

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

# Studio di fattibilità per la produzione di $^{68}\text{Ga}$ con target liquido

Relatore:  
Prof.ssa Maria Pia Morigi

Presentata da:  
Michele Dassenno

Correlatori:  
Dott. Gianfranco Cicoria  
Dott. Mario Marengo

Anno Accademico 2015/2016

# Abstract

Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento dell'utilizzo di  $^{68}\text{Ga}$  per la marcatura di diversi radiofarmaci PET. Sebbene l'attuale sistema di produzione di  $^{68}\text{Ga}$  attraverso generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  sia facilmente disponibile e di facile utilizzo non è in grado di soddisfare l'attuale fabbisogno clinico, oltre a presentare costi elevati. Questo lavoro presenta uno studio di fattibilità per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  mediante ciclotrone. La produzione con target solido basata sulla reazione  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  è ben conosciuta, tuttavia i tempi di produzione, separazione e recupero del materiale irraggiato non risultano praticabili durante la routine clinica. Si è deciso quindi di studiare una via alternativa di produzione che prevede l'irraggiamento in target liquido di una soluzione di nitrato di zinco. A differenza delle produzioni standard in target liquido, l'irraggiamento di una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  richiede l'ottimizzazione di diversi aspetti: irraggiamento di una soluzione fortemente acida e del relativo complesso target, delivery di un bolo ad elevata densità, caratterizzazione del prodotto finale in termini di resa e purezza radionuclidica. Lo studio di fattibilità ha previsto una fase iniziale di stime teoriche di produzione e ottimizzazione del materiale bersaglio e successivamente prove sperimentali per la caratterizzazione del prodotto finale. I dati di sezione d'urto, relativi alle reazioni nucleari di interesse, sono stati scaricati dal database EXFOR della IAEA. Successivamente è stato svolto un lavoro di selezione tra i lavori presenti nel database, scartando quelli con un range energetico non compatibile con ciclotroni biomedicali e quelli riguardanti radionuclidi con emivita minore di un minuto. I dati selezionati sono stati interpolati mediante funzioni spline per ottenere la sezione d'urto di ogni reazione nucleare. Tramite il software SRIM, è stato calcolato lo stopping power dei protoni per diversi materiali: havar, niobio e materiale bersaglio. Successivamente, in funzione della molarità/molalità e quindi della densità della soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  è stata stimata l'attività a saturazione del  $^{68}\text{Ga}$  e delle relative impurezze. Le prove sperimentali di irraggiamento sono state eseguite attraverso il target in niobio dedicato alla produzione di  $^{18}\text{F}$  del ciclotrone PETtrace della GE. La soluzione irraggiata è stata preparata sciogliendo  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  metallico con  $\text{HNO}_3$  6M, la concentrazione finale di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  è stata pari a 1.7 M in  $\text{HNO}_3$  0.2 N. Sono state eseguite delle prove a freddo per valutare il tempo di trasferimento della soluzione dal target al laboratorio di ricerca e la massa di soluzione trasferita. Sono state inoltre eseguite prove di

irraggiamento a corrente crescente (da 5 $\mu$ A a 50 $\mu$ A) della durata di 1 minuto per poter valutare la tenuta del sistema target allo stress prodotto dall'acidità della soluzione e alla pressione generata all'interno della camera di niobio. Le soluzioni irraggiate sono state caratterizzate in spettrometria gamma con un rivelatore al germanio iperpuro e un analizzatore multicanale digitale (Areva Canberra). Il principale radionuclide contaminante prodotto durante l'irraggiamento con protoni di  $^{68}\text{Zn}$  risulta essere il  $^{67}\text{Ga}$  attraverso la reazione nucleare  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ . Questa reazione presenta una soglia pari a 12,2 MeV. Poiché tale radionuclide non può essere rimosso chimicamente al termine dell'irraggiamento è necessario eliminarne o minimizzarne la produzione durante l'irraggiamento stesso. Risulta necessario quindi ridurre l'energia del fascio all'energia di 12.2 MeV attraverso l'utilizzo di un degrader metallico. Lo spessore ottimale di Niobio per raggiungere questo valore di energia risulta essere pari a 250 $\mu\text{m}$ . Le prove sperimentali, eseguite con un'energia entrante sul materiale bersaglio di 15.7 MeV, hanno mostrato una tenuta ottimale del target alla soluzione e tempi di delivery costanti. Le analisi di spettrometria gamma dei campioni di  $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  irraggiati hanno evidenziato la presenza di diversi isotopi di Cu, Ga e Co come previsto dalle stime teoriche. La resa a saturazione media per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  su zinco naturale risulta pari a 146.5 MBq/ $\mu\text{A}$ . Quest'ultimo risultato porta ad una stima di resa a saturazione su target arricchito pari a circa 780 MBq/ $\mu\text{A}$ . In una produzione tipica a 40  $\mu\text{A}$  della durata di 30 minuti l'attività di  $^{68}\text{Ga}$  stimata risulta superiore a 8 GBq (circa 200 mCi). I risultati di resa a saturazione stimati per il  $^{68}\text{Ga}$  utilizzando una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  arricchito dell'isotopo stabile  $^{68}\text{Zn}$  risultano molto promettenti. Tuttavia è necessario svolgere ulteriori prove sperimentali per valutare diversi aspetti: valutazione e resa della purezza radionuclidica ad energie inferiori, purificazione del  $^{68}\text{Ga}$  e recupero del  $^{68}\text{Zn}$  irraggiato.

# Indice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduzione</b> .....  | 1         |
| <b>Capitolo 1</b>  |           |
| <b>Produzione di <math>^{68}\text{Ga}</math> tramite generatore <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math></b> ..... | <b>3</b>  |
| 1.1 Famiglie radioattive naturali.....   | 3         |
| 1.2 Il generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .....  | 4         |
| 1.3 Standard di qualità per il generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .....                                      | 6         |
| 1.4 Produzione di $^{68}\text{Ge}$ .....   | 7         |
| 1.5 Il futuro incremento della richiesta di $^{68}\text{Ga}$ .....   | 8         |
| <b>Capitolo 2</b>  |           |
| <b>Produzione di radionuclidi con target liquido</b> .....   | <b>10</b> |
| 2.1 Reazioni nucleari da particelle cariche.....   | 10        |
| 2.1.2 Energia di soglia di una reazione.....   | 11        |
| 2.1.3 Sezione d'urto.....  | 12        |
| 2.2 Attivazione di un target sottile.....  | 13        |
| 2.3 Attivazione di un target spesso.....   | 14        |
| 2.3.1 Resa a saturazione.....  | 15        |
| 2.4 Target per l'irraggiamento di materiali liquidi.....   | 16        |
| 2.5 Foil.....  | 18        |
| 2.6 Corpo del target.....  | 19        |
| 2.6.1 Geometria e configurazione.....  | 21        |
| 2.7 Target in Niobio per la produzione di $^{18}\text{F}$ .....  | 22        |
| 2.8 Caratterizzazione del target.....  | 23        |
| <b>Capitolo 3</b>  |           |
| <b>Materiale bersaglio</b> .....   | <b>25</b> |
| 3.1 Scelta del materiale.....  | 25        |
| 3.2 Proprietà chimico fisiche del target liquido di $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ .....                                 | 26        |
| 3.3 Preparazione della soluzione.....  | 27        |



## **Capitolo 4**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Stime teoriche e metodi di indagine.....</b> | <b>29</b> |
| 4.1 Sezioni d'urto.....                         | 30        |
| 4.2 Range.....                                  | 34        |
| 4.3 Attività a saturazione.....                 | 35        |
| 4.4 Spettrometria Gamma.....                    | 36        |

## **Capitolo 5**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Risultati.....</b>   | <b>40</b> |
| 5.1 Risposta del complesso target al materiale bersaglio..... | 40        |
| 5.2 Prove di irraggiamento.....                               | 42        |
| 5.3 Spettrometria gamma.....                                  | 43        |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>Conclusioni.....</b> | <b>46</b> |
|-------------------------|-----------|

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>Bibliografia.....</b> | <b>49</b> |
|--------------------------|-----------|

# Introduzione

Il  $^{68}\text{Ga}$  è un radionuclide utilizzato quasi esclusivamente per la marcatura di un solo radiofarmaco approvato ad uso clinico, il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC, necessario per l'esame diagnostico PET nella rilevazione di tumori neuroendocrini. Poiché questo tipo di patologia ha un'incidenza relativamente bassa, la richiesta di  $^{68}\text{Ga}$  è soddisfatta con la produzione tramite generatore radionuclidico  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Tuttavia, vi sono numerosissimi studi riguardanti nuovi radiofarmaci marcati con questo radionuclide che per le sue caratteristiche si presta sia a funzioni diagnostiche che terapeutiche. Se, come si prevede, in un prossimo futuro saranno approvati ad uso clinico alcuni di questi nuovi radiofarmaci, come il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA per la terapia del tumore alla prostata, la richiesta di  $^{68}\text{Ga}$ , subirà un forte incremento, e non sarà più possibile affrontare la routine clinica tramite il solo utilizzo del generatore, che presenta limiti intrinseci e un costo elevato. Si rende dunque necessario lo studio di un nuovo metodo di produzione che possa integrarsi con la routine clinica futura. Questo lavoro si prefigge uno studio preliminare per valutare la fattibilità di produzione di  $^{68}\text{Ga}$  con ciclotrone a uso biomedico, utilizzando un target liquido.

Inizialmente saranno analizzate, tramite i database della IAEA, le pubblicazioni riguardanti le sezioni d'urto delle reazioni nucleari di interesse, in particolare le (p,n) e le (p,2n) sugli isotopi dello zinco, e sarà calcolata una interpolazione per ognuna di esse. In seguito vi sarà uno studio qualitativo per decidere quale materiale bersaglio utilizzare; saranno stimate le proprietà chimico-fisiche e sarà valutato il potere frenante della soluzione. Utilizzando software per il calcolo dello "stopping power" sarà calcolato il range percorso dai protoni sia per i materiali dei foil, sia per il materiale bersaglio. Con le stime teoriche precedenti, sarà possibile calcolare l'attività di saturazione teorica per il  $^{68}\text{Ga}$  e le principali impurezze isotopiche. Poiché il target liquido scelto è quello in niobio della GE per la produzione di  $^{18}\text{F}$ , sarà necessario caratterizzare il target per valutare la risposta al materiale bersaglio scelto che presumibilmente avrà caratteristiche relativamente molto diverse da quelle dell' $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . La caratterizzazione del target sarà effettuata sia tramite prove di delivery, per valutare la capacità di recupero del bolo caricato, sia tramite irraggiamenti per valutare eventuali problematiche dovute all'innalzamento della

temperatura. Infine, sarà possibile stimare l'attività prodotta di  $^{68}\text{Ga}$  con la spettrometria gamma, e quindi valutare la fattibilità da un punto di vista quantitativo di questo processo di produzione.

# Capitolo 1

## Produzione di $^{68}\text{Ga}$ tramite generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Il  $^{68}\text{Ga}$  è uno dei radionuclidi stabilmente utilizzati in medicina nucleare, nella marcatura di diversi interessanti radiofarmaci per impiego diagnostico. La richiesta di  $^{68}\text{Ga}$  è da diversi anni in continuo aumento e gli studi su nuovi possibili farmaci marcati con questo radionuclide sono numerosi. Attualmente, il  $^{68}\text{Ga}$  è ottenuto tramite eluizione dai generatori  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . In questo capitolo sono descritti la fisica e il funzionamento di un generatore, sottolineando pregi e difetti.

### 1.1 Famiglie radioattive naturali

In natura esistono famiglie radioattive naturali, dove un radionuclide decade in un nuclide anch'esso radioattivo, chiamati rispettivamente genitore e figlio. La dinamica temporale dell'attività di genitore e figlio è descritta dall'equazione di Bateman:

$$A_f(t) = A_g(0) \cdot \frac{\lambda_f}{\lambda_f - \lambda_g} \cdot (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + A_f(0) \cdot e^{-\lambda_f t} \quad 1.1$$

dove

$$\lambda_f = \frac{\ln(2)}{T_{1/2,f}} \quad \lambda_g = \frac{\ln(2)}{T_{1/2,g}} \quad 1.2$$

sono le costanti di decadimento di figlio e genitore rispettivamente, espresse in funzione delle emivite dei due radionuclidi.

In base al rapporto tra le emivite si possono individuare tre casi particolari:

- assenza di equilibrio,  $T_{1/2,f} > T_{1/2,g}$
- equilibrio transiente,  $T_{1/2,g} > T_{1/2,f}$
- equilibrio secolare,  $T_{1/2,g} \gg T_{1/2,f}$

Se l'emivita del figlio è maggiore di quella del padre, non è raggiunta la condizione di equilibrio. Nel caso opposto invece, l'attività del figlio può raggiungere in breve tempo quella del genitore per poi superarla o rimanere costante: nel primo caso si parla di equilibrio transiente, nel secondo di equilibrio secolare.

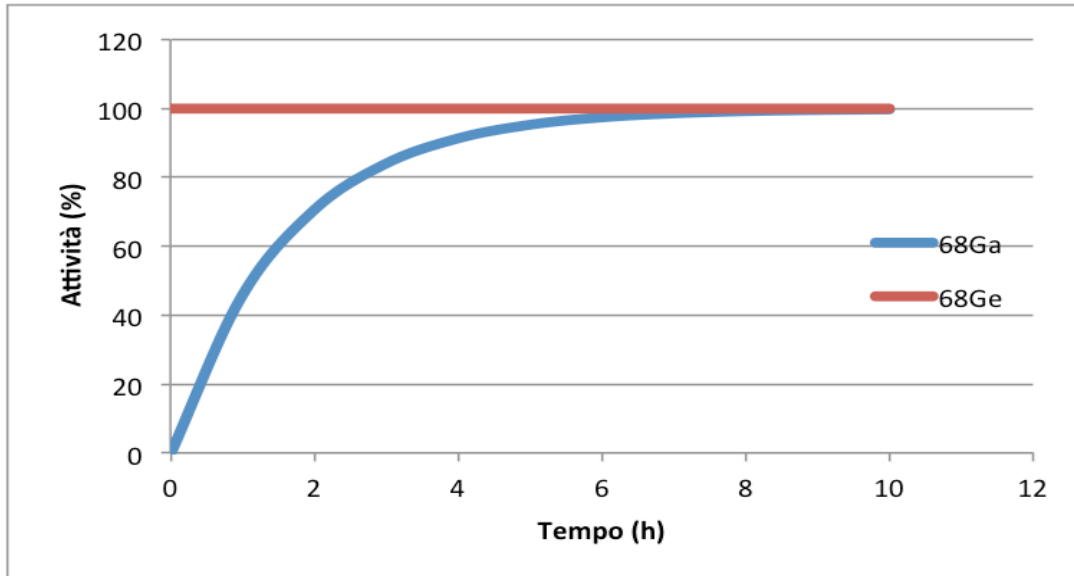


Figura 1.1 Esempio di equilibrio secolare

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

Un generatore è uno strumento utilizzato per la produzione di radionuclidi, sfruttando coppie genitore/figlio caratterizzate da equilibrio secolare. Il primo generatore a diffondersi nell'ambiente della medicina nucleare è stato quello del  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Nel corso degli anni, con lo sviluppo della PET (positron emission tomography) sono stati progettati e migliorati altri generatori per la produzione di emettitori di positroni, ad esempio:  $^{62}\text{Cu}/^{62}\text{Zn}$ ,  $^{82}\text{Rb}/^{82}\text{Sr}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

In particolare quest'ultimo è quello che ha avuto maggiore diffusione, per le caratteristiche della coppia radionuclidica, che permette più eluzioni giornaliere e il recupero dell'attività totale del radionuclide figlio in poche ore.



Figura 1.2 Schema di decadimento del  $^{68}\text{Ge}$

Il generatore è strutturato come un sistema “stand alone”, con rivestimento di piombo, contenente una data quantità di  $^{68}\text{Ge}$ ; la separazione del  $^{68}\text{Ga}$  avviene sfruttando le proprietà chimico-fisiche dei due isotopi. Tra le varie tecniche disponibili vi sono: la distillazione, l'utilizzo di solventi in cui solo il figlio è solubile e la cromatografia su materiali scambiatori. Quest'ultima tecnica, oggi la più utilizzata, si basa sulla diversa affinità degli elementi della coppia con lo scambiatore, in funzione della fase mobile che lo attraversa (generalmente HCl).

Attualmente, in commercio esistono diversi modelli di generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , che si differenziano in base al tipo di matrice utilizzata per la cromatografia. Possono essere suddivisi in due categorie:

- basati su ossidi metallici
- basati su matrice organica

I generatori basati su colonne di ossidi metallici sono i più diffusi. Fin dall'introduzione della cromatografia come sistema di recupero del  $^{68}\text{Ga}$ , i materiali utilizzati per la matrice sono stati degli ossidi inorganici. Inizialmente sono stati impiegati  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Sb}_2\text{O}_5$  mentre adesso i più utilizzati sono  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$  e  $\text{CeO}_2$ .

Come alternativa alle matrici di ossido, sono stati sviluppati generatori con matrici organiche, che sfruttano la proprietà del Ge di legarsi ai gruppi fenolici.

### 1.3 Standard di qualità per il generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

In commercio sono presenti modelli di generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , prodotti da diverse ditte. Un generatore è sempre accompagnato da una documentazione sui controlli di qualità effettuati dal produttore, indicanti:

- i metalli presenti nell'eluato;
- il periodo di tempo in cui la resa del generatore si mantiene superiore al 65%;
- il profilo di eluizione, indicante la quantità di fase mobile necessaria perché nell'eluato vi sia l'intera attività del radionuclide figlio;
- il breakthrough di  $^{68}\text{Ge}$ , ovvero la percentuale di radionuclide padre presente nelle eluizioni.



Figura 1.3 Generatore della ditta Eckert&Ziegler

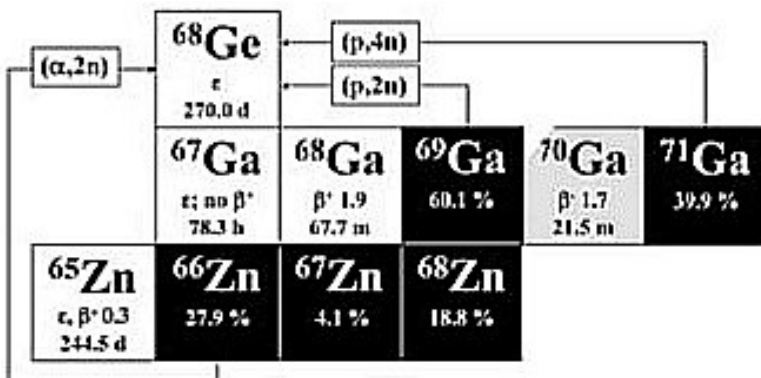
Per poter essere utilizzato in ambito biomedico, un generatore deve rispettare delle caratteristiche indicate dalla Farmacopea Europea, riguardo il breakthrough di  $^{68}\text{Ge}$  e la presenza di impurezze nell'eluato: la purezza radionuclidica del  $^{68}\text{Ga}$  deve essere pari ad almeno il 99.9%. Questo implica che il  $^{68}\text{Ge}$  ed eventuali altre impurezze radionuclidiche gamma non devono superare lo 0.1%. [1]

## 1.4 Produzione di $^{68}\text{Ge}$

Al momento il  $^{68}\text{Ga}$  è ottenuto solo tramite decadimento naturale dal radionuclide padre  $^{68}\text{Ge}$ . Quest'ultimo è prodotto da irraggiamento su target solido. Le reazioni che è possibile sfruttare a tale scopo sono diverse[2]:

| Particella    | Reazione Nucleare            | Nucleo Bersaglio   |
|---------------|------------------------------|--|
| $^1\text{H}$  | (p,2n)                       | $^{69}\text{Ga}$   |
| $^1\text{H}$  | (p,xn) n=2,4                 | $^{\text{nat}}\text{Ga}$ ( $^{69,71}\text{Ga}$ )         |
| $^1\text{H}$  | (p,pxn)                      | $^{\text{nat}}\text{Ge}$                                 |
| Proton        | (p,xnyp) y=2,4,6...          | $^{75}\text{As}$ $^{79,81}\text{Br}$ $^{85,87}\text{Rb}$ |
| Deuterio      | (d,3n)                       | $^{69}\text{Ga}$   |
| $^4\text{He}$ | (a,2n)                       | $^{66}\text{Zn}$   |
| $^3\text{He}$ | ( $^3\text{he}$ ,xn) x=1,2,3 | $^{66,67,68}\text{Zn}$                                   |

Tabella 1.1 Reazioni per la produzione di  $^{68}\text{Ge}$



|   |   |  |   |   |  |                             |
|---|---|--|---|---|--|-----------------------------|
| $^{69}\text{As}$<br>$\beta^+$<br>15,1 min | $^{70}\text{As}$<br>$\beta^+$<br>53 min             | $^{71}\text{As}$<br>$\alpha, \beta^+$<br>65,28 h | $^{72}\text{As}$<br>$\alpha, \beta^+$<br>26 h | $^{73}\text{As}$<br>$\alpha, \beta^+$<br>80,3 d | $^{74}\text{As}$<br>$\alpha, \beta^+$<br>65,28 h | $^{74}\text{As}$<br>100 %   |
| $^{68}\text{Ge}$<br>$\epsilon$<br>270,0 d | $^{69}\text{Ge}$<br>$\alpha, \beta^+$ 1,2<br>39,0 h | $^{70}\text{Ge}$<br>20,38 %                      | $^{71}\text{Ge}$<br>$\epsilon$<br>11,43 d     | $^{72}\text{Ge}$<br>27,31 %                     | $^{73}\text{Ge}$<br>7,76 %                       | $^{74}\text{Ge}$<br>36,72 % |

Figura 1.4 Riassunto delle reazioni utilizzabili per la produzione di  $^{68}\text{Ge}$

Tra queste le più utilizzate sono quelle sul  $^{\text{nat}}\text{Ga}$ . Poiché l'alto valore della cross-section della reazione (p, 2n) permette di irraggiare direttamente il  $^{\text{nat}}\text{Ga}$ , senza l'arricchimento dell'isotopo  $^{69}\text{Ga}$ , ad energie di 20-30 MeV. Se sono disponibili energie superiori, si guadagna un contributo anche dalla (p, 4n) sul  $^{71}\text{Ga}$ .



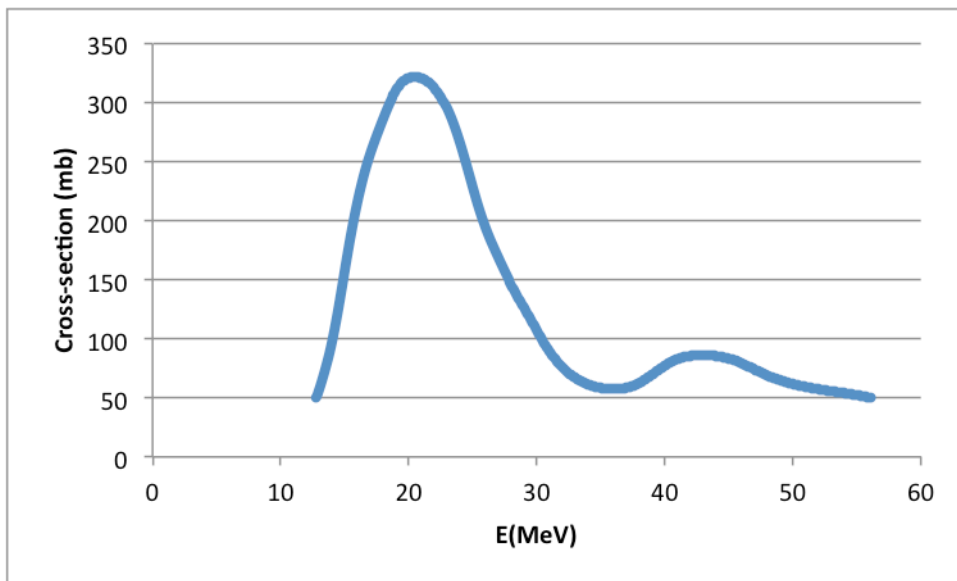


Figura 1.5 Sezione d'urto della reazione  $^{nat}\text{Ga}(p,xn)^{68}\text{Ge}$ [2]

Al fine di ottenere attività sufficientemente elevate a fine bombardamento, sono necessari irraggiamenti ad energie elevate della durata di più giorni, con intensità di corrente vicina ai  $100\mu\text{A}$ . Solo pochi siti al mondo possiedono un'attrezzatura in grado di soddisfare questi requisiti; le caratteristiche di due fra i migliori laboratori sono[2]:

| <i>Sito di produzione</i>       | <i>Target</i>        | <i>E(MeV)</i> | <i>I(uA)</i> | <i>Attività(GBq)</i> |
|---------------------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|
| Los Alamos, national laboratory | 4g di Ga in 5g di Nb | ~60           | 125          | 70                   |
| Brookhaven, national laboratory | 81g di Ga in Nb      | 30            | 85           | 33-51                |

Tabella 1.2 Caratteristiche di alcuni tra i laboratori produttori di  $^{68}\text{Ge}$

## 1.5 Il futuro incremento nella richiesta di $^{68}\text{Ga}$

Attualmente, il  $^{68}\text{Ge}$  è utilizzato per la marcatura di un solo farmaco, il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, utilizzato in ambito diagnostico per la rilevazione dei tumori neuroendocrini, i quali hanno un'incidenza relativamente bassa. La produzione di  $^{68}\text{Ga}$  ha come unica fonte il generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , che riesce ora a soddisfare la richiesta di questo radionuclide. Sono però ampiamente diffusi studi su nuovi radiofarmaci marcati con  $^{68}\text{Ga}$ , come ad esempio il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA per la terapia del tumore alla prostata. Se in futuro saranno approvati per uso biomedico nuovi radiofarmaci, non sarà più possibile far fronte alla richiesta di  $^{68}\text{Ga}$  solo

tramite l'utilizzo dei generatori. A titolo di esempio, in un centro come il laboratorio di medicina nucleare dell'ospedale Sant'Orsola Malpighi, vengono utilizzati contemporaneamente due generatori della ditta Ecklert&Ziegler da 50 mCi (1850 MBq), acquistati a distanza di 6 mesi l'uno dall'altro; questo modello di generatore ha una resa di eluizione pari al 70%. Poiché la marcatura con il  $^{68}\text{Ga}$  dei radiofarmaci utilizzati ha una resa del 70%, per ogni eluizione si ricavano circa 900 Mbq. Si rende quindi necessario introdurre un nuovo metodo di produzione che possa soddisfare il futuro incremento di richiesta di  $^{68}\text{Ga}$ .

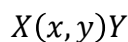
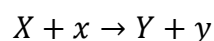
# Capitolo 2

## Produzione di radionuclidi con target liquido

In quanto con il solo utilizzo dei generatori non è possibile coprire il fabbisogno clinico di  $^{68}\text{Ga}$ , si è scelto di produrre questo radionuclide con irraggiamento su target liquido utilizzando un ciclotrone ad uso biomedico. In questo capitolo sono descritte la fisica e il target utilizzati in questo metodo di produzione.

### 2.1 Reazioni nucleari da particelle cariche

Le reazioni nucleari sono processi in cui una particella interagisce con un nucleo dando origine a fenomeni che comportano la trasformazione del nucleo stesso in quello di un altro elemento:



dove  $X, x$  sono nuclei e  $Y, y$  le particelle.

Durante l'interazione tra una particella carica e un nucleo possono verificarsi più reazioni:

- scattering elastico: la particella incidente viene deviata dalle forze nucleari e non vi è collisione con il nucleo e di conseguenza non vi è produzione di un nuovo nucleo.
- scattering anelastico: se la particella possiede un'energia maggiore di quella di legame del nucleo bersaglio, viene assorbita per poi essere espulsa ad energia minore. Il nucleo eccitato ritorna allo stato fondamentale tramite emissione di fotoni.
- creazione di un nucleo composto: la particella viene assorbita e contribuisce insieme al nucleo bersaglio alla formazione di un nuovo nucleo. L'energia trasmessa dalla particella al nucleo si diffonde e provoca l'espulsione di un'altra particella. Il nucleo può decomporsi su una serie di canali differenti, portando alla formazione di un nuovo nucleo.

Nell'ambito della medicina nucleare, le reazioni d'interesse prevedono l'utilizzo di fasci di protoni e deutoni, accelerati a un'energia massima di 20 e 30 *MeV* rispettivamente, su materiali bersaglio, tramite ciclotroni ad uso biomedico. Le principali reazioni utilizzate sono

- ${}^A_ZX(p, n) {}^A_{Z+1}Y$
- ${}^A_ZX(p, 2n) {}^{A-1}_{Z+1}Y$
- ${}^A_ZX(p, pn) {}^{A-1}_ZY$
- ${}^A_ZX(p, \alpha) {}^{A-3}_{Z-1}Y$

dove  $X, Y$  sono i nuclei bersaglio e prodotto,  $A, Z$  i numeri atomico e di massa.

La prima delle reazioni elencate possiede l'energia maggiore alle energie utilizzate in medicina nucleare, ed è quindi generalmente quella più sfruttata.

## 2.1.2 Energia di soglia di una reazione

In ogni reazione nucleare  $X(x, y)Y$  l'energia totale è conservata secondo la seguente relazione:

$$m_X c^2 + T_X + m_x c^2 + T_x = m_Y c^2 + T_Y + m_y c^2 + T_y \quad 2.1$$

dove  $m_X, m_x, m_Y, m_y$  sono le masse a riposo e  $T_X, T_x, T_Y, T_y$  le energie cinetiche. Il bilancio energetico viene descritto attraverso il Q-value, un valore che può essere calcolato come la differenza tra le masse dei reagenti e la masse dei prodotti, espresse in *MeV*, o come la differenza tra l'energia dello stato finale e l'energia dello stato iniziale:

$$Q = (m_{iniziale} - m_{finale}) \cdot c^2 = (m_X + m_x - m_Y - m_y) \cdot c^2 \quad 2.2$$

$$Q = (T_{finale} - T_{iniziale}) = (T_Y + T_y - T_X - T_x) \quad 2.3$$

Il Q-value può essere espresso anche in funzione dell'energia di legame *BE* (Binding Energy):

$$Q = BE(Y) + BE(y) - BE(X) - BE(x) \quad 2.4$$

In base al valore del Q-value, possiamo distinguere due casi:

- $Q > 0$ , reazione esotermica: l'energia cinetica oppure la massa dello stato finale sono maggiori rispetto a quelle iniziali.
- $Q < 0$ , reazione endotermica: l'energia cinetica dello stato iniziale viene convertita in massa dello stato finale. Per questo tipo di reazioni è necessario che l'energia delle particelle iniziali sia superiore ad un'energia di soglia necessaria affinché la reazione abbia luogo.

### 2.1.3 Sezione d'urto

Quando un fascio di particelle incide su un bersaglio, avvengono diverse reazioni che generano processi differenti, raggruppabili in due categorie: reazioni nucleari e processi atomici. La sezione d'urto  $\sigma$  di un processo è una grandezza che esprime sia la probabilità che avvenga una determinata reazione che la probabilità di un tipo di diseccitazione di un nucleo composto. Tale probabilità è il prodotto tra la probabilità di formazione del nucleo composto e la probabilità di formazione del nucleo prodotto con l'emissione dell'eiettile. Si può quindi esprimere  $\sigma$  come il prodotto tra la sezione d'urto di cattura e la sezione d'urto di diseccitazione:

$$\sigma = \sigma_c \cdot \sigma_p \quad 2.5$$

Poiché le forze nucleari hanno un range molto ridotto, la sezione d'urto di cattura può essere approssimata alla sezione geometrica del nucleo, ovvero all'area di un disco con raggio pari a quello del nucleo bersaglio interessato nella reazione. Tale raggio viene approssimato come:

$$R \approx r_0 \cdot A^{\frac{1}{3}} \quad 2.6$$

dove  $r_0 = (1.2 \cdot 10^{-13}) \text{ cm}$  e  $A$  rappresenta il numero di massa del nucleo stesso. Di conseguenza,  $\sigma = \pi R^2$ . Questa è una formula semplificata di quella generale:

$$\sigma_c = \left[ k \cdot \pi \cdot (R + \lambda_p)^2 \cdot \left( 1 - \frac{V}{E_p} \right) \right] \quad 2.7$$

dove:

- $k$  è una costante che considera il fenomeno di diffrazione nucleare.
- $\lambda_p$  è la lunghezza d'onda della particella incidente.
- il termine  $1 - V/E_p$  indica la correzione dovuta all'interazione tra una particella carica e un nucleo bersaglio, dove  $E_p$  è l'energia della particella e  $V$  è la barriera Coulombiana del nucleo.

La sezione d'urto di dissociazione è invece pari al rapporto tra la probabilità  $P_i$  della transizione considerata e la sommatoria  $\sum_i P_i$ :

$$\sigma_p = \frac{P_i}{\sum_i P_i} \quad 2.8$$

Per la sezione d'urto è stata introdotta un'unità di misura apposita, il barn ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ). Generalmente è impossibile poter calcolare in maniera teorica le sezioni d'urto a causa degli innumerevoli fattori che contribuiscono, di conseguenza si utilizzano i dati sperimentali, che sono tabulati in riferimenti bibliografici. Di questi, uno dei più importanti,

soprattutto per l'ambiente della medicina nucleare, è quello della IAEA (International Atomic Energy Agency).

## 2.2 Attivazione di un target sottile

La produzione di radionuclidi tramite irraggiamento è dipenda da diversi fattori, tra cui:

- sezione d'urto, espressa in funzione dell'energia,  $\sigma(E)$
- l'energia delle particelle del fascio incidente
- lo spessore del target

Se il target ha uno spessore abbastanza piccolo da non attenuare sensibilmente l'energia delle particelle cariche del fascio, è definito sottile. In questa situazione possiamo supporre che non vi sia sovrapposizione tra le sezioni d'urto dei singoli nuclei del target e di conseguenza si può ignorare il contributo dello scattering multiplo[3].

Il numero di radionuclidi  $N$  prodotti per unità di tempo e di volume in un target sottile vale[3]:

$$N_p = I \cdot n \cdot \Delta x \cdot \sigma \quad 2.9$$

dove

- $I$  è il numero di particelle incidenti per unità di tempo e unità di superficie
- $n$  è il numero di nuclei bersaglio per unità di volume
- $\sigma$  è la sezione d'urto

Questa espressione ricorre a diverse semplificazioni, come l'uniformità della corrente e della distribuzione dei nuclei nel materiale bersaglio.

La densità di nuclei nel target vale:

$$n = \frac{N_A}{A} \cdot \rho \quad 2.10$$

dove

- $N_A = 6.023 \cdot 10^{23} mol^{-1}$  è il numero di Avogadro
- $A$  è il numero di massa
- $\rho$  è la densità del materiale

Lo spessore è espresso generalmente in unità massiche,  $g/cm^2$ . L'equazione precedente può essere quindi riscritta come:

$$N_p = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \sigma \cdot \Delta x \quad 2.11$$

Nel caso in cui i prodotti siano nuclei anch'essi radioattivi, è introdotto un termine che tiene conto del loro decadimento. Definendo l'attività come il numero di decadimenti che si verificano per unità di tempo:

$$A(t) = -\frac{dN}{dt} = \lambda N(t) \quad 2.12$$

dove  $\lambda$  è la costante di decadimento, si può scrivere:

$$\frac{dN(t)}{dt} = N_p - \lambda N(t) = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \sigma \cdot \Delta x - \lambda N(t) \quad 2.13$$

Integrando si ottiene il numero di radionuclidi prodotti nel corso di un bombardamento per un tempo  $t_i$ :

$$N(t_i) = N_p \cdot \int_0^{t_i} e^{-\lambda t} dt = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \sigma \cdot \Delta x \cdot \frac{(1 - e^{-\lambda t_i})}{\lambda} \quad 2.14$$

L'espressione per l'attività prodotta al tempo  $t$  risulta:

$$A(t) = \lambda \cdot N(t) = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad 2.15$$

## 2.3 Attivazione di un target spesso

Se il materiale bersaglio non è sottile, il fascio di particelle perderà energia o sarà completamente arrestato all'interno del materiale stesso. È quindi introdotto il potere frenante,  $S(E)$ , espresso solitamente in  $Mev/cm$ , definito dalla formula di Bethe-Bloch, valida per particelle cariche con massa maggiore di quella degli elettroni[3]:

$$S(E) = \frac{dE}{dx} = -\frac{4\pi z^2 e^4 \rho N_A Z}{m_0 v^2 A} \left[ \ln \left( \frac{2m_0 v^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad 2.16$$

dove

- $E$  è l'energia delle particelle incidenti
- $x$  è il percorso compiuto dalle particelle
- $v$  e  $ze$  sono velocità e carica delle particelle
- $\rho$ ,  $Z$ ,  $A$  sono la densità, il numero atomico e il numero di massa del mezzo assorbente
- $N_A$  è il numero di Avogadro
- $I$  è il potenziale medio di ionizzazione del materiale bersaglio
- $m_0$  è la massa a riposo dell'elettrone
- $\beta$  è il rapporto tra la velocità delle particelle incidenti e la velocità della luce nel vuoto.

Come si può notare, la perdita specifica di energia è inversamente proporzionale all'energia delle particelle incidenti, quindi alla fine della propria traiettoria, la particella incidente depositerà gran parte della propria energia.

Generalmente al posto di  $S(E)$ , viene invece utilizzato il potere frenante massico,  $S(E)_m$ , espresso in  $MeV \cdot g^{-1}$ :

$$S(E)_m = \frac{S(E)}{\rho} = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{de}{dx} \quad 2.17$$

La grandezza che indica quanto una particella carica riesca all'interno di un mezzo assorbente prima di arrestarsi è il range,  $R$ :

$$R = \int_{E_{max}}^0 \frac{1}{S(E)} dE \quad 2.18$$

Il calcolo del range di una generica particella carica all'interno di uno specifico materiale può essere calcolato tramite l'utilizzo di software appositi. Il migliore tra questi è SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter) che permette di calcolare varie quantità legate al trasporto di ioni all'interno della materia.

La sezione d'urto, nel caso di un bersaglio spesso, non può essere assunta come costante, ma va espressa puntualmente in funzione dell'energia delle particelle incidenti. L'espressione dell'attività prodotta è quindi calcolata considerando l'integrale di  $\sigma(E)$ , tra i valori  $E_s$  e  $E_0$ , rispettivamente l'energia di soglia della reazione nucleare considerata e l'energia massima delle particelle incidenti:

$$A(t) = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \int_{E_s}^{E_0} \frac{1}{dx} \cdot \frac{\sigma(E')}{\frac{dE'}{\rho}} \cdot dE' \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad 2.19$$

### 2.3.1 Resa a saturazione

Se i tempi di bombardamento sono abbastanza lunghi da essere confrontati con l'emivita del radionuclide prodotto, si raggiunge la condizione di saturazione. Ovvero, il numero di radionuclidi prodotti è pari a quello di radionuclidi che decadono e quindi l'attività prodotta non è dipendente dal tempo:

$$A_s = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E')}{\frac{dE'}{\rho}} \cdot dx \quad 2.20$$

Generalmente, in ambito pratico, si utilizza la quantità  $Y_s$ , chiamata resa a saturazione:



$$Y_s = \frac{A_s}{I} \quad 2.21$$

ed espressa in  $Bq/A$ , o più frequentemente in  $MBq/\mu A$ .

Riassumendo, l'attività prodotta durante un irraggiamento in un dato periodo di tempo, vale:

$$A(t) = Y_s \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad 2.22$$

## 2.4 Target per l'irraggiamento di materiali liquidi

In un ciclotrone ad uso biomedico, il fascio di particelle cariche prodotto viene accelerato per poi essere indirizzato verso più direzioni, ognuna delle quali può portare ad un target differente. In base al radionuclide che si desidera produrre, allo stato fisico del materiale bersaglio, e alle caratteristiche di quest'ultimo, vi sono diversi parametri e fattori che influenzano la progettazione di un target:

- materiale e forma del corpo del target
- capacità di rimuovere il calore/sistema di raffreddamento
- volume del materiale irraggiato
- spessore della finestra esposta al fascio
- dimensioni esterne del target

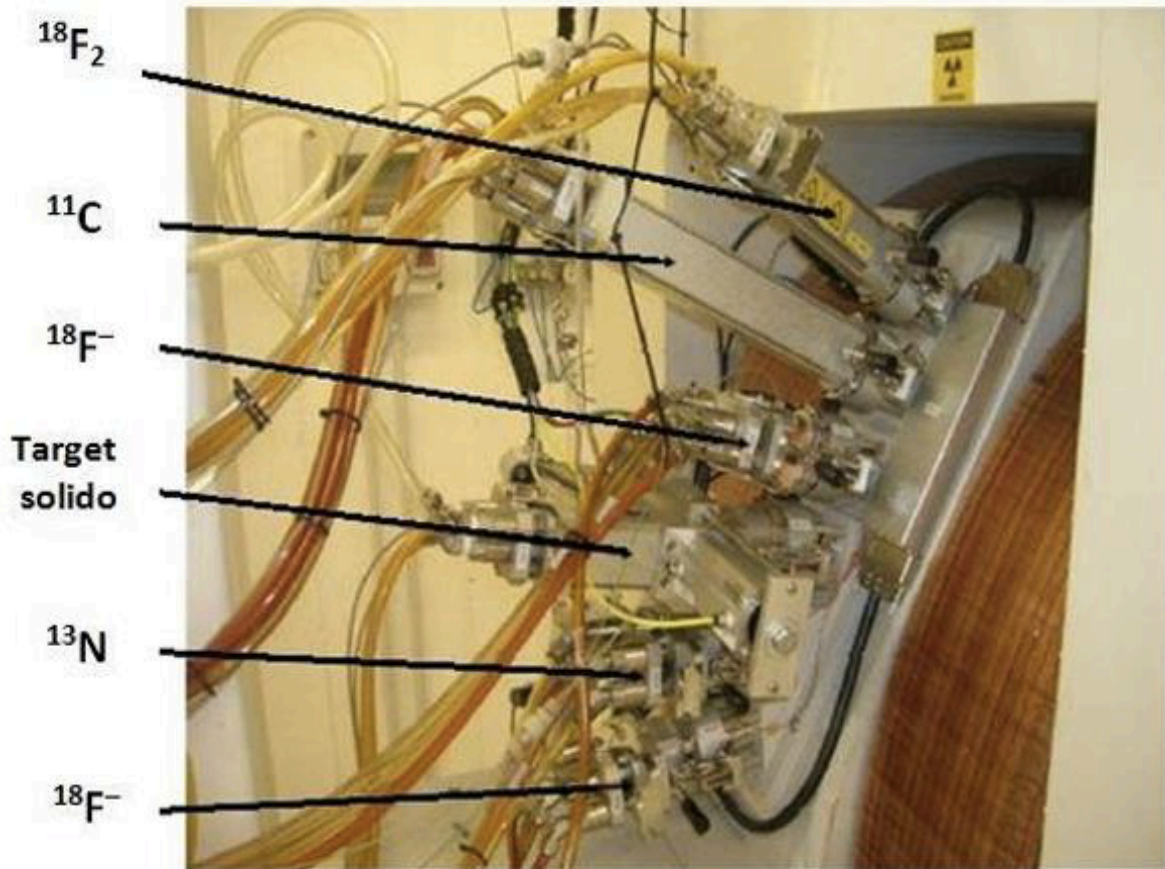


Figura 2.6 Target installati sul ciclotrone PETtrace e relativi radionuclidi prodotti

La struttura di un target è costituita da[4]:

- una flangia frontale che permette il corretto montaggio sul ciclotrone
- una flangia di raffreddamento che permetto il ricircolo di un gas (generalmente elio ad una pressione di 50 *psi*) per il raffreddamento di due sottili fogli metallici utilizzati per l'attenuazione del fascio
- la camera in cui si trova il materiale bersaglio, detta "corpo del target", isolata grazie alla presenza dei fogli metallici; tale camera è raffreddata per mezzo di un circuito contenente acqua
- una flangia posteriore che permette l'inserimento e l'estrazione di liquidi e gas di raffreddamento

Nei target per bersagli liquidi, vi sono due circuiti distinti per il gas: il primo utilizzato per il raffreddamento e l'altro per pressurizzare il target e per spingere la soluzione fino alla cella radiochimica di destinazione. La tenuta nella congiunzione tra i diversi elementi che costituiscono un insieme target è resa possibile per mezzo di guarnizioni (O-rings in speciali mescole di alta resistenza, sigilli metallici come gli helicoflex, etc).

Le caratteristiche fisiche e chimiche del corpo e dei foils di un target liquido hanno effetti significativi su:

- formulazione chimica dei radionuclidi prodotti
- temperatura all'interno del target
- vita operativa media del target
- impurezze radionuclidiche prodotte

## 2.5 Foil

Nei target liquidi e gassosi, vengono utilizzati sottili lamine metalliche che isolano la soluzione o il gas presente nel target e attenuano il fascio di particelle incidenti. La scelta del materiale di cui sono composti tali lamine viene fatta valutando diversi fattori:

- conducibilità termica
- tensione di rottura
- reattività chimica
- stopping power
- attivazione
- punto di fusione

Nella tabella sottostante, vi è un riepilogo dei materiali più utilizzati con relative caratteristiche[3]:

| Materiali            | Conducibilità termica<br>( $W \cdot cm^{-1} \cdot K^{-1}$ ) | Tensione di rottura (ksi) | dE/dx per protoni di 10 MeV<br>( $KeV \cdot \mu m^{-1}$ ) | Temperatura di fusione (K) |
|----------------------|---|---------------------------|---|----------------------------|
| Carbonio             | 2.51  | -                         | 9.25  | >3273                      |
| Alluminio            | 2.37  | 30                        | 9.20  | 933                        |
| Titanio              | 0.31  | 120                       | 13.5  | 1941                       |
| Acciaio inossidabile | 0.29  | 120                       | 23.0  | 1700                       |
| Havar                | 0.17  | 250                       | 24.2  | 1766                       |
| Nickel               | 0.91  | 120                       | 25.4  | 1726                       |
| Tantalio             | 0.53  | 70                        | 31.0  | 3269                       |
| Tungsteno            | 1.8   | 500                       | 35.9  | 3660                       |

|         |      |    |      |      |
|---------|------|----|------|------|
| Platino | 0.72 | 20 | 38.1 | 2042 |
| Niobio  | 0.54 | 40 | 21.2 | 2750 |

Tabella 2.1 Caratteristiche dei materiali più comuni per i foil

I parametri più importanti nella scelta del materiale dei foil sono la conducibilità termica e la combinazione di carico di rottura e spessore. Questo perché il fascio di particelle, incidendo sulla lamina, aumenta a livelli considerevoli la temperatura dei foil e abbassa di conseguenza il punto di rottura. Quest'ultimo avviene più facilmente al centro del foil, dove la tensione è maggiore. Lo spessore è quindi determinato per evitare tale rottura. D'altro canto, il potere frenante del foil è direttamente proporzionale al suo spessore e quindi è necessario trovare un compromesso tra l'attenuazione dell'energia del fascio e la capacità di resistenza alla rottura del foil.

La scelta del materiale dipende anche dalla reattività con la soluzione del target, in particolare nelle condizioni di irraggiamento, quando la temperatura può raggiungere valori relativamente elevati.

L'attivazione radionuclidica del materiale scelto influisce sulla dose alla quale è sottoposto l'operatore durante le operazioni di manutenzione ma anche, per quanto prima detto, sulle tipo di impurezze radionuclidiche che possono essere cedute alla soluzione del materiale bersaglio. I materiali scelti sono quelli che producono radionuclidi a bassa emivita, come l'alluminio. Infine il punto di fusione del materiale dei foil deve essere elevato, a causa della temperatura a cui sono sottoposti.

## 2.6 Corpo del target

Similmente all'analisi effettuata sul foil, anche per il corpo del target sono analizzate diverse caratteristiche per una scelta ottimale del materiale da utilizzare:

- la conducibilità termica, poiché il calore generato dal fascio incidente viene dissipato attraverso il corpo del target; tale dissipazione è favorita dal circuito di raffreddamento con acqua. Il trasferimento del calore dipende dallo spessore del target e dai canali di raffreddamento presenti: maggiore è la conducibilità termica, migliore sarà la dissipazione del calore
- la reattività chimica: materiali inerti sono preferiti ad altri poiché producono meno impurezze durante l'irraggiamento
- l'attivazione del corpo del target, per valutare la dose rilasciata all'operatore durante le operazioni di mantenimento

- resistenza meccanica, poiché il corpo del target deve resistere alle varie sollecitazioni alle quali è sottoposto.

I materiali più diffusi per i corpi dei target sono: niobio, titanio, argento, tantalio, alluminio[3,5].

| Materiali | Conducibilità termica<br>( $W \cdot cm^{-1} \cdot K^{-1}$ ) | Reattività chimica | Radionuclidi prodotti e relative particelle incidenti  |
|-----------|---|--------------------|--|
| Alluminio | 2.37  | Discreta           | $^{22,24}Na(p, d, \alpha)$   |
| Niobio    | 0.54  | Eccellente         | $^{94,95m,95g,96m}Tc$ , $^{90,93m}Mo$ ,<br>$^{89,90,91m,92m,95m}Nb$ ,<br>$^{86,87,87m,88,89}Zr$ , $^{86,87m,87,88}Y$ (p, d, $\alpha$ )               |
| Titanio   | 0.31  | Buona              | $^{48,49,51}Cr$ , $^{48}V$ , $^{43,44m,44g,47,48}Sc$<br>(p, d, $^3He$ , $\alpha$ )   |
| Tantalio  | 0.53  | Eccellente         | -  |
| Argento   | 4.29  | Buona              | $^{108g,108m,109mg,110g,110m,111mg,112m}In$ ,<br>$^{107,109}Cd$ , $^{105,106m,110m}Ag$ ,<br>$^{99,100,101m,102,105}Rh$ , $^{97}Ru$ (p, d, $\alpha$ ) |

Tabella 2.2 Caratteristiche dei materiali più comuni per il corpo del target

In alcuni casi i materiali utilizzati per i foil e per il corpo del target sono gli stessi. Negli ultimi anni il materiale più utilizzato per i target liquidi è il Niobio, che ha soppiantato l'Argento, grazie alla sua superiore inerzia chimica associata a una sufficiente conducibilità termica, cosa quest'ultima che lo fa preferire al Titanio. Inoltre, questo elemento ha una sezione d'urto per la cattura dei neutroni termici che lo rende ideale a questo scopo. Infine, tra i materiali più usati vi è l'argento, che possiede la migliore conducibilità elettrica e termica ma che tende a rilasciare più impurezze nel materiale bersaglio.

## 2.6.1 Geometria e configurazione

Esistono tre principali configurazioni per i target liquidi:

- a pressione atmosferica (utilizzata soprattutto per target di bassa potenza)
- pressurizzati tramite gas inerte, in genere elio
- camera sigillata che permette l'innalzamento della pressione durante l'irraggiamento

Negli ultimi due casi l'aumento di pressione aumenta il valore del punto di ebollizione della soluzione irraggiata e aumenta quindi la differenza di temperatura tra l'interno e l'esterno del target; questa situazione favorisce lo scambio termico e quindi anche la dissipazione di calore. Anche la geometria del target è fondamentale per favorire lo scambio termico. Per questo i target sono generalmente costituiti in modo da ospitare la soluzione, lasciando uno spazio per il vapore e la condensazione. Due delle tipologie di target più utilizzate sono:

- target "keyhole": storicamente i più utilizzati, dove la soluzione occupa quasi interamente l'interno del corpo del target e l'area adibita alla condensazione è molto limitata;
- modello cosiddetto a sombrero, che permette di utilizzare volumi relativamente elevati di materiale bersaglio e garantisce un'ampia superficie per lo scambio termico.



Figura 2.7 Target keyhole

## 2.7 Target in niobio per la produzione di $^{18}\text{F}$

Presso il Laboratorio del Servizio di Medicina Nucleare dell'ospedale Sant'Orsola Malpighi è in uso un ciclotrone PETtrace, in grado di accelerare ioni negativi di idrogeno fino a  $16.5\text{ MeV}$  ad un'intensità massima del fascio pari a  $75\ \mu\text{A}$ . Il target utilizzato per la produzione di  $^{18}\text{F}$  è realizzato in niobio, con due foil di havar dello spessore di  $25$  e  $50\ \mu\text{m}$  posizionati rispettivamente tra la flangia di raffreddamento e la cavità a vuoto e tra il materiale bersaglio e la flangia di raffreddamento[4].

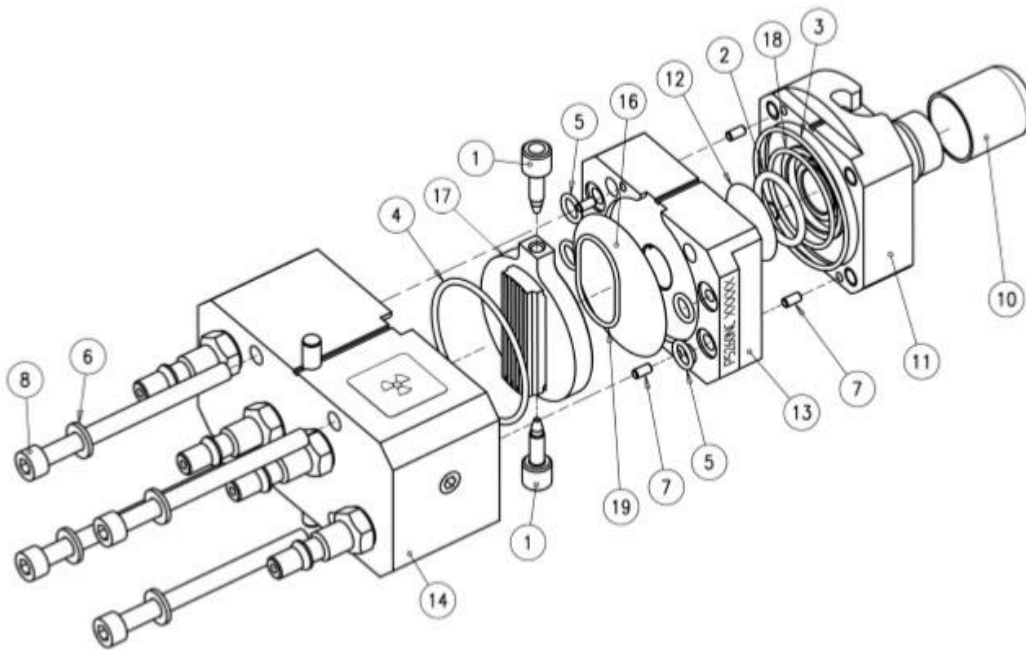


Figura 2.8 Schema costruttivo del target per la produzione di  $^{18}\text{F}$  1)Filtri. 2)Guarnizione Helicoflex. 3-4-5-18)O-ring(VitonTM). 6-7-8)Viti e rondelle. 11)Flangia anteriore. 12-16)Foil in Havar. 13)Flangia di raffreddamento dell'elio. 14)Flangia posteriore. 17)Corpo in niobio. 19)O-ring(Oro).

La camera contenente il materiale è di forma ellittica e progettata per contenere  $2.5\text{ ml}$  di  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ; il volume d'acqua occupa la parte inferiore della camera, mentre la parte superiore è adibita alla pressurizzazione del target ( $\sim 450\text{ psi}$ ), tramite He: in questo modo viene aumentato il punto di ebollizione dell'acqua, che si riscalda durante l'irraggiamento, e si previene la formazione di bolle. La necessità di questa caratteristica del target è dovuta al fatto che l'ebollizione del materiale bersaglio porta ad una diminuzione del numero di nuclei bersaglio disponibili alla reazione.

Al termine dell'irraggiamento, il bolo acquoso viene trasferito alla cella radiochimica con un flusso di He ad una pressione inferiore ( $\sim 75\text{ psi}$ ). Il target viene raffreddato tramite un circuito ad acqua deionizzata. La tenuta dei componenti del target è garantita da tre diversi tipi di guarnizioni:

- O-ring in Viton™
- guarnizioni Helicoflex in alluminio
- guarnizione in oro

posti tra le varie superfici di contatto.

## 2.8 Caratterizzazione del target

Il target scelto per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  è quello utilizzato per la produzione di  $^{18}\text{F}$ , tramite irraggiamento su  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . Il sistema di riempimento del target prevede la possibilità di riempire il target con due diverse soluzioni liquide: il materiale bersaglio e  $\text{H}_2^{16}\text{O}$ , utilizzata per il lavaggio del sistema e per eventuali test o preirraggiamenti.

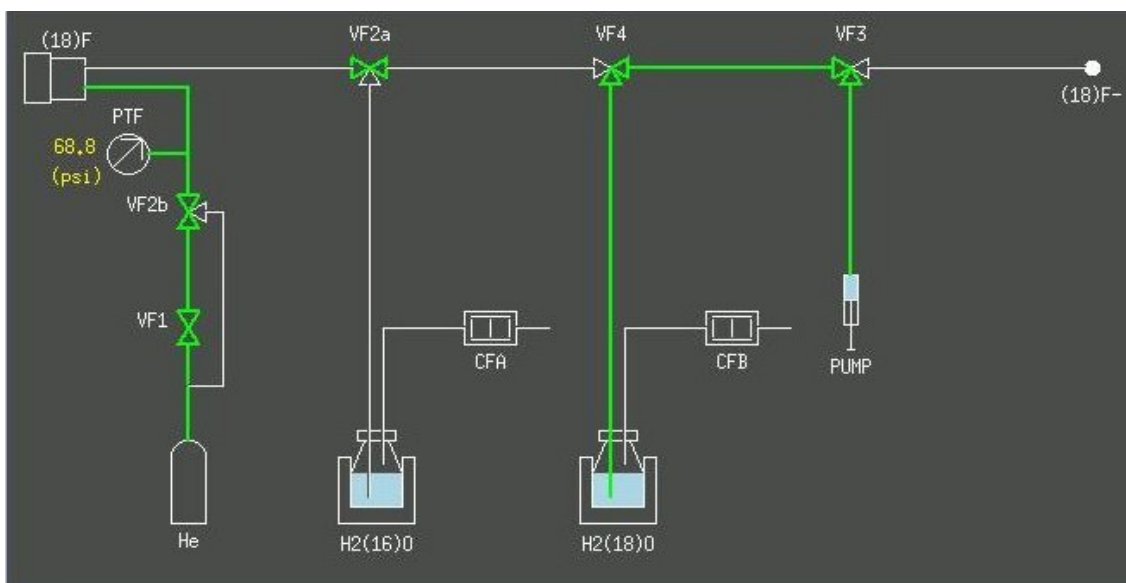


Figura 2.9 Schema delle linee di caricamento e delivery del target

La caratterizzazione del target risulta necessaria in quanto verrà utilizzato un materiale bersaglio che sarà differente per proprietà chimico-fisiche, come densità e pH, rispetto a quello comunemente utilizzato. A questo scopo sono stati effettuati una serie di test per valutare il volume di  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  caricato con entrambe le linee di riempimento del target.

Le prove sono state effettuate in successione e hanno permesso di misurare:

- massa di acqua caricata
- tempo di delivery
- qualità del bolo recuperato



Nella tabella seguente sono riassunti i risultati delle prove:

| Linea di caricamento                       | Massa di H <sub>2</sub> <sup>16</sup> O recuperata (g) | Tempo di delivery (s) | Qualità del bolo |
|--|--|-----------------------|------------------|
| Materiale Bersaglio                        | 2,433 ± 0,012  | 26 ± 1                | compatto         |
| H <sub>2</sub> <sup>16</sup> O di lavaggio | 2,366 ± 0,003  | 25 ± 1                | compatto         |

**Tabella 3 Riassunto dei test effettuati per la caratterizzazione del target**

I test effettuati non hanno riportato alcuna anomalia del sistema di caricamento e delivery del target e hanno permesso di stimare il volume di soluzione caricato nel target per entrambe le linee. Siccome parte del sistema di riempimento e delivery è comune tra le due linee, è possibile verificare che non vi siano residui quantitativamente rilevanti del bolo del materiale bersaglio caricato a seguito del recupero della soluzione. Per fare ciò, sono stati eseguiti lavaggi con acqua successivamente ad ogni delivery del materiale bersaglio. Inoltre, è necessario caratterizzare il target anche nel caso di irraggiamenti, al fine di valutare la risposta del target in condizioni di elevato aumento di temperatura. Sono stati dunque eseguiti irraggiamenti da 1 minuti, tempo sufficiente a raggiungere i valori di temperatura necessari per testare la risposta del target, aumentando l'intensità della corrente del fascio ad ogni prova successiva.

# Capitolo 3

## Materiale Bersaglio

La produzione con target solido basata sulla reazione  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  è ben conosciuta, tuttavia i tempi di produzione, separazione e recupero del materiale irraggiato non risultano praticabili durante la routine clinica. Si è deciso quindi di studiare una via alternativa di produzione che prevede l'irraggiamento in target liquido di una soluzione di nitrato di zinco. In questo capitolo sono illustrate le considerazioni che hanno portato alla scelta di questo materiale bersaglio, le stime teoriche di densità della soluzione e il metodo con il quale è stata preparata.

### 3.1 Scelta del materiale

Recentemente, vi sono state diverse pubblicazioni scientifiche riguardo la possibilità di produrre  $^{68}\text{Ga}$  tramite irraggiamento in target liquido di un sale di zinco. In particolare tali studi riguardano Sali di zinco cloruro[7] e di zinco nitrato[6].

| Caratteristiche generali        | ZnCl <sub>2</sub> | Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Massa molecolare (u)            | 136,315           | 189,39                            |
| Densità (g/cm <sup>3</sup> )    | 2,91              | 2,06                              |
| Solubilità in acqua (g/L)       | 4320              | 1843                              |
| Temperatura di fusione (°C)     | 283               | 36-45                             |
| Temperatura di ebollizione (°C) | 732               | 125                               |

Tabella 3.1 Principali caratteristiche dei sali utilizzati per la produzione in target liquidi di  $^{68}\text{Ga}$

Inizialmente gli studi si sono concentrati su una soluzione di cloruro di zinco, che a parità di massa possiede un maggior numero di nuclei bersaglio disponibili per la reazione nucleare di produzione del  $^{68}\text{Ga}$ . Inoltre in letteratura sono presenti svariati lavori riguardanti i metodi di purificazione radionuclide prodotto dal materiale bersaglio non attivato e da eventuali altri metalli indesiderati prodotti durante l'irraggiamento. Nonostante

alcuni risultati positivi, vi sono ancora poche esperienze e diversi aspetti che richiedono un approfondimento. In particolare, a seguito di