, è stata aggiunta una colonna riempita di Ascarite<sup>®</sup> II allo sfiato del vial di arrivo della soluzione, in modo tale da poter intrappolare possibili radionuclidi come  $^{11}\text{C}$ . Non avendo tuttavia risolto il problema, alla quarta prova è stata aggiunta un'ulteriore colonna riempita di carboni attivi. Infine non riuscendo ad intrappolare completamente tali gas radioattivi si è utilizzato nell'ultima prova un pallone di contenimento connesso a un'estremità della colonna di Ascarite<sup>®</sup> II, in modo tale da intrappolare e identificare il radionuclide presente, in base al tempo di dimezzamento dell'attività al suo interno. Le colonne nelle prove 3-4-5 e il pallone (fig. 7.9) nell'ultima prova sono stati posti all'interno di un calibratore di attività in modo tale da registrare il valore di attività presente.



Figura 7.9: Sistema composto da colonne di carbone attivo e di Ascarite<sup>®</sup> II (destra) e pallone di contenimento (sinistra).

In seguito all'irraggiamento il bersaglio irraggiato è stato trasferito direttamente nel calibratore di attività MP-DC (utilizzando il fattore di calibrazione caratteristico del  $^{68}\text{Ga}$ ), in modo da effettuare la misura dell'attività prodotta.

Dopo aver acquisito i dati di attività del calibratore in automatico, si è utilizzata un'interpolazione non lineare di un modello multi-esponenziale per ottenere il valore di attività media al termine dell'irraggiamento dei diversi radionuclidi considerati:

$$A(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t} + A_3 \cdot e^{-\lambda_3 t} + A_4 \cdot e^{-\lambda_4 t} \quad (7.2)$$

I valori dei differenti radionuclidi all'EOB  $A_i$  sono stati ricavati utilizzando lo strumento risolutore di Excel, minimizzando, tramite un metodo basato sul gradiente (GRG, *Generalized Reduced Gradient*), lo scarto quadratico medio tra i valori di attività misurati dal calibratore e quelli ottenuti dal modello, prendendo in considerazione i seguenti radionuclidi:  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

In figura 7.10 si osserva l'andamento multi-esponenziale della funzione descritta precedentemente, e gli andamenti dell'attività dei singoli radionuclidi, in scala semi-logaritmica.

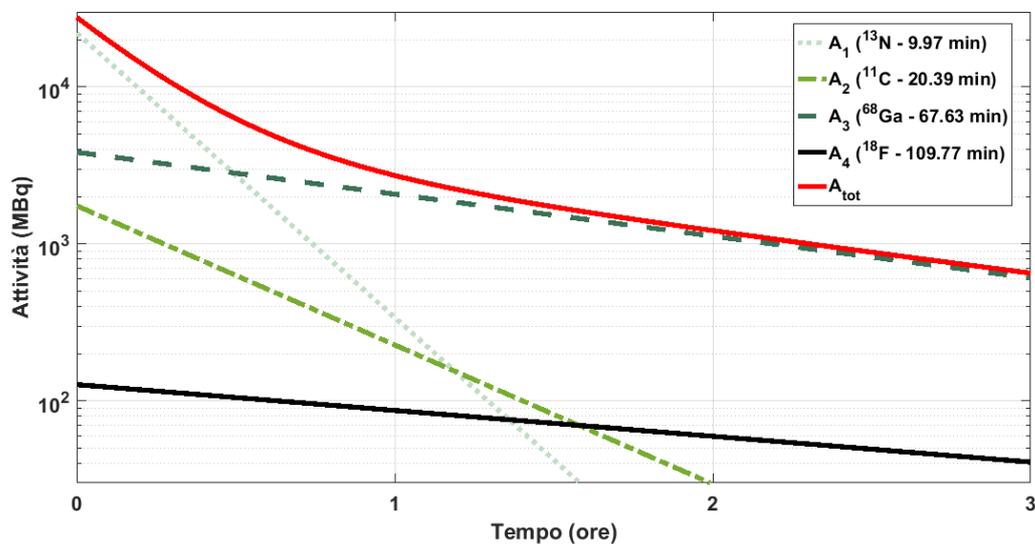


Figura 7.10: Attività dei singoli radionuclidi ricavate dal modello multi-esponenziale.

In Tab. 7.5 sono riportati i valori di resa a saturazione ( $\text{MBq}/\mu\text{A}$ ), ottenuti dai valori di attività registrati dal calibratore.

Campione	$^{13}\text{N}$	$^{11}\text{C}$	$^{18}\text{F}$	$^{68}\text{Ga}$
1	$480 \pm 50$	–	$14.2 \pm 1.5$	$370 \pm 40$
2	$490 \pm 50$	$4.9 \pm 0.5$	$13.3 \pm 1.4$	$365 \pm 40$
3	$520 \pm 50$	–	$13.7 \pm 1.4$	$320 \pm 30$
4	$480 \pm 50$	$2.6 \pm 0.3$	$12.5 \pm 1.3$	$340 \pm 40$
5	$500 \pm 50$	$2.0 \pm 0.2$	$13.1 \pm 1.4$	$300 \pm 30$
6	$520 \pm 50$	–	$14.4 \pm 1.5$	$290 \pm 30$
Media	$500 \pm 20$	$3.2 \pm 1.5$	$13.5 \pm 0.7$	$330 \pm 30$
Stima teorica	$560 \pm 30$	$135 \pm 8$	$15.2 \pm 0.9$	$490 \pm 30$

Tabella 7.5: Valori di resa a saturazione ( $\text{MBq}/\mu\text{A}$ ) dei radionuclidi a breve tempo di dimezzamento, ricavati dai valori di attività registrati dal calibratore. Sono riportate le medie dei valori di resa a saturazione con le relative deviazioni standard e confrontate con le stime teoriche effettuate precedentemente.

Le incertezze sulle misure sono state calcolate tramite propagazione degli errori in quadratura, considerando un errore del 3% sulla corrente e un errore del 1% sulla durata dell'irraggiamento e un errore del 10% sulle misure di attività, dovuto anche alla geometria del campione e al fattore di calibrazione differente dei diversi radionuclidi. Infatti le incertezze riportate risultano elevate, in quanto è stato possibile utilizzare il calibratore di attività con un unico fattore di calibrazione, ottenendo in questo modo un'incertezza sistematica che varia durante la misura al variare dei rapporti relativi tra i diversi radionuclidi [40].

Si può osservare che la quantità di  $^{11}\text{C}$  individuata nella soluzione è nettamente inferiore alle stime ottenute precedentemente, ciò può essere spiegato dal fatto che tale radionuclide risulta essere prodotto in forma gassosa. Infatti dalle misure di attività effettuate con il calibratore in cui erano inserite le trappole di carboni attivi e Ascarite è stata rivelata la presenza di  $^{11}\text{C}$  con un valore di attività all'EOB di circa  $(2.8 \pm 0.3)$  GBq, corrispondenti a  $(90 \pm 10)$  MBq/ $\mu\text{A}$ . Mentre dalle misure di attività effettuate nell'ultima prova con il calibratore al cui interno era stato posto il pallone è stato rivelato l'intrappolamento solamente di  $^{13}\text{N}$  con un valore di attività all'EOB di circa  $(3.6 \pm 0.4)$  GBq, corrispondenti a  $(85 \pm 10)$  MBq/ $\mu\text{A}$ .

## 7.4 Analisi spettrometrica e Resa di produzione

In questo paragrafo sono riportati i risultati delle analisi di spettrometria sui campioni irraggiati della soluzione di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  e le stime effettuate delle resa di produzione a saturazione. In figura 7.11-7.12 è riportato lo spettro gamma di una misura su un'aliquota del 20% del campione (in modo tale da tenere i valori di tempo morto a un livello accettabile) ed effettuata 22 h dopo la fine del bombardamento e con un tempo di acquisizione di 3600 secondi.

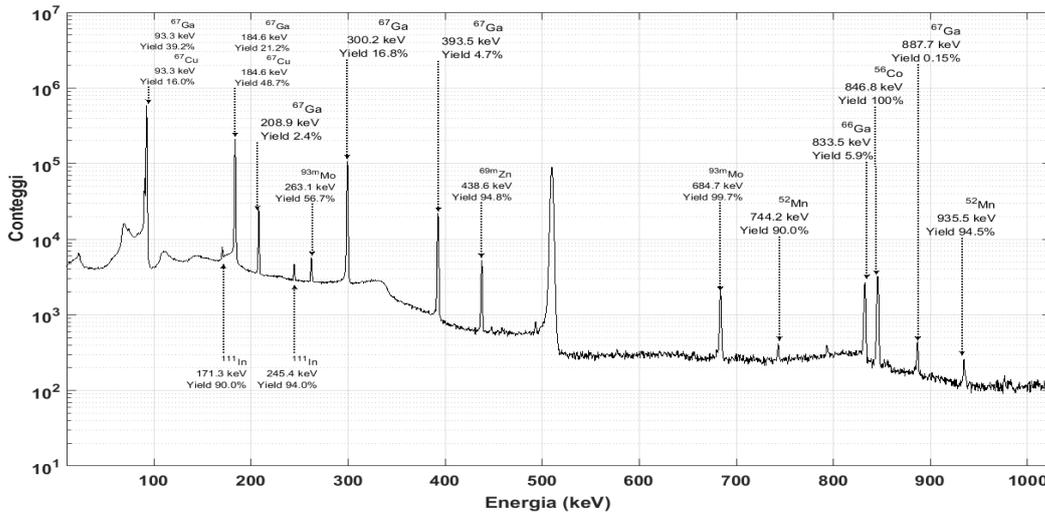


Figura 7.11: Spettro gamma nel range 0-1025 keV, di un'aliquota del 20% del campione, acquisito dopo 22 h dall'EOB. Oltre ai picchi indicati è presente il picco centrato a 511 keV dovuto all'annichilazione dei positroni dei radionuclidi emettitori  $\beta^+$  con gli elettroni del rivelatore).

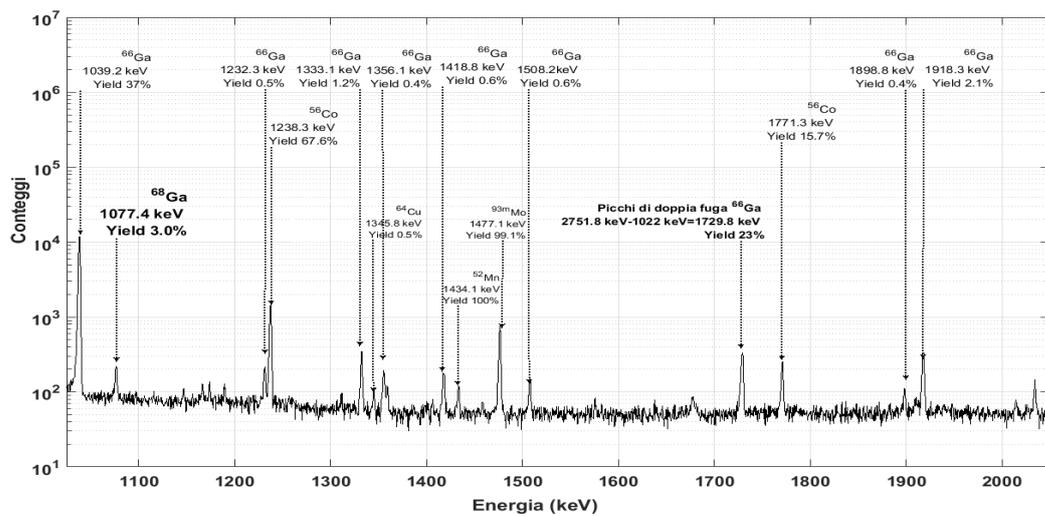


Figura 7.12: Spettro gamma nel range 1025-2040 keV, di un'aliquota del 20% del campione, acquisito dopo 22 h dall'EOB. Si osserva il picco caratteristico di  $^{68}\text{Ga}$  a 1077.35 keV.

