

**SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

*Dipartimento di INGEGNERIA INDUSTRIALE*

*Corso di laurea magistrale in INGEGNERIA ENEGETICA*

**TESI DI LAUREA**

in

**RADIOPROTEZIONE T**

**Caratterizzazione di un rivelatore portatile  
CZT per applicazioni di spettrometria  
gamma in medicina nucleare**

Candidata:  
**Sara Vichi**

Relatore:  
Prof. Ing. **Domiziano Mostacci**

Correlatori:  
Dott. **Mario Marengo**  
Ing. **Angelo Infantino**  
Dott. **Gianfranco Cicoria**

Anno Accademico 2012/13

Sessione I

*Alla mia famiglia*

# Indice

<b>Abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduzione .....</b>	<b>4</b>
<b>Capitolo 1 Rivelatori di radiazione per spettrometria gamma .....</b>	<b>6</b>
1.1. Generalità sui rivelatori .....	6
1.1.1. Risoluzione .....	7
1.1.2. Efficienza.....	9
1.1.3. Tempo morto .....	10
1.2. Rivelatori a scintillazione NaI(Tl) .....	10
1.2.1. Caratteristiche generali .....	10
1.2.2. Rivelatori NaI(Tl) .....	12
1.3. Rivelatori a semiconduttore .....	12
1.3.1. Principio di funzionamento .....	12
1.3.2. Rivelatori HPGe .....	14
1.3.3. Rivelatori CdZnTe .....	16
<b>Capitolo 2 Il rivelatore Kromek GR1 .....</b>	<b>21</b>
2.1. Descrizione generale dello strumento .....	21
2.2. Modalità di funzionamento e software di supporto .....	23
<b>Capitolo 3 Le prove di controllo della purezza radionuclidica nelle monografie della farmacopea.....</b>	<b>27</b>
3.1. Requisiti di qualità dei radiofarmaci nella normativa farmaceutica .....	27
3.2. La Purezza Radionuclidica .....	29
3.2.1. Purezza radionuclidica del [ <sup>18</sup> F]FDG .....	30
3.2.2. Purezza radionuclidica del [ <sup>68</sup> Ga]DOTANOC .....	32
<b>Capitolo 4 Calibrazione in energia ed efficienza .....</b>	<b>35</b>
4.1. Descrizione della geometria di misura.....	35

4.2.	Analisi dello spettro .....	40
4.3.	Calibrazione in energia .....	45
4.4.	Calibrazione in FWHM .....	46
4.5.	Calibrazione in efficienza .....	48
<b>Capitolo 5 Prove di caratterizzazione con campioni di [<sup>18</sup>F]FDG, eluato di <sup>68</sup>Ga e [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC .....</b>		<b>51</b>
5.1.	Misure di purezza radionuclidica.....	51
5.1.1.	Misure di purezza radionuclidica del [ <sup>18</sup> F]FDG .....	54
5.1.2.	Misure di purezza radionuclidica del [ <sup>68</sup> Ga]DOTANOC .....	56
<b>Capitolo 6 Risultati.....</b>		<b>58</b>
6.1.	Calibrazione in energia .....	58
6.2.	Calibrazione in FWHM e risoluzione energetica.....	59
6.3.	Calibrazione in efficienza .....	61
6.4.	Misure di purezza radionuclidica del [ <sup>18</sup> F]FDG .....	66
6.5.	Misure di purezza radionuclidica dell'eluato di <sup>68</sup> Ga .....	73
6.6.	Misure di purezza radionuclidica del [ <sup>68</sup> Ga]DOTANOC .....	75
<b>Conclusioni.....</b>		<b>78</b>
<b>Bibliografia.....</b>		<b>81</b>
<b>Ringraziamenti .....</b>		<b>83</b>

# Abstract

Scopo di questo lavoro è la caratterizzazione e la validazione di un rivelatore compatto al tellurio di cadmio zincato (CZT) per applicazioni di spettrometria gamma in medicina nucleare. Il rivelatore è stato calibrato in energia, FWHM ed efficienza per differenti geometrie di misura e sono state effettuate una serie di acquisizioni per valutarne l'adeguatezza come strumento di misura della purezza radionuclidica nei controlli di qualità dei radiofarmaci PET (*positron emission tomography*).

In particolare lo strumento oggetto di questo lavoro è il rivelatore KromeK GR1 prodotto e commercializzato dalla compagnia Kromek<sup>TM</sup> (Sedgefield, contea di Durham, UK), costituito da un cristallo di CdZnTe di 1 cm<sup>3</sup>. L'intero sistema di misura, compresa l'elettronica associata, è racchiuso all'interno di un contenitore in alluminio di 25 x 25 x 63 mm<sup>3</sup> di 60 grammi. Il rivelatore è dotato di un cavo USB che permette, attraverso l'utilizzo di un qualsiasi computer, la visualizzazione e la gestione dello spettro, provvedendo inoltre a fornire l'alimentazione necessaria al funzionamento.

Tutte le acquisizioni sono state effettuate posizionando le sorgenti di calibrazione e i campioni analizzati ad una distanza di 6 cm dal rivelatore. Al fine di garantire una geometria di misura ripetibile, come sostegno è stato utilizzato un centratore in plastica da noi progettato. Il sistema di misura è stato schermato mediante una struttura in piombo con spessore di 5,5 cm.

Gli spettri sono stati acquisiti mediante un computer portatile in cui è stato installato il software dedicato K-Spect 1.1.6; l'analisi degli spettri è stata invece eseguita mediante l'uso di fogli di calcolo appositamente creati.

Le calibrazioni in energia, FWHM ed efficienza sono state effettuate utilizzando sorgenti multi-picco certificate nelle tre seguenti geometrie di misura: sorgente puntiforme; provetta da 1 cm<sup>3</sup>; contenitore da 5 cm<sup>3</sup>.

Infine sono state effettuate misure di purezza radionuclidica su campioni di [<sup>18</sup>F]Fluoro-2-deossiglucosio ([<sup>18</sup>F]FDG), di eluato di gallio-68 e di [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC prodotti presso la Radiofarmacia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. Tutti i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti mediante un rivelatore HPGe.

La risoluzione energetica misurata in fase di calibrazione del rivelatore Kromek GR1 è di 1,6% (11 keV) a 662 keV e di 1,1% (15 keV) a 1332 keV, mentre la risposta in efficienza dello strumento alle stesse energie rispettivamente di 9,9E-03% e 2,9E-03% in geometria con sorgente puntiforme, 7,3E-03% e 2,2E-03% in geometria con provetta da 1 cm<sup>3</sup>, 6,1E-03 e 2,0E-03 in geometria con contenitore da 5 cm<sup>3</sup>.

I risultati ottenuti dalle misure di purezza radionuclidica effettuate sui campioni di [<sup>18</sup>F]FDG, eluato di <sup>68</sup>Ga e [<sup>68</sup>Ga]-DOTANOC si sono tutti dimostrati confrontabili con quelli ottenuti mediante il rivelatore HPGe attualmente in uso per i controlli di qualità presso i laboratori del servizio di fisica sanitaria del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi (efficienza relativa del 15%, risoluzione energetica di 1.8 keV in corrispondenza del picco del <sup>60</sup>Co a 1332 keV) e conformi ai limiti di accettabilità imposti dalla farmacopea.

Per quanto riguarda l'ordine di grandezza della minima attività rilevabile dello strumento di misura per le impurezze monitorate sui campioni di [<sup>18</sup>F]FDG, quali il <sup>57</sup>Co, il <sup>60</sup>Co, il <sup>52</sup>Mn e il <sup>54</sup>Mn, valori tipici sono compresi tra i 10 e i 200 Bq, mentre per il <sup>109</sup>Cd e il <sup>51</sup>Cr, maggiormente affetti dalla presenza del fondo, si possono raggiungere valori di MDA dell'ordine di qualche MBq. Per il <sup>68</sup>Ge, unica impurezza monitorata nei campioni di eluato di <sup>68</sup>Ga e [<sup>68</sup>Ga]-DOTANOC, la MDA è compresa tra 30 e 70 Bq.

In conclusione le prestazioni del rivelatore compatto CZT Kromek GR1 sono promettenti; le inferiori prestazioni in termini di efficienza, se confrontate con quelle caratteristiche dei rivelatori HPGe, sono adeguate per gli scopi preposti e compensate dall'estrema versatilità e compattezza del rivelatore, legata alla sua capacità di operare a temperatura ambiente senza il bisogno di strutture di raffreddamento. Tali

caratteristiche, unite ad una risoluzione energetica intermedia tra quella dei rivelatori a scintillazione NaI(Tl) e quella dei rivelatori al germanio iperpuro (HPGe), fanno di questo rivelatore un'attraente alternativa agli strumenti convenzionalmente usati nei controlli di qualità radiofarmaceutica.

# Introduzione

Dagli anni 70 ad oggi si è assistito ad una rapida crescita nell'impiego di tomografi ad emissione di positroni (PET) come strumento Medico Nucleare di imaging diagnostico principalmente in ambito oncologico, ma anche neurologico e cardiologico. Altrettanto rapido è stato di conseguenza l'aumento della richiesta nella produzione dei radiofarmaci d'interesse PET.

Il processo di produzione è articolato e complesso, inoltre, a causa dei brevi tempi di dimezzamento dei radionuclidi emettitori di positroni comunemente impiegati in questo tipo di indagine, è necessaria una produzione giornaliera in loco. Notevoli sforzi sono stati pertanto fatti in questi anni nel tentativo di ottimizzare tale procedura di produzione sia in termini qualitativi e quantitativi che per semplificare l'accessibilità alle diverse operazioni al personale addetto, automatizzandole dove possibile.

I controlli per l'assicurazione della qualità radiofarmaceutica in termini di purezza radionuclidica fanno parte di tale processo giornaliero di produzione e distribuzione del radiofarmaco, è infatti necessario minimizzarne l'esposizione indebita del paziente.

Gli strumenti attualmente più utilizzati in queste misure sono i rivelatori al germanio iperpuro (HPGe) per spettrometria gamma. Questi strumenti, anche se forniscono misure estremamente accurate, sono molto ingombranti, non essendo infatti operativi a temperatura ambiente devono essere raffreddati criogenicamente attraverso costose e voluminose apparecchiature. Questo unito alla complessità dello strumento ne limita

notevolmente la versatilità rendendone l'utilizzo accessibile solo in aree appositamente adibite e a personale specializzato.

Per tali motivi si è ritenuto necessario ricercare uno strumento più compatto, versatile, di più facile utilizzo e che richiedesse una minore manutenzione pur garantendo delle buone prestazioni spettrometriche per facilitare al personale le operazioni di misura della purezza radionuclidica dei radiofarmaci prodotti.

Gli strumenti che più sembrano confarsi a queste caratteristiche sono i rivelatori di tellurio di cadmio zincato (CZT).

Scopo di questo lavoro di tesi, svolto all'interno dei laboratori del Servizio di Fisica Sanitaria e del laboratorio di Radiofarmacia PET dell'U.O. di Medicina Nucleare del Policlinico S.Orsola-Malpighi, è la caratterizzazione e la validazione del rivelatore compatto CZT KromeK GR1 della compagnia Kromek<sup>TM</sup> (Sedgefield, contea di Durham, UK) per impiego nelle misure di purezza radionuclidica nei controlli di qualità dei radiofarmaci PET, in particolare del [<sup>18</sup>F]FDG e del [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC.

Nel capitolo primo saranno descritte e confrontate le caratteristiche generali dei principali rivelatori per spettrometria gamma (Rivelatori a scintillazione NaI(Tl), rivelatori HPGe, rivelatori CZT) in termini di struttura del rivelatore, funzionamento, efficienza e risoluzione energetica.

Nel capitolo secondo saranno invece descritte le caratteristiche specifiche del rivelatore Kromek GR1 e del software ad esso associato.

Nel capitolo terzo saranno presentate le procedure di assicurazione della qualità radiofarmaceutica previste dalla Farmacopea, in particolare, dopo una breve descrizione del processo di produzione, sono riportati i limiti di accettabilità per la purezza radionuclidica del [<sup>18</sup>F]FDG, dell'eluato di <sup>68</sup>Ga e del [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC.

Nel capitolo quarto saranno descritte le modalità con cui lo strumento è stato calibrato in energia efficienza ed FWHM: le sorgenti di calibrazione utilizzate, la geometria di misura, le modalità di acquisizione, visualizzazione ed analisi degli spettri acquisiti.

Mentre nel capitolo quinto saranno riportate le modalità con cui sono state effettuate le prove di caratterizzazione con campioni di [<sup>18</sup>F]FDG, dell'eluato di <sup>68</sup>Ga e del [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC.

Nel sesto e ultimo capitolo saranno infine presentati e commentati i risultati ottenuti.

# Capitolo 1

## Rivelatori di radiazione per spettrometria gamma

### 1.1. Generalità sui rivelatori

Il funzionamento di ogni tipo di rivelatore si basa sull'interazione della radiazione incidente con il materiale che costituisce il suo volume sensibile. In tal modo, tutta o parte dell'energia posseduta dalla radiazione viene trasferita e convertita in una diversa forma, adatta ad essere trattata elettronicamente.

Uno spettrometro gamma è costituito da tre parti principali:

1. il sistema di rilevazione, comprende il rivelatore e la schermatura, fondamentale soprattutto per le misure di bassa attività;
2. la catena elettronica, cioè il sistema di analisi degli impulsi;
3. il sistema di registrazione e trattamento dei dati.

In generale il principio di funzionamento di un rivelatore è il seguente: la radiazione incidente può interagire con il volume sensibile del rivelatore mediante quattro diversi meccanismi (scattering coerente, assorbimento fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie), mediante i quali deposita una certa quantità di energia sotto forma di energia cinetica degli elettroni atomici, la carica così liberata, proporzionale all'energia della radiazione incidente, viene raccolta tramite l'imposizione di un campo

elettrico; il tempo di raccolta varia da un rivelatore all'altro perché dipende dalla mobilità dei portatori di carica e dalla distanza media che questi devono percorrere. Occorre tuttavia sottolineare che il processo di interazione ideale per le operazioni di rivelazione è l'assorbimento fotoelettrico in quanto è l'unico che prevede la cessione di tutta l'energia del fotone incidente agli elettroni atomici permettendo il trasporto delle informazioni di interesse ai fini delle analisi spettrometriche. L'impulso elettrico così generato sarà successivamente elaborato dalla catena di lettura. L'ampiezza del segnale in uscita è direttamente proporzionale alla carica che lo ha generato, è così possibile risalire all'energia della radiazione incidente.

Un rivelatore utilizzato in spettrometria gamma deve quindi sia consentire una buona conversione media, ovvero i fotoni devono avere una ragionevole probabilità d'interazione in modo da produrre uno o più elettroni veloci, che contemporaneamente fungere da rivelatore convenzionale per gli elettroni secondari.

Gli impulsi elettrici in uscita dal rivelatore, inizialmente deboli, devono essere opportunamente amplificati da preamplificatore e amplificatore in modo da renderli adatti alla successiva analisi, conservando però la proporzionalità tra la loro ampiezza e l'energia ceduta dal fotone al rivelatore. Gli impulsi amplificati vengono quindi inviati ad un Analizzatore Multicanale (MCA), che li classifica in predeterminati intervalli di energia in funzione della loro ampiezza. Il circuito fondamentale dell'MCA è il Convertitore Analogico - Digitale (ADC), che converte un segnale analogico (l'ampiezza dell'impulso) in un numero ad esso proporzionale. Associata all'ADC vi è una memoria costituita un certo numero di canali. I dati immagazzinati nell'unità di memoria sono poi trasmessi ad un calcolatore, in genere dotato di un software in grado di fornire una interfaccia grafica dello spettro, permettendone così un'analisi immediata. [1]

### **1.1.1. Risoluzione**

La risoluzione energetica indica la minima differenza di energia necessaria affinché il rivelatore riesca a discriminare due eventi di energia diversa. Per valutare questa importante proprietà dei rivelatori è necessario osservare la risposta dello strumento ad una sorgente monoenergetica di radiazione. In un rivelatore ideale (a risoluzione

infinita) i picchi di emissione per una data sorgente dovrebbero corrispondere a delle linee (delta di Dirac) ad una determinata energia, corrispondente all'energia del fotone emesso durante la disintegrazione. Gli effetti stocastici, l'imperfezione dell'elettronica di misura, le interferenze, gli effetti di *pile-up* e altri tipi di possibili fenomeni che possono andare ad inficiare la misura, portano alla rivelazione di un picco il cui andamento in funzione dell'energia può, con buona approssimazione, essere descritto mediante una funzione gaussiana, secondo quanto previsto dalla teoria statistica. La risoluzione è data dalla larghezza a metà altezza del picco, detta FWHM (*full width at half maximum*). Solitamente però si trova anche espressa in percentuale, calcolata come:

$$R = \frac{FWHM}{H_0} \times 100$$

Dove  $H_0$  rappresenta l'ampiezza al centro del picco.

Due picchi le cui energie siano tra loro separate da meno di una FWHM creano interferenza.

Le cause delle fluttuazioni che danno origine alla forma gaussiana della funzione di risposta sono diverse:

- **Rumore statistico:** è legato alla natura discreta del segnale e per questo rappresenta una fonte irriducibile di fluttuazione ed un limite ineliminabile alla risoluzione. La carica generata nel rivelatore non è una variabile continua, ma al contrario è determinata da un numero discreto di portatori di carica, soggetto a variazioni casuali da evento a evento. Una stima dell'ammontare delle fluttuazioni può essere fatta assumendo una distribuzione poissoniana per la formazione di ogni portatore di carica: se in media vengono prodotte  $N$  ionizzazioni ci si aspetta una deviazione standard  $\sigma$  pari a  $\sqrt{N}$ , che costituisce il rumore statistico.
- **Rumore elettronico:** è legato alle fluttuazioni di corrente che si manifestano nei circuiti elettronici che costituiscono l'apparato di misura: maggiore è il numero di componenti la catena elettronica maggiore è la probabilità che si origini questo tipo di disturbo. Questo tipo di rumore dipende dalle correnti di fuga del rivelatore e dal rumore intrinseco degli elementi che costituiscono la catena

elettronica, presenta uno spettro di frequenze molto ampio e si manifesta tramite fluttuazioni casuali in uscita dall'amplificatore.

- **Fluttuazione nella raccolta di carica:** è legata alla eventuale perdita o alla raccolta incompleta di portatori di carica e dipende dalle caratteristiche del rivelatore. Nei semiconduttori una possibile causa della perdita di portatori è l'intrappolamento (trapping) da parte di impurezze residue indesiderate. [1,2,3]

### 1.1.2. Efficienza

Questo parametro è di fondamentale importanza per poter relazionare il numero di impulsi contati dall'apparato di misura con il numero effettivo di fotoni emessi dalla sorgente in studio. Infatti non tutta la radiazione dà luogo ad un impulso di risposta nel rivelatore a causa di vari fattori:

- geometria di acquisizione, ovvero l'effettivo angolo solido ( $\Omega$ ) che stabilisce la frazione delle radiazioni emesse da una sorgente incidenti sul rivelatore;
- assorbimento da parte di materiali: la radiazione può essere soggetta all'attenuazione da parte di materiali interposti tra sorgente e volume attivo del rivelatore, nonché a fenomeni di autoassorbimento nel caso di sorgente estesa;
- capacità del rivelatore di attenuare le radiazioni senza lasciarle sfuggire, assorbendone interamente l'energia;
- tempo di risposta: si tratta della capacità dell'apparato di misura di distinguere tra due eventi vicini nel tempo ed è quindi legato al tempo morto.

È necessario precisare che il termine efficienza può assumere diverse accezioni. Si definisce *efficienza intrinseca totale*  $\varepsilon_T(E)$  la frazione dei fotoni incidenti sul rivelatore che producono un evento rilevabile, ovvero un qualsiasi evento di cessione dell'energia. Ciò che determina l'efficienza intrinseca è dunque l'energia della radiazione, il materiale di cui è costituito il rivelatore ed il suo spessore nella direzione di incidenza. L'*efficienza di picco*, che tiene conto dell'insieme di tutti i fattori in gioco, è invece definita come:

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

Dove  $R(E)$  è il *rapporto picco su totale* e rappresenta la frazione dei fotoni di una fissata energia che hanno prodotto una interazione registrata nel picco di assorbimento totale rispetto al totale dei fotoni che hanno prodotto una interazione di qualsiasi tipo. È quest'ultima che riveste il ruolo principale nelle analisi di spettrometria gamma e ad essa ci riferiremo nel seguito parlando di efficienza  $\epsilon$ . Questa, in funzione dei casi, può essere misurata sperimentalmente o ricavata per via teorica nel caso siano ben note la geometria e il coefficiente di attenuazione del materiale componente il volume sensibile del rivelatore [1,2,3].

### **1.1.3. Tempo morto**

La registrazione di un evento da parte dell'apparato di misura non è istantanea, ma richiede un certo lasso di tempo che dipende dalle caratteristiche del rivelatore e dell'elettronica: si tratta del tempo morto, durante il quale l'apparato di misura rimane inattivo. Esso rappresenta la distanza temporale minima che deve separare due eventi affinché questi vengano registrati separatamente. Poiché i processi di decadimento sono governati da leggi di natura stocastica, vi è sempre una certa probabilità che un evento reale venga perso. È dunque importante conoscere il tempo morto per poter apportare le dovute correzioni. [3]

## **1.2. Rivelatori a scintillazione NaI(Tl)**

### **1.2.1. Caratteristiche generali**

I rivelatori a scintillazione si basano sulle proprietà di alcuni materiali, detti appunto scintillanti, di emettere fotoni luminosi quando colpiti da una radiazione ionizzante. La teoria delle bande dello stato solido offre un ottimo modello descrittivo del principio fisico che sta alla base del funzionamento dei materiali scintillanti. I segnali luminosi così prodotti vengono poi trattati da una catena di analisi elettronica.

Un problema per questi materiali è rappresentato dalla non trasparenza alla propria luce di scintillazione. Per ovviare a tale inconveniente nella matrice cristallina sono generalmente inserite delle impurità con la funzione di attivatrici della luminescenza.

Queste, alterando la distribuzione dei livelli energetici permessi, creano nuove possibili posizioni a minore energia rispetto alla banda di conduzione che un elettrone eccitato può occupare. La diseccitazione da questo livello energetico leggermente inferiore provocherà perciò l'emissione di un quanto di luce con energia non più corrispondente al gap tra le bande energetiche di valenza e di conduzione favorendo la trasparenza del materiale nei confronti delle proprie emissioni fotoniche.

Tutti gli impulsi luminosi prodotti nel cristallo sono poi raccolti e convogliati mediante una guida di luce ad un *fotomoltiplicatore* (Fig 1.1). Quest'ultimo è costituito da una serie di elettrodi a tensione crescente detti *dinodi*. Il primo di questi è ricoperto da materiale fotoemittente, in grado di emettere elettroni se colpito da un quanto di luce. I successivi *dinodi* a potenziale maggiore accelerano gli elettroni e li moltiplicano, in quanto anch'essi rivestiti di materiali emittenti di elettroni.

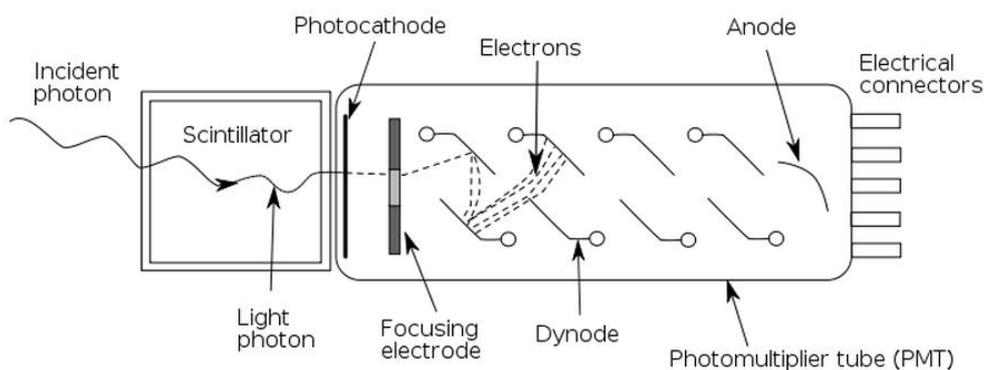


Fig. 1.1 Rappresentazione schematica del principio di funzionamento di un rivelatore a scintillazione

Il *fotomoltiplicatore* ha tuttavia il difetto di elaborare involontariamente la corrente proveniente dal moto di agitazione termica dei materiali circostanti. Il segnale è quindi affetto da rumore che ne va ad inficiare la risoluzione energetica e la leggibilità. Le condizioni ambientali perciò influenzano notevolmente le misurazioni effettuate con questo tipo di strumento, che deve essere pertanto sottoposto a periodiche stabilizzazioni.

### **1.2.2. Rivelatori NaI(Tl)**

I rivelatori basati sui cristalli di ioduro di sodio attivato al tallio rappresentano ad oggi i più diffusi rivelatori a scintillazione grazie al loro peso atomico, che consente loro una buona efficienza di rivelazione dei raggi gamma, e un elevato grado di trasparenza alle proprie emissioni fotoniche.

Le caratteristiche geometriche e costruttive di questo tipo di rivelatori sono ben note: il valore del coefficiente di attenuazione lineare è noto con buona accuratezza ed il volume sensibile del rivelatore coincide con il volume del cristallo stesso. È quindi possibile il calcolo teorico dell'efficienza intrinseca totale di cristalli di forma assegnata per prefissate geometrie di irraggiamento.

La dimensione dei cristalli è comunemente espressa in pollici. Tipicamente in commercio si trovano cristalli cilindrici di dimensioni 2" x 2" e 3" x 3".

Per quanto riguarda la risoluzione energetica questa è generalmente espressa all'energia di 662 keV dei fotoni del  $^{137}\text{Cs}$  e per i cristalli di tipo e dimensioni citati assume valori dell'ordine del 6 – 7%. [1,3]

## **1.3. Rivelatori a semiconduttore**

### **1.3.1. Principio di funzionamento**

Nel campo della rivelazione della radiazione gamma sono di particolare interesse i rivelatori a semiconduttore, costituiti da un diodo semiconduttore inversamente polarizzato. Il principio di funzionamento dei rivelatori a semiconduttore si basa sulle proprietà dei solidi cristallini che mostrano una tipica struttura a bande. Quando la radiazione ionizzante colpisce un elettrone con energia sufficiente a colmare il gap energetico tra banda di valenza e banda di conduzione, l'elettrone eccitato salta nella banda superiore di conduzione della struttura cristallina lasciandosi alle spalle, nella banda di valenza, una lacuna. Producendo un opportuno campo elettrico sul rivelatore gli elettroni eccitati presenti nella banda di conduzione e le lacune nella banda di valenza migrano rispettivamente verso l'elettrodo positivo e verso l'elettrodo negativo del rivelatore. Ciò induce un segnale la cui ampiezza è proporzionale all'energia

depositata dal fotone incidente. Per un'accurata rivelazione è auspicabile che le caratteristiche del cristallo siano tali per cui tutte le coppie elettrone-lacuna siano raccolte in modo da contribuire alla formazione del picco di piena energia. [3]

Indipendentemente da quale materiale semiconduttore è utilizzato, le principali proprietà richieste per la realizzazione di spettrometri di elevate prestazioni che garantiscano una buona risoluzione e contemporaneamente un'elevata efficienza di conteggio sono le seguenti:

- Un elevato numero atomico ( $Z$ ) che garantisca un'elevata efficienza di interazione radiazione-atomo. La sezione d'urto per l'assorbimento fotoelettrico in un materiale generico caratterizzato da un numero atomico  $Z$  è infatti direttamente proporzionale a  $Z^n$ , dove  $4 < n < 5$ ;
- Una differenza di energia tra la banda di valenza e quella di conduzione che garantisca da una parte un'elevata resistività ( $>10^9 \Omega \text{ cm}$ ) e basse correnti di fuga e dall'altra un'energia di ionizzazione necessaria alla creazione di coppie elettrone-lacuna non troppo elevata ( $<5 \text{ eV}$ ) al fine di ottenere un elevato rapporto segnale/fondo;
- Un elevato valore del prodotto  $\mu\tau$ , dove con  $\mu$  è indicata la mobilità del portatore di carica mentre con  $\tau$  la sua vita media. La distanza percorsa dalla carica all'interno del materiale semiconduttore sarà quindi fornita dal prodotto  $\mu\tau E$ , dove con  $E$  è indicato il campo elettrico applicato. La raccolta delle cariche è quindi determinata dallo spessore del volume sensibile del rivelatore che i portatori di carica generati riescono a percorrere.
- Disponibilità in cristalli di elevata purezza, privi di difetti, con caratteristiche omogenee e di dimensioni adeguate. Per garantire un'elevata efficienza sono infatti richiesti volumi elevati, oltre che un'elevata densità del materiale, in modo che un elevato numero di fotoni incidenti interagisca all'interno del volume sensibile del rivelatore contribuendo al segnale senza sfuggire. La richiesta di omogeneità e della minima presenza di difetti ha lo scopo di garantire buone caratteristiche di trasporto della carica e basse correnti di fuga.
- Costi contenuti [4]

### 1.3.2. Rivelatori HPGe

L'evoluzione tecnologica nel trattamento dei materiali allo stato solido ha reso possibile la produzione di cristalli al germanio di elevata purezza e di dimensioni relativamente grandi che si prestano alla realizzazione di rivelatori a semiconduttore con elevate prestazioni.

Il germanio, con  $Z=32$  si colloca in una posizione intermedia in termini di efficienza di rivelazione tra i rivelatori proporzionali, in cui il numero atomico medio del gas di riempimento è molto basso (varia fra  $Z=1$  per l'idrogeno e  $Z=8$  dell'ossigeno) e i rivelatori a scintillazione di NaI(Tl), con  $Z=11$  per il sodio e ben  $Z=53$  per lo iodio.

Il grande vantaggio nei rivelatori al germanio sta nella risoluzione energetica, generalmente la FWHM è di un ordine di grandezza inferiore rispetto ai cristalli a scintillazione. Questo è dovuto al fatto che un rivelatore a semiconduttore necessita di una energia di soli 3 eV per la produzione di una coppia di cariche, contro i 100 eV necessari per produrre una scintillazione. Perciò a parità di energia ceduta dalle radiazioni ionizzanti, i rivelatori al germanio sono in grado di produrre impulsi 30 volte maggiori rispetto ai cristalli scintillatori.

Tali caratteristiche vantaggiose sono però riscontrabili soltanto con un elevato grado di purezza del cristallo utilizzato e con un opportuno campo elettrico applicato, ai fini impedire le ricombinazioni elettrone-lacuna che determinano una mancata misurazione.

Il ridotto gap energetico tra le bande, caratteristico della struttura cristallina di questi materiali, impone però il ricorso opportune apparecchiature di raffreddamento al fine di ridurre la corrente di fuga dovuta al moto dei portatori di carica liberati per effetto termico. Questa condizione viene raggiunta montando il rivelatore, completo di preamplificatore, su un criostato di tipo Dewar contenente azoto liquido che mantiene l'apparato a circa 77 K. Il contatto termico con il refrigerante è garantito costantemente tramite un "Dito Freddo" in rame. Il rivelatore può essere montato sul criostato secondo differenti configurazioni. Le più diffuse, con rivelatore montato superiormente in linea verticale, sono di grande comodità di impiego in associazione con pozzetti di schermatura.

Il rivelatore è inoltre permanentemente mantenuto sotto un elevato grado di vuoto allo scopo di minimizzare la conduttività termica fra lo stesso e l'ambiente circostante

nonché per evitare fenomeni di condensazione del vapore acqueo ambientale che porterebbero ad una contaminazione del cristallo.

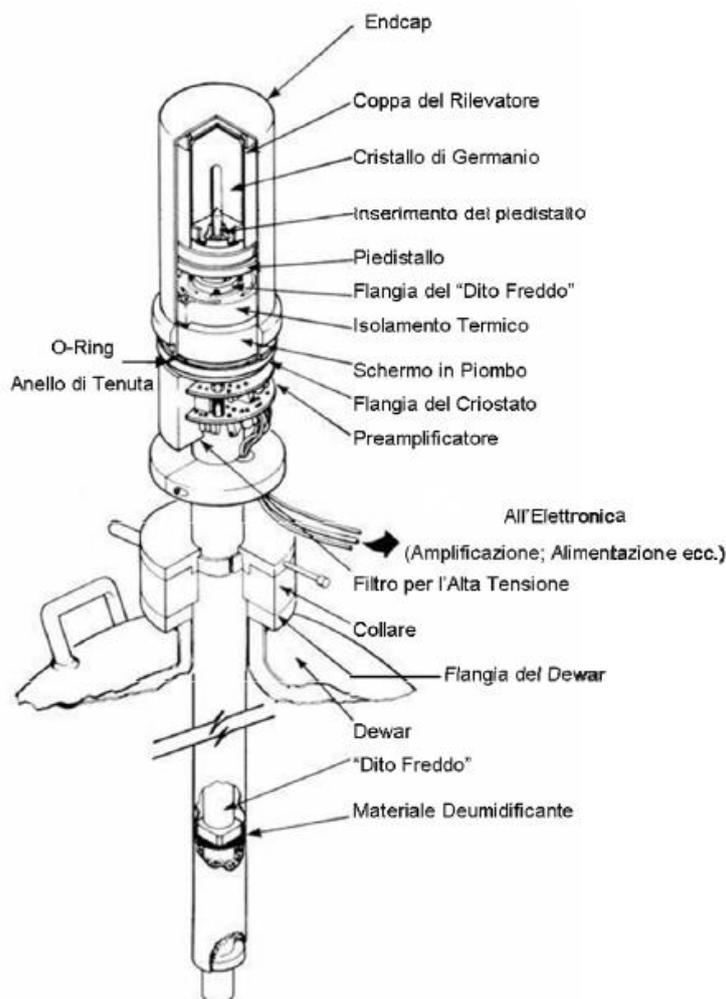


Fig. 1.2 Schema di un rivelatore HPGe coassiale

L'efficienza viene espressa per confronto con quella di un cristallo di NaI(Tl) di 3"x3" per il picco a 1332 keV del  $^{60}\text{Co}$ , misurata tramite una sorgente puntiforme posta ad una distanza di 25 cm dal rivelatore. Data infatti la difficoltà di conoscere in modo accurato il volume sensibile del rivelatore, tale valore ha lo scopo di indicare una sorta di dimensione del cristallo. I valori di efficienza sono compresi tra il 15 ed il 45 %.

Per quanto riguarda la risoluzione energetica questa viene riportata in riferimento al picco a 1332 keV del  $^{60}\text{Co}$  e di norma si hanno valori compresi tra 1.8 keV (0.1%) e 2.5 keV (0.2%) contro i 66,6 keV (5%) di risoluzione generalmente caratteristici dei rivelatori NaI(Tl) alla medesima energia. [1,2]

### 1.3.3. Rivelatori CdZnTe

L'imprescindibilità dei rivelatori al germanio dalle costose e ingombranti apparecchiature di raffreddamento ha fatto sì che si sviluppasse un crescente interesse verso materiali semiconduttori alternativi che consentissero la realizzazione di rivelatori compatti e in grado di operare a temperatura ambiente pur garantendo buone prestazioni spettrometriche.

Il CdTe (tellurio di cadmio) e CdZnTe (tellurio di cadmio zincato) si sono dimostrati i semiconduttori con le caratteristiche più adeguate a tale scopo.

In tabella 1.1 sono riportati alcuni parametri caratteristici di questi semiconduttori posti a confronto con quelli del silicio e del germanio. I valori della band gap e dell'energia necessaria alla creazione di una coppia elettrone-lacuna ( $\epsilon$ ) sono riferiti alla temperatura di 77 K per il Germanio e 300 K negli altri casi.

Materiale	Numero atomico	Band gap (eV)	$\epsilon$ (eV)	Densità (gcm <sup>-3</sup> )	Mobilità degli elettroni (cm <sup>2</sup> V <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	Mobilità delle lacune (cm <sup>2</sup> V <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
Si	14	1.106	3.62	2.33	1350	480
Ge	32	0.67	2.96	5.32	36000	42000
CdTe	48,52	1.47	4.43	6.06	1000	80
CdZnTe	48,30,52	1.57	4.64	5.78	1000	50-80

Tab. 1.1 confronto tra i parametri caratteristici di alcuni materiali semiconduttori adeguati per rivelatori gamma.

Come è possibile osservare dalla tabella 2.1 il CdZnTe è caratterizzato da un maggiore gap energetico tra banda di valenza e banda di conduzione rispetto al germanio e al silicio, 1,57 eV a temperatura ambiente per Cd<sub>0,9</sub>Zn<sub>0,1</sub>Te variabili a seconda della percentuale di zinco. Il rumore termico è quindi drasticamente ridotto e i dispositivi basati su questi semiconduttori sono operativi a temperatura ambiente. [5]

L'aggiunta dello zinco ha lo scopo di modificare le proprietà elettriche del materiale semiconduttore, la band gap risulta infatti leggermente più elevata rispetto a quella del CdTe e la resistività è maggiore (aumentando la frazione di zinco da 0 a 0.2 la resistività

del cristallo aumenta di circa due ordini di grandezza [6]), ciò comporta una corrente di fuga più bassa e caratteristiche spettroscopiche potenzialmente migliori.

L'elevato numero atomico medio ( $Z=50$ ) ne garantisce inoltre una buona efficienza di rivelazione pur con spessori molto sottili, basti considerare che 2 mm di CdZnTe equivalgono a 10 mm di germanio in termini di assorbimento di raggi gamma.

Grazie all'elevata capacità assorbente di questi materiali il range energetico di rivelazione è quindi piuttosto ampio, permettendo di raccogliere e misurare radiazioni con energie che spaziano da poche decine di keV a qualche MeV. [7,8]

I cristalli sono generalmente di forma rettangolare con spessore variabile in funzione delle applicazioni a cui è preposto il rivelatore, più alta è l'energia dei fotoni incidenti maggiore è lo spessore richiesto al fine di garantire l'efficienza adeguata per la rivelazione. Spessori tipici vanno da 1 mm per applicazioni alle basse energie fino a 15 mm per le energie più elevate. [9]

Le principali problematiche che limitano l'utilizzo dei rivelatori CZT sono legate alle proprietà di trasporto delle cariche. Nonostante il notevole progresso raggiunto nei processi di crescita dei cristalli, che ha portato ad un significativo miglioramento della qualità dei materiali disponibili, caratterizzati da un elevato grado di purezza, le proprietà di trasporto della carica di questi semiconduttori composti sono infatti ancora inferiori rispetto alle condizioni ottimali per applicazioni nella spettrometria raggiunte dai rivelatori al germanio.

In primo luogo, come è possibile osservare dalla tabella 2.1, l'energia media necessaria per la generazione di coppie elettrone-lacuna in questi materiali è maggiore rispetto al germanio (4.64 eV del CdZnTe a temperatura ambiente contro i 2.96 eV caratteristici del germanio a temperature di 77 K), questo implica, a parità di energia ceduta dalla radiazione incidente, una riduzione dell'ampiezza dell'impulso e una diminuzione del rapporto segnale/rumore a scapito della risoluzione energetica.

Inoltre la mobilità degli elettroni, ma soprattutto quella delle lacune è notevolmente inferiore rispetto al germanio. Queste ultime, con valori di mobilità caratteristici inferiori di due ordini di grandezza rispetto al germanio, sono particolarmente soggette a fenomeni di *trapping* causati dalla presenza di centri di intrappolamento nel cristallo. Le impurità, la mancanza di stechiometria e le deformazioni plastiche dovute a danni meccanici che si producono solitamente durante la fabbricazione possono infatti agire

da trappole dei portatori di carica immobilizzandoli per un certo tempo e impedendo la completa raccolta del segnale. Sebbene il centro di intrappolamento possa rilasciare dopo un certo intervallo di tempo il portatore alla banda iniziale, il tempo di ritardo è spesso sufficientemente lungo da impedire alla carica di contribuire al segnale.

L'effetto principale è di ridurre la concentrazione dei portatori e la loro vita media nel cristallo, riducendo così il segnale d'uscita del rivelatore e causando inoltre una dipendenza del segnale indotto dalla posizione in cui la carica è stata prodotta. [4,5,10]

La degradazione della risoluzione dello spettro dovuta a questi fattori si manifesta in un'asimmetria del picco con la formazione di un'ampia coda di bassa energia nonché in una diminuzione del rapporto picco/fondo.

In figura 1.3 sono riportati a scopo di confronto gli spettri ottenuti mediante diversi rivelatori in seguito all'acquisizione della stessa sorgente di  $^{137}\text{Cs}$ .

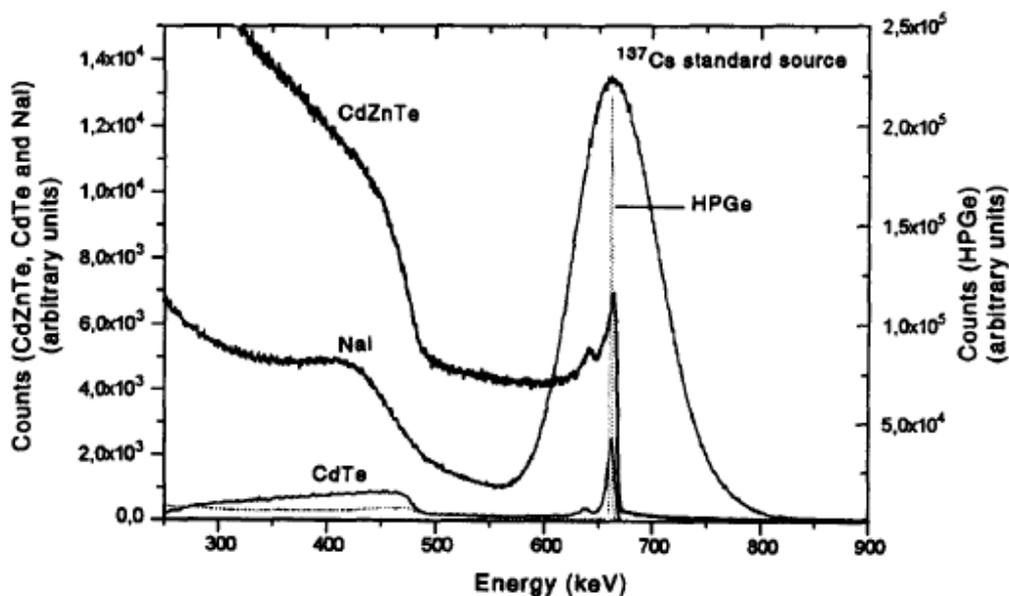


Fig. 1.3 spettro di una sorgente standard di  $^{137}\text{Cs}$  ottenuta con diversi rivelatori ( HPGe, NaI, CdTe, CdZnTe) [11]

Come è possibile osservare il valore più elevato di risoluzione energetica e di rapporto picco/fondo è raggiunto dai rivelatori HPGe, mentre i rivelatori a scintillazione NaI offrono le prestazioni peggiori in termini di risoluzione energetica. I rivelatori CZT e CT hanno valori di risoluzione energetica intermedi, inferiori di cinque ordini di grandezza rispetto ai rivelatori HPGe. Dal punto di vista del rapporto picco/fondo i

rivelatori CZT hanno prestazioni inferiori a causa dei problemi di trasporto della carica sopra citati.

Tali problematiche ne limitano anche le caratteristiche strutturali, una completa raccolta delle cariche è difficile da realizzare su spessori troppo elevati, comunemente per mantenere caratteristiche spettrometriche adeguate i rivelatori hanno volumi inferiori ad  $1 \text{ cm}^3$  limitando di conseguenza anche l'efficienza soprattutto alle energie più elevate. [8]

Per ovviare a tali problemi, parallelamente al miglioramento delle tecniche di cristallizzazione e purificazione di tali materiali, si è cercato di sviluppare dispositivi volti ad elaborare principalmente il segnale prodotto dagli elettroni e praticamente insensibili al contributo nel segnale dovuto alle lacune con soluzioni che puntassero sul design del rivelatore piuttosto che su correzioni esterne del segnale. Particolarmente utilizzati a tale scopo sono gli elettrodi a griglie complanari e gli elettrodi capacitivi a griglia di Frisch nonché la realizzazione di anodi in strip o pixel di dimensioni molto ridotte rispetto al catodo allo scopo di produrre nel volume del rivelatore un campo elettrico non uniforme che cresce rapidamente vicino all'anodo in modo che, quando gli elettroni sono vicini ad esso, questi diano un contributo più significativo al segnale. Inoltre il recente sviluppo di strutture emisferiche, strutture p-i-n, celle Peltier di raffreddamento hanno permesso un notevole miglioramento delle caratteristiche spettroscopiche di questi rivelatori portatili. [12,13]

In tabella 1.2 sono riportati alcuni valori caratteristici, presenti in letteratura, della risoluzione energetica di alcuni rivelatori per spettrometria gamma di diverse dimensioni appartenenti alle tipologie sopra citate.

Materiale	Volume ( $\text{mm}^3$ )	Risoluzione (keV)			
		59 keV	122 keV	662 keV	1408 keV
<b>HpGe</b>	15 x 1000	0.45	0.55	1.1	N/A
<b>CZT 500</b>	500	5.4	6.7	12.9	21.5
<b>CZT 1500</b>	1690	13.2	10.7	17.5	30
<b>NaI(Tl)</b>	2" x 5"	6.25	12.5	46.5	N/A

Tab. 1.2 Risoluzione energetica per diverse tipologie di rivelatori, CZT500 e CST1500 sono distribuiti da eV Products (USA), mentre N/A indica not available [14]

È importante osservare che, anche se la risoluzione energetica dei rivelatori CZT è inferiore rispetto a quella dei rivelatori a semiconduttore a base di germanio, è comunque superiore se confrontata con i rivelatori a scintillazione, eccetto alle basse energie.

I rivelatori CZT hanno quindi trovato sviluppo principalmente in quelle applicazioni dove è prioritaria, più che una risoluzione energetica elevata, una maggiore versatilità e compattezza dello strumento con buone prestazioni spettroscopiche. Tali rivelatori garantiscono infatti caratteristiche spettroscopiche comunque superiori rispetto agli altri dispositivi portatili in commercio, come ad esempio i rivelatori a scintillazione.

I rivelatori CZT sono attualmente utilizzati principalmente in ambito nucleare per il monitoraggio delle barre di uranio e del combustibile esausto [15], nonché per le analisi chimiche in situ direttamente nei pozzi di estrazione e per il monitoraggio della frazione di distillazione durante la purificazione di liquidi come il petrolio. Altre applicazioni di rilievo sono nel campo della conservazione dei beni culturali e nel campo della sicurezza aeroportuale per l'ispezione dei bagagli [8].

Tuttavia non sono ancora sfruttate completamente le grandi potenzialità di questi rivelatori, soprattutto nell'ambito dei controlli di qualità in medicina nucleare, dove, per le loro caratteristiche, potrebbero affiancare e in alcuni casi sostituire i rivelatori HPG.

## Capitolo 2

# Il rivelatore Kromek GR1

### 2.1. Descrizione generale dello strumento

Il Kromek GR1 è un rivelatore CZT progettato, prodotto e commercializzato dalla compagnia Kromek<sup>TM</sup> ( Sedgefield, contea di Durham, UK ) , spin-off della Durham University.

È uno strumento portatile, particolarmente comodo in quanto caratterizzato da un'elevata leggerezza (60 g) e da dimensioni estremamente ridotte, costituito da un rivelatore in CdZnTe di 1 cm<sup>3</sup>, con elettrodi a griglia complanare in grado di elaborare 32000 conteggi al secondo.

Il rivelatore vero e proprio e l'elettronica ad esso associata sono completamente contenute all'interno di un contenitore in alluminio di 25 x 25 x 63 mm<sup>3</sup> (fig.2.1).



*Fig. 2.1 il rivelatore Kromek GR1*

Il segnale generato dal rivelatore CZT durante l'acquisizione di uno spettro, dopo essere stato processato e digitalizzato, è inviato tramite un cavo USB ad un computer dove, attraverso un software dedicato, lo spettro può essere visualizzato, elaborato e memorizzato e dal quale l'operatore può controllare e gestire le operazioni di acquisizione dello spettro.

Il numero di canali in cui sono allocabili gli impulsi rilevati è di 4096 canali (12 bit). Il range energetico dello strumento è piuttosto ampio e permette di raccogliere e misurare radiazioni con energie che spaziano da 20 keV a 3 MeV (il rapporto di conversione keV/canali è di circa 0.7).

La connessione USB, che è possibile osservare in figura 2.2, provvede inoltre a fornire l'alimentazione necessaria per il funzionamento del rivelatore (250 mW), non sono quindi necessarie batterie o ulteriori alimentazioni esterne.



Fig. 2.2 il rivelatore Kromek GRI con cavo USB

Il valore di risoluzione dichiarato nelle specifiche per i picchi del  $^{137}\text{Cs}$ , corrispondente all'energia di 662 keV, e del  $^{241}\text{Am}$ , corrispondente all'energia di 59 KeV, a inizio vita del rivelatore è rispettivamente del 1.5% (9.9 keV) e del 13.8% (8.21 keV). Le specifiche assicurano comunque in corrispondenza del picco del  $^{137}\text{Cs}$  una risoluzione energetica inferiore al 2.2% (14,6 keV) mentre in corrispondenza del picco dell'  $^{241}\text{Am}$  una risoluzione inferiore al 20.2% (12 keV).

## 2.2. Modalità di funzionamento e software di supporto

In associazione al Kromek GR1 viene fornito il software K-Spect che permette l'acquisizione, la visualizzazione, l'analisi e la memorizzazione dello spettro.

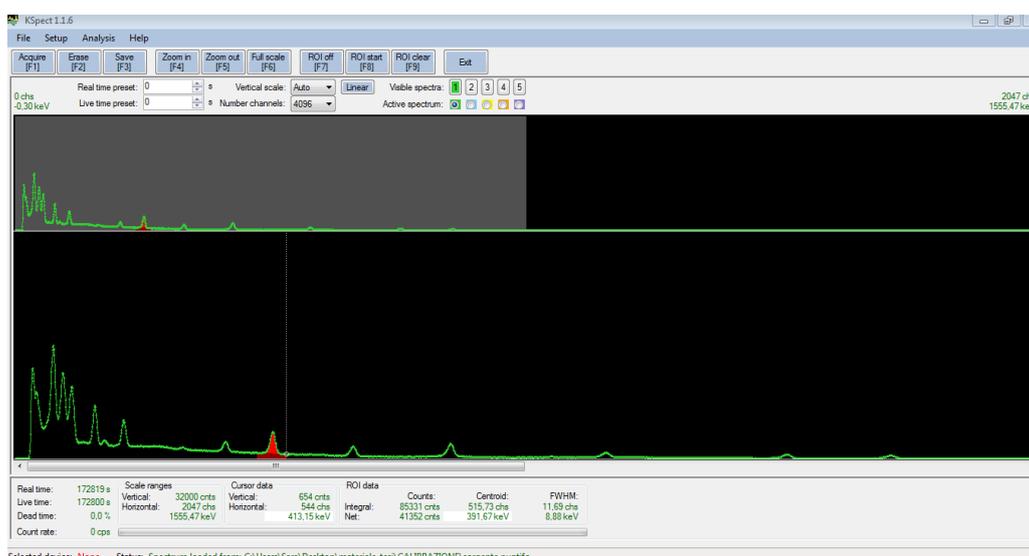


Fig. 2.3 Interfaccia del software K-Spect 1.1.6

La finestra principale, mostrata in figura 2.3, è suddivisa in due diverse aree funzionali. In alto è presente una barra di menù che permette l'accesso sia ad applicazioni ordinarie come il salvataggio, il caricamento e la stampa dei dati, che a quelle specifiche di spettrometria come la calibrazione in energia.

Immediatamente al di sotto vi sono una serie di tasti funzione (Fig. 2.4) per facilitare le operazioni più frequenti: far partire o interrompere l'acquisizione, salvarla, effettuare uno zoom sullo spettro e selezionare le zone di interesse ( ROI, *region of interest* ) in fase di analisi dello spettro stesso.



Fig. 2.4 tasti funzione

L'acquisizione dello spettro può essere effettuata pre-impostando la durata dell'acquisizione. È possibile scegliere se impostare il *live time* o il *real time*, dove per

*Real Time* si intende il tempo di acquisizione mentre per *Live time* il tempo in cui l'hardware è effettivamente attivo e in grado di rilevare gli impulsi durante l'acquisizione, detratto cioè il tempo morto.

Lo spettro acquisito viene visualizzato nel riquadro centrale, possono essere visualizzati contemporaneamente fino a 5 spettri. Al di sopra dello spettro, sempre nello stesso riquadro, vi sono una serie di comandi di controllo per la scala verticale del grafico, il numero di canali e la scelta spettro attivo per l'analisi (fig. 2.5).

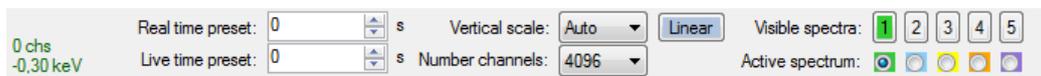


Fig. 2.5 finestra dei comandi di controllo dell'acquisizione

In basso vi è una finestra contenente le informazioni relative allo spettro acquisito tra le quali il tempo morto (*Dead Time*) e il rateo di conteggio (*count rate*), quest'ultimo indica il numero di impulsi rilevati al secondo in un certo istante. È poi presente una finestra (*cursor data*) che fornisce le informazioni relative al canale in cui il cursore è posizionato.

All'interno del software sono presenti operazioni pre-programmate che permettono un'analisi semplificata dei singoli picchi che compongono lo spettro. Mediante i tasti *ROIstart* e *ROIstop* l'operatore seleziona manualmente l'area di interesse per lo studio del picco (Fig. 2.6) e K-Spect fornisce i conteggi totali che lo compongono, i conteggi al netto del fondo, il centroide e l'FWHM del picco (Fig. 2.7).

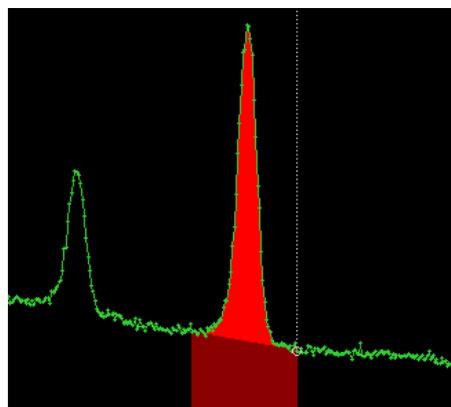


Fig. 2.6 Selezione della ROI (Region Of Interest)

ROI data			
	Counts:	Centroid:	FWHM:
Integral:	85331 cnts	515.73 chs	11.69 chs
Net:	41352 cnts	391.67 keV	8.88 keV

Fig. 2.7 Informazioni fornite dal software riguardo la specifica ROI selezionata

Il numero dei conteggi totali è dato dalla somma dei conteggi su ciascun canale compreso nella ROI, sottraendo a questo i conteggi di fondo è invece definita l'area netta del picco.

Il fondo in un certo intervallo è calcolato mediante il metodo dei trapezi: l'area di fondo stimata corrisponde ad un'area di forma trapezoidale ricavata dalla media del fondo prima e dopo il picco rapportata al numero di canali compresi nel picco stesso come illustrato in figura 2.8.

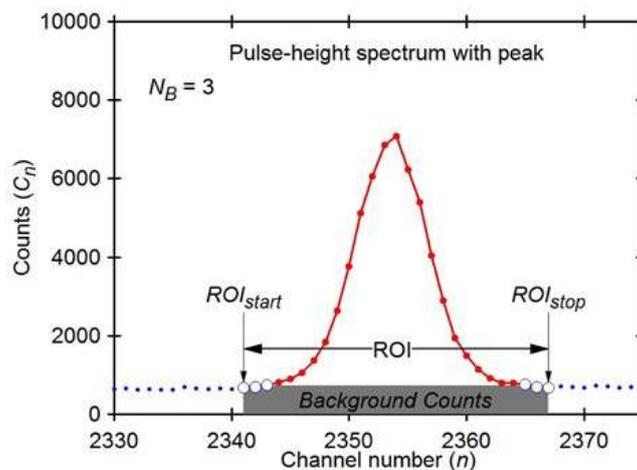


Fig. 2.8 Rappresentazione grafica del calcolo del fondo sottostante ad un picco

La calibrazione in energia dello strumento può essere effettuata in diverse modalità. Una volta selezionato mediante il cursore un certo canale un modo è quello di inserire, nella finestra contenente le informazioni relative alla posizione del cursore, il valore energetico che si vuole associare a tale canale (Fig. 2.9).

Cursor data	
Vertical:	0 cnts
Horizontal:	2047 chs
	---- keV

Fig. 2.9 Finestra per l'inserimento del valore energetico che si vuole associare al canale selezionato

Per effettuare una calibrazione è necessario inserire almeno due coppie di valori canale-energia. La calibrazione dello spettro è così automaticamente calcolata attraverso un fitting lineare effettuato sui valori canale-energia inseriti. La curva di calibrazione può essere visualizzata selezionando *Show calibration data...* dal menu *Analysis*, si apre così una finestra costituita da un foglio elettronico in cui è esplicitata anche la funzione di fitting utilizzata (Fig. 2.10). Un'altra modalità per calibrare lo spettro è quella di inserire i valori canale-energia direttamente su questa finestra nell'apposita tabella.

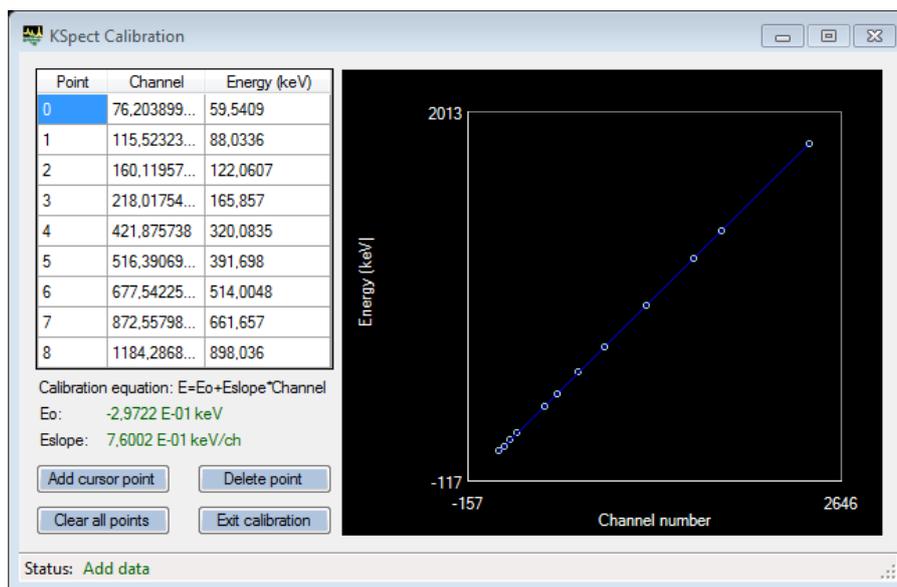


Fig. 2.10 Finestra relativa alla calibrazione in energia dello spettro

La calibrazione su uno spettro acquisito può essere inoltre copiata da un altro spettro già calibrato presente in memoria mediante il tasto *copy calibration from* dal menù *Analysis* e poi selezionando il numero dello spettro dall'elenco a discesa. [16]

## **Capitolo 3**

# **Le prove di controllo della purezza radionuclidica nelle monografie della farmacopea**

### **3.1. Requisiti di qualità dei radiofarmaci nella normativa farmaceutica**

La conformità della qualità del radiofarmaco agli standard della Farmacopea Ufficiale rappresenta una condizione di sicurezza e di efficacia per il paziente espressa soprattutto dalla garanzia di ottenere il risultato clinico previsto in assenza di valori e distribuzione di dose inattesi e non dovuti.

La Farmacopea Ufficiale Italiana edizione XII, attualmente in vigore, che recepisce la Farmacopea Europea 6.0 e i relativi supplementi, è stata approvata con D.M. 3 dicembre 2008 ed è entrata in vigore il 31 marzo 2009. Di fondamentale importanza è l'allegato "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" (NBP-MN) comprendente un complesso di indicazioni tecniche, pertinenti l'organizzazione e

gestione delle attività relative alla preparazione dei radiofarmaci, a cui le strutture di medicina nucleare devono attenersi per rispondere a quanto disposto dal D.M. 30/03/2005. Su quest'ultimo documento è riportato quanto segue:

“ I Radiofarmaci sono medicinali e devono quindi rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. La qualità, requisito imprescindibile per la sicurezza e l'efficacia, deve essere garantita da un Sistema di Assicurazione della Qualità 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 contaminazione crociata con altri radionuclidi, al controllo delle impurezze radionuclidiche e allo smaltimento dei rifiuti radioattivi”. [17]

Il controllo della qualità del prodotto occupa un ruolo cardine nella protezione del paziente al quale deve essere assicurata la minima esposizione indebita. L'assicurazione della qualità in radiofarmacia comprende la verifica, conservazione, gestione e manipolazione del prodotto come sostanza ad uso farmaceutico e controlli specifici connessi con la natura radiochimica del prodotto. L'assicurazione di qualità radiofarmaceutica è quindi un processo dinamico, che inizia con le fasi preliminari alla preparazione del radiofarmaco, procede con la verifica dell'accuratezza nelle procedure di manipolazione e si conclude con la certificazione della qualità finale.

Dal punto di vista generale il controllo radiofarmaceutico si suddivide in quattro momenti, tra loro diversi, in quanto rivolti alla verifica della qualità di aspetti differenti del radiofarmaco:

- Purezza chimica: identificazione della natura e determinazione della quantità di composti chimici non radioattivi eventualmente presenti nel prodotto finale a seguito del metodo o del processo di produzione utilizzato.
- Purezza radionuclidica: identificazione della natura e determinazione della quantità di radionuclidi diversi da quello previsto nella composizione di utilizzo.
- Purezza radiochimica: identificazione della natura e determinazione della quantità delle specie radiomarcate che si trovano nella preparazione.

- Prove farmaceutiche di qualità: determinazione del livello di endotossine batteriche; pH; osmolarità; stabilità della composizione.

La Farmacopea Italiana e quella Europea riportano le monografie specifiche sui principali radiofarmaci commerciali dei quali descrivono sia le caratteristiche farmaceutiche sia i criteri minimali di qualità con l'indicazione delle metodiche analitiche consigliate ed i relativi limiti di accettabilità. Ciascuna metodica analitica citata in una monografia fa riferimento ad una procedura standard descritta in una monografia specifica.

Alle monografie delle farmacopee si aggiunge la disponibilità delle specifiche ufficiali dei prodotti posti in commercio (Summary of Product Characteristics, SPC) preparate dal Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) che opera nell'ambito dell'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) e che, oltre ai requisiti minimali di purezza ed alla definizione delle caratteristiche minimali di tipo farmaceutico, contengono anche le indicazioni ufficiali d'uso e le avvertenze. [18]

## 3.2. La Purezza Radionuclidica

Secondo la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana la Purezza Radionuclidica è definita come “il rapporto, espresso in percentuale, tra la radioattività del radionuclide considerato e la radioattività totale della preparazione radiofarmaceutica”. La presenza di radionuclidi contaminati di caratteristiche fisiche, farmacocinetiche, radiobiologiche diverse da quelle del radionuclide principale determina distribuzione e valori globali di dose maggiori di quelli stimati, oltre che un deterioramento della qualità diagnostica della misura o dell'immagine.

Nella maggioranza dei casi, per poter indicare la purezza radionuclidica di una preparazione radiofarmaceutica, occorre conoscere l'identità di ogni radionuclide presente e la sua radioattività. La metodica più conveniente per lo studio della purezza radionuclidica è la spettrometria gamma. Le singole monografie riportate all'interno della farmacopea, stabiliscono il livello di purezza radionuclidica che la preparazione deve avere e possono eventualmente precisare i limiti delle impurezze radionuclidiche specifiche.

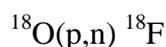
Nei paragrafi successivi verranno riportati in particolare i limiti previsti dalla farmacopea nella verificare della purezza radionuclidica dei radiofarmaci di interesse per questo lavoro di tesi.

### 3.2.1. Purezza radionuclidica del [<sup>18</sup>F]FDG

Il Fluoro 18 è il più importante radionuclide per la diagnostica PET. Fra i diversi radiofarmaci marcati con tale radioisotopo, il più utilizzato è il [<sup>18</sup>F]fluorodeossiglucosio (FDG), impiegato come tracciante del metabolismo del glucosio, che come tale ha trovato esteso ed importante impiego nella diagnosi dei tumori e nella quantizzazione della glicolisi dei tessuti tumorali in corso di trattamento. In campo cardiologico il [<sup>18</sup>F]FDG è inoltre impiegato nello studio della vitalità del miocardio. [1]

Il <sup>18</sup>F è prodotto in ciclotrone mediante l'irraggiamento, con protoni di energia compresa tra 10-16 MeV, di un target liquido di acqua arricchita nell'isotopo stabile di Ossigeno-18 (H<sub>2</sub><sup>18</sup>O).

La reazione nucleare è la seguente:



segue poi la sintesi dell'FDG.

Durante il processo di produzione dello ione fluoruro <sup>18</sup>F possono però avere luogo reazioni nucleari alternative a quella principale, che portano alla formazione di radionuclidi diversi dal <sup>18</sup>F, dovute principalmente all'attivazione dei materiali che costituiscono il corpo del target. Questo è costituito da una camera in argento in cui è contenuta l'acqua arricchita in pressione, la parte frontale del corpo del target è sigillata da un foglio di HAVAR di 25 µm; l'HAVAR è una lega di cobalto (42.5%), cromo (20%), nickel (20%), tracce di manganese, molibdeno, ferro e altri materiali.

Il fascio di protoni, prima di raggiungere l'acqua arricchita, impatta sull'HAVAR interagendo con i suoi componenti e provocando reazioni secondarie. È quindi possibile che, a causa del calore generato, alcuni dei prodotti delle reazioni secondarie diffondano nel target liquido.

In tabella 3.1 sono mostrate le principali reazioni di attivazione che possono avvenire sul foglio di HAVAR.

Target	Isotopic abundance	Reaction	Product	$T_{1/2}$	Threshold energy (MeV)
<sup>50</sup> Cr	0.043	(p, n)	<sup>50m</sup> Mn	1.75 min	8.585
<sup>52</sup> Cr	0.838	(p, n)	<sup>52</sup> Mn	5.6 days	5.600
<sup>53</sup> Cr	0.095	(p, n)	<sup>53</sup> Mn	370000.0 years	1.405
<sup>54</sup> Cr	0.024	(p, n)	<sup>54</sup> Mn	312.0 days	2.199
<sup>48</sup> Ti	0.737	(p, n)	<sup>48</sup> V	16.200 days	4.895
<sup>52</sup> Cr	0.838	(p, α)	<sup>49</sup> V	330.0 days	2.642
<sup>53</sup> Mn	1.000	(p, n)	<sup>55</sup> Fe	2.7 years	1.032
<sup>54</sup> Fe	0.058	(p, n)	<sup>54</sup> Co	1.5 min	9.194
<sup>56</sup> Fe	0.918	(p, n)	<sup>56</sup> Co	78.8 days	5.444
<sup>57</sup> Fe	0.021	(p, n)	<sup>57</sup> Co	271.0 days	1.647
<sup>58</sup> Fe	0.003	(p, n)	<sup>58</sup> Co	70.8 days	3.143
<sup>58</sup> Fe	0.918	(p, α)	<sup>53</sup> Mn	370000.0 years	1.072
<sup>59</sup> Co	1.000	(p, n)	<sup>59</sup> Ni	75000.0 years	1.886
<sup>58</sup> Ni	0.681	(p, n)	<sup>58</sup> Cu	3.2 s	9.507
<sup>60</sup> Ni	0.262	(p, n)	<sup>60</sup> Cu	23.7 min	7.025
<sup>61</sup> Ni	0.011	(p, n)	<sup>61</sup> Cu	3.3 h	3.069
<sup>62</sup> Ni	0.036	(p, n)	<sup>62</sup> Cu	9.7 min	4.807
<sup>64</sup> Ni	0.009	(p, n)	<sup>64</sup> Cu	12.7 h	2.496
<sup>58</sup> Ni	0.681	(p, d)	<sup>57</sup> Ni	36.1 h	10.168
<sup>58</sup> Ni	0.681	(p, α)	<sup>55</sup> Co	17.5 h	1.358
<sup>60</sup> Ni	0.262	(p, α)	<sup>57</sup> Co	231.5 h	0.268
<sup>92</sup> Mo	0.148	(p, n)	<sup>92</sup> Tc	4.4 min	8.747
<sup>94</sup> Mo	0.093	(p, n)	<sup>94m</sup> Tc	52.0 min	5.092
<sup>94</sup> Mo	1.093	(p, n)	<sup>94</sup> Tc	293.0 min	5.092
<sup>95</sup> Mo	0.159	(p, n)	<sup>95m</sup> Tc	61.0 days	2.499
<sup>95</sup> Mo	0.159	(p, n)	<sup>95</sup> Tc	20.0 h	2.499
<sup>96</sup> Mo	0.167	(p, n)	<sup>96m</sup> Tc	52.0 min	3.795
<sup>96</sup> Mo	0.167	(p, n)	<sup>96</sup> Tc	4.3 days	3.795
<sup>97</sup> Mo	0.096	(p, n)	<sup>97</sup> Tc	260000.0 years	1.114
<sup>98</sup> Mo	0.241	(p, n)	<sup>98</sup> Tc	420000.0 years	2.491
<sup>100</sup> Mo	0.096	(p, n)	<sup>100</sup> Tc	15.8 s	0.960
<sup>105</sup> Pd	0.223	(p, n)	<sup>105</sup> Ag	41.3 days	2.148
<sup>106</sup> Pd	0.273	(p, n)	<sup>106</sup> Ag	24.0 min	3.783
<sup>106</sup> Pd	0.273	(p, n)	<sup>106m</sup> Ag	8.3 days	3.783
<sup>108</sup> Pd	0.2646	(p, n)	<sup>108</sup> Ag	2.4 min	2.726
<sup>108</sup> Pd	0.2646	(p, n)	<sup>108m</sup> Ag	127.0 years	2.726
<sup>110</sup> Pd	0.1142	(p, n)	<sup>110</sup> Ag	24.6 s	1.690
<sup>110</sup> Pd	0.1142	(p, n)	<sup>110m</sup> Ag	249.8 days	1.690
<sup>107</sup> Ag	0.518	(p, n)	<sup>107</sup> Cd	6.5 h	2.220
<sup>109</sup> Ag	0.482	(p, n)	<sup>109</sup> Cd	453.0 days	1.005
<sup>180</sup> W	0.001	(p, n)	<sup>180</sup> Re	2.4 min	4.610
<sup>182</sup> W	0.265	(p, n)	<sup>182</sup> Re	64.0 h	3.602
<sup>183</sup> W	0.143	(p, n)	<sup>183</sup> Re	70.0 days	1.345
<sup>184</sup> W	0.306	(p, n)	<sup>184</sup> Re	38.0 days	2.227
<sup>186</sup> W	0.284	(p, n)	<sup>186</sup> Re	90.6 h	1.371

Fig. 3.1 Principali reazioni di attivazione dovute all'irradiazione dell'HAVAR

Grazie alla presenza di filtri, che hanno appunto lo scopo di catturare i colloidali e le particelle metalliche eventualmente rilasciate dal foglio o dalla camera del target, ed ai processi di purificazione in fase di sintesi, l'unico radionuclide significativo presente nella soluzione finale di [<sup>18</sup>F]FDG è il <sup>18</sup>F. L'attività dovuta alle impurezze risulta infatti solitamente inferiore alla minima attività rilevabile degli strumenti utilizzati nelle misure spettrometriche, assicurando livelli di purezza superiori al 99.999994%. [19]

Nel processo di purificazione in fase di sintesi il ruolo fondamentale è svolto dalla colonna cromatografica a scambio ionico presente nel modulo: gli ioni di fluoruro restano intrappolati nella colonna e l'acqua arricchita viene recuperata per essere riutilizzata, previa opportuna depurazione.

I test previsti dalla farmacopea per i controlli di purezza radionuclidica del [ $^{18}\text{F}$ ]FDG sono i seguenti:

- A. Una prima verifica qualitativa mediante l'analisi di un campione attraverso spettrometria gamma. Sullo spettro acquisito deve essere presente solo il picco a 511 keV, può al più essere presente, a seconda della geometria di misura utilizzata, un picco di somma a 1.022 MeV.
- B. La quantificazione delle impurezze presenti con tempi di dimezzamento caratteristici superiori a 2h mediante spettrometria gamma. Tale misura deve essere effettuata dopo 24 h dalla produzione del radiofarmaco per permettere al fluoro-18, che possiede un tempo di dimezzamento di 109,77 minuti, di decadere ad un livello tale da permettere di rilevare le impurità. Per l'accettabilità del radiofarmaco il valore di attività dovuta alle impurezze deve essere inferiore allo 0.1% rispetto all'attività totale. [20]

### 3.2.2. Purezza radionuclidica del [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC

A fianco dei radionuclidi standard, recentemente è diventata pratica comune nelle indagini PET l'utilizzo di metalli leggeri, che presentano il duplice vantaggio di essere largamente diffusi e consentire sintesi radiofarmaceutiche non particolarmente complesse. Tra questi in particolare diffusione il  $^{68}\text{Ga}$ , impiegato nello studio di tumori neuroendocrini, è un ottimo emettitore  $\beta^+$  e può essere prodotto anche in assenza di un ciclotrone mediante l'utilizzo di generatori. Il  $^{68}\text{Ga}$  si ottiene infatti dal decadimento radioattivo del  $^{68}\text{Ge}$  che viene poi isolato mediante tecniche di separazione della coppia genitore-figlio che sfruttano le diverse proprietà fisico-chimiche dei due isotopi. La separazione fra il radionuclide genitore ed il figlio viene effettuata attraverso cromatografia su scambiatore inorganico: il  $^{68}\text{Ge}$  è adsorbito in una colonnina di  $\text{TiO}_2$  chiusa ermeticamente su entrambi i lati e posta all'interno di un contenitore schermato.

L'eluizione della colonna viene effettuata per mezzo di una soluzione di HCl introdotta nella linea di ingresso.

La principale impurezza che si può trovare nell'eluato in uscita dal generatore è il  $^{68}\text{Ge}$  dovuto ad una non completa separazione durante la fase di eluizione; una modesta aliquota del radionuclide padre può essere eluita insieme con il radionuclide figlio dando luogo al così detto "*breakthrough*".

La Farmacopea considera accettabile una purezza radionuclidica minima di Gallio-68 del 99.9%. I controlli previsti per verificare la purezza radionuclidica dell'eluato di Gallio-68 sono i seguenti:

- A. Una prima verifica qualitativa mediante l'analisi di un campione attraverso spettrometria gamma. Sullo spettro acquisito deve essere presente solo il picco a 511 keV, può al più essere presente a seconda della geometria di misura utilizzata un picco di somma a 1.022 MeV.
- B. La quantificazione di Germanio-68 e di altre impurezze presenti con tempi di dimezzamento superiori a 1h mediante spettrometria gamma. Tale misura deve essere effettuata dopo 48 h dall'eluizione per permettere al Gallio-68, che possiede un tempo di dimezzamento di 67,62 minuti, di decadere ad un livello che permetta di rilevare le impurezze. Per l'accettabilità del radiofarmaco le impurezze devono non superare lo 0.001% rispetto all'attività totale. [21]

Tra i diversi peptidi marcati con  $^{68}\text{Ga}$  il [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC è ampiamente utilizzato nell'individuazione di tumori neuroendocrini offrendo la possibilità di localizzare sia il tumore primario, sia metastasi o ricadute locali, verificando così l'effettiva necessità di un'eventuale operazione chirurgica o interventi di tipo invasivo.

La farmacopea prevede per il [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC :

- A. Un primo test preliminare mediante spettrometria gamma per verificare che i picchi presenti nello spettro acquisito corrispondenti ai fotoni con energia differente da 0.511 MeV, 1.077 MeV o 1.022 MeV contribuiscano in percentuale a non più dell'1% dell'attività totale.
- B. Un'analisi quantitativa, sempre mediante spettrometria gamma, per determinare la quantità di Germanio-68 e di altre impurezze gamma emettitrici presenti. Devono essere determinate in particolare le quantità di  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ge}$  e delle impurità radionuclidiche caratterizzate da tempi di dimezzamento superiori alle

5 ore. Le misure devono essere effettuate dopo 48 h dalla sintesi del radiofarmaco per permettere al gallio di decadere permettendo la rivelazione delle impurezze. I fotoni gamma che derivano dal decadimento del germanio hanno energie di 0.511 MeV e 1.077 MeV e, a seconda della geometria di misura utilizzata, può essere riscontrato un picco di somma a 1.022 MeV.

L'attività totale dovuta al Germanio-68 e alle altre impurezze non deve essere superiore allo 0.001 %. [22]

# Capitolo 4

## Calibrazione in energia ed efficienza

### 4.1. Descrizione della geometria di misura

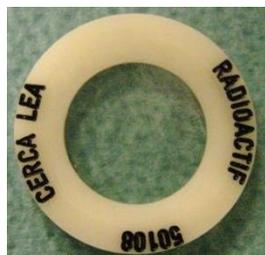
La calibrazione dello spettrometro Kromek GR1 è stata effettuata, in accordo con le direttive IEC 61452, mediante un set di tre sorgenti multigamma certificate, contenenti i seguenti radionuclidi:

Radionuclidi	Energia (keV)	Yield	T $\frac{1}{2}$
AM-241	59,5409	0,3592	432,6 y
CD-109	88,0336	0,03626	461,4 d
CO-57	122,06065	0,8551	271,8 d
CO-57	136,47356	0,1071	271,8 d
CE-139	165,857	0,799	137,641 d
CR-51	320,0835	0,0987	27,703 d
SN-113	391,698	0,6497	115,09 d
SR-85	514,0048	0,985	64,85 d
CS-137	661,657	0,8499	30,05 y
Y-88	898,036	0,939	106,626 d
CO-60	1173,228	0,9985	5,271 y
CO-60	1332,492	0,999826	5,271 y
Y-88	1836,052	0,9932	106,626 d

Tab. 4.1 Radionuclidi presenti nelle sorgenti multi-picco di calibrazione

Nelle seguenti geometrie di misura:

- una sorgente multipicco puntiforme prodotta e certificata dai laboratori francesi L.E.A. ( Laboratoire Etalons d'Activitè ) con le seguenti caratteristiche:



Tipo di sorgente	9ML01EGMA[15]
Diametro esterno	25 mm
Massa totale per unità di area	28 mg/cm <sup>2</sup>
Quantità depositata	35.37 mg
Data di riferimento	03/12/2012

Fig. 4.1 Sorgente puntiforme e sue caratteristiche

Contenente le seguenti attività:

Radionuclide	Attività (Bq)
Am-241	$1.419 \cdot 10^3$
Cd-109	$7.21 \cdot 10^3$
Co-57	$3.47 \cdot 10^3$
Ce-139	$3.41 \cdot 10^3$
Cr-51	$1.403 \cdot 10^3$
Sn-113	$2.046 \cdot 10^3$
Sr-85	$1.418 \cdot 10^3$
Cs-137	$2.077 \cdot 10^3$
Co-60	$2.090 \cdot 10^3$
Y-88	$2.104 \cdot 10^3$

Tab. 4.2 attività presente nella sorgente puntiforme

- Una soluzione multigamma, anch'essa prodotta e certificata dai laboratori L.E.A. acquisita in due diverse geometrie di misura: una provetta da 1 cm<sup>3</sup> e una da 5 cm<sup>3</sup>.



Tipo di sorgente	9ML01-ELMB45
Massa di soluzione contenuta nella provetta da 1 cm <sup>3</sup>	1.0710 g
Massa di soluzione contenuta nella provetta da 5 cm <sup>3</sup>	1.0230 g
Data di riferimento	22/11/2010

Fig. 4.2 sorgenti multi-picco in soluzione contenute in provette da 1 cm<sup>3</sup> e da 5 cm<sup>3</sup> e rispettive caratteristiche

Contenente le seguenti attività:

Radionuclide	Attività (kBq/g)
Am-241	2.12
Cd-109	10.20
Co-57	0.51
Ce-139	0.50
Cr-51	19.95
Sn-113	2.97
Sr-85	2.03
Cs-137	3.00
Co-60	2.99
Y-88	2.99

Tab. 4.3 attività presenti nella sorgente

Poiché la data di riferimento di tale sorgente risale all'anno 2010, alcuni radionuclidi con tempi di dimezzamento più brevi, come il Cerio-139, il Cromo-51, lo Stagno-116, lo Stronzio-85 e l'Ittrio-88, erano già in buona parte decaduti alla data di acquisizione dello spettro di calibrazione, il numero dei picchi utilizzabili per la calibrazione dello strumento è risultato quindi inferiore rispetto alla sorgente puntiforme di più recente produzione.

Al fine di garantire una geometria di misura ripetibile, come sostegno per le sorgenti è stato utilizzato un centratore in plastica (figura 4.3), da noi progettato in modo che le radiazioni ionizzanti fossero attenuate il meno possibile.

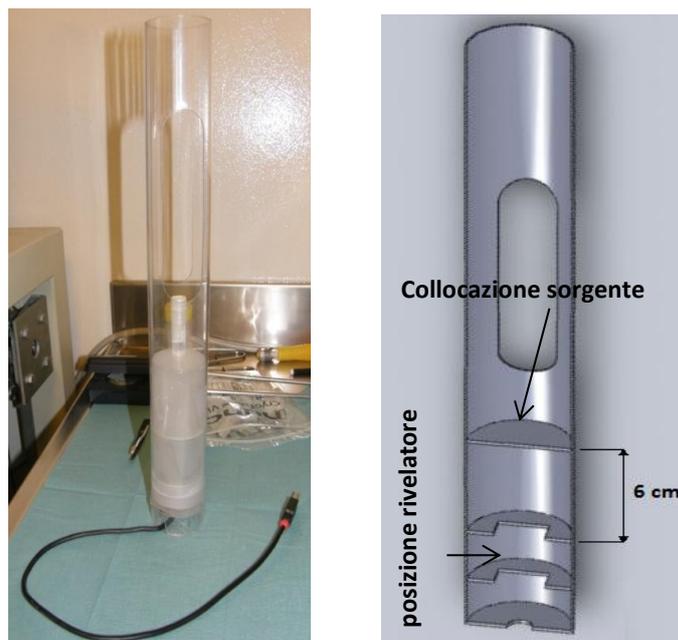


Fig. 4.3 Centratore

Il sistema di misura è stato schermato mediante una struttura in piombo con spessore di 5,5 cm e diametro interno di 7,5 cm. Ogni sorgente è stata posizionata, come si può vedere dalla Fig. 4.3, al centro di tale struttura per garantire una buona simmetria di conteggio. L'acquisizione e la visualizzazione dello spettro sono state poi effettuate utilizzando il software KSpect 1.1.6 su di un computer portatile (Fig. 4.4).



Fig. 4.4 postazione di misura

Il tempo di acquisizione delle sorgenti di calibrazione è stato fissato a 42 h allo scopo di ottenere dei picchi con una buona statistica, ovvero garantendo un'incertezza sui conteggi che compongono l'area netta del picco inferiore all'1%.

Nelle immagini 4.5, 4.6 e 4.7 sono riportati gli spettri, acquisiti nelle diverse geometrie di misura sopra descritte, che sono stati utilizzati per la calibrazione del rivelatore:

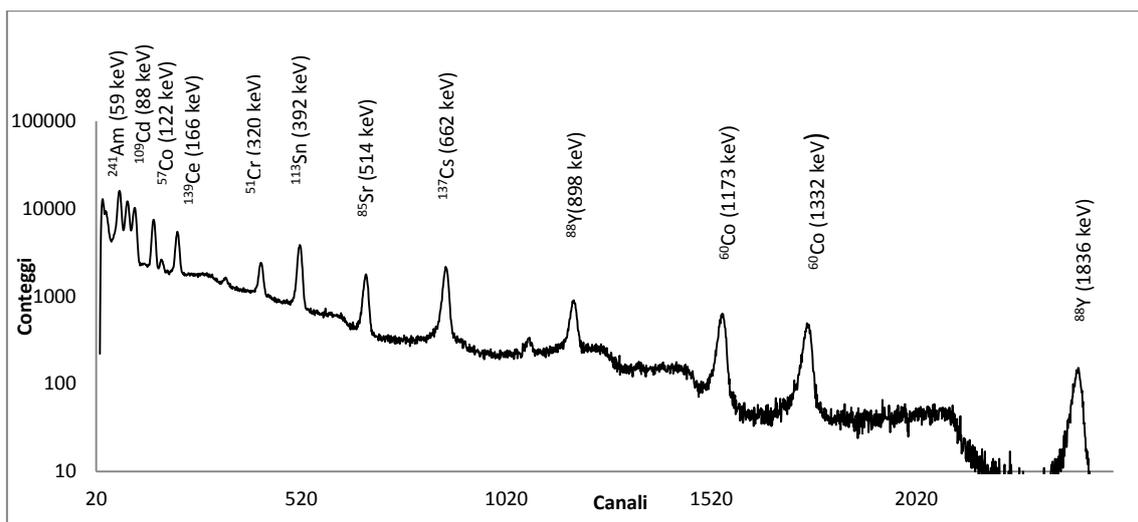


Fig. 4.5 spettro relativo alla sorgente puntiforme

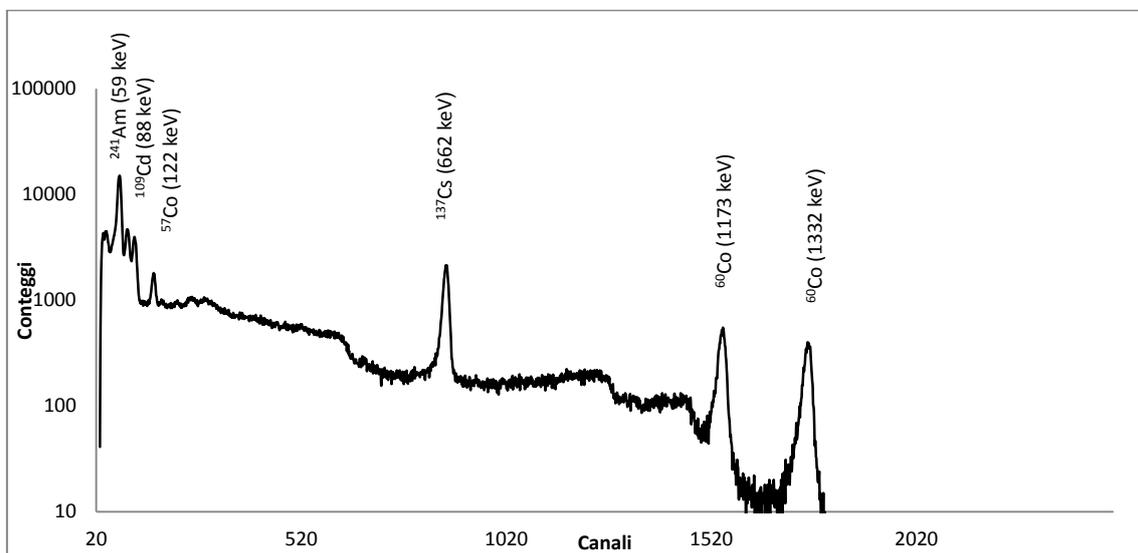


Fig. 4.6 spettro relativo alla provetta da  $1\text{ cm}^3$

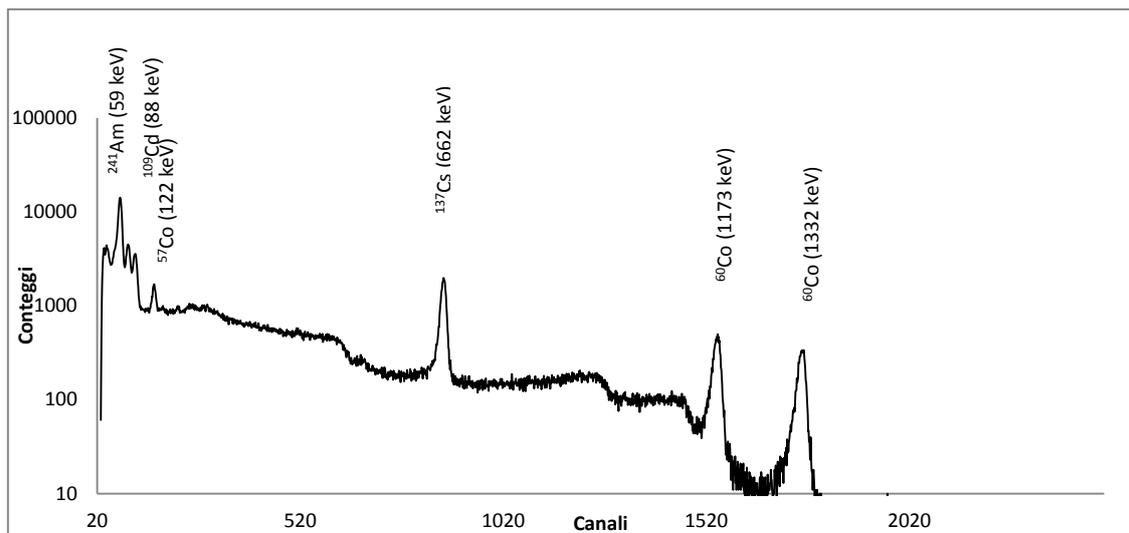


Fig. 4.7 spettro relativo al contenitore da  $5\text{ cm}^3$

## 4.2. Analisi dello spettro

Il programma di elaborazione *KSpect 1.1.6* permette la visualizzazione dello spettro e la sua analisi mediante una serie di tasti funzione gestiti dall'operatore ma non è tuttavia munito di algoritmi di elaborazione automatizzati che forniscano un criterio di analisi oggettivo. Pertanto, a causa della soggettività con cui vengono eseguite la scelta delle ROI (*Region of interest*) e la stima dei conteggi di fondo sottostanti un picco, si è ritenuto preferibile effettuare l'elaborazione dello spettro acquisito manualmente creando un foglio di calcolo che implementasse apposite funzioni di fitting.

Poiché le operazioni di calibrazione vengono eseguite con sorgenti note la ricerca dei picchi è stata effettuata mediante la semplice analisi visiva e senza il ricorso ad algoritmi automatizzati di ricerca a favore di una comprensione più semplice e immediata. Durante questo tipo di operazioni non si hanno infatti incertezze sulle sorgenti presenti.

Per l'interpolazione dell'andamento dei conteggi, nelle regioni di spettro in cui è presente un picco, è stato scelto un modello matematico formato essenzialmente da due componenti: una relativa al picco di assorbimento totale e una componente relativa all'andamento del fondo sottostante il picco.

Il picco è stato approssimato mediante una funzione gaussiana del tipo:

$$y(x) = A_0 e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2}}$$

Dove la variabile indipendente  $x$  rappresenta i canali,  $x_0$  è il canale centrale del picco,  $A_0$  rappresenta il valore del conteggio corrispondente a tale canale al netto del fondo e  $\sigma$  è la deviazione standard della distribuzione.

La funzione scelta, tra le numerose presenti in letteratura, per approssimare invece l'andamento del fondo sottostante il picco è del tipo [24]:

$$y(x) = f_0 + f_1 * \operatorname{erfc}[(x - x_0)/(\sqrt{2} * \sigma)]$$

La scelta dei parametri componenti le funzioni sopra descritte è stata effettuata attraverso il metodo dei minimi quadrati al fine di minimizzare gli scarti del fitting.

In figura 4.8 è stato riportato a titolo esemplificativo l'andamento della funzione di fitting ottenuta nel caso del picco del cerio-139.

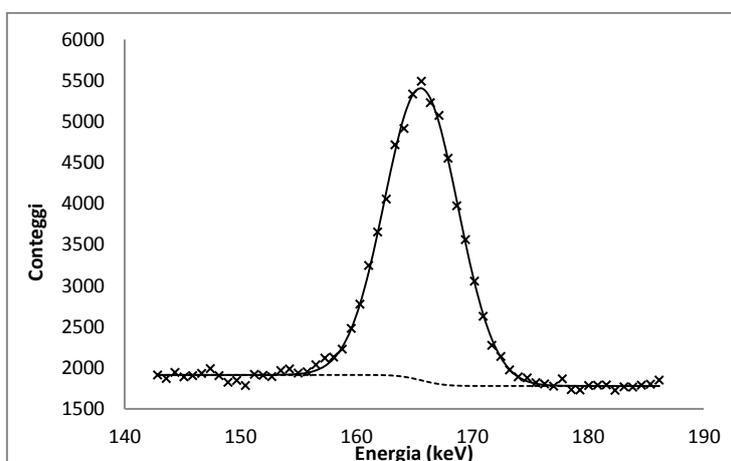


Fig. 4.8 Approssimazione del picco del  $^{139}\text{Ce}$  (165 keV) nel caso della sorgente puntiforme

Nel caso di picchi con coda più pronunciata alle basse energie è stata utilizzata una funzione che meglio ne interpolasse l'esatta forma tenendo in considerazione anche l'evidente asimmetria. La funzione che è stata scelta tra quelle presenti in letteratura è la seguente [25]:

$$A_0 e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2}} \quad \text{per } x > (x_0 - t)$$

$$A_0 e^{-\frac{t(2x-2x_0+t)^2}{2\sigma^2}} \quad \text{per } x < (x_0 - t)$$

è stato quindi introdotto il nuovo parametro  $t$ , detto “*parametro di tailing*”.

Nelle figure 4.9, 4.10 e 4.11 sono riportati gli andamenti delle funzioni di fitting ottenute rispettivamente per il picco dell’Americio-241, per il picco del Cesio-137 e per uno dei picchi del Cobalto-60.

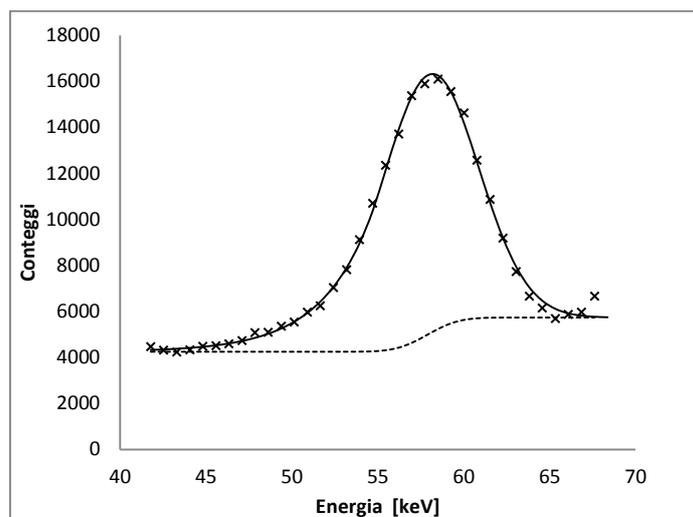


Fig. 4.9 Approssimazione del picco dell’Americio-241 (59 keV) nel caso della sorgente puntiforme.

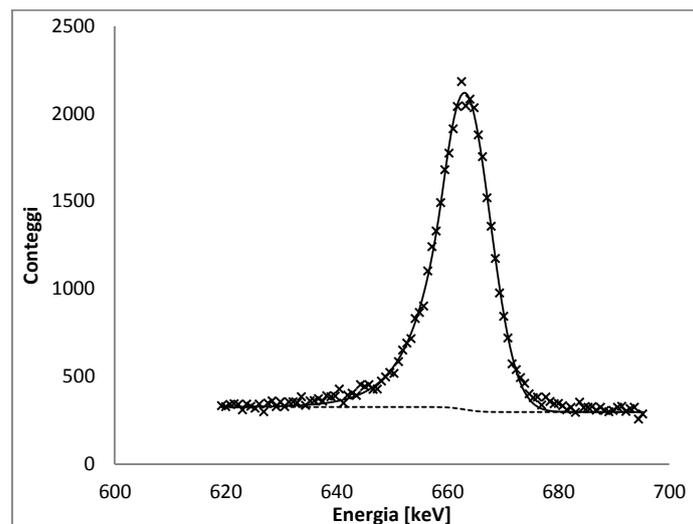


Fig. 4.10 Approssimazione del picco del Cesio-137 (662 keV) nel caso della sorgente puntiforme.

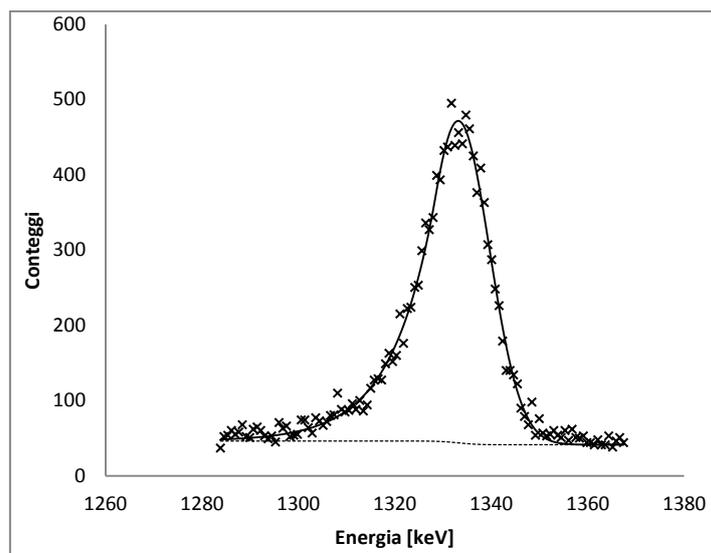


Fig. 4.11 Approssimazione del picco del cobalto-60 (1332 keV) nel caso della sorgente puntiforme

Particolare attenzione è stata riservata allo studio dei picchi posti nella regione alle basse energie (inferiori ai 100 keV). In questa zona sono infatti presenti i picchi di fluorescenza caratteristici del Piombo dovuti ai fotoni secondari, generati in seguito alle interazioni di tipo fotoelettrico tra i fotoni emessi dalla sorgente, che sfuggono al rivelatore, e il materiale schermante. Nella tabella 4.4 sono state riportate le diverse tipologie di emissione dei raggi x di fluorescenza con le rispettive energie proprie del Piombo, le intensità relative caratteristiche di ciascun tipo di emissione normalizzate a 100 per l'emissione  $K_{\alpha 1}$  e in fine l'yield di fluorescenza [26].

Z	El	$K_{\alpha 2}$	$K_{\alpha 1}$	$K_{\beta 3}$	$K_{\beta 1}$	$K_{\beta 2}'$	$\omega_K$
82	Pb	72.804 keV	74.969 keV	84.450 keV	84.936 keV	87.3 keV	0.968
		59.3	(100)	11.6	22.2	10.2	

Tab. 4.4 caratteristiche degli x di fluorescenza del piombo

I picchi di fluorescenza, che non contengono informazioni di interesse, creano interferenza con i picchi di assorbimento totale, generando dei picchi multipli di difficile risoluzione. Negli spettri di calibrazione acquisiti sono stati riscontrati in particolare un picco dovuto ai raggi x di fluorescenza  $K_{\alpha}$ , all'energia di 72 keV, ed un picco di fluorescenza  $K_{\beta}$  all'energia di 84,5 keV. Il secondo creando interferenza con

quello del Cadmio-109, posizionato nelle sue vicinanze (88 keV), genera un doppietto. Per la risoluzione di tale picco complesso è stata utilizzata una funzione di fitting costituita da quattro componenti, ovvero due gaussiane con le relative due funzioni che ne approssimano il fondo sottostante. In formule:

$$y(x) = \frac{A_n}{FWHM * \sqrt{\pi/[4 * \ln(2)]}} * e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2}} + \frac{A_{n'}}{FWHM' * \sqrt{\pi/[4 * \ln(2)]}} * e^{-\frac{(x-x'_0)^2}{2\sigma'^2}} + f_0 + \{f_1 * \operatorname{erfc}[(x - x_0)/(\sqrt{2} * FWHM/2.355)]\} + \{f_2 * \operatorname{erfc}[(x - x'_0)/(\sqrt{2} * FWHM'/2.355)]\}$$

Per poter effettuare una risoluzione fisicamente ragionevole di tale picco multiplo tra le varie matematicamente possibili è stato implementato un procedimento di controllo che imponesse delle condizioni da rispettare durante la fase di ottimizzazione dei parametri. È stata infatti effettuata preventivamente una calibrazione in energia utilizzando gli altri picchi a disposizione sullo spettro in modo da individuare la posizione approssimativa dei centroidi dei due picchi, ovvero i canali corrispondenti rispettivamente ad un'energia di 84,5 keV e di 88 keV . Una volta fissati i centroidi delle due gaussiane sono stati variati gli altri parametri allo scopo di minimizzare lo scarto quadratico medio tra i valori reali rilevati e quelli teorici. Per garantire il parallelismo fisico nell'analisi matematica dello spettro è stato inoltre imposto che l'area netta del picco di fluorescenza posizionato a 72 keV fosse all'incirca 5 volte quella del picco di fluorescenza a 84,5 keV, essendo tale il rapporto tra le intensità relative caratteristiche delle due emissioni. In figura 4.12 è riportato il risultato ottenuto nel caso della geometria con sorgente puntiforme.

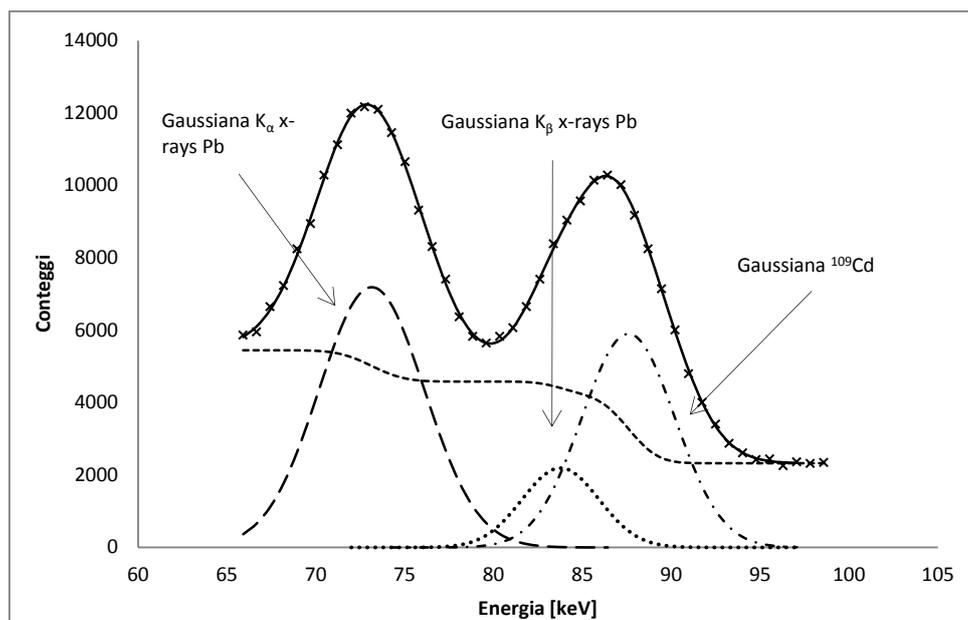


Fig. 4.12 Approssimazione dei picchi di fluorescenza del Piombo e del picco del Cadmio nel caso della sorgente puntiforme, sono inoltre rappresentate le gaussiane che approssimano i vari picchi al netto del fondo.

### 4.3. Calibrazione in energia

La calibrazione in energia è stata effettuata mediante la sorgente multi-picco puntiforme, di più recente produzione rispetto alle altre, in modo da avere a disposizione per la calibrazione un maggiore numero di picchi.

La curva di calibrazione è stata ricavata interpolando le coppie di punti (*canale*, *Energia*) per un set di 12 picchi noti. Lo studio dello spettro acquisito mediante il fitting gaussiano descritto nel paragrafo precedente, ha permesso di ottenere il valore esatto della posizione di ciascun picco, in modo da poter associare all'energia di emissione di uno specifico radionuclide il canale attribuitogli dallo strumento. In tabella 4.5 sono elencati i punti utilizzati per la calibrazione in energia

Radionuclide	Energia (keV)	Canale
AM-241	59,5409	76,20389939
CD-109	88,0336	115,5232352
CO-57	122,0607	160,1195782
CE-139	165,857	218,0175421

CR-51	320,0835	421,875738
SN-113	391,698	516,3906988
SR-85	514,0048	677,5422567
CS-137	661,657	872,5579829
Y-88	898,036	1184,286845
CO-60	1173,228	1546,200962
CO-60	1332,492	1754,165492
Y-88	1836,052	2412,510934

Tab. 4.5 picchi utilizzati nella calibrazione in energia

La curva di calibrazione in energia è stata determinata attraverso una regressione dei punti in tab 4.4 ottenendo così una funzione del tipo:

$$\text{Energia (keV)} = a_0 + a_1 \cdot \text{Canale} + a_2 \cdot \text{Canale}^2$$

In questo modo è stato quindi possibile ottenere una corrispondenza biunivoca tra i canali dello strumento e le energie di emissione.

L'errore di calibrazione, variabile in funzione della posizione nello spettro, è stato assunto, in via di approssimazione, come costante e pari al valore dell'errore standard sulla stima della regressione di calibrazione:

$$SEE \text{ (Standard Error of the Estimate)} = \sqrt{\frac{\sum(Y-Y')^2}{N}}$$

Dove con Y è indicato il valore di energia teorico corrispondente ad un certo canale, con Y' il valore di energia calcolato mediante la curva di calibrazione sullo stesso canale e con N il numero di coppie (energia, canale) considerate.

## 4.4. Calibrazione in FWHM

I picchi utilizzati per la calibrazione in energia sono stati impiegati anche per il calcolo della risoluzione energetica del rivelatore, ovvero per l'elaborazione dell'andamento dell'FWHM in funzione dell'energia. La FWHM è stata calcolata per ogni picco, a

partire dalla deviazione standard caratteristica della gaussiana che lo approssima, attraverso la relazione:

$$FWHM = 2.355 * \sigma$$

In tabella 4.6 sono riportati i picchi utilizzati per la calibrazione in FWHM.

Radionuclide	Energia (keV)	FWHM (keV)
AM-241	59,5	6,9
CD-109	88,0	6,2
CO-57	122,1	6,9
CE-139	165,8	7,5
CR-51	320,1	8,7
SN-113	391,7	9,0
SR-85	514,0	9,5
CS-137	661,6	10,8
Y-88	898,0	12,3
CO-60	1173,2	14,0
CO-60	1332,5	15,1
Y-88	1836,1	16,3

Tab. 4.6 picchi utilizzati nella calibrazione in FWHM

È stato così possibile costruire una curva che interpolasse i vari punti (Energia, FWHM).

Per la costruzione della curva di calibrazione in FWHM è stato utilizzato un polinomio di secondo grado del tipo:

$$FWHM(keV) = b_0 + b_1E + b_2E^2$$

Dove E corrisponde all'energia espressa in keV.

## 4.5. Calibrazione in efficienza

Poiché il calcolo per via teorica dell'efficienza è reso impraticabile dalla difficoltà di conoscere in modo accurato il volume sensibile del rivelatore, si è optato per la determinazione sperimentale dell'efficienza che, oltre ad essere estremamente più semplice e immediata, fornisce risultati più accurati. L'efficienza è stata ricavata a tale scopo come il rapporto tra il numero di conteggi misurati dallo strumento, ovvero l'area netta per unità di tempo del picco considerato e la frequenza di emissione, nota da certificato, della sorgente all'energia corrispondente al picco. L'efficienza è espressa come:

$$\varepsilon(E) = \frac{A_{netta}}{A_0 \cdot e^{-\ln(2)\frac{\Delta t}{T_{1/2}}} \cdot f_\gamma \cdot \Delta T_{meas}}$$

Con:

- $A_0$ : Attività iniziale in Bq della sorgente utilizzata in calibrazione;
- $\Delta t$ : intervallo di tempo trascorso tra la data di certificazione della sorgente e il momento della misura;
- $T_{1/2}$ : tempo di dimezzamento del radionuclide a cui il picco misurato appartiene;
- $f_\gamma$ : Yield di disintegrazione per il fotone  $\gamma$  all'energia per cui si sta calcolando l'efficienza;
- $\Delta T_{meas}$ : intervallo di tempo in cui si esegue la misura;
- $A_{netta}$ : area netta del picco considerato;

La conoscenza dell'FWHM atteso in una determinata regione dello spettro ha permesso di stabilire in modo oggettivo i limiti di integrazione per il calcolo dell'area netta di ciascun picco, questa è stata infatti calcolata come l'integrale della gaussiana che ne approssima l'andamento in un intorno del centro del picco di ampiezza pari a 3 volte la FWHM.

L'incertezza relativa all'efficienza misurata è stata stimata dalla propagazione quadratica dell'incertezza sullo yield, dell'incertezza sul valore di attività certificato e dell'incertezza nel calcolo dell'aria netta del picco, considerato con buona

approssimazione corrispondente alla radice dei conteggi che compongono il picco stesso. La formula per il calcolo dell'errore relativo dell'efficienza è la seguente:

$$\frac{\sigma_{\varepsilon}}{\varepsilon} = \sqrt{\left(\left(\frac{\sqrt{A_{netta}}}{A_{netta}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{f_Y}}{f_Y}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{A_0}}{A_0}\right)^2\right)}$$

Dove con  $\sigma_{\varepsilon}$  è indicata l'incertezza sull'efficienza, con  $\sigma_{f_Y}$  l'incertezza sullo yield, con  $\sigma_{A_0}$  l'incertezza su valore di attività dichiarato da certificato.

È stato poi utilizzato un modello matematico che interpolasse i punti sperimentali mediante due polinomi logaritmici del tipo:

$$\ln(\varepsilon) = \sum_{j=0}^n c_j \cdot \ln(E)^j$$

Dove con  $\varepsilon$  è indicata l'efficienza mentre con E l'energia espressa in keV.

Un primo polinomio è stato usato per le energie inferiori ad un certo valore, fissato in maniera da rendere minimo l'errore nel fitting, ed un secondo per le energie superiori a tale livello, imponendo la continuità fra le due funzioni.

La calibrazione in efficienza è stata effettuata nelle tre geometrie disponibili (sorgente puntiforme, provetta da 1 cm<sup>3</sup>, contenitore da 5 cm<sup>3</sup>).

Per la verifica dei risultati ottenuti in fase di calibrazione sono stati poi acquisiti gli spettri di alcune sorgenti certificate, scelte in modo da ricoprire l'intervallo di energie di interesse, delle quali si è misurata l'attività mediante la formula:

$$A = \frac{A_{netta}}{\varepsilon(E) \cdot f_Y \cdot \Delta T_{meas}}$$

Il valore di attività ottenuto è stato poi confrontato con il valore di attività teorico previsto dal certificato allo scopo di valutare se gli scostamenti fossero contenuti all'interno dell'errore stimato.

Le sorgenti utilizzate sono elencate nella tabella 4.7.

<b>Sorgente</b>	<b>Data di calibrazione</b>	<b>Attività (Bq)</b>
Am-241	15/07/1981 12:00	33800
Co-57	20/05/2005 12:00	3940000
Cs-137	07/07/1981 12:00	46250
Co-60	08/03/1991 12:00	39890

*Tab. 4.7 Sorgenti utilizzate per il controllo della calibrazione in efficienza*

# Capitolo 5

## Prove di caratterizzazione con campioni di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, eluato di $^{68}\text{Ga}$ e [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC

### 5.1. Misure di purezza radionuclidica

Al fine di valutare la possibilità di utilizzare il rivelatore Kromek GR1 come strumento per la verifica della purezza radionuclidica nei controlli di qualità radiofarmaceutica, sono state effettuate misure su campioni di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, eluato di  $^{68}\text{Ga}$  e [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC. I campioni analizzati provengono da sintesi giornaliere effettuate presso la radiofarmacia PET del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Le misurazioni sono state effettuate variando parametri quali il tempo di acquisizione e le quantità di campione prelevato al fine di definire una procedura di analisi giornaliera ottimizzata in termini di rapidità e accuratezza della misura.

La rapidità della procedura è un requisito importante in quanto l'assicurazione della qualità dei radiofarmaci distribuiti dalla radiofarmacia deve essere garantita su ciascun

lotto di produzione, tali controlli hanno quindi una frequenza giornaliera e non possono pertanto richiedere tempi di misura troppo lunghi.

A causa del piccolo volume del rivelatore e della sua conseguente bassa efficienza si è tuttavia ritenuto necessario, in questa fase di caratterizzazione, utilizzare tempi di acquisizione più lunghi rispetto a quelli normalmente utilizzati in un controllo di purezza radionuclidica al fine di ottenere picchi con una buona statistica di conteggio. I tempi di acquisizione utilizzati sono stati di 1800s, 3600s, 7200s.

L'acquisizione di ogni campione è stata effettuata, in accordo con le direttive della farmacopea, dopo un intervallo di tempo superiore alle 24 ore dalla sintesi.

Le informazioni riguardanti ciascun lotto di produzione radiofarmaceutica giornaliera, come l'ora in cui è stata completata la sintesi, l'attività e il volume totale di radiofarmaco prodotto, sono riportati in registri interni alla radiofarmacia, ad essi abbiamo fatto riferimento durante l'analisi di ciascuno spettro acquisito. È stato così possibile dall'analisi del campione risalire alla percentuale di impurezze presenti nell'intero volume di produzione a fine sintesi del radiofarmaco.

Su ciascuno spettro acquisito sono state inoltre effettuate due operazioni di *smoothing* al fine di migliorarne la leggibilità (Fig 5.1 e 5.2).

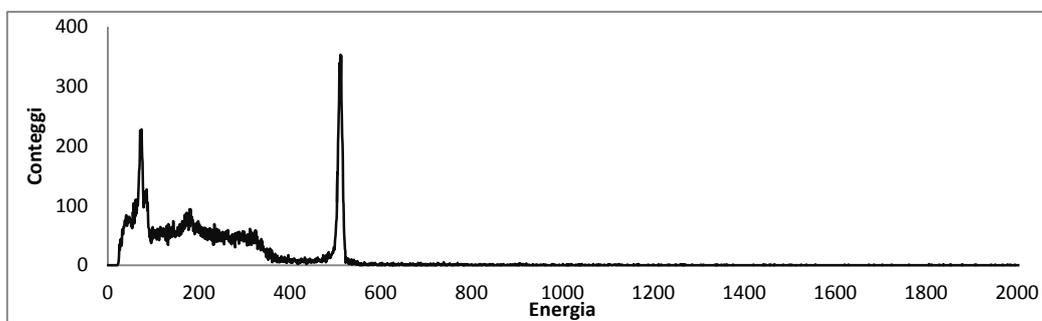


Fig. 5.1 Tipico spettro di un campione di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG prima dello smoothing

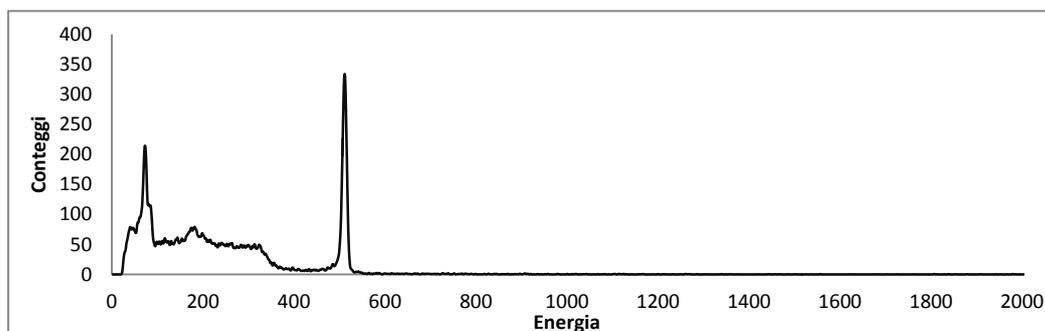


Fig. 5.2 spettro del medesimo campione dopo che sono state eseguite le due operazioni di smoothing

Per rendere più rapida l'analisi di ciascuno spettro acquisito sono stati preventivamente creati fogli di calcolo tali da fornire, una volta inseriti i conteggi rilevati per ciascun canale, il valore percentuale di impurezze presenti nel volume totale del radiofarmaco prodotto mediante operazioni precompilate che verranno descritte nei paragrafi successivi.

Tutti i risultati ottenuti sono stati infine confrontati con quelli di un rivelatore HPGe per la validazione e il confronto tra le prestazioni dei due sistemi di misura.

Lo spettrometro attualmente in uso per le misure di purezza radionuclidica presso la radiofarmacia del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna è un analizzatore multicanale con rivelatore al Germanio iperpuro (HPGe), mostrato in figura 5.3, coassiale di tipo-n, con efficienza relativa del 15% a 1332 KeV ed una risoluzione energetica di 1.8 KeV a 1332 KeV. Il rivelatore è inserito all'interno di una schermatura in piombo di 11 cm di spessore e raffreddato per mezzo di un dewar contenente azoto liquido. Il campione da misurare è posto al centro del pozzetto, a contatto con il rivelatore. La strumentazione è connessa ad un sistema di acquisizione su personal computer mediante un controller Canberra AIM556 dove gli spettri sono elaborati per mezzo del pacchetto Canberra "Genie 2000".



Fig. 5.3 Rivelatore attualmente in uso presso la radiofarmacia del Policlinico S. Orsola-Malpighi

### 5.1.1. Misure di purezza radionuclidica del [<sup>18</sup>F]FDG

Grazie agli studi presenti in letteratura, riguardanti la determinazione delle impurezze generate in fase di produzione del <sup>18</sup>F, è stato possibile stabilire i radionuclidi che, sfuggendo con maggiore probabilità alle operazioni di filtraggio e purificazione in fase di sintesi, possono essere riscontrati nel prodotto finale e devono pertanto essere monitorati (Tab.5.1) [19].

Radionuclide	Energia emissione gamma (keV)	T <sub>1/2</sub>	Isotopo del target dal quale è generato	Abbondanza isotopica	Reazione
<sup>109</sup> Cd	88.04	462.6 d	<sup>109</sup> Ag	0.482	(p, n)
<sup>56</sup> Co	846.77	77.27 d	<sup>56</sup> Fe	0.918	(p, n)
<sup>57</sup> Co	122.1	271.79 d	<sup>57</sup> Fe	0.021	(p, n)
<sup>60</sup> Co	1173.24	5.27 y	<sup>59</sup> Co	1.000	(n, γ)
<sup>51</sup> Cr	320.08	27.7 d	<sup>52</sup> Cr	0.838	(n, d)
<sup>52</sup> Mn	1434.07	5.6 d	<sup>52</sup> Cr	0.838	(p, n)
<sup>54</sup> Mn	834.85	312.3 d	<sup>54</sup> Cr	0.024	(p, n)

Tab. 5.1 Principali impurezze radionuclidiche che si possono generare durante l'irraggiamento del target e che possono essere riscontrate nel prodotto finale con le relative reazioni di attivazione. Ovviamente si sono presi in considerazione solo radionuclidi con tempi di dimezzamento non inferiori alle 24h.

Il processo di sintesi del [<sup>18</sup>F]FDG garantisce un'elevata purezza del prodotto finale (tipicamente superiore al 99.999994% [1]) e su nessuno degli spettri sono stati riscontrati picchi diversi da quello a 511 keV corrispondente al <sup>18</sup>F. L'attività di ciascun radionuclide è stata quindi considerata pari alla minima attività rilevabile (MDA, *minimum detectable activity*) all'energia di emissione del radionuclide considerato e calcolata come:

$$MDA = \frac{L_d}{\varepsilon(E) \cdot f_\gamma \cdot \Delta T_{meas} \cdot K_c \cdot K_w}$$

Dove con L<sub>d</sub> è indicato il livello critico di rivelazione tale che se superato, si può considerare un segnale significativamente diverso dal fondo, definito come [1]:

$$L_d = 2.71 + (4.65 \cdot \sqrt{B})$$

Con B è indicato il conteggio di fondo. Quest'ultimo è stato calcolato come somma dei conteggi per canale in un intorno dell'energia del radionuclide di ampiezza pari a 3 volte la FWHM relativa a quella stessa energia, nota dalla calibrazione dello strumento (Figura 5.4).

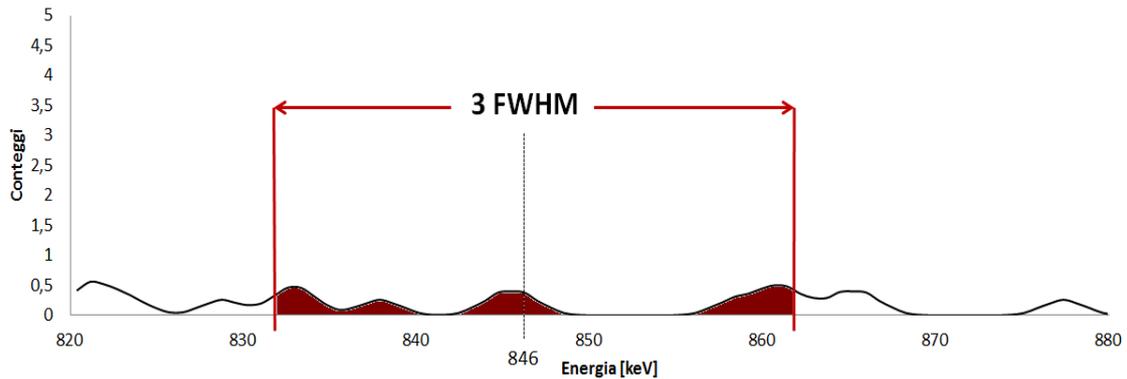


Fig. 5.4 La zona rossa rappresenta l'area ottenuta integrando lo spettro in un intorno della centroide del picco a 846.8 keV del <sup>56</sup>Co, di ampiezza pari a 3 FWHM.

Il parametro  $K_c$  tiene in considerazione il decadimento del radionuclide nell'intervallo di acquisizione ed è definito come:

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

Mentre il parametro  $K_w$  tiene in considerazione il decadimento del radionuclide nell'intervallo di tempo tra la fine della sintesi e l'inizio dell'acquisizione (indicato come  $\Delta T_{EOS}$ ):

$$K_w = \exp\left(-\left(\frac{\ln(2) \Delta T_{EOS}}{T_{1/2}}\right)\right)$$

La somma di tutti i valori di MDA ottenuti per ciascuno dei 7 radionuclidi ha permesso di stabilire un limite superiore per l'attività dovuta alle impurezze presenti nel campione. Noto il rapporto tra il volume del campione prelevato e il volume totale di radiofarmaco prodotto, l'attività totale dovuta alle impurezze presenti sull'intero volume radiofarmaceutico è stata calcolata come:

$$A_{\text{impurezze}} = \frac{\sum MDA_n}{V_{\text{campione}}/V_{\text{totale}}}$$

Dove

- $MDA_n$  sta a indicare la minima attività rilevabile riferita al singolo radionuclide;
- $V_{\text{campione}}$  è il volume del campione utilizzato nella misura;
- $V_{\text{totale}}$  è il volume totale di radiofarmaco prodotto;

È stato così possibile calcolare la percentuale massima di impurezze che possono essere presenti nel volume totale di radiofarmaco prodotto mediante il seguente rapporto:

$$\text{impurezze}(\%) = 100 \cdot \frac{A_{\text{impurezze}}}{A_{\text{impurezze}} + A_{\text{F-18}}}$$

Dove con  $A_{\text{F-18}}$  è indicata l'attività di Fluoro-18.

Tutte le misure sono state effettuate utilizzando la geometria con provetta da 1 cm<sup>3</sup>.

### 5.1.2. Misure di purezza radionuclidica del [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC

Per quanto riguarda il [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC sono state effettuate misure di purezza radionuclidica sia sul prodotto finale che sull'eluato di  $^{68}\text{Ga}$  in uscita dal generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

L'unica impurezza che è stata monitorata in entrambi i casi è il  $^{68}\text{Ge}$  [21]. Quest'ultimo non presenta emissioni gamma, la misura della sua attività è stata pertanto effettuata indirettamente tramite analisi in spettrometria gamma dopo un intervallo di tempo superiore alle 48 ore dall'eluizione per l'eluato e dopo 48 ore dalla sintesi per il radiofarmaco. Dopo tale intervallo di tempo il  $^{68}\text{Ga}$  originariamente eluito, avendo un tempo di dimezzamento di 67 minuti, è decaduto a livelli trascurabili. L'attività del  $^{68}\text{Ge}$  viene ricavata dalla misura del  $^{68}\text{Ga}$  all'equilibrio frutto del decadimento del genitore  $^{68}\text{Ge}$  eluito come impurezza radionuclidica (Fig. 5.5).

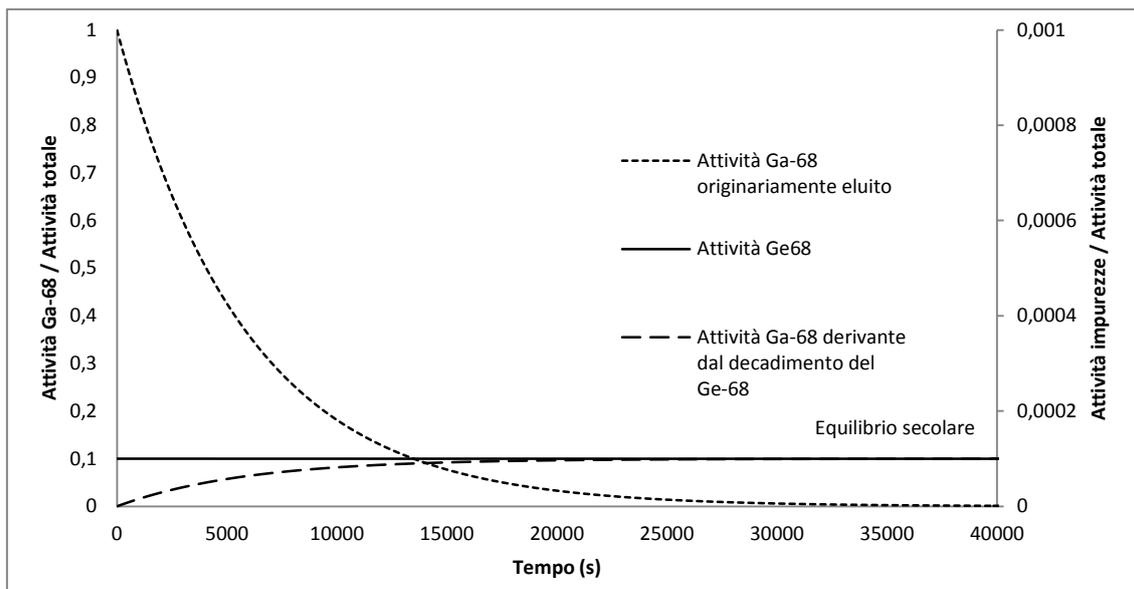


Fig. 5.5 tipico andamento nel tempo delle attività del Gallio-68 originariamente eluito, del Germanio-68 dovuto ad una non completa separazione durante la fase di eluizione e del Gallio-68 derivante dal decadimento del Germanio-68

Le misure sull'eluato sono state effettuate su campioni da 5 ml in geometria con contenitore da 5 cm<sup>3</sup>. L'attività dovuta alle impurezze di <sup>68</sup>Ge è stata calcolata, in riferimento al picco a 511 keV, mediante la formula:

$$A = \frac{A_{netta}}{\varepsilon(E) \cdot f_{\gamma} \cdot \Delta T_{meas} \cdot K_c \cdot K_w}$$

Le misure sul radiofarmaco <sup>68</sup>Ga-DOTANOC sono state effettuate su campioni da 1 ml in geometria con provetta da 1 cm<sup>3</sup>. Poiché i processi di purificazione adottati nel modulo di sintesi del radiofarmaco garantiscono un elevato livello di purezza radionuclidica l'attività di <sup>68</sup>Ge è risultato su ciascuna misura inferiore alla MDA dello strumento, l'attività di <sup>68</sup>Ge in questo caso è stata quindi considerata pari all'MDA a quell'energia.

# Capitolo 6

## Risultati

### 6.1. Calibrazione in energia

La curva di calibrazione, ottenuta attraverso l'acquisizione della sorgente puntiforme multi-picco certificata, è stata approssimata, come già anticipato nel capitolo 4, mediante il seguente polinomio rappresentato graficamente in Figura 6.1:

$$E(\text{keV}) = 1.44 + 7.54 \cdot 10^{-1} * C + 2.41 \cdot 10^{-6} * C^2$$

Dove con C si è indicato il numero del canale.

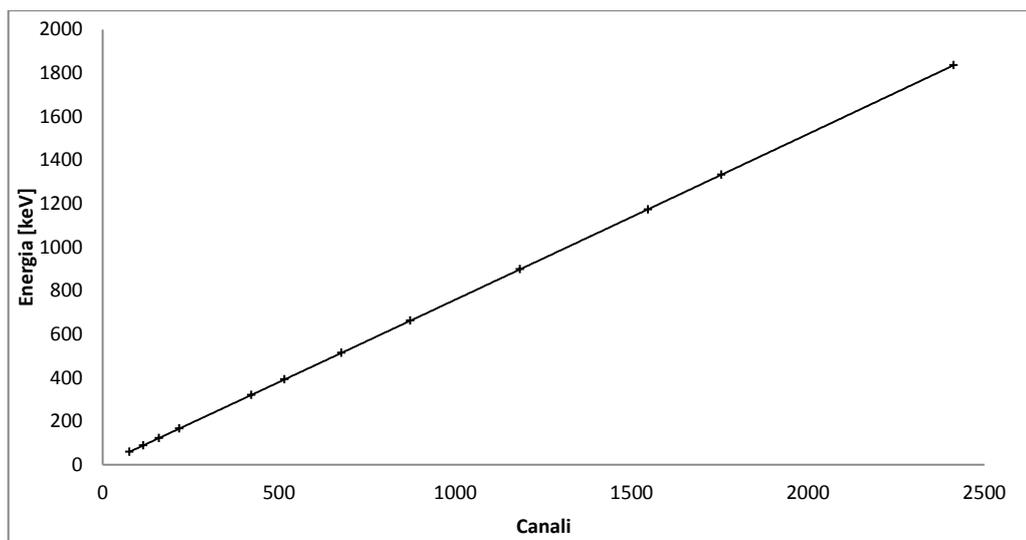


Fig. 6.1 Curva di calibrazione in energia

Sebbene il coefficiente di correlazione sia buono l'errore stimato per la calibrazione è di circa 0.3 keV. Tale scostamento, del tutto accettabile per gli scopi di questo lavoro, può essere dovuto ai seguenti fattori:

- I picchi posti alle estremità, in particolare quello dell'Americio-241 a 59 keV e il picco dell'Ittrio-88 a 1836 keV, sono, per motivi diversi, fonte di incertezza. Il primo picco è molto stretto e fortemente affetto dall'influenza del fondo mentre l'ultimo ha un'insufficiente statistica di conteggio, l'errore nella misura della posizione di questi picchi è quindi significativo;
- Il piccolo volume del rivelatore e la conseguente bassa efficienza richiedono, al fine di ottenere picchi con una buona statistica di conteggio, misure lunghe che potrebbero risultare affette da lieve instabilità termica con conseguenti oscillazioni dei valori sull'ascissa;
- Le Prestazioni del convertitore analogico digitale miniaturizzato e compatto potrebbero risultare come frutto di un compromesso tra miniaturizzazione e linearità degli impulsi, questo aspetto non è stato tuttavia verificato all'interno di questo lavoro;

L'accuratezza complessiva con cui, sulla base di tale calibrazione, viene determinata l'energia di un generico picco può essere infine stimata dalla propagazione quadratica degli errori sulla determinazione della posizione del picco analizzato, stimata con buona approssimazione come la radice quadrata dei conteggi che lo compongono, e dall'errore di calibrazione.

## **6.2. Calibrazione in FWHM e risoluzione energetica**

La risoluzione energetica misurata per ciascuno dei picchi che compongono lo spettro di calibrazione è riportata in tabella 6.1.

Radionuclide	Energia (keV)	Risoluzione	
		keV	%
AM-241	59,54	6,91	11,61
CD-109	88,03	6,19	7,03
CO-57	122,06	6,88	5,64
CE-139	165,86	7,46	4,50
CR-51	320,08	8,71	2,72
SN-113	391,70	9,02	2,302
SR-85	514,00	9,54	1,86
CS-137	661,66	10,79	1,63
Y-88	898,04	12,33	1,37
CO-60	1173,23	14,04	1,20
CO-60	1332,49	15,14	1,14
Y-88	1836,05	16,29	0,89

Tab. 6.1 Risoluzione energetica

La curva di calibrazione in FWHM ottenuta dall'interpolazione delle coppie (Energia, FWHM) è stata approssimata mediante il seguente polinomio di secondo grado, rappresentato in figura 6.2:

$$FWHM(keV) = 2 \cdot 10^{-6} \cdot E^2 + 8,7 \cdot 10^{-3} E + 5.89$$

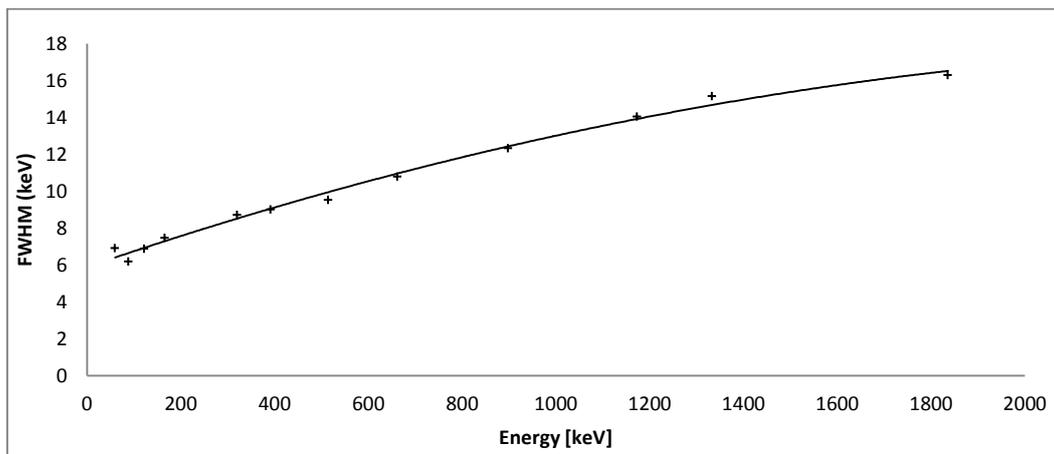


Fig. 6.2 Curva di calibrazione in FWHM in geometria con sorgente puntiforme

L'errore stimato nell'utilizzo di tale funzione di fitting, calcolato anche in questo caso come errore standard sulla stima della regressione di calibrazione, risulta di circa 0,5 keV.

### 6.3. Calibrazione in efficienza

I valori di efficienza misurati in geometria con sorgente puntiforme sono riportati in tabella 6.2.

<b>Energia (keV)</b>	<b>Efficienza (%)</b>	<b>Incertezza relativa (%)</b>
<b>59,54</b>	1,30E-01	1,60
<b>88,03</b>	1,25E-01	2,17
<b>122,06</b>	1,21E-01	1,56
<b>165,86</b>	1,12E-01	1,59
<b>320,08</b>	3,94E-02	1,76
<b>391,70</b>	2,57E-02	1,60
<b>514,00</b>	1,67E-02	1,71
<b>661,66</b>	9,90E-03	1,62
<b>898,04</b>	5,50E-03	1,77
<b>1173,23</b>	3,31E-03	1,76
<b>1332,49</b>	2,92E-03	1,79
<b>1836,05</b>	1,57E-03	2,24

*Tab. 6.2 Efficienza in geometria con sorgente puntiforme*

L'interpolazione dei risultati sperimentali sopra descritti è stata effettuata utilizzando il seguente modello matematico:

Fino a 165 keV la curva di calibrazione è stata approssimata mediante l'equazione:

$$\ln(\varepsilon) = -8.663 + 1.0003 \cdot \ln(E) - 0.1242 \cdot \ln(E)^2$$

Mentre per energie superiori:

$$\ln(\varepsilon) = -43.562 + 19.966 \cdot \ln(E) - 3.4013 \cdot \ln(E)^2 + 0.1757 \cdot \ln(E)^3$$

L'andamento della curva così ottenuta è rappresentato in figura 6.3:

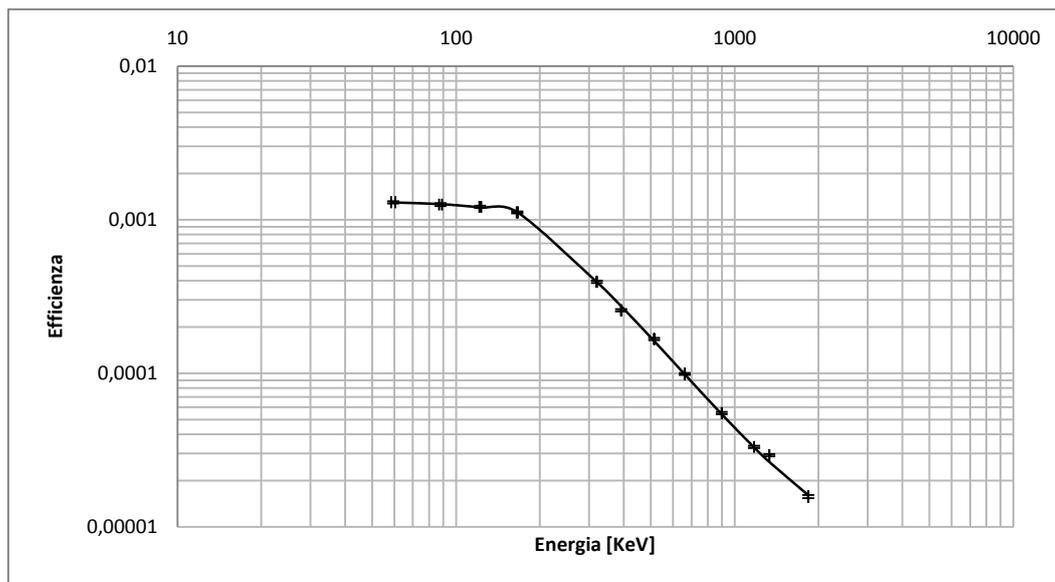


Fig. 6.3 curva di calibrazione in efficienza per sorgente puntiforme

L'errore relativo stimato in tale approssimazione della curva di calibrazione è del 3,5 %. Per valutare l'adeguatezza della calibrazione in efficienza, come anticipato nel capitolo 4, è stata poi calcolata l'attività di alcune sorgenti puntiformi note per valutare lo scostamento tra i valori di attività misurati e quelli teorici dichiarati sui certificati delle sorgenti (Tab. 6.3).

Radionuclide	Energia (keV)	Attività residua teorica presente sulla sorgente da certificato (Bq)	Incertezza relativa (%)	Attività misurata (Bq)	Incertezza relativa (%)
Am-241	59,54	32132,45	2,5	37980,46	4,2
Co-57	122,06	2670,46	5	2572,47	4,3
Cs-137	661,66	22272,62	2	21923,18	4,2
Co-60	1173,23	2216,10	0,7	2186,86	4,3
Co-60	1332,49	2216,90	0,7	2250,14	4,3

Tab. 6.3 confronto fra le attività teoriche certificate delle 4 sorgenti puntiformi note e le attività misurate sulla base della calibrazione in efficienza

L'incertezza associata all'attività misurata tiene in considerazione l'errore nella misura dell'efficienza in fase di calibrazione (< 2%), l'errore nel fitting della curva in

efficienza (3.5%), un errore geometrico nel posizionamento delle sorgenti (< 1%) e infine l'incertezza nel calcolo dell'area netta di ciascun picco data dalla radice dei conteggi che compongono il picco stesso e tipicamente inferiore all'1%.

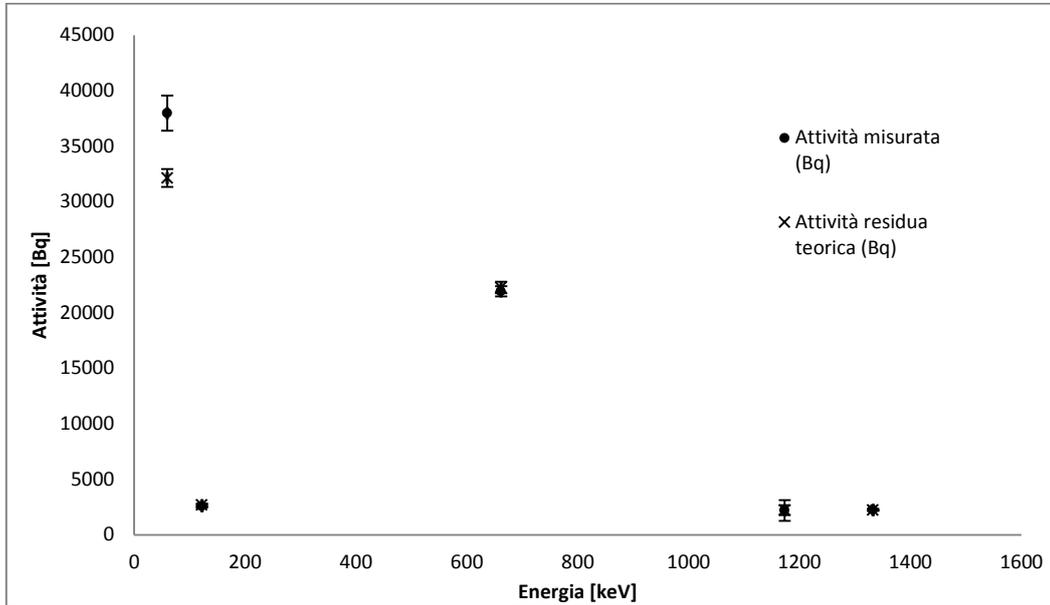


Fig. 6.4 scostamento tra i valori di attività teorici e quelli misurati

Si nota che tutti gli scostamenti tra il valore di attività misurato e quello teorico certificato sono compresi nell'errore stimato eccetto che per il picco a 59 keV. Questo è dovuto al fatto che alle basse energie (inferiori a 100 keV) i picchi sono fortemente influenzati dalla presenza del fondo, ne risulta un errore significativo nel calcolo dell'area netta del picco. Si ritiene pertanto che la calibrazione sia affidabile per energie superiori ai 100 keV, per gli scopi di questo lavoro ciò non implica tuttavia particolari limitazioni.

Per quanto riguarda la calibrazione in geometria con provetta da 1 cm<sup>3</sup> i valori di efficienza misurati sono riportati in tabella 6.4.

Energia (keV)	Efficienza (%)	Incertezza relativa (%)
59,54	9,97E-02	2,56
88,03	1,15E-01	2,69
122,06	9,18E-02	1,85
661,66	7,31E-03	1,62
1173,23	2,60E-03	1,80
1332,49	2,25E-03	1,84

Tab. 6.4 efficienza in geometria con provetta da 1 cm<sup>3</sup>

L'interpolazione dei risultati sperimentali sopra descritti è stata effettuata utilizzando il seguente modello matematico:

Fino a 165 keV la curva di calibrazione è stata approssimata mediante l'equazione:

$$\ln(\varepsilon) = -35.391 + 12.994 \cdot \ln(E) - 1.4744 \cdot \ln(E)^2$$

Per le energie superiori a 165 keV:

$$\ln(\varepsilon) = -2.5154 - 0.5083 \cdot \ln(E) - 0.0882 \cdot \ln(E)^2$$

L'andamento della curva così ottenuta è rappresentato in figura 6.5.

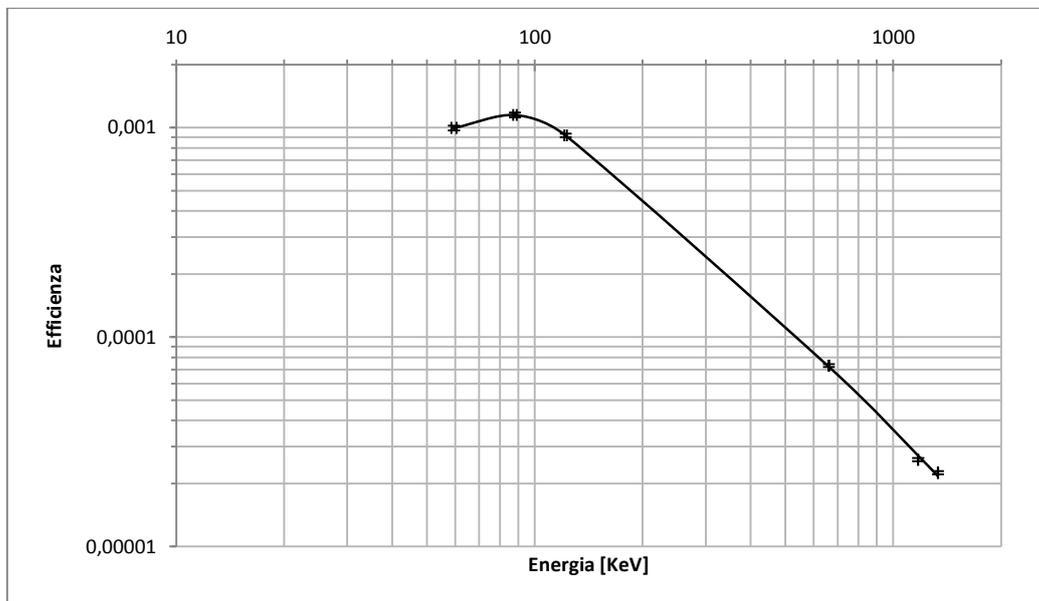


Fig. 6.5 curva di calibrazione in efficienza per provetta da 1 cm<sup>3</sup>

L'errore relativo stimato nell'approssimazione della curva di calibrazione è di circa 2,5%.

Infine per la calibrazione con contenitore da 5 cm<sup>3</sup> i valori di efficienza sono riportati in tabella 6.5.

Energia (keV)	Efficienza (%)	Incertezza relativa (%)
<b>59,54</b>	9,33E-02	2,56
<b>88,03</b>	1,06E-01	2,70
<b>122,06</b>	7,67E-02	1,92
<b>661,66</b>	6,09E-03	1,64
<b>1173,23</b>	2,42E-03	1,82
<b>1332,49</b>	1,99E-03	1,88

Tab. 6.5 efficienza in geometria con contenitore da 5 cm<sup>3</sup>

Il modello matematico utilizzato per l'interpolazione dei risultati è il seguente:

Fino a 165 keV la curva di calibrazione è stata approssimata mediante l'equazione:

$$\ln(\varepsilon) = -42.411 + 16.278 \cdot \ln(E) - 1.8615 \cdot \ln(E)^2$$

Per le energie superiori a 165 keV

$$\ln(\varepsilon) = 0.1732 - 1.5268 \cdot \ln(E)$$

L'andamento della funzione di fitting è rappresentato in figura 6.6

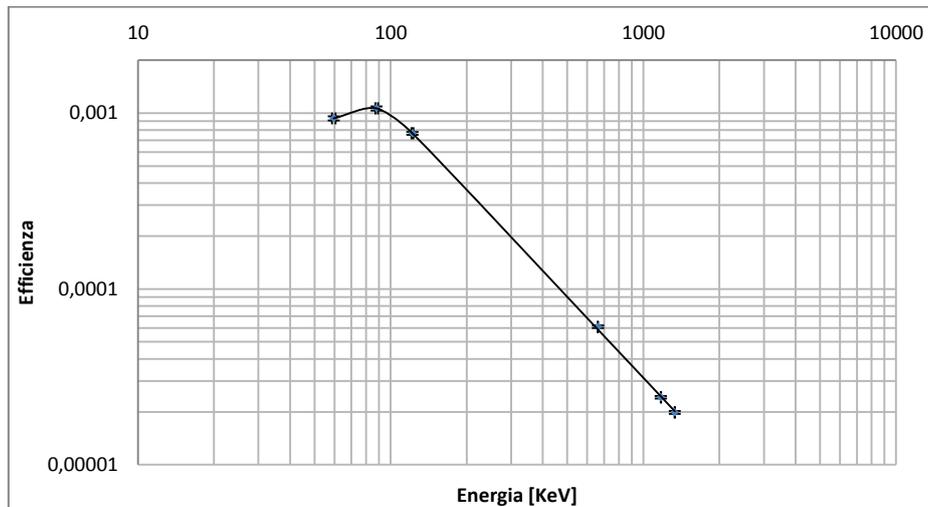


Fig. 6.6 curva di calibrazione in efficienza per contenitore da 5 cm<sup>3</sup>

L'errore relativo stimato in tale approssimazione della curva di calibrazione è di circa 1,6 %.

Come è possibile osservare dal confronto tra le figure 6.3, 6.5, 6.6 alle basse energie le tre curve di efficienza sono leggermente diverse tra loro. Infatti in geometria da 1 cm<sup>3</sup> (Fig.6.5) e da 5 cm<sup>3</sup> (Fig. 6.6) l'andamento dell'efficienza è influenzato dall'autoassorbimento della sorgente, mentre in geometria puntiforme (Fig. 6.3) tale effetto non è percepibile in quanto lo spessore della sorgente è significativamente inferiore; superata poi una certa soglia energetica (nella regione fra gli 80 ed i 100 keV) gli andamenti delle curve in efficienza nelle tre geometrie sono coerenti. Ad energie superiori infatti l'autoassorbimento diventa un fenomeno trascurabile mentre l'effetto geometrico dovuto alle dimensioni del rivelatore è predominante e risulta identico per tutte le geometrie.

#### **6.4. Misure di purezza radionuclidica del [<sup>18</sup>F]FDG**

Le prime misure di purezza radionuclidica del [<sup>18</sup>F]FDG sono state effettuate su campioni di 50 µl portati a volume con acqua distillata su provette da 1 cm<sup>3</sup>. Tale quantità è la stessa utilizzata nelle prove di purezza radionuclidica effettuate giornalmente nella radiofarmacia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. Per l'elevata efficienza caratteristica del rivelatore HPGe utilizzato, tale quantità garantisce il raggiungimento di un adeguato numero di conteggi e quindi una buona statistica di misura, in tempi brevi. Quantità più elevate di radiofarmaco porterebbero a problematiche connesse a una frequenza di conteggio troppo elevata, come problemi di tempo morto e picchi di somma. Si è quindi deciso, nella fase iniziale di caratterizzazione dello strumento, di utilizzare campioni dello stesso volume anche nelle misure effettuate con il rivelatore Kromek GR1 per poterne confrontare le prestazioni.

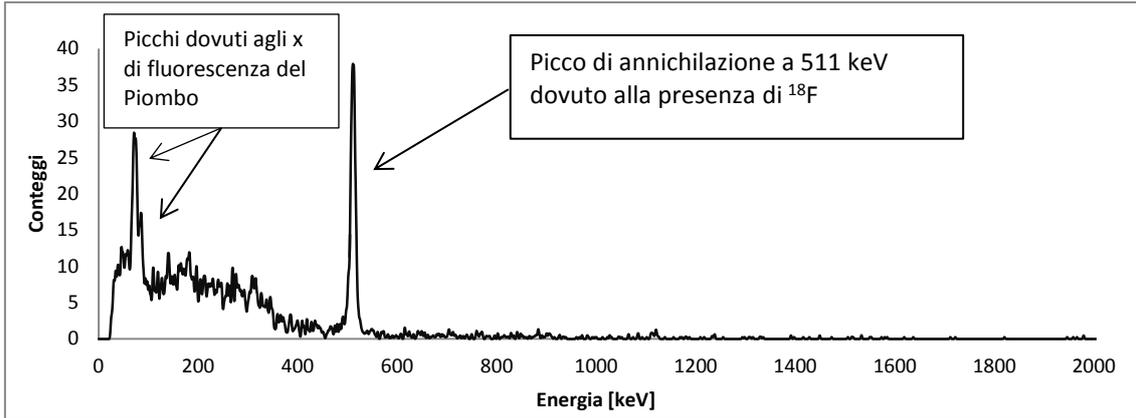


Fig. 6.7 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 7200s di un campione di 50 µl di [<sup>18</sup>F]FDG con il rivelatore Kromek GR1 dopo 33h dalla fine della sintesi.

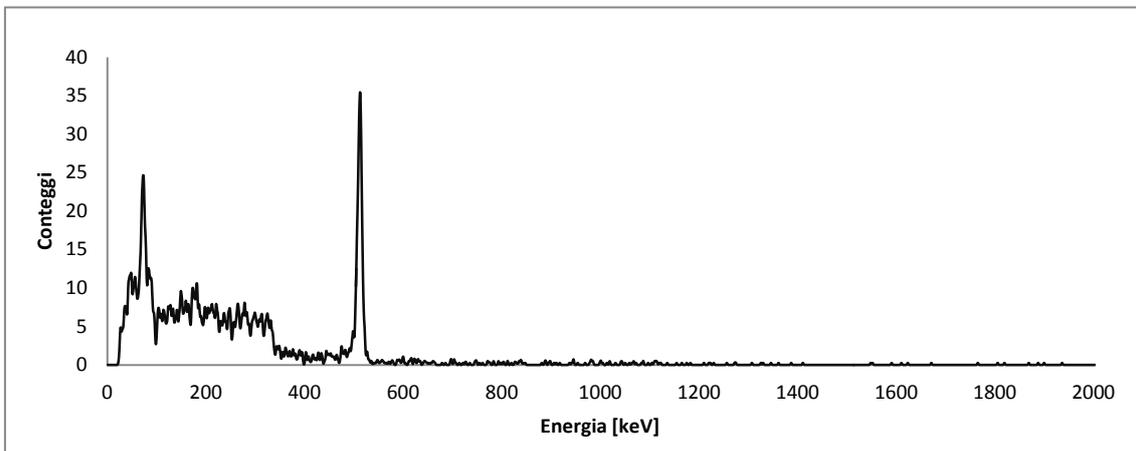


Fig. 6.8 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 3600s di un campione di 50 µl di [<sup>18</sup>F]FDG con il rivelatore Kromek GR1 dopo 32h dalla fine della sintesi.

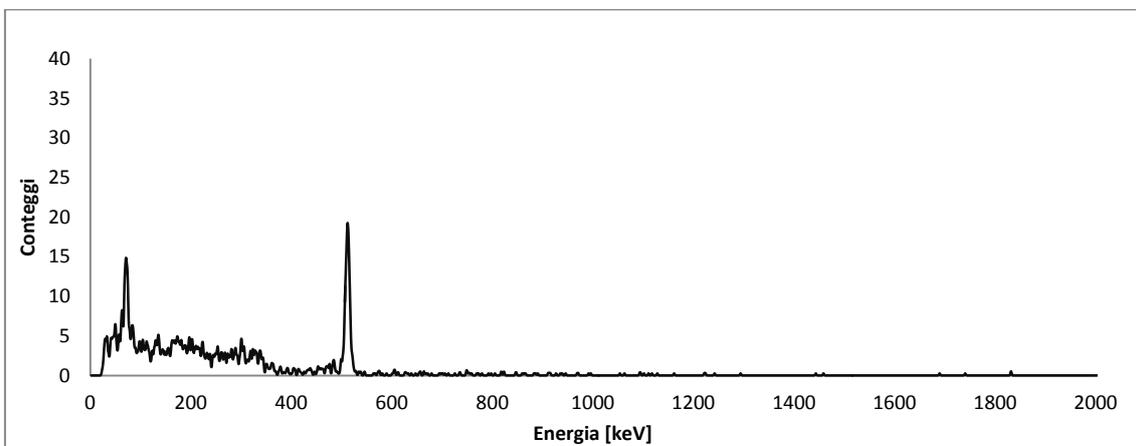


Fig. 6.9 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 1800s di un campione di 50 µl di [<sup>18</sup>F]FDG con il rivelatore Kromek GR1 dopo 31h dalla fine della sintesi.

Sebbene, come previsto dalle monografie della farmacopea, siano trascorse più di 24h dalla sintesi, sui campioni è ancora presente attività dovuta alla presenza di  $^{18}\text{F}$  (picco di annichilazione a 511 keV). Nonostante infatti il tempo di dimezzamento del  $^{18}\text{F}$  sia di 109 minuti la concentrazione di attività a fine sintesi sul radiofarmaco è elevata, circa  $4\text{E}+09$  Bq/ml, e non sono sufficienti 24h affinché il Fluoro-18 presente nel radiofarmaco decada ad un livello trascurabile.

I due picchi visibili nella regione iniziale dello spettro, a circa 72 e 84 keV, sono dovuti agli x di fluorescenza del Piombo. La presenza dei picchi di fluorescenza è causa di una sovrastima sulla misura dell'attività del Cadmio-109, il cui picco è posto a 88 keV. Per attenuare l'interferenza dovuta a questi due picchi nelle misure sarebbe necessario aumentare la distanza tra i campioni analizzati e la schermatura in piombo utilizzando cilindri di schermatura con maggiori diametri interni. Tuttavia tale sovrastima non influisce in maniera significativa nelle misure finali di purezza radionuclidica, riportate in Tabella 6.6, inoltre l'aumento delle dimensioni della schermatura è in contrasto con l'obiettivo di ricercare un sistema di misura compatto e poco ingombrante.

Preso consapevolezza della presenza di tali picchi, si è ritenuto pertanto preferibile non apportare alcuna modifica al sistema di misura.

Nella tabella seguente sono riportati i valori di impurezze misurati:

Data di produzione del radiofarmaco	Attività prodotta (MBq)	Volume (ml)	impurezze (%)				Valore limite dalla farmacopea
			CZT			HPGe	
			7200s	3600s	1800s	900s	
10/04/2013	120307	30,2	1,15E-03	1,22E-03	1,49E-03	4,32E-05	<1E-01 %
11/04/2013	116565,4	30,3	8,31E-04	1,44E-03	1,36E-03	1,18E-04	
15/04/2013	152861	39,7	5,55E-04	9,62E-04	1,29E-03	8,70E-06	
17/04/2013	112049,2	30	4,63E-04	7,43E-04	1,19E-03	7,83E-06	

Tab. 6.6 Impurezze presenti nel [ $^{18}\text{F}$ ]FDG misurate su campioni di 50  $\mu\text{l}$ , i valori percentuali sono riferiti al volume totale di radiofarmaco prodotto.

Tralasciando i picchi dovuti agli x di fluorescenza del piombo, non essendo presenti sullo spettro altri picchi diversi da quello di annichilazione a 511 keV, dovuto all'attività residua di  $^{18}\text{F}$ , l'attività di ciascun radionuclide, come anticipato nel capitolo precedente,

è stata considerata pari alla minima attività rilevabile all'energia del picco corrispondente all'emissione gamma con maggiore yield.

In tabella 6.8 sono riportati tipici valori di MDA misurati per ciascun radionuclide confrontati con i rispettivi valori di MDA misurati con il rivelatore HPGe.

Radionuclide	Energia (keV)	Yield (%)	MDA (Bq) CZT			MDA (Bq) HPGe
			7200s	3600s	1800s	900s
<b>Cd-109</b>	88,04	3,61	3,02E+02	5,44E+02	7,31E+02	2,78E+01
<b>Co-56</b>	846,77	100	6,46E+01	9,55E+01	1,43E+02	1,18E+00
<b>Co-57</b>	122,1	85,60	1,24E+01	2,39E+01	3,39E+01	9,95E-01
<b>Co-60</b>	1173,24	99,97	7,21E+01	1,23E+02	1,51E+02	1,24E+00
<b>Cr-51</b>	320,08	10	4,48E+02	8,36E+02	1,14E+03	1,56E+00
<b>Mn-52</b>	1434,07	100	1,11E+02	1,07E+02	2,66E+02	7,86E-01
<b>Mn-54</b>	834,85	99	6,52E+01	9,50E+01	1,58E+02	5,72E+00

Tab. 6.7 MDA calcolata per ciascun radionuclide su campioni da 50  $\mu$ l in geometria da 1 cm<sup>3</sup>

I valori di MDA misurati alle energie inferiori a 511 keV (Cadmio-109, Cobalto-57, Cromo-51) sono influenzati dall'attività di <sup>18</sup>F ancora presente nel campione al momento della misura. La presenza di attività residua influisce infatti sulla quantità di conteggi che compongono il fondo alle energie inferiori al picco a 511 keV, costituito dal continuo Compton e dai picchi di fluorescenza del piombo.

Si avrà quindi una sovrastima sulla misura della MDA in tale regione tanto maggiore quanta più elevata è l'attività residua di <sup>18</sup>F nel campione.

Poiché il <sup>18</sup>F ha un tempo di dimezzamento di 109 minuti, questa varia significativamente nelle prime 48h in funzione dell'intervallo di tempo trascorso tra la fine della sintesi e l'acquisizione, trascorse le 48h risulta decaduta a livelli trascurabili.

Da ciò deriva inoltre una evidente variabilità nelle misure di MDA sui campioni acquisiti dopo diversi intervalli di tempo da fine sintesi diversi (almeno per le prime 48h) e, di conseguenza, anche nelle misure finali sulle impurezze totali.

Tuttavia la farmacopea impone solo un limite temporale inferiore, prima del quale non possono essere effettuate le misure, e non specifica alcun limite temporale superiore oltre il quale le misure non sono da considerarsi attendibili (questo è ragionevole se si pensa che i tempi di dimezzamento dei radionuclidi che costituiscono le impurezze sono nettamente superiori rispetto ai 109 minuti del  $^{18}\text{F}$  e se presenti saranno quindi riscontrabili per tempi lunghi).

Nonostante la sovrastima e la variabilità dell'attività di alcuni dei radionuclidi monitorati, le impurezze totali misurate risultano tuttavia notevolmente inferiori al limite di accettabilità imposto dalla farmacopea (di almeno due ordini di grandezza) non si è ritenuto pertanto necessario apportare alcuna modifica al metodo di analisi.

Nel confronto tra i valori di MDA riscontrati nei due diversi sistemi di misura, oltre alle caratteristiche intrinseche dei due rivelatori, va tenuta in considerazione la significativa diversità nelle geometrie di misura utilizzate. Nel caso del rivelatore Kromek GR1 è stata infatti utilizzata una schermatura in piombo di 5 cm e il campione è stato posizionato ad una distanza di 6 cm dal rivelatore mentre nel rivelatore HPGe il campione è stato posizionato a contatto con il rivelatore ed all'interno di una schermatura in piombo di 11 cm. L'influenza del fondo ambientale è quindi molto inferiore nel secondo caso e di conseguenza tale è anche il valore della MDA.

Essendo l'efficienza del rivelatore Kromek GR1 inferiore rispetto a quella del rivelatore HPGe, allo scopo di ottenere misure più accurate, si è deciso di aumentare il volume del campione a 1 ml. Tale quantità risulta inadeguata per il rivelatore HPGe in quanto l'attività presente sul campione aumenta notevolmente provocando problemi di frequenze di conteggio troppo elevate. Nel rivelatore Kromek GR1, meno sensibile, il tempo morto si mantiene invece trascurabile, rimanendo inferiore allo 0.1%. Nelle figure 6.10, 6.11, 6.12 sono riportati alcuni spettri tipici acquisiti.

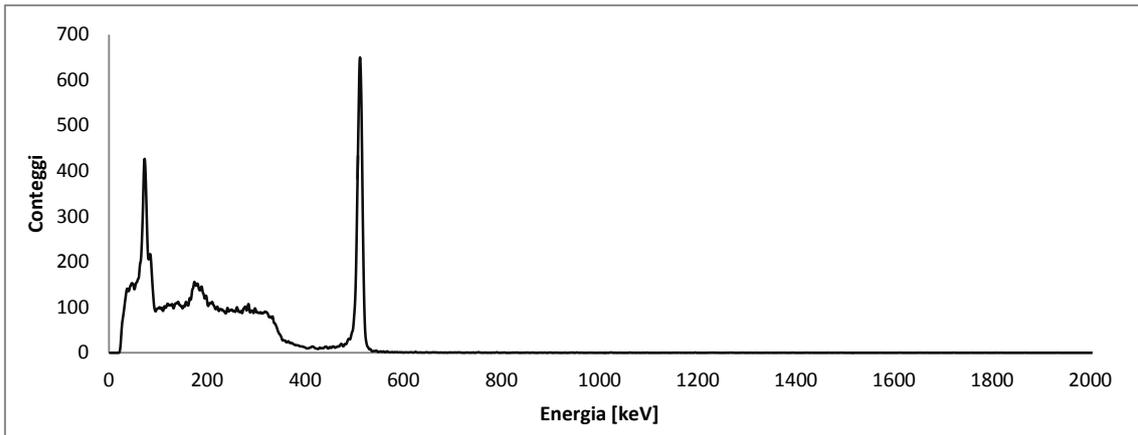


Fig. 6.10 Tipico spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 7200s di un campione di 50  $\mu$ l di  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  con il rivelatore Kromek GR1 dopo 35h dalla fine della sintesi.

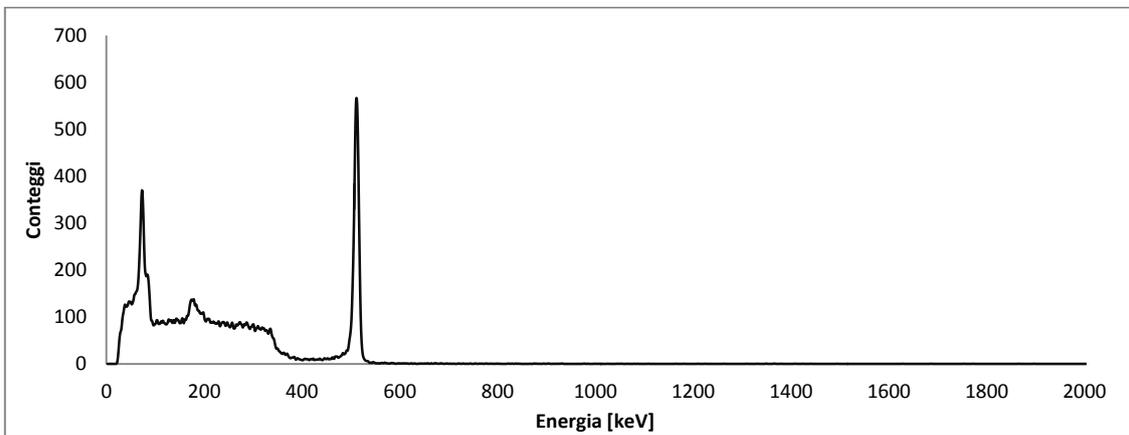


Fig. 6.11 Tipico spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 3600s di un campione di 1 ml di  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  con il rivelatore Kromek GR1 dopo 33h dalla fine della sintesi.

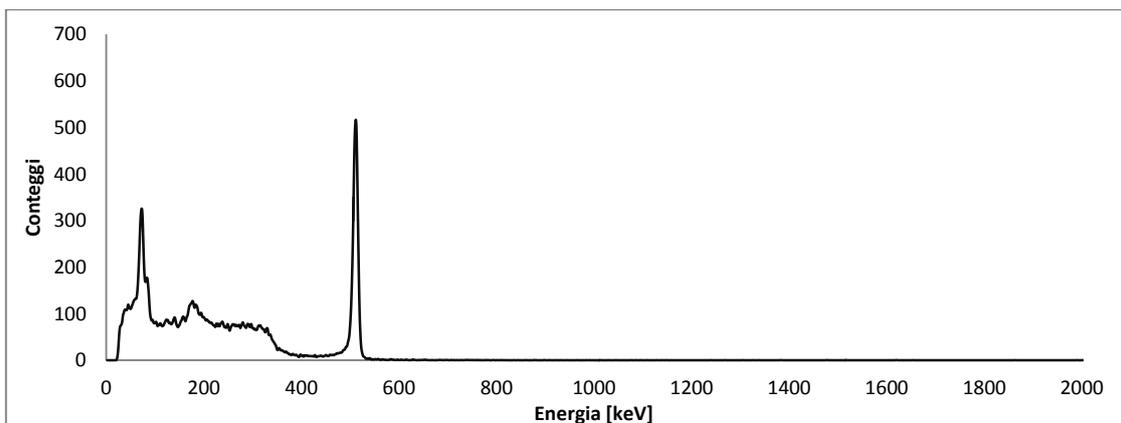


Fig. 6.12 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 1800s di un campione di 1 ml di  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  con il rivelatore Kromek GR1 dopo 31h dalla fine della sintesi.

I valori di impurezze misurati sono riportati nella tabella 6.8, mentre i valori tipici di minima attività rilevabile nella tabella 6.9.

Data di produzione del radiofarmaco	Attività prodotta (MBq)	Volume (ml)	Impurezze (%)			Valori limite della farmacopea
			7200s	3600s	1800s	
24/04/2013	110823,7	35,3	2,35E-05	4,32E-05	7,86E-05	<1E-01 %
03/06/2013	119045,5	32,3	8,13E-05	1,50E-04	2,75E-04	
17/06/2013	181513,1	40,9	1,21E-04	2,27E-04	3,98E-04	
18/06/2013	180980	40,9	9,99E-05	1,88E-04	3,23E-04	
19/06/2013	111453,8	29,07	1,08E-04	1,98E-04	3,28E-04	
20/06/2013	127566,3	30,9	9,87E-05	1,83E-04	3,29E-04	

Tab. 6.8 Impurezze presenti nel [ $^{18}\text{F}$ ]FDG misurate su campioni di 1 ml, i valori percentuali sono riferiti al volume totale di radiofarmaco prodotto.

Radionuclide	MDA (Bq)		
	7200s	3600s	1800s
<b>Cd-109</b>	1,50E+03	2,83E+03	4,87E+03
<b>Co-56</b>	5,84E+01	9,92E+01	1,45E+02
<b>Co-57</b>	6,38E+01	1,20E+02	2,08E+02
<b>Co-60</b>	6,92E+01	9,55E+01	1,90E+02
<b>Cr-51</b>	2,23E+03	4,13E+03	7,05E+03
<b>Mn-52</b>	9,41E+01	1,16E+02	2,66E+02
<b>Mn-54</b>	6,00E+01	1,03E+02	1,87E+02

Tab. 6.9 MDA calcolata per ciascun radionuclide su campioni da 1ml in geometria da 1 cm<sup>3</sup>

Anche in questo caso tutte le misure di purezza radionuclidica si sono dimostrate largamente inferiori ai limiti imposti dalla farmacopea.

## 6.5. Misure di purezza radionuclidica dell'eluato di $^{68}\text{Ga}$

L'aspetto tipico degli spettri relativi ai campioni di eluato di  $^{68}\text{Ga}$  acquisiti è riportato nelle figure 6.13, 6.14, 6.15.

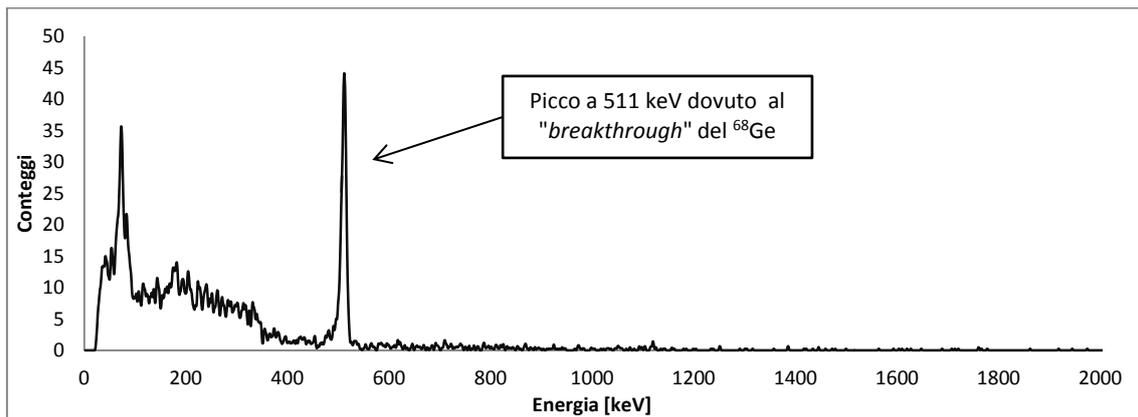


Fig. 6.13 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 7200s di un campione di 5 ml di eluato di  $^{68}\text{Ga}$  con il rivelatore Kromek GRI.

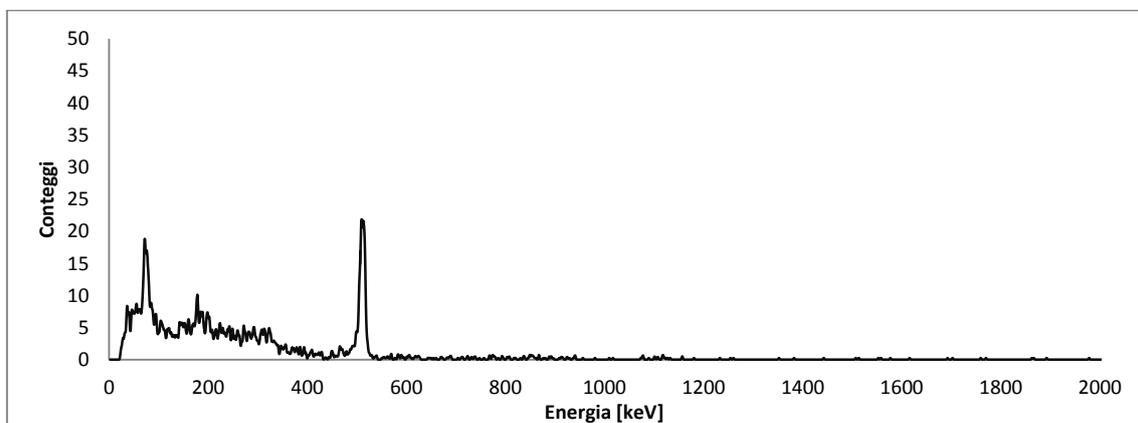


Fig. 6.14 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 3600s di un campione di 5 ml di eluato di  $^{68}\text{Ga}$  con il rivelatore Kromek GRI.

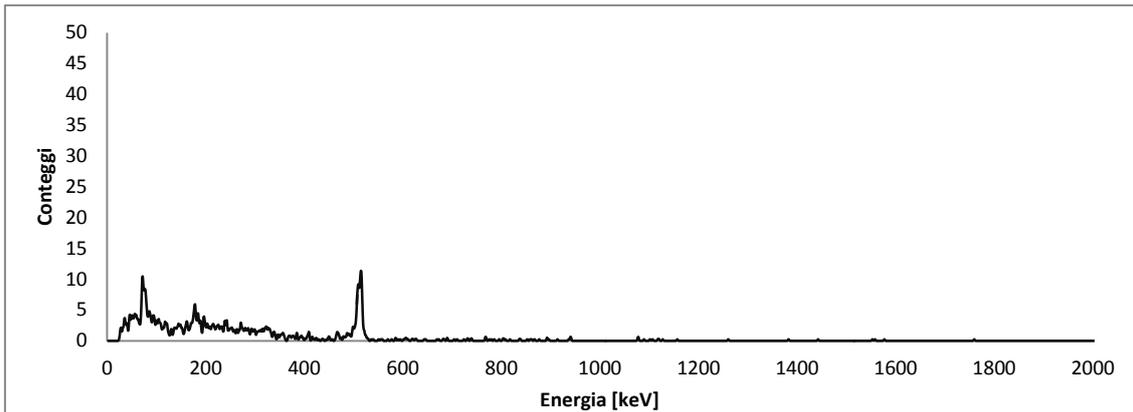


Fig. 6.15 Spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 1800s di un campione di 5 ml di eluato di  $^{68}\text{Ga}$  con il rivelatore Kromek GR1.

Dopo 48h dall'eluizione il  $^{68}\text{Ga}$  originariamente eluito è decaduto a livelli trascurabili ed il picco a 511 keV è dovuto unicamente al  $^{68}\text{Ga}$  frutto del decadimento del  $^{68}\text{Ge}$ . Poiché raggiunto l'equilibrio secolare l'attività del figlio  $^{68}\text{Ga}$  diminuisce con un tempo di dimezzamento apparente pari a quella del genitore  $^{68}\text{Ge}$ , di 270,8 giorni, trascorse le 48h dall'eluizione, previste dalla farmacopea, le attività misurate risultano praticamente indipendenti dall'intervallo temporale trascorso tra la fine dell'eluizione e l'acquisizione. Lo stesso vale per i campioni di [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC.

Dagli spettri è possibile osservare che l'unico picco visibile è quello di annichilazione a 511 keV. Di solito è preferibile non utilizzare tale picco nelle misure di spettrometria gamma del  $^{68}\text{Ga}$  a favore del picco a 1077 keV.

Il picco a 511 keV, a differenza di quello a 1077 keV, non è infatti direttamente dovuto ad una transizione nucleare, ma è dovuto all'incontro tra il positrone, prodotto del decadimento  $\beta^+$ , ed un elettrone, al quale segue l'annichilazione delle due particelle e la generazione di una coppia di fotoni da 511 keV. Tale processo non è quindi localizzabile all'interno dei nuclei, ma può avvenire anche esternamente al campione. La calibrazione in efficienza relativa alla specifica geometria di misura utilizzata non è quindi più perfettamente affidabile. Inoltre il picco a 511 keV è maggiormente influenzato dalla presenza del fondo rispetto a quello a 1077 keV.

Tuttavia l'efficienza del rivelatore Kromek GR1 non permette di rilevare il picco a 1077 keV, a causa delle piccole dimensioni del rivelatore la gran parte dei fotoni con tale energia attraversano e superano il volume sensibile del rivelatore senza interagire, a ciò si deve aggiungere inoltre il basso yield di emissione (3%).

Per tali motivi le misure di purezza radionuclidica sono state effettuate basandosi sul picco a 511 keV.

Le misure di purezza radionuclidica dell'eluato di  $^{68}\text{Ga}$  in uscita dal generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  sono riportate sulla tabella 6.10.

Data di produzione del radiofarmaco	Attività prodotta (MBq)	Volume (ml)	impurezze (%)				Valore limite dalla farmacopea
			CZT			HPGe	
			7200s	3600s	1800s	900s	
17/04/2013	1794	11	1,40E-04	1,40E-04	1,15E-04	6,62E-05	<1E-03 %
23/04/2013	1770	11	1,36E-04	1,30E-04	1,23E-04	5,81E-05	
02/05/2013	1732	11	1,51E-04	1,79E-04	1,64E-04	7,45E-05	
08/05/2013	1710	11	1,16E-04	1,05E-04	1,15E-04	5,36E-05	
14/05/2013	1688	11	1,14E-04	1,12E-04	1,17E-04	4,17E-05	

Tab. 6.10 impurezze presenti nell'eluato di  $^{68}\text{Ga}$ , i valori percentuali sono riferiti al volume totale di radiofarmaco prodotto.

Le impurezze misurate con il rivelatore HPGe risultano inferiori rispetto a quelle misurate con il rivelatore Kromek GR1 in quanto, grazie all'elevata efficienza di questo rivelatore, è stato possibile effettuare le misure sul picco a 1077 keV che, per i motivi sopra elencati, permette misure più accurate. Come è possibile osservare dalla tabella 6.6 le impurezze misurate con il rivelatore Kromek GR1 risultano tuttavia ampiamente inferiori ai limiti imposti della farmacopea, pertanto il rivelatore, anche se meno efficiente, risulta comunque perfettamente adeguato.

## 6.6. Misure di purezza radionuclidica del $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTANOC}$

L'aspetto degli spettri relativi ai campioni del radiofarmaco  $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTANOC}$  acquisiti è riportato nelle figure 6.16, 6.17, 6.18

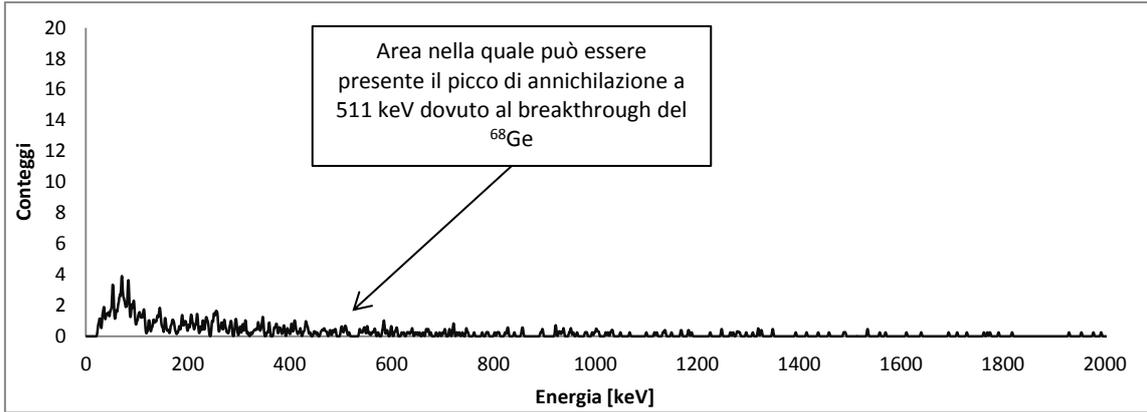


Fig. 6.16 Tipico spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 7200s di un campione di 1 ml di [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC con il rivelatore Kromek GR1.

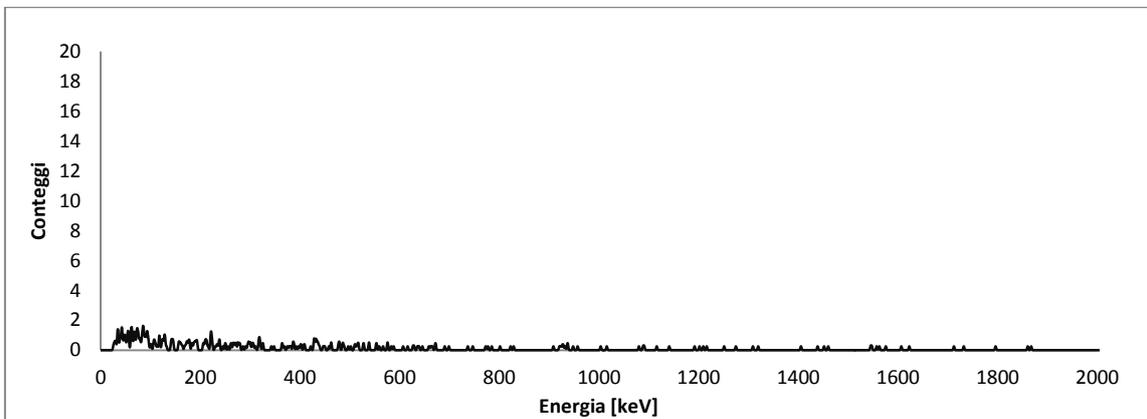


Fig. 6.17 Tipico spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 3600s di un campione di 1 ml di [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC con il rivelatore Kromek GR1.

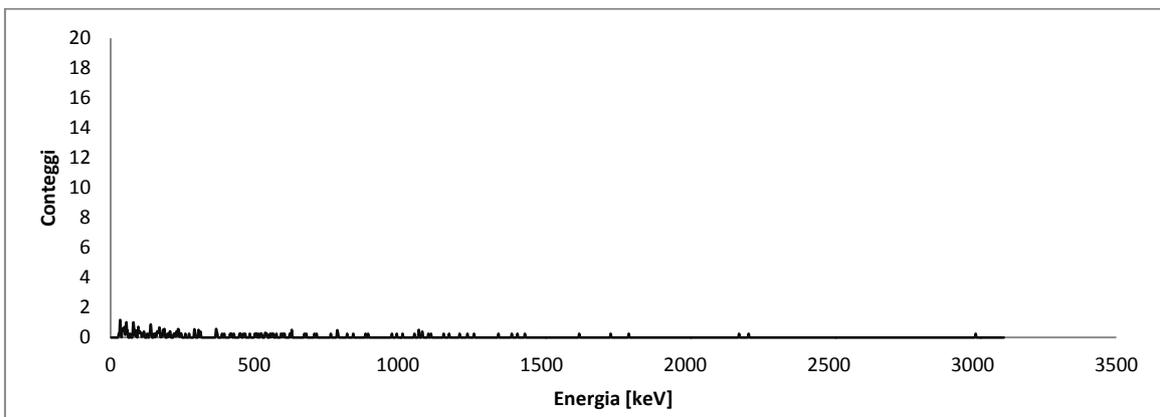


Fig. 6.18 Tipico spettro ottenuto in seguito ad un'acquisizione di 1800s di un campione di 1 ml di [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC con il rivelatore Kromek GR1.

Per l'elevata purezza del prodotto finale non si osservano sugli spettri acquisiti picchi significativamente diverso dal fondo.

Per quanto riguarda le misure effettuate sui campioni da 1 ml di radiofarmaco [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTANOC la stima delle impurezze è riportata in tabella 6.11.

Data di produzione del radiofarmaco	Attività prodotta (MBq)	Volume (ml)	impurezze (%)				Valore limite dalla farmacopea
			CZT			HPGe	
			7200s	3600s	1700s	900s	
24/04/2013	1272	13	3,79E-05	4,07E-05	6,69E-05	2,43E-05	<1E-03 %
08/05/2013	1224	13	4,71E-05	8,09E-05	1,01E-04	1,34E-05	
14/05/2013	1176	13	4,16E-05	7,09E-05	7,03E-05	1,09E-05	
15/05/2013	1190	13	3,08E-05	5,76E-05	6,27E-05	9,58E-06	
16/05/2013	1170	13	2,81E-05	4,81E-05	7,85E-05	9,72E-06	

Tab. 6.11 impurezze presenti nell'eluato di  $^{68}\text{Ga}$ , i valori percentuali sono riferiti al volume totale di radiofarmaco prodotto.

Non essendo presente alcun picco sullo spettro l'attività di  $^{68}\text{Ge}$  è stata stimata sulla base della minima attività rilevabile a 511 keV, ovvero all'energia corrispondente al picco di annichilazione dovuto al  $^{68}\text{Ga}$  all'equilibrio secolare con il  $^{68}\text{Ge}$  (Tab. 6.12).

Radionuclide	Energia (keV)	MDA (Bq) CZT			MDA (Bq) HPGe
		7200s	3600s	1800s	900s
Ga-68	511	31	49	69	9

Tab. 6.12 Valori di MDA all'energia del  $^{68}\text{Ga}$

Anche in questo caso tali valori si sono rivelati ampiamente adeguati ai limiti di accettabilità imposti dalla farmacopea.

# Conclusioni

Il rivelatore Kromek GR1 è risultato perfettamente adeguato agli scopi preposti. L'efficienza e la risoluzione energetica dello strumento permettono di effettuare misure di purezza radionuclidica sufficientemente accurate e perfettamente conformi alle norme imposte dalla farmacopea.

In particolare:

- I valori limite di purezza radionuclidica imposti dalla farmacopea per il [ $^{18}\text{F}$ ]FDG sono del 99,9%, le misure effettuate con il rivelatore Kromek GR1 assicurano livelli di purezza radionuclidica superiori al 99,999 %;
- I valori limite di purezza radionuclidica imposti dalla farmacopea per l'eluato di  $^{68}\text{Ga}$  e il [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTANOC sono del 99,999%, le misure effettuate con il rivelatore Kromek GR1 assicurano livelli di purezza radionuclidica superiori al 99,9999 %.

Inoltre questo strumento garantisce una migliore risoluzione energetica rispetto alle altre tipologie di spettrometri portatili in commercio, come i rivelatori a scintillazione NaI(Tl).

L'inferiorità delle prestazioni spettrometriche rispetto a quelle di un rivelatore HPGe sono compensate dall'estrema compattezza del rivelatore e dalla sua capacità di operare a temperatura ambiente, permettendone il posizionamento in un qualsiasi locale della Radiofarmacia, senza particolari limitazioni di spazio.

Il sistema di raffreddamento dei rivelatori HPGe per di più costituisce un onere, oltre che in termini di ingombro, anche in termini economici, in quanto richiede il rifornimento settimanale di azoto liquido. Il rivelatore Kromek GR1, non necessitando

invece di refrigerazione, non ha né costi di esercizio né richiede una particolare manutenzione.

I problemi connessi all'utilizzo di un sistema di misura con una schermatura più sottile e di diametro inferiore rispetto a quella utilizzata generalmente per i rivelatori HPGe, come valori del rapporto picco/fondo inferiori e la presenza significativa di picchi dovuti agli x di fluorescenza del piombo, sono bilanciati dai vantaggi connessi all'utilizzo di una schermatura non voluminosa, che può essere smontata e spostata senza troppe difficoltà.

Inoltre la complessità dell'elettronica associata ai rivelatori HPGe, caratterizzata da un elevato numero di connessioni tra le varie parti che compongono il sistema di misura, aumenta le possibilità di guasto e le difficoltà nella sua individuazione, oltre a rendere la gestione dello strumento complicata e accessibile solo a personale specializzato.

Nel Kromek GR1 invece la miniaturizzazione del convertitore analogico digitale fa sì che tutta l'elettronica sia contenuta in un componente solo, l'unica connessione esterna è rappresentata dal cavo USB con cui lo strumento è collegabile ad un laptop o ad un tablet. Inoltre l'interfaccia del software K-Spect 1.1.6, che permette la visualizzazione, la gestione e una prima analisi dello spettro acquisito, è intuitiva e di semplice utilizzo.

Le misure di purezza radionuclidica dei radiofarmaci prodotti, attualmente affidate al Servizio di Fisica Sanitaria, potrebbero così essere effettuate direttamente dal personale tecnico della Radiofarmacia allo scopo di uniformare, quanto più possibile, le procedure che costituiscono i controlli di qualità radiofarmaceutica.

Anche se il software non fornisce la possibilità di elaborare in maniera automatica gli spettri acquisiti (identificazione dei picchi, calcolo dell'attività, elaborazione di un report di analisi, ecc) è tuttavia possibile implementare direttamente nel programma apposite routine in C#. Infatti, per automatizzare il più possibile il processo di analisi, si intende sviluppare in futuro una routine di analisi che contenga le stesse funzioni descritte nel corso di questa tesi e che permetta il calcolo diretto della purezza radionuclidica del radiofarmaco.

Alternativamente si può pensare di scrivere un apposito programma di analisi, basato sempre sulle medesime funzioni, da affiancare al software di acquisizione K-Spect. Tale software potrebbe, ad esempio, essere scritto utilizzando un linguaggio che permetta la

compatibilità anche con diverse piattaforme e che implementi al suo interno librerie di calcolo numerico e di analisi grafica, come ad esempio Python.

# Bibliografia

- [1] Marengo M., *“la fisica in medicina nucleare”*, Patron Editore, Bologna 2001;
- [2] K. Debertin and R.G. Helmer, *“Gamma- and X-Ray spectrometry with semiconductor detectors”*, Elsevier Science Publishers B.V., 1988;
- [3] G. F. Knoll, *“Radiation Detection and Measurement”*, John wiley & Sons, New York, 1989;
- [4] T.E. Schlesinger, J.E. Toney, H. Yoon, E.Y. Lee, B.A. Brunett, L. Franks, R.B. James, *“Cadmium zinc telluride and its use as a nuclear radiation detector material”*, Materials Science and Engineering, 32 (2001) 103-189;
- [5] Gordon R Gilmore, *Practical gamma-ray spectrometry – 2nd Edition*, 2008;
- [6] S. M. Sze, *“Physics of Semiconductor Devices”*, John Wiley & Sons, New York, 1969;
- [7] [http://http://www.eurorad.com/detectors.php](http://www.eurorad.com/detectors.php);
- [8] [http://www.kromek.com/products\\_gr1spectrometer.asp](http://www.kromek.com/products_gr1spectrometer.asp);
- [9] Ron Leckie and Howard Lenos, *CZT Detectots – Converging assembly technologies open new application opportunities*, Chip Scale Review, Oct/Nov 2009;
- [10] D.M. Hofmann, W. Stadler, P. Christmann, B.K. Meyer, *“Defects in CdTe and Cd<sub>1-x</sub>Zn<sub>x</sub>Te”*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 380 ( 1996) 117-120;
- [11] K. Abbas, G. Nicolaou, P. Schwalbach and L. Koch, *“γ-Ray Spectrometry on Nuclear Material Using a CdZnTe Detector”*, Appl. Radiat. Isot. Vol. 47, No. 8, pp. 755-760, 1996;

- [12] Arnold Burger, Michael Groza, Yunlong Cui, Utpal N. Roy, Damian Hillman, Mike Guo, Longxia Li, Gomez W. Wright and Ralph B. James, “*Development of portable CdZnTe spectrometers for remote sensing of signatures from nuclear materials*”, phys. stat. sol. © 0002, 2003;
- [13] Paul N. Luke, Mark Amman, Julie S. Lee, Chinh Q. Vu, “*Pocket-size CdZnTe gamma-ray spectrometer*”, *IEEE Transactions on Nuclear Science - IEEE TRANS NUCL SCI*, vol. 52, no. 5, pp. 2041-2044, 2005;
- [14] R. Carchon, M. Moeslinger, L. Bourva, C. Bass, M. Zendel, “*Gamma radiation detectors for safeguards applications*”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 579 (2007) 380–383
- [15] P. Mortreau, R. Berndt, “*Characterisation of cadmium zinc telluride detector spectra - application to the analysis of spent fuel spectra*”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 458 (2001) 183-188;
- [16] <http://www.kromek.com/>
- [17] Decreto del Ministero della salute 30/03/2005 “norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare”
- [18] Associazione italiana di medicina nucleare, “La radioprotezione dei pazienti in medicina nucleare”, Edizione AIMN
- [19] Marengo M., Lodi F., Magi S., Cicoria G., Pancaldi D., Boschi S., “Assessment of radionuclidic impurities in 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG) routine production”, *ARI* 66 (2008) 295-302
- [20] “Fludeoxyglucose (18F) injection”, *Farmacopea* 6.2, 07/2008:1325
- [21] G. Lucconi, G. Cicoria, D. Pancaldi, F. Lodi, C. Malizia, S. Fanti, S. Boschi, M. Marengo, “*Use of <sup>65</sup>Zn as a tracer for the assessment of purification in the <sup>68</sup>Ga-DOTANOC synthesis*”, *Applied Radiation and Isotopes*
- [22] “Gallium (68Ga) chloride solution for radiolabelling” *Pharmeuropa* Vol. 23, No. 3, July 2011
- [23] “Gallium (68Ga) edotreotide injection” , *Pharmeuropa* Vol. 23, No. 2, April 2011
- [24] Phillips, G.W., and K.W. Marlow, 1976, *Nucl. Instrum. & Methods* 153, 449
- [25] Routti, J.T., and S.G. Prussin, 1969, *Nucl. Instrum. & Methods* 72, 125
- [26] E. Browne, J.M. Dairiki, R.E. Doebler, “*Table of isotopes - seventh edition*”, John Wiley & Sons, Inc. (1978)

# Ringraziamenti

Vorrei prima di tutto ringraziare il Prof. Domiziano Mostacci per aver reso possibile lo svolgimento di questa tesi in un ambiente non convenzionalmente ingegneristico. Lo ringrazio per la disponibilità e l'affetto con cui si dedica ai suoi studenti. Nel mio percorso universitario è stato sicuramente un punto di riferimento fondamentale.

Ringrazio il Dott. Mario Marengo, un maestro d'eccezione. Grazie a lui questa esperienza è stata estremamente formativa a livello lavorativo, scientifico e personale. La passione e l'interesse con cui cura ciascun aspetto del suo lavoro sono sicuramente un esempio che porterò con me. Lo ringrazio per la disponibilità, per la pazienza, i consigli, per tutti i dubbi e le problematiche che mi ha aiutato a risolvere e ovviamente per le lezioni enogastronomiche tenute durante i “*Quality Control*” in Radiofarmacia.

Vorrei poi ringraziare i due “scoppiati” con cui ho convissuto questi mesi:

Angelo senza di te non sarei riuscita probabilmente neanche a far partire la prima acquisizione, ti ringrazio per avermi seguito passo dopo passo con una totale disponibilità, per avermi sempre spronato a puntare in alto affrontando le mie insicurezze ma soprattutto per essere stato un amico prima che un correlatore.

Vittorio tu sei il genere di persona che ognuno vorrebbe incontrare il suo primo giorno di lavoro. Ti ringrazio per aver condiviso con me le tue teorie esistenziali (*la teoria Swarzer del pianetucolo*, giusto per citarne una), per avermi insegnato a guardarmi le spalle e a controllare sempre cosa sta sotto una scrivania prima di sedermi (penso di aver perso qualche anno di vita a causa tua). A parte scherzi, grazie per tutte le chiacchierate e i consigli, grazie perché su di te si può sempre contare (una chiamata di Longo Vaschetto da Bologna e tutto è possibile).

Ringrazio Gianfranco per tutto l'aiuto e il supporto che mi ha dato, per i consigli pratici e per avermi aiutato a risolvere qualsiasi problema. Poi ovviamente ringrazio Fede, Davide e tutti i ragazzi della radiofarmacia: Filippo, Remo, Igor, Erica, Nadir, Stefano Costa, Stefano Boschi, Alberto, Claudio e Fabrizio. Li ringrazio per la loro disponibilità, per avermi fatto trovare ogni giorno sulla mia scrivania i campioni di cui avevo bisogno, per tutte le risate e i momenti deliranti. Grazie a voi la Radiofarmacia del Sant'Orsola è l'ambiente ideale in cui lavorare.

Porterò con me un ricordo bellissimo di questa esperienza.

Sara