In figura 7.13-7.14 è riportato lo spettro gamma riferito a una misura del campione intero effettuata a almeno 7 giorni dalla fine del bombardamento e con un tempo di acquisizione di 3600 secondi.

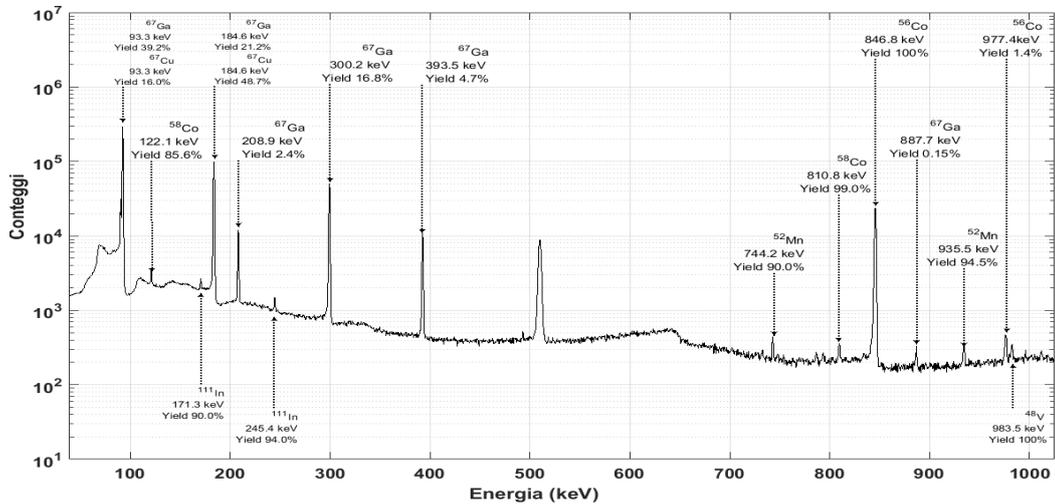


Figura 7.13: Spettro gamma nel range 0-1025 keV del campione intero, acquisito dopo 7 giorni dall'EOB. Oltre ai picchi indicati è presente il picco centrato a 511 keV dovuto all'annichilazione dei positroni dei radionuclidi emettitori  $\beta^+$  con gli elettroni del rivelatore).

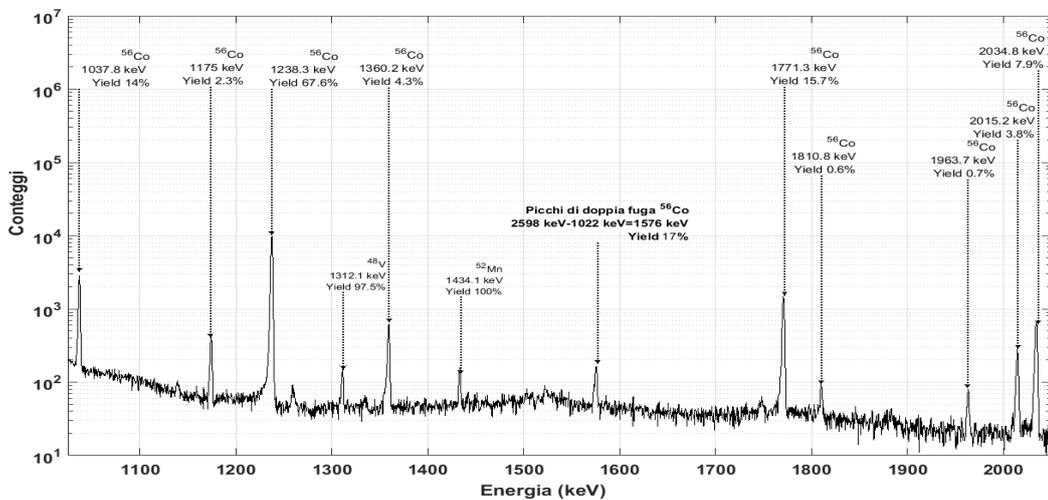


Figura 7.14: Spettro gamma nel range 1025-2040 keV del campione intero, acquisito dopo 7 giorni dall'EOB.

Le misure effettuate 24 h dopo l'EOB permettono di valutare l'attività all'EOB dei radionuclidi a breve tempo di dimezzamento, mentre le misure effettuate dopo diversi giorni permettono di valutare correttamente i radionuclidi a maggiore tempo di dimezzamento. Infatti in quest'ultimo spettro non sono più presenti i picchi caratteristici del  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{93m}\text{Mo}$ ,  $^{69m}\text{Zn}$  e  $^{64}\text{Cu}$ .

In Tab. 7.6 sono riportati i valori delle attività all'EOB (MBq) dei radionuclidi rilevati dalla spettrometria gamma effettuata a 24 h da ogni irraggiamento.

Le incertezze calcolate tengono conto anche di un'incertezza del 4% sulla massa del campione, considerando anche la possibile perdita di materiale durante il trasferimento e una differente quantità di soluzione caricata e di H<sub>2</sub>O caricata per il lavaggio del target e delle linee di trasferimento, fra le differenti prove.

Campione		1	2	3
<sup>68</sup> Ga	68	$(5.6 \pm 1.2) \cdot 10^3$	$(4.9 \pm 0.7) \cdot 10^3$	-
<sup>67</sup> Ga	4696	$(4.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(4.6 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$
<sup>66</sup> Ga	570	$(3.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.5 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
<sup>61</sup> Cu	200	$(1.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$	* $1.0 \cdot 10^{-1}$	* $2.4 \cdot 10^{-1}$
<sup>64</sup> Cu	762	$(0.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-1}$	$(0.7 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$	$1.6 \cdot 10^{-1}$ *
<sup>67</sup> Cu	3714	$(4.2 \pm 2.4) \cdot 10^{-3}$	$(4.68 \pm 2.4) \cdot 10^{-3}$	$(4.74 \pm 2.8) \cdot 10^{-3}$
<sup>93m</sup> Mo	411	$(2.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$	$(2.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(1.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$
<sup>69m</sup> Zn	826	$(1.13 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(1.15 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$	$(1.33 \pm 0.08) \cdot 10^{-2}$
<sup>111</sup> In	4039	$(7.9 \pm 0.7) \cdot 10^{-4}$	$(9.0 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$	$(8.3 \pm 0.9) \cdot 10^{-4}$
<sup>52</sup> Mn	8051	$(2.7 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(3.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-4}$	$(4.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$
<sup>56</sup> Co	111269	$(6.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	$(5.7 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	$(7.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$
Campione		4	5	6
<sup>68</sup> Ga	68	$(5.5 \pm 0.9) \cdot 10^3$	$(4.0 \pm 1.4) \cdot 10^3$	$(3.7 \pm 1.0) \cdot 10^3$
<sup>67</sup> Ga	4696	$(3.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.5 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
<sup>66</sup> Ga	570	$(3.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(2.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
<sup>61</sup> Cu	200	$1.0 \cdot 10^{-1}$ *	* $1.1 \cdot 10^{-1}$	* $1.1 \cdot 10^{-1}$
<sup>64</sup> Cu	762	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^{-1}$	$(0.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(1.1 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$
<sup>67</sup> Cu	3714	$(6.7 \pm 2.5) \cdot 10^{-3}$	$(4.4 \pm 2.0) \cdot 10^{-3}$	$(3.4 \pm 1.9) \cdot 10^{-3}$
<sup>93m</sup> Mo	411	$(1.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(1.4 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(1.4 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$
<sup>69m</sup> Zn	826	$(1.04 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(1.05 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(1.09 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$
<sup>111</sup> In	4039	$(8.9 \pm 0.7) \cdot 10^{-4}$	$(7.3 \pm 0.7) \cdot 10^{-4}$	$(5.5 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$
<sup>52</sup> Mn	8051	$(3.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(3.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(3.6 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$
<sup>56</sup> Co	111269	$(6.2 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$	$(6.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$	$(7.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$

Tabella 7.6: Valori di attività all'EOB (MBq) dei radionuclidi identificati tramite l'analisi di spettrometria gamma effettuata su un'aliquota di ogni campione dopo circa 20-24 h dall'irraggiamento. I valori con \* si riferiscono ai valori di MDA, in quanto non sono stati identificati nello spettro. Tuttavia tali valori dipendono anche dalle condizioni in cui è stata effettuata la misura: tempo di acquisizione e conteggio di fondo.

In Tab. 7.7 sono riassunte le attività all'EOB (MBq) dei sei campioni irraggiati, ricavate tramite spettrometria gamma effettuate almeno 7 giorni dopo l'irraggiamento.

Campione		1	2	3
<sup>67</sup> Ga	4696	$(4.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(4.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	$(4.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
<sup>52</sup> Mn	8051	$(2.2 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$	$(2.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(3.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$
<sup>56</sup> Co	111269	$(6.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$	$(7.5 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$	$(7.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$
<sup>57</sup> Co	391378	$(5.7 \pm 0.6) \cdot 10^{-5}$	$(6.5 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$	$(6.5 \pm 0.6) \cdot 10^{-5}$
<sup>58</sup> Co	102038	$(3.8 \pm 0.9) \cdot 10^{-5}$	$(4.4 \pm 0.9) \cdot 10^{-5}$	$(5.1 \pm 0.6) \cdot 10^{-5}$
<sup>48</sup> V	23002	$(6.7 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$	$(9.4 \pm 0.8) \cdot 10^{-5}$	$(5.9 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$
<sup>111</sup> In	4039	$(7.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(9.5 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$	$(8.4 \pm 0.7) \cdot 10^{-4}$
Campione		4	5	6
<sup>67</sup> Ga	4696	$(4.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$	$(3.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$	$(3.2 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$
<sup>52</sup> Mn	8051	$(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	$(3.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$	$(3.4 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$
<sup>56</sup> Co	111269	$(6.4 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	$(6.6 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	$(7.2 \pm 0.6) \cdot 10^{-3}$
<sup>57</sup> Co	391378	$(4.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$	$(5.2 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$	$(5.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$
<sup>58</sup> Co	102038	$(4.3 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$	$(5.2 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$	$(4.8 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$
<sup>48</sup> V	23002	$(5.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	$(5.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	$(4.3 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$
<sup>111</sup> In	4039	$(8.2 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$	$(7.0 \pm 0.7) \cdot 10^{-4}$	$(5.6 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$

Tabella 7.7: Valori di attività all'EOB (MBq) ottenuti dai campioni irraggiati tramite l'analisi di spettrometria gamma effettuata su un'aliquota di ogni campione dopo circa 7-15 giorni dall'irraggiamento.

I radioisotopi del Co sono presenti in tracce all'interno della soluzione e la loro presenza è probabilmente dovuta all'attivazione di isotopi del Fe presenti all'interno del target, nella soluzione e come tracce nel foil di Niobio e in quello di Havar (in caso di tenuta non perfetta può entrare in contatto con la soluzione).

Oltre ai radionuclidi riportati nella tabella precedente, nella misura di spettrometria del campione n°4 effettuata con un tempo di acquisizione più lungo sono stati individuati anche i seguenti radionuclidi: <sup>88</sup>Zr, <sup>99</sup>Mo, <sup>89</sup>Zr, <sup>88</sup>Y e <sup>92m</sup>Nb, non rilevati nelle altre misure avendo basse attività all'EOB (dell'ordine di 10 Bq) e aventi singoli picchi caratteristici che interferiscono con i picchi di altri radionuclidi.

Infine, come riportato nel paragrafo 7.1, dai valori di attività all'EOB è stato possibile calcolare la resa a saturazione dei diversi radionuclidi prodotti in ogni prova, utilizzando i parametri riportati in Tab. 7.4.

L'incertezza associata alla resa a saturazione è stata calcolata propagando l'errore secondo il metodo delle derivate parziali, considerando un'incertezza dell'1% sul tempo di durata dell'irraggiamento, un errore del 3% sulla corrente del fascio, un'incertezza del 4% sulla massa del campione e l'incertezza associata all'attività all'EOB calcolata dal software Genie 2000.

In figura 7.15 i valori di resa a saturazione per la produzione del  $^{68}\text{Ga}$  calcolati mediante le analisi di spettrometria a 22-24 h sono stati confrontati con i valori ottenuti con il calibratore di attività.

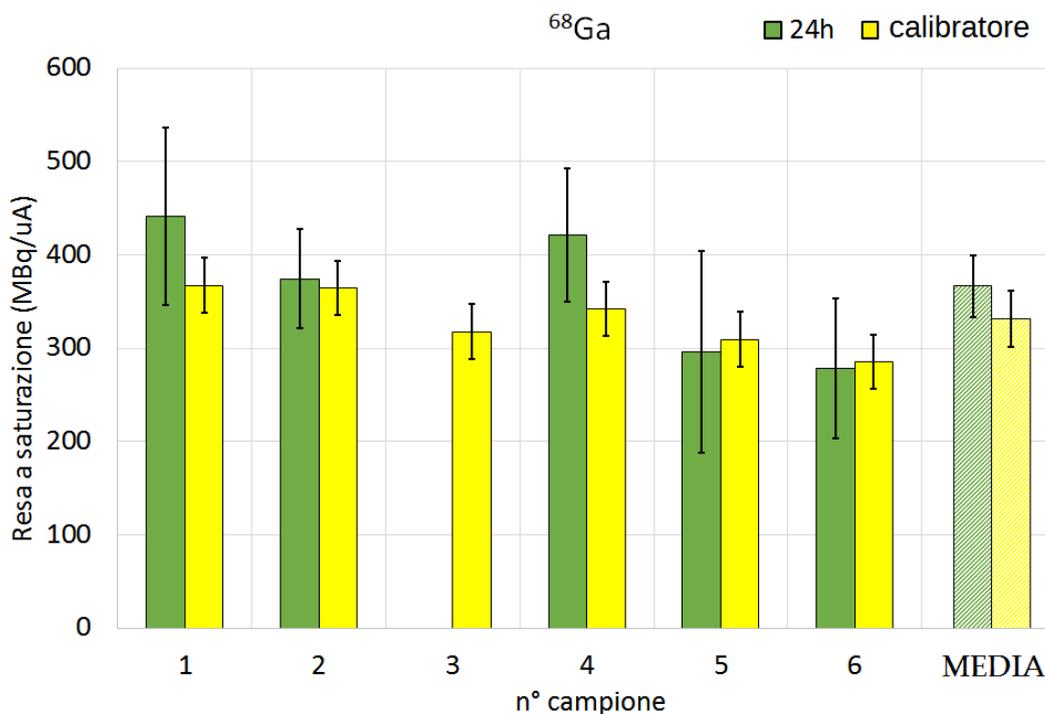


Figura 7.15: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{68}\text{Ga}$  stimata tramite spettrometria (24 h) e calibratore di attività (giallo). Sono riportati anche i valori delle medie, e relative deviazioni standard, delle misure con ciascuna delle due metodiche. I due valori medi di resa a saturazione risultano compatibili tra di loro.

Nelle seguenti figure sono riportati i risultati ottenuti per le impurezze isotopiche e non isotopiche individuate nelle analisi spettrometriche di ogni campione.

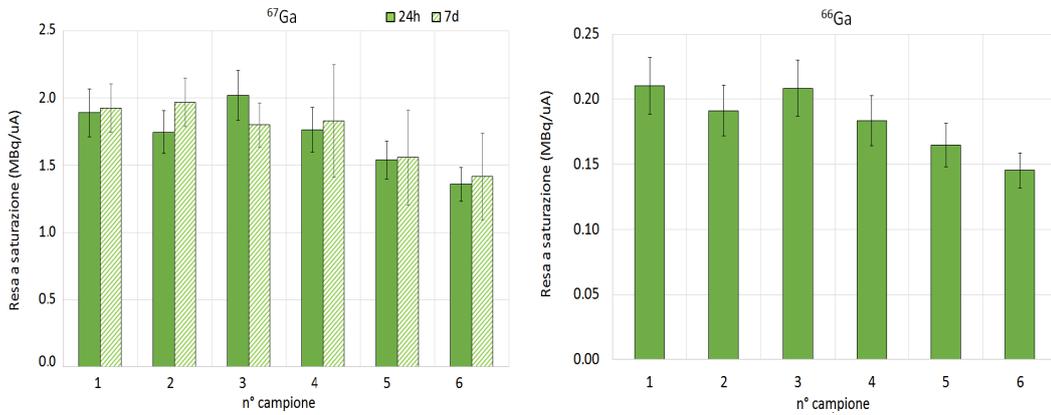


Figura 7.16: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{67}\text{Ga}$  e di  $^{66}\text{Ga}$  ricavata tramite spettrometria a 24 ore e 7-15 giorni.

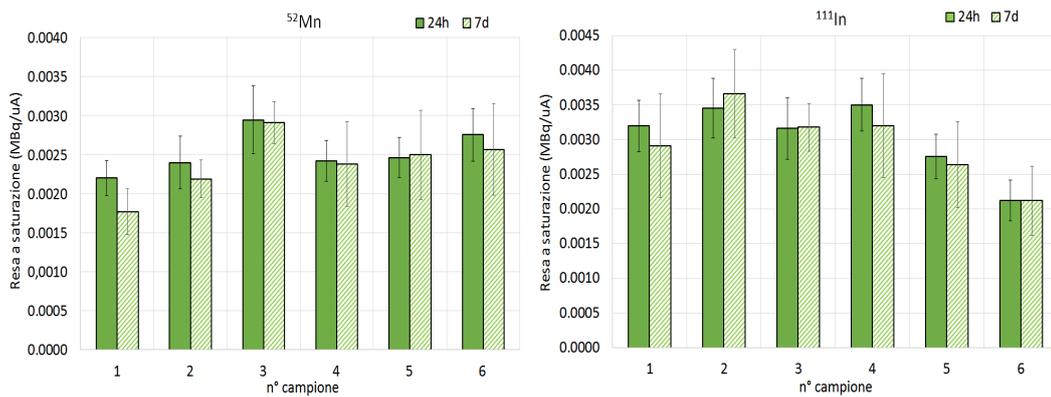


Figura 7.17: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{52}\text{Mn}$  e di  $^{111}\text{In}$  ricavata tramite spettrometria a 24 ore e 7-15 giorni.

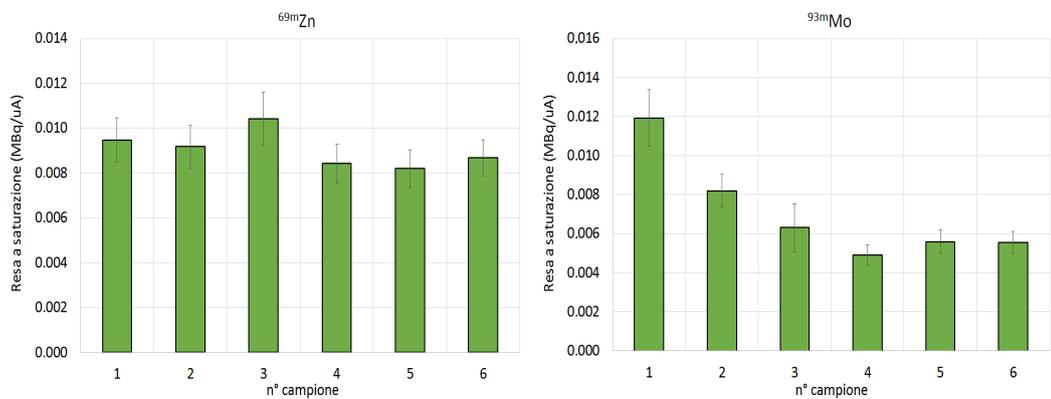


Figura 7.18: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{69m}\text{Zn}$  e di  $^{93m}\text{Mo}$  ricavata tramite spettrometria a 24 ore.

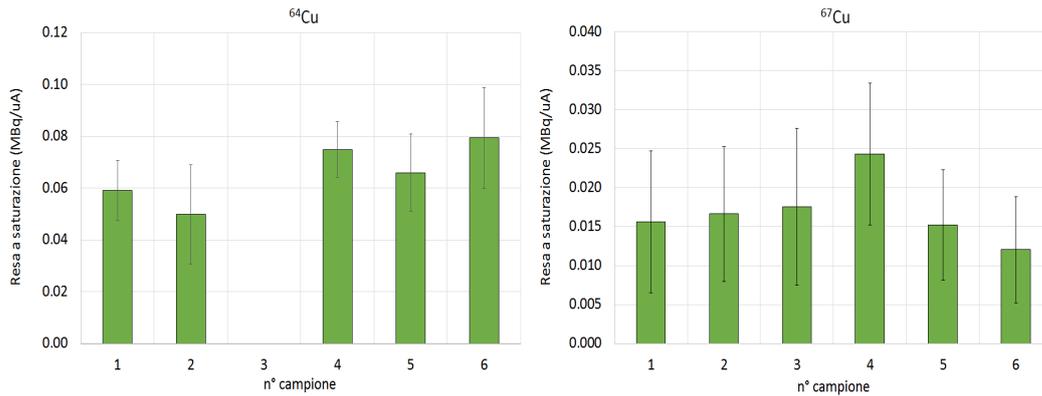


Figura 7.19: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{64}\text{Cu}$  e di  $^{67}\text{Cu}$  ricavata tramite spettrometria a 24 ore.

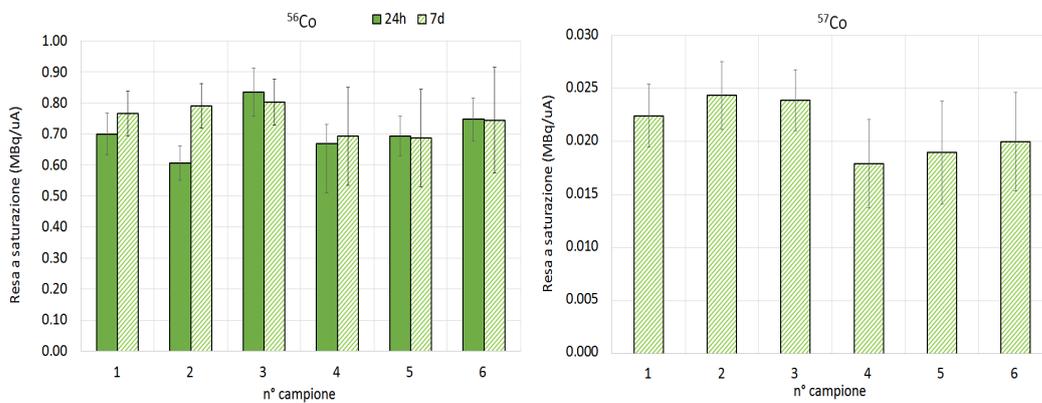


Figura 7.20: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{56}\text{Co}$  e di  $^{57}\text{Co}$  ricavata tramite spettrometria a 24 ore e 7-15 giorni.

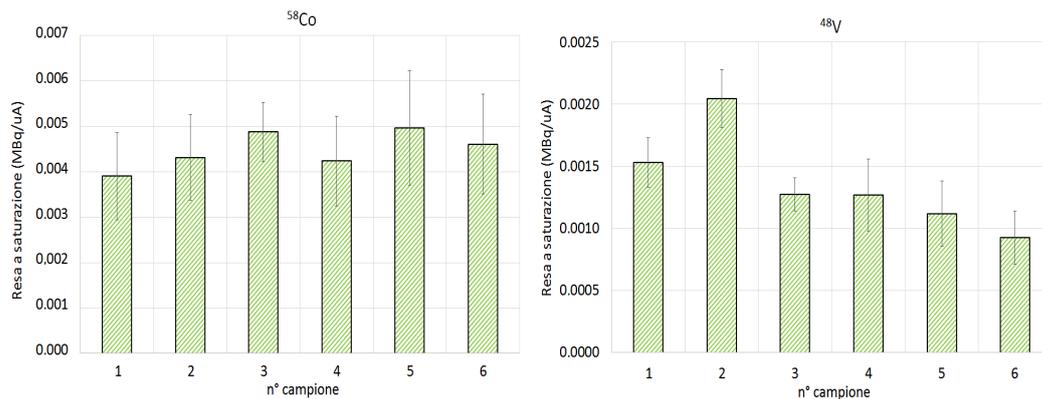


Figura 7.21: Resa a saturazione (MBq/μA) di  $^{58}\text{Co}$  e di  $^{48}\text{V}$  ricavata tramite spettrometria a 7-15 giorni.

Infine è stato calcolato il valore medio dell'attività di ogni radionuclide individuato nelle differenti analisi spettrometriche, effettuando la media ponderata dei

risultati riportati nei grafici precedenti.

In Tab. 7.8 sono riassunti i valori medi di attività all'EOB e di resa a saturazione di  $^{68}\text{Ga}$  e delle impurezze isotopiche individuate nei campioni irraggiati.

	$T_{1/2}$ (min)	$A_{\text{EOB}}$ (MBq)	$Y_{\text{sat}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$Y_{\text{sat}}^{\text{TEO}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$Y_{\text{sat}}/Y_{\text{sat}}^{\text{TEO}}$ (%)
$^{68}\text{Ga}$	68	$4400 \pm 400^*$	$330 \pm 30$	$490 \pm 30$	67
		$4800 \pm 400$	$360 \pm 30$		73
$^{67}\text{Ga}$	4696	$0.379 \pm 0.009$	$1.74 \pm 0.04$	$2.30 \pm 0.13$	76
$^{66}\text{Ga}$	570	$0.320 \pm 0.007$	$0.177 \pm 0.005$	$0.32 \pm 0.02$	55

Tabella 7.8: Valori medi di attività all'EOB, calcolati tramite Genie 2000, e valori di resa a saturazione del  $^{68}\text{Ga}$  e le impurezze isotopiche. Il valore con \* indica la media delle sei misure effettuate con calibratore e la relativa deviazione standard.

In Tab. 7.9 sono riassunti i valori medi di attività all'EOB e resa a saturazione delle impurezze radionuclidiche individuate nei campioni irraggiati.

	$T_{1/2}$ (min)	$A_{\text{EOB}}$ (MBq)	$Y_{\text{sat}}$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )
$^{61}\text{Cu}$	200	$(1.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$	$(2.7 \pm 0.8) \cdot 10^{-2}$
$^{64}\text{Cu}$	762	$(9.0 \pm 0.8) \cdot 10^{-2}$	$(6.7 \pm 0.6) \cdot 10^{-3}$
$^{67}\text{Cu}$	3714	$(4.6 \pm 0.9) \cdot 10^{-3}$	$(1.6 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$
$^{69m}\text{Zn}$	826	$(1.11 \pm 0.03) \cdot 10^{-2}$	$(8.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
$^{93m}\text{Mo}$	411	$(1.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-2}$	$(6.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
$^{111}\text{In}$	4039	$(7.4 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$	$(2.94 \pm 0.12) \cdot 10^{-3}$
$^{52}\text{Mn}$	8051	$(3.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$	$(2.34 \pm 0.14) \cdot 10^{-3}$
$^{54}\text{Mn}$	449500	$(2.11 \pm 0.07) \cdot 10^{-5}$	$(6.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
$^{48}\text{V}$	23002	$(5.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-5}$	$(1.35 \pm 0.08) \cdot 10^{-3}$
$^{56}\text{Co}$	111269	$(6.79 \pm 0.18) \cdot 10^{-3}$	$(7.8 \pm 0.3) \cdot 10^{-1}$
$^{57}\text{Co}$	391378	$(5.5 \pm 0.2) \cdot 10^{-5}$	$(2.23 \pm 0.13) \cdot 10^{-2}$
$^{58}\text{Co}$	102038	$(4.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-5}$	$(4.5 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$
$^{88}\text{Zr}$	120100	$(3.9 \pm 0.8) \cdot 10^{-4}$	$(4.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$

Tabella 7.9: Valori medi di attività all'EOB, calcolati tramite Genie 2000, e valori di resa a saturazione delle impurezze non isotopiche presenti nei campioni.

## 7.5 Caratterizzazione purezza radionuclidica

Come detto nel paragrafo 2.4, la *purezza radionuclidica* è definita come la percentuale di radioattività totale del campione che può essere attribuita al radionuclide di interesse e viene valutata secondo la formula:

$$\text{Purezza}_X (\%) = \frac{A_X(t)}{A_{\text{TOT}}(t)} \cdot 100\% \quad (7.3)$$

Nel nostro specifico caso prendiamo in considerazione solamente le impurezze isotopiche del  $^{68}\text{Ga}$  in quanto le altre impurezze non-isotopiche possono essere eliminate tramite separazione chimica.

In figura 7.22 è riportata la purezza radionuclidica per un irraggiamento a 50  $\mu\text{A}$  e della durata di 30 minuti in funzione del tempo trascorso dalla fine del bombardamento. Sono stati utilizzati i valori medi di resa a saturazione di  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  e  $^{66}\text{Ga}$ , riportati in Tab. 7.8. Si può notare che la purezza diminuisce con il passare del tempo, in quanto il tempo di dimezzamento del  $^{68}\text{Ga}$  è inferiore a quella del  $^{67}\text{Ga}$  e  $^{66}\text{Ga}$ .

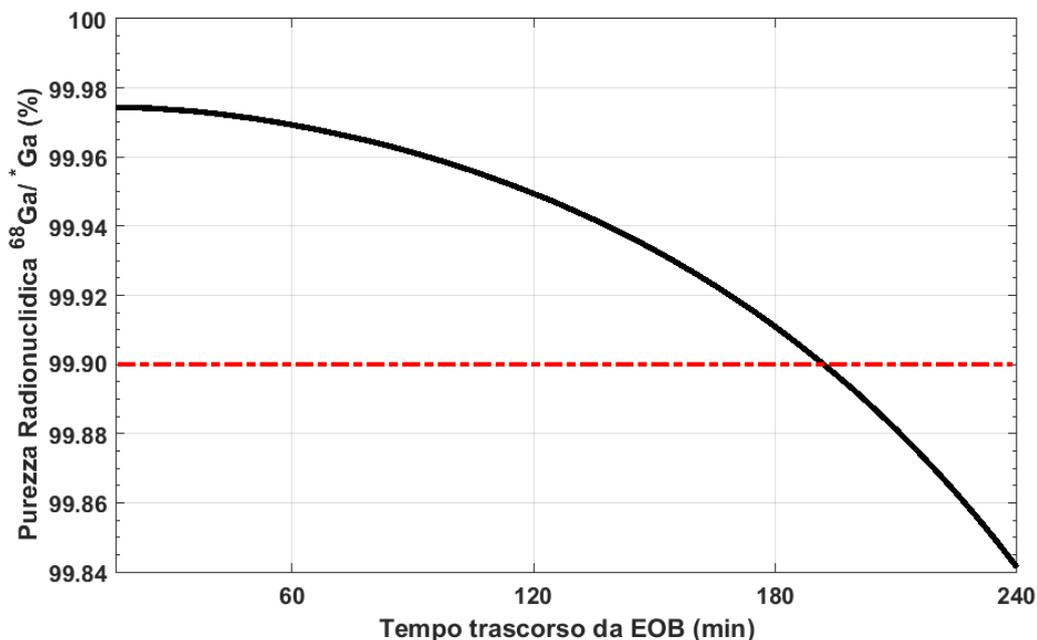


Figura 7.22: Purezza radionuclidica (%) del  $^{68}\text{Ga}$  in funzione del tempo trascorso dalla fine dell'irraggiamento. La linea tratteggiata rossa indica il limite (99.9%) considerato accettabile dalla Farmacopea Europea per la purezza radionuclidica del  $^{68}\text{Ga}$ .

La purezza radionuclidica risulta superiore al 99.9% fino a 3 ore dopo la fine del bombardamento. Tali risultati dimostrano che le soluzioni irraggiate così ottenute sono utilizzabili, nel rispetto della Monografia della Farmacopea Europea, in un intervallo di tempo sufficiente per la purificazione e la sintesi del radiofarmaco.

L'attuale Monografia[23] è stata disegnata per la produzione di Gallio cloruro  $^{68}\text{GaCl}_3$  con generatore. Tuttavia essa è formulata al momento in modo da non escludere altre modalità di produzione. Per tale motivo, il risultato da noi ottenuto è di particolare interesse, perché rende ipotizzabile una linea di sperimentazione in tempi realistici anche in campo clinico.

## Capitolo 8

# Separazione del prodotto e recupero del materiale arricchito

In questo capitolo, sono introdotti i concetti base della cromatografia a scambio ionico e il suo utilizzo per purificare il prodotto ottenuto in seguito all'irraggiamento, cioè separare chimicamente il radioisotopo di interesse  $^{68}\text{Ga}$  dalle impurezze non-isotopiche presenti, e per recuperare il materiale bersaglio  $^{68}\text{Zn}$ , in modo da poterlo riutilizzare successivamente, considerato il suo elevato costo. Per valutare il metodo di separazione sono state effettuate delle prove utilizzando  $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in acido nitrico 0.2N a cui è stato aggiunto una quantità di  $^{68}\text{Ga}$  eluito dal generatore, in modo da simulare il materiale irraggiato. Per valutare il recupero di  $^{68}\text{Zn}$ , è stato utilizzato come tracciante lo  $^{65}\text{Zn}$  [41].

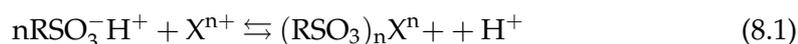
### 8.1 Cromatografia a scambio ionico su colonna

La cromatografia è una tecnica che permette di separare i componenti di una miscela grazie alla loro distribuzione tra due fasi, una stazionaria e una mobile. In questo caso si tratta di un tipo di cromatografia su colonna, ovvero un opportuno materiale, come vedremo in seguito, è contenuto in un tubo di piccolo diametro mentre la fase mobile la attraversa per gravità o grazie a una pompa peristaltica.

La *cromatografia a scambio ionico* è un tipo di cromatografia nella quale la fase stazionaria è una resina a scambio ionico. I gruppi funzionali ionici fissi presenti nella resina trattengono, tramite interazioni elettrostatiche, contro-ioni di carica opposta che possono successivamente essere scambiati con ioni di stesso segno presenti nella fase mobile. Una resina a scambio cationico è caratterizzata da gruppi carichi negativamente e permette di separare ioni carichi positivamente, mentre

una resina a scambio anionico presenta gruppi carichi positivamente utilizzati per la separazione di ioni negativi.

Considerando una resina R legata ai gruppi ionici (ad esempio gruppi solfonici  $-\text{SO}_3^-$ ) e una fase mobile contenente un catione  $\text{X}^{n+}$ , quest'ultimo viene scambiato con il contro-ione dello stesso segno  $\text{H}^+$ , legato alla resina a scambio cationico, e quindi viene intrappolato nella resina, in base all'equilibrio:



Un eluente contenente cationi con alta affinità con la resina o il contro-ione in concentrazioni elevate, determina una reazione inversa, ovvero porta al distacco degli ioni  $\text{X}^{n+}$  dalla resina. Quindi, facendo passare successivamente una soluzione a diverse concentrazioni del contro-ione, gli ioni intrappolati nella resina possono essere eluiti. La selettività di una resina a uno ione dipende oltre che dal tipo di attivazione della resina, dalle dimensioni e dalla carica degli ioni, anche dalla concentrazione della fase mobile. Nel caso di una fase mobile in cui sono presenti differenti ioni, questi vengono separati e migrano in modo differente lungo la colonna, a seconda delle differenti affinità. [42]

In questo lavoro, è stata seguita una procedura di separazione simile al metodo utilizzato da *Engle et al.* [43] per separare il  $^{66}\text{Ga}$  dal materiale bersaglio di Zn dissolto in una soluzione di acido cloridrico [45].

La prima fase della purificazione è costituita quindi dal passaggio della soluzione attraverso la colonna contenente la resina, la quale ha il ruolo di trattenere principalmente gli ioni  $\text{Ga}^{3+}$ . Quindi successivamente si eluisce la colonna con acido cloridrico 9N in modo da eliminare completamente gli ioni di Zn e altri ioni metallici. Infine si effettua l'eluizione della colonna con acido cloridrico 4N in modo da ottenere il Ga.

La colonna che ho utilizzato in questo lavoro è stata preparata con 4 g di resina cationica AG<sup>®</sup>50W-X8, 200-400 mesh, con gruppi solfonici, in forma  $\text{H}^+$  (BIO-RAD, Laboratories Inc.) [44], preconditionata con HCl 9N.

## 8.2 Separazione manuale

Per valutare inizialmente il metodo di estrazione del Ga e Zn sono state effettuate delle prove di separazione utilizzando 2.45 ml di  $^{nat}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in  $\text{HNO}_3$  0.2N, a cui sono stati aggiunti 30  $\mu\text{l}$  di  $\text{HCl}$  0.1N eluito dal generatore di  $^{68}\text{Ga}$  ( $\sim 2$  MBq) e 20  $\mu\text{l}$  di una soluzione di  $\text{HCl}$  contenente  $^{65}\text{Zn}$  ( $\sim 20$  kBq). In questo modo è possibile simulare le condizioni del materiale bersaglio irraggiato.

Utilizzando una pompa peristaltica, viene trasferita la soluzione iniziale nella colonna, preparata nel modo descritto precedentemente. Quindi viene eluita la colonna con 12 ml di  $\text{HCl}$  9N per rimuovere il materiale bersaglio di Zn (tracciato con lo  $^{65}\text{Zn}$ ). Infine è stata eluita la colonna con 10 ml di  $\text{HCl}$  4N per ottenere il distacco del  $^{68}\text{Ga}$  dalla colonna. La pompa è stata regolata in modo da avere un flusso di circa 1 ml/min, facendo inoltre attenzione a non far asciugare la resina. L'eluito della colonna è stato raccolto in frazioni da 1 ml, i quali sono stati successivamente analizzati in spettrometria gamma per valutare l'efficienza di recupero di Zn e di  $^{68}\text{Ga}$ . In figura 8.1 sono riportati i valori percentuali di attività corretti per il decadimento di Zn e Ga presenti nelle frazioni di eluito raccolto nelle prime due prove di separazione.

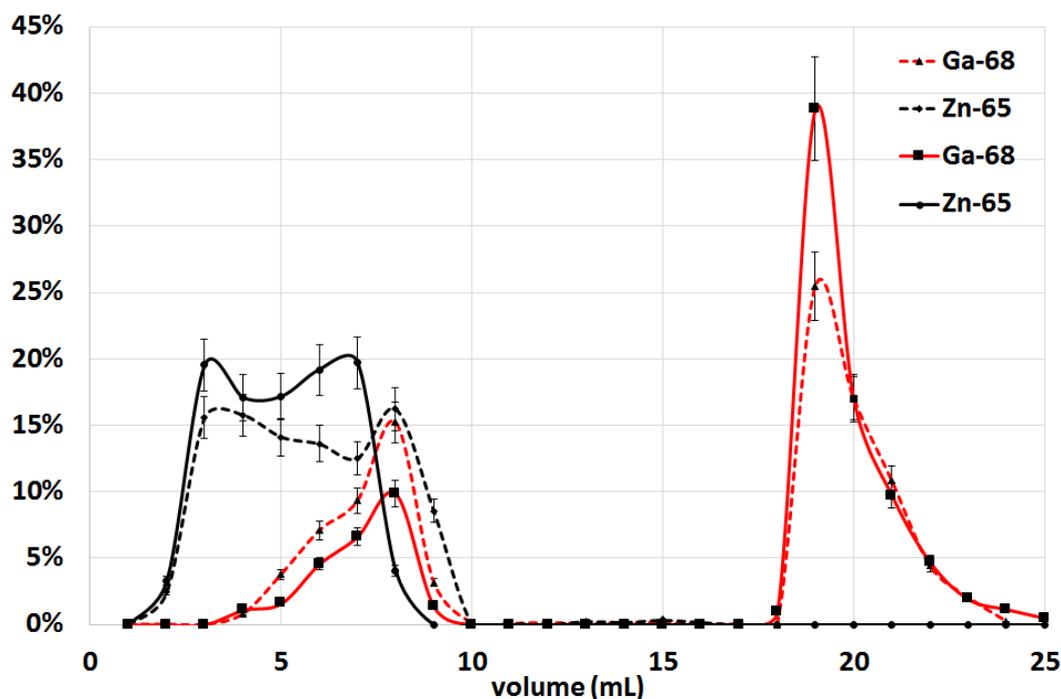


Figura 8.1: Prime due prove di separazione. Flusso:  $\sim 1$  ml/min. Durata totale: 25 minuti. Passaggi: 1) 2.5 ml  $^{nat}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  2) 12 ml  $\text{HCl}$  9N 3) 10 ml  $\text{HCl}$  4N.

Si può osservare in figura 8.1 che circa il 35 % di  $^{68}\text{Ga}$  non è rimasto intrappolato nella colonna durante l'eluizione con HCl 9N, probabilmente ciò è dovuto al fatto che la soluzione iniziale trasferita nella colonna è in acido nitrico 0.2N.

Quindi per ottimizzare il processo di separazione sono state effettuate altre due prove, modificando la soluzione iniziale diluendola in 5 ml di HCl 9N. Dopo il suo trasferimento, è stata eluita la colonna con 8 ml di HCl 9N per rimuovere il materiale bersaglio di Zn (tracciato con lo  $^{65}\text{Zn}$ ). Infine, è stata eluita la colonna con 9 ml (più successivi 5 ml) di HCl 4N per ottenere il distacco del  $^{68}\text{Ga}$  dalla colonna. Si è mantenuto il flusso a circa 1 ml/min, in modo tale da avere una durata totale della purificazione inferiore ai 40 minuti. In figura 8.1 sono riportati i valori percentuali di attività corretti per il decadimento di Zn e Ga presenti nelle frazioni da 1 ml di eluito raccolto nelle ultime due prove di separazione.

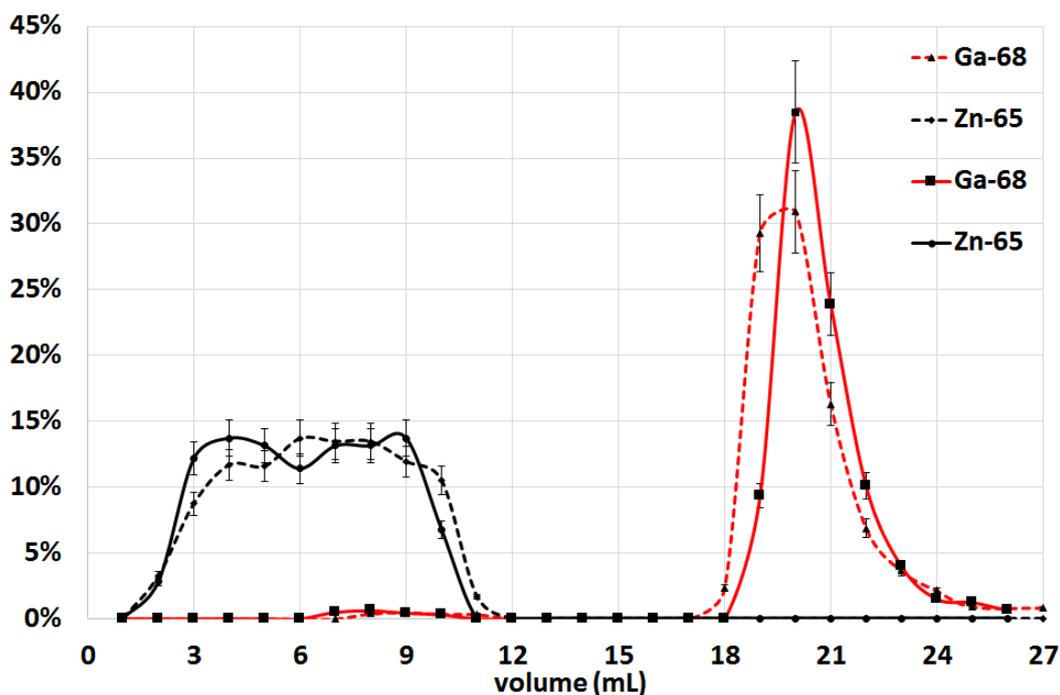


Figura 8.2: Prove di separazione. Flusso:  $\sim 1\text{ml/min}$ . Durata totale: 30-35 minuti. Passaggi: 1) 2.5 ml  $^{nat}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 + 5\text{ ml HCl } 9\text{N}$  2) 8 ml HCl 9N 3) 9 ml HCl 4N, a cui sono stati aggiunti poi altri 5 ml di HCl 4N, per verificare eventuali residui di Ga.

Come si può osservare in figura 8.2, il 98 % di  $^{68}\text{Ga}$  è stato intrappolato nella colonna e successivamente eluito il  $(90 \pm 9)\%$  di  $^{68}\text{Ga}$  con i primi 9 ml di HCl 4N.

### 8.3 Separazione automatica con moduli

Nella parte finale del lavoro di tesi, si è avviato il processo di realizzazione della separazione prima descritta su di una piattaforma automatizzata. È stato possibile automatizzare il metodo di purificazione utilizzando dei moduli programmabili della *Eckert&Ziegler*. Un computer portatile è collegato al PLC (Programmable Logic Controller) a cui sono connessi i moduli. Il software Modular-Lab (*Eckert&Ziegler*) permette di gestire la programmazione e l'esecuzione del processo tramite interfaccia grafica. Ho quindi appreso il linguaggio di sviluppo in questo ambiente ed ho sviluppato il progetto di modulo, integrato le componenti e realizzato il programma che permette di attuare il ciclo di lavoro richiesto. Il sistema che ho assemblato è composto da un modulo SMM (Solenoid Valve Module) con 3 rubinetti a 3 vie, per la movimentazione dei liquidi, e un modulo SVM (Stopcock Manifold Module) con 4 valvole a solenoide a 3 vie per il trasporto di liquidi e una valvola posteriore per i gas. In figura 8.3 è mostrato lo schema di controllo del sistema.

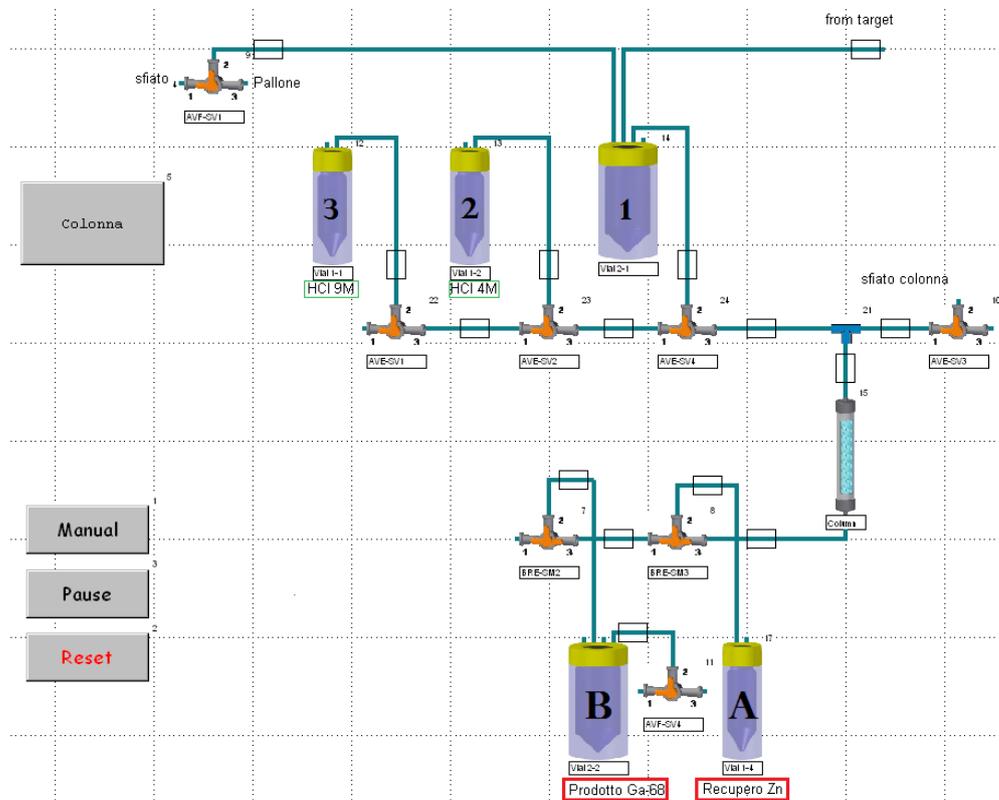


Figura 8.3: Schema di controllo Modular-Lab.

In figura 8.4 è riportato un esempio di un diagramma a blocchi del programma, cioè un insieme di istruzioni sequenziali del programma, raggruppate in uno specifico passo del processo. Tramite il software risulta possibile controllare la posizione della valvola, indicare la visualizzazione dello stato del vial (empty/full) e fissare il tempo di attesa fra le differenti istruzioni. La pompa peristaltica viene azionata manualmente ed è stata fissata a un flusso di circa 1.1 ml/min.

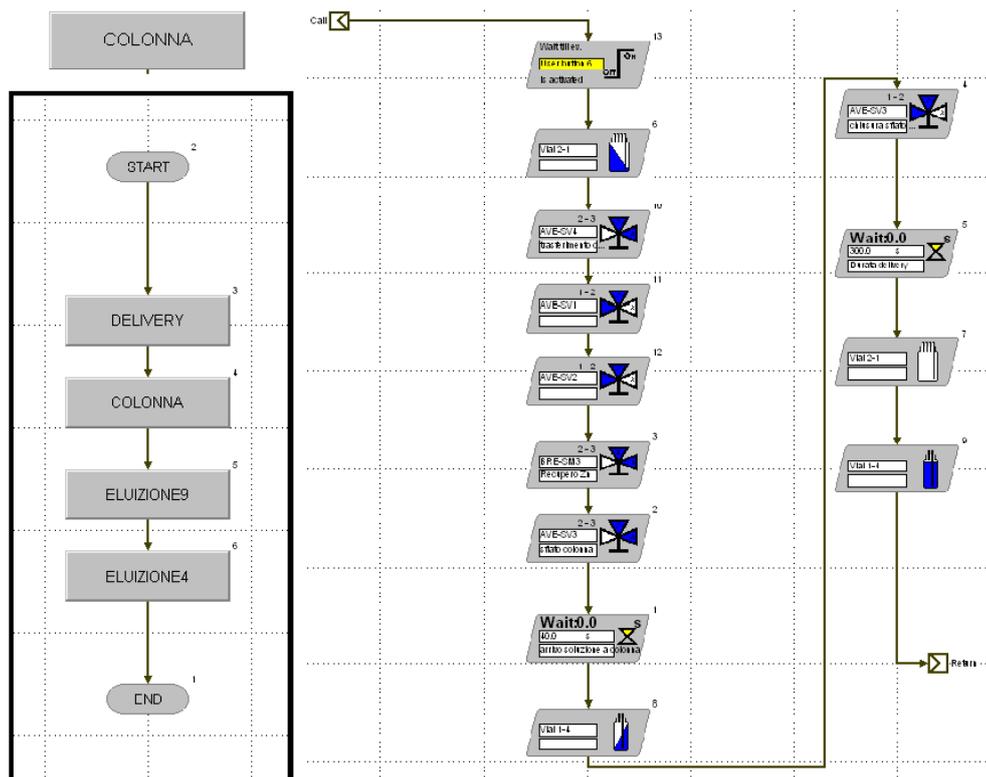


Figura 8.4: Flowchart del processo di purificazione e schema di uno dei macroblock ('COLONNA', in cui si trasferisce la soluzione iniziale all'interno della colonna.)

Di seguito vengono presentati i passaggi per la purificazione della soluzione, leggermente modificati rispetto a quelli descritti precedentemente:

1. Trasferimento di 9 ml di soluzione iniziale (composta da 2.45 ml  $^{nat}Zn(NO_3)_2$  0.1N, 30  $\mu$ l di HCl 0.1N eluito dal generatore di  $^{68}Ga$ , 20  $\mu$ l di HCl contenente  $^{65}Zn$  e 6.5 ml di HCl 9N) nella colonna con 4 g di resina cationica AG<sup>®</sup> 50W-X8. L'eluato viene raccolto nel flacone A (fig. 8.3).
2. Eluzione della colonna con 7 ml di HCl 9N, per rimuovere lo Zn dalla colonna. L'eluato viene raccolto nel flacone A.

3. Eluizione della colonna con 10 ml di HCl 4N e raccolta dell'eluato nel flacone B (fig. 8.3).

Il processo completo ha una durata di 24 minuti. Sono state effettuate due prove nella configurazione finale del sistema. Il valore di attività di  $^{68}\text{Ga}$  presente nella soluzione iniziale è stata misurata tramite calibratore, mentre l'attività iniziale di  $^{65}\text{Zn}$  è stata misurata utilizzando il rivelatore HPGe. L'eluato della colonna è stato raccolto in frazioni di circa 5 ml.

I 5 campioni sono stati analizzati in spettrometria  $\gamma$  in modo tale da verificare la separazione dei radioisotopi dello Zn e Ga (fig. 8.5).

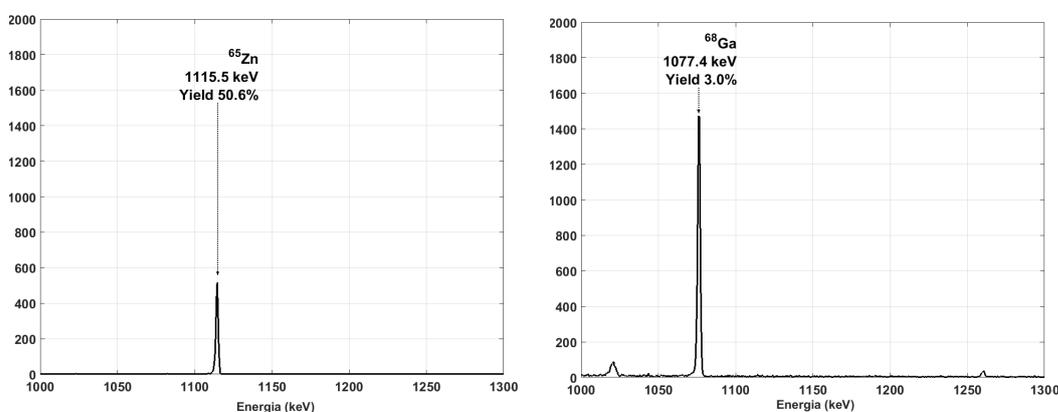


Figura 8.5: Esempi di spettri gamma ottenuti dalle analisi dei campioni di eluito della colonna. Sinistra: Picco caratteristico dello  $^{65}\text{Zn}$  a 1115.5 keV. Destra: Picco caratteristico del  $^{68}\text{Ga}$  a 1077.4 keV.

In Tab. 8.1-8.2 sono riportati i valori di attività all'EOB nei 5 campioni raccolti delle due prove effettuate.

	$^{65}\text{Zn}$		$^{68}\text{Ga}$	
Iniziale	$(2.30 \pm 0.10) \cdot 10^{-2}$ MBq		$(1.25 \pm 0.06)$ MBq	
1	$(8.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$ MBq	39%	$2.2 \cdot 10^{-3}$ MBq *	0.2%
2	$(1.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$ MBq	52%	$(1.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$ MBq	1%
3	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$ MBq	1%	$(1.6 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$ MBq	1%
4	$2.0 \cdot 10^{-5}$ MBq *	0.1%	$(7.9 \pm 1.0) \cdot 10^{-2}$ MBq	6%
5	$2.3 \cdot 10^{-5}$ MBq *	0.1%	$(1.1 \pm 0.1)$ MBq	87%

Tabella 8.1: Prima prova di separazione. Valori di attività (corretti per il decadimento) di per  $^{65}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Ga}$  nelle cinque frazioni di eluito e corrispondente percentuale rispetto ai valori misurati prima del processo di separazione. I valori indicati con l'asterisco \* si riferiscono ai valori di MDA.

Iniziale	$^{65}\text{Zn}$		$^{68}\text{Ga}$	
	$(1.88 \pm 0.08) \cdot 10^{-2}$ MBq		$(2.60 \pm 0.14)$ MBq	
1	$(4.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$ MBq	23%	$1.0 \cdot 10^{-3}$ MBq *	<0.1%
2	$(1.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$ MBq	58%	$(3.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$ MBq	1%
3	$(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$ MBq	16%	$(4.2 \pm 2.0) \cdot 10^{-3}$ MBq	2%
4	$1.6 \cdot 10^{-5}$ MBq *	<0.1%	$(0.46 \pm 0.03)$ MBq	18%
5	$(2.3 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$ MBq	<0.1%	$(1.9 \pm 0.1)$ MBq	73%

Tabella 8.2: Seconda prova di separazione. Valori di attività (corretti per il decadimento) di per  $^{65}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Ga}$  nelle cinque frazioni di eluito e corrispondente percentuale rispetto ai valori misurati prima del processo di separazione. I valori indicati con l'asterisco \* si riferiscono ai valori di MDA.

In figura 8.6 sono confrontati i risultati delle due prove di separazione.

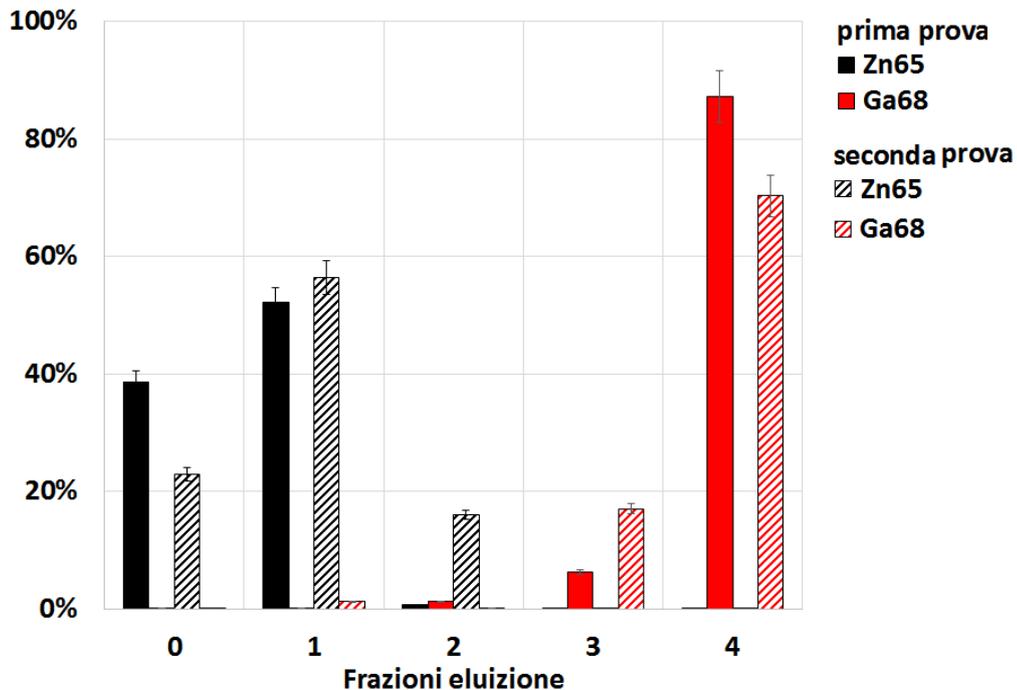


Figura 8.6: Percentuali di  $^{65}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Ga}$  nelle frazioni di eluizione delle due prove di separazione effettuate.

Dai risultati delle prove di separazione effettuate, si osserva che è possibile recuperare nel prodotto ottenuto al termine dei primi due passaggi di eluizione il  $(94 \pm 5)\%$  di  $^{65}\text{Zn}$  e il  $(92 \pm 9)\%$  di  $^{68}\text{Ga}$  nell'eluito ottenuto con 10 ml di HCl 4N.

# Conclusioni

Negli ultimi anni il  $^{68}\text{Ga}$  è sempre più spesso impiegato per produrre diversi importanti tipi di radiofarmaci, in particolare, DOTA-peptidi analoghi della somatostatina per lo studio dei tumori neuroendocrini e analoghi del PSA, per lo studio del cancro della prostata. Risulta di grande interesse anche la possibilità di utilizzarlo nel monitoraggio di pazienti sottoposti a trattamenti teranostici, ad esempio con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Il numero di pazienti trattati con tali radiofarmaci e il numero di pubblicazioni è in costante aumento.

Attualmente, la richiesta di  $^{68}\text{Ga}$  è soddisfatta interamente dalla produzione tramite generatori  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Tuttavia i costi dell'acquisto dei generatori sono elevati e l'attività prodotta potrebbe non essere più adeguata in futuro. Una delle più promettenti alternative al generatore è la produzione in ciclotrone.

Questo lavoro, svolto presso il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna, aveva l'obiettivo di valutare la capacità di produzione diretta di  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone mediante target liquido.

Inizialmente sono state valutate le possibili soluzioni bersaglio da utilizzare per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$ . Preliminarmente è stata scelta una soluzione di  $\text{ZnCl}_2$ , preferita alla soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  perché, a parità di densità, presenta una maggiore concentrazione di nuclei bersaglio di Zn e in questo modo si evita la produzione di  $^{11}\text{C}$  tramite la reazione  $^{14}\text{N}(p, \alpha)$ . Tuttavia utilizzando la soluzione in acido nitrico è possibile minimizzare lo sviluppo di gas durante l'irraggiamento.

Dallo studio delle sezioni d'urto delle reazioni  $\text{Zn} + p$  (database EXFOR) e dei valori di stopping power (software SRIM), sono state effettuate le stime teoriche di resa a saturazione del  $^{68}\text{Ga}$  e delle principali impurezze radionuclidiche prodotte, durante un irraggiamento di una soluzione acquosa di  $^{nat}\text{Zn}$  e  $^{68}\text{Zn}$ , per un fascio incidente di protoni di energia pari a 12 MeV e 15 MeV. Dalle stime effettuate sulla purezza radionuclidica del prodotto, risulta favorevole lavorare ad un'energia

di circa 12 MeV, al fine di ottenere quantità di  $^{68}\text{Ga}$  sufficientemente elevate e di minimizzare la produzione di  $^{67}\text{Ga}$  e  $^{66}\text{Ga}$ , i quali non possono essere eliminati chimicamente nei passaggi successivi.

Nelle prime prove di irraggiamento si è utilizzato il target liquido in niobio (aventi due foil di Havar da 25  $\mu\text{m}$  e 50  $\mu\text{m}$ ), usato per la produzione del  $^{18}\text{F}$ . Tuttavia, durante il secondo irraggiamento con la soluzione di  $^{\text{nat}}\text{ZnCl}_2$  1.7M in acido cloridrico 0.2N, si è verificata la rottura del target, probabilmente a causa di un aumento improvviso della pressione nel target. Quindi è stata modificata la soluzione bersaglio, optando per l'utilizzo di una soluzione di nitrato di zinco. Inoltre, per effettuare la degradazione energetica ottimale del fascio, si è sostituito nel target liquido in niobio il foil di Havar da 50  $\mu\text{m}$  con un foil di Niobio da 250  $\mu\text{m}$ , in modo tale da ridurre l'energia del fascio incidente sul materiale bersaglio a 12 MeV. Tale modifica è stata necessaria per ottimizzare la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  e ridurre le impurezze radionuclidiche prodotte.

Dopo i test preliminari con il nuovo target con una soluzione di  $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M, effettuati per valutare la resistenza del target alla soluzione di nitrato, sono state condotte sei prove di irraggiamento di una soluzione di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in acido nitrico 0.2N, ottenendo ottimi risultati di produzione.

Per le misure di attività di  $^{68}\text{Ga}$  e delle impurezze radionuclidiche a breve tempo di dimezzamento ( $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ), è stato utilizzando un calibratore di attività. Successivamente sono state effettuate due misure di spettrometria gamma per ogni campione irraggiato, una misura dopo circa 24 h dall'EOB e una dopo almeno 7 giorni dall'EOB. Dai valori di attività all'EOB è stato possibile stimare i valori di resa a saturazione di  $^{68}\text{Ga}$  e delle principali impurezze prodotte.

La resa a saturazione media di  $^{68}\text{Ga}$  risulta essere di  $(330 \pm 30)$  MBq/ $\mu\text{A}$  con una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.70M in acido nitrico 0.2N, che corrisponde a un'attività prodotta di  $(4.4 \pm 0.4)$  GBq ( $\sim 120$  mCi) in un irraggiamento a 50  $\mu\text{A}$  da 30 minuti. Il rendimento ottenuto sperimentalmente risulta essere circa il 70% del valore ottenuto nello studio teorico. La purezza radionuclidica del prodotto, prendendo in considerazione solamente le impurezze isotopiche del  $^{68}\text{Ga}$  non separabili chimicamente, risulta superiore al 99.9% fino a 3 ore dalla fine del bombardamento.

I risultati ottenuti hanno mostrato la possibilità di produrre  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone utilizzando come materiale bersaglio una soluzione di  $^{68}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  e ottenendo un'attività sufficiente per l'impiego clinico. In particolare, la purezza radionuclidica del prodotto finale risulta essere superiore ai limiti imposti dalla Farmacopea Europea. Ciò è di particolare interesse in quanto rende ipotizzabile una linea di sperimentazione in campo clinico in tempi brevi.

Infine è stato implementato un processo di separazione del  $^{68}\text{Ga}$ , tramite cromatografia a scambio ionico, e il recupero del materiale bersaglio  $^{68}\text{Zn}$ , che può essere successivamente riutilizzato. Per valutare il metodo di separazione sono state effettuate delle prove utilizzando  $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M in  $\text{HNO}_3$  0.2N a cui è stato aggiunto una quantità di  $^{68}\text{Ga}$  eluito dal generatore. Per valutare il recupero di  $^{68}\text{Zn}$ , è stato utilizzato come tracciante lo  $^{65}\text{Zn}$ . Il processo di separazione è stato automatizzato con componenti Modular-Lab della *Eckert&Ziegler*. La tecnica di separazione realizzata permette di ottenere un recupero del  $(94 \pm 5)\%$  di Zn e del  $(92 \pm 9)\%$  di  $^{68}\text{Ga}$ . Il tempo richiesto per la separazione automatizzata è di circa 25 minuti.

Riguardo invece ai costi, la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  attualmente viene effettuata utilizzando almeno 2 generatori all'anno, del costo di 51.900 Euro ciascuno. Invece, in una produzione di  $^{68}\text{Ga}$  in ciclotrone, considerando un recupero del 90% del materiale arricchito e i costi dei materiali per la preparazione della soluzione bersaglio e della fase di purificazione, il costo complessivo annuale è ben inferiore a 25.000 Euro.

In conclusione, questo è stato realmente un lavoro sperimentale, fondato su presupposti teorici e precedenti esperienze, ma ampiamente sviluppato in pratica nel corso del lavoro di tesi. Di questa esperienza si è dato un ampio resoconto, riportando sia alcuni iniziali insuccessi, sia le soluzioni trovate ai diversi problemi. Sulla base del lavoro che ho svolto, siamo al momento in grado di produrre in modo affidabile l'attività corrispondente a più di quella di due generatori, in un tempo di irraggiamento contenuto e con un sistema di irraggiamento che ha dato prova di affidabilità e ripetibilità. Posso dire che ciò pone la nostra ricerca sul fronte avanzato degli sviluppi della Fisica in Medicina.

Del resto, conseguito questo punto fermo, questo lavoro non si può dire concluso; sono necessarie ottimizzazioni e ulteriori avanzamenti. Gli obiettivi futuri

sono:

- consolidare la ripetibilità del processo di separazione del  $^{68}\text{Ga}$  e di recupero del materiale arricchito;
- incrementare il rendimento della produzione di  $^{68}\text{Ga}$ , nonostante siano già stati ottenuti ottimi valori di resa, magari modificando le concentrazioni di zinco nella soluzione da irraggiare o aumentando il tempo di irraggiamento;
- ridurre i tempi di processamento, al fine di permettere un migliore recupero del  $^{68}\text{Ga}$  e un valore elevato di attività al momento di sintesi del radiofarmaco; infatti anche 5 minuti in meno nel processo di separazione sono fondamentali, in quanto corrispondono a circa un 5% di attività in più recuperata;
- ottimizzare l'efficienza del metodo di separazione; alcune possibili modifiche riguardano l'utilizzo di differenti eluenti (ad esempio, con acetone/HCl [46]) o l'uso di resine differenti, come la combinazione di due colonne contenenti una resina ZR e una resina TK200 (*Triskem*) [47].
- valutare la purezza del prodotto dopo la purificazione e studiare un modo per portare il prodotto finale a una soluzione HCl 0.1N.
- infine, raffinare il programma di separazione e immettere eventualmente alcuni punti di controllo che guidino l'operatore.

# Bibliografia

- [1] Velikyan I. *Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -Radiopharmaceutical Development*. *Theranostics* 2014; 4(1):47-80.
- [2] Fanti, S., Lopei, E., Monetti, N. *Compendio di Diagnostica Medico Nucleare*. Soc. Editrice Esculapio.
- [3] Rauscher, I., Maurer, T., Fendler, W. P., Sommer, W. H., Schwaiger, M., and Eiber, M.  *$^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report*. *Cancer Imaging* 2016; 16:14.
- [4] Maurer, T., Gschwend, J.E., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Haller, H., Weirich, G., Wester, H.J., Heck, H., Kübler, H., Beer, A.J., Schwaiger, M., and Eiber, M. *Diagnostic Efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer*. *The Journal of Urology* 2016; 195, 1436-1443.
- [5] Afshar-Oromieh, A., Zechmann C. M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H. G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B. A, Giesel, F. L., Debus, J., Haberkorn, U. *Comparison of PET imaging with a  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and  $^{18}\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:11–20.
- [6] Velikyan I.  *$^{68}\text{Ga}$ -Based Radiopharmaceutical: Production and Application Relationship*. *Molecules* 2015; 20, 12913-12943.
- [7] Weineisen, M., Schottelius, M., Simecek, J., Baum, R.P., Yildiz, A., Beykan, S., Kulkarni, H.R., Lassmann, M., Klette, I., Eiber, M., Schwaiger, M., Wester, H.J.  *$^{68}\text{Ga}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled PSMA I& T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic*

- Concept and First Proof-of-Concept Human Studies.* J Nucl Med 2015; 56:8 1169-1176.
- [8] Jensen, M., Clark, J. *Direct production of Ga-68 from proton bombardment of concentrated aqueous solutions of [Zn-68] Zinc Chloride.* Proceedings WTTC XIII, abstract 052, 2010.
- [9] Pandey, M. K., Byrne, J. F., Jiang, H., Packard, A. B., DeGrado, T.R. *Cyclotron production of  $^{68}\text{Ga}$  via the  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  reaction in aqueous solution.* Nucl Med Mol Imaging, 2014; 4(4):303-310.
- [10] Marengo, M. *La fisica in medicina nucleare.* Patron Editore, Bologna; 2001.
- [11] Strijckmans, K. *The isochronous cyclotron: principles and recent development.* Comput Med Imaging Graph 2001;25(2):69-78.
- [12] GE Healthcare. *PETtrace 800 series, Service Manual – Accelerator.*
- [13] GE Healthcare. *PETtrace 800 series, Operator Guide.*
- [14] Astrid A. M. van der Veldt, Egbert F. Smit and Adriaan A. Lammertsma. *Positron emission tomography as a method for measuring drug delivery to tumors in vivo: the example of [11C]docetaxel.* Front Oncol 2013; 3:208.
- [15] Chu, S. Y. F., Ekström, L.P., Firestone, R.B. *The Lund/LBNL Nuclear Data, Search Version 20, 1999.* [<http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/>]
- [16] LNE - LNHB / CEA Table de Radionucléides. [<http://www.nucleide.org>]
- [17] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice.* Technical Reports Series No. 465, IAEA, Vienna, 2008.
- [18] Krasnov, N. N. *Thick target yield.* Int J Appl Radiat Isot 1974; 25, 223.
- [19] Ziegler, J.F., Biersack, J. P., Littmark U. *The Stopping and Range of Ions in Matter.* Ion Implantation Press, 2008.
- [20] Belosi, F., Cicoria, G., Lodi, F., Malizia, C., Fanti, S., Boschi, S., Marengo, M. *Generator Breakthrough and Radionuclide Purification in Automated Synthesis of  $^{68}\text{Ge}$ -DOTANOC.* Curr Radiopharm 2013; 6, 72-77.

- [21] Cicoria, G., Marengo, M., Pancaldi, D., Di Pierro, D., Rizzello, A., Lodi, F., Fanti, S., Boschi, S. *Acceptance Tests and Quality Control of  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  Generators*. *Curr Radiopharm* 2009; 2, 165-168.
- [22] Airtum - *I numeri del cancro in Italia 2016*.
- [23] *European Pharmacopeia. Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) chloride solution for radiolabelling*. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). *Eur Pharm* 2016; 2464, 1060–1061.
- [24] *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition*. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) 2016.
- [25] *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII Ed.* Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; Roma, 2008.
- [26] Oehlke, E., Hoehr, C., Hou, X., Hanemaayer, V., Zeisler, S., Adam, M.J., Ruth, T.J., Celler, A., Buckley, K., Benard, F., Schaffer, P. *Production of  $^{86}\text{Y}$  and other radiometals for research purposes using a solution target system*. *Nucl Med Biol* 2015; 42 842.
- [27] Pandey, M. K., Engelbrecht, H.P., Byrne, J. F., Packard, A.B., DeGrado, T.R. *Production of  $^{89}\text{Zr}$  via the  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  reaction in aqueous solution: Effect of solution composition on in-target chemistry*. *Nucl Med Biol* 2014; 41:309–316.
- [28] Herrington, T.M., Roffey, M.G., Smith, D.P. *Densities of Aqueous Electrolytes  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , and  $\text{CdCl}_2$  from 25 to 72°C at 1 atm*. *J Chem Eng Data* 1988; 31, 221-225.
- [29] Jain, S. K., Jain, A. K., Gupta, A. K. and Singh V. *Densities and Refractive Indices of Aqueous Zinc Nitrate Solutions*. *J Chem Eng Data* 1985; 30, 307-304.
- [30] Dassenno, M. *Studio di fattibilità per la produzione di Ga-68 con target liquido*. Università di Bologna, Tesi di Laurea in Fisica, 2016.
- [31] EXFOR Database. [<http://www.nds.iaea.org/exfor/>]
- [32] Szelecsenyi, F., Boothe, T. E., Takacs, S., Tarkanyi, F., and Tavano, E. *Evaluated Cross Section and Thick Target Yield Data Bases of Zn + p Processes for Practical Applications*. *Appl Radiat Isot* 1998; Vol. 49, No 8, 1005-1032.

- [33] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Nuclear Data Services* [<https://www-nds.iaea.org/medical/>]
- [34] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY *Cyclotron produced radionuclides: operation and maintenance gas and liquid targets*. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 4, IAEA, Vienna, 2012.
- [35] Ditrói, F., Takács, S., Tárkányi, F., Baba M., Corniani E., Shubin, Yu.N. *Study of proton induced reactions on niobium targets up to 70 MeV* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research 2008; 266, 5087–5100.
- [36] Knoll, G. F. *Radiation detection and measurement - 4th ed.* John Wiley & Sons, Inc. 2010.
- [37] Currie, L.A. *Limits for Qualitative Detection and Quantitative Determination. Application to Radiochemistry*. Anal Chem 1968, 40 (3), pp 586–593.
- [38] *Genie 2000 3.0 Customization Tools Manual*. Canberra Industries, Inc.
- [39] Zagni, F., Cicoria, G., Lucconi, G., Infantino A., Lodi F., Marengo, M. *Monte Carlo modeling provides accurate calibration factors for radionuclide activity meters*. App Rad Isot 2014; 94, 158-165.
- [40] Cicoria, G. *Sviluppo e collaudo di un target solido per un ciclotrone per impiego biomedico: produzione di radionuclidi PET del rame*. Università di Bologna, Tesi di Laurea in Fisica, 2005.
- [41] Lucconi, G., Cicoria, G., Pancaldi, D., Lodi, F., Malizia, C., Fanti, S., Boschi, S., Marengo, M. *Use of  $^{65}\text{Zn}$  as a tracer for the assessment of purification in the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC synthesis*. Appl Rad Isot 2013; 80 27-31
- [42] Harvey, D. *Modern Analytical Chemistry* McGraw-Hill Higher Education, 2000.
- [43] Engle, J.W, Lopez-Rodriguez, V., Gaspar-Carcamo, R.E, Valdovinos, H.F., Valle-Gonzalez, M., Trejo-Ballado, F., Severin, G.W., Barnhart, T.E., Nickles, R.J., Avila-Rodriguez, M.A. *Very high specific activity  $^{66/68}\text{Ga}$  from zinc targets for PET*. Appl Radiat Isot 2012; 70(8): 1792–1796.
- [44] BIO-RAD. *Instruction Manual, Molecular Biology Grade AG 50W-X8 Cation Exchange Resin*.

- 
- [45] Larocca, S. *Studio di fattibilità della produzione di  $^{66}\text{Ga}$  mediante ciclotrone biomedico*. Università di Bologna, Tesi di Laurea in Fisica, 2012.
- [46] Zhernosekov, K.P., Filosofov, D.V., Baum, R. P., Aschoff, P., Bihl, H., Razbash, M., Jahn, A. A., Jennewein, M., Rösch, F. *Processing of Generator-Produced  $^{68}\text{Ga}$  for Medical Application*. J Nucl Med 2007; 48:1741–1748.
- [47] Nair, M., Happel, S., Eriksson, T., Pandey, M.K., DeGrado, T.T., Gagnoc, K. *Cyclotron production and automated new 2-column processing of  $^{68}\text{Ga}$ ] $\text{GaCl}_3$*  OP 439, EANM Congress, 2017, Vienna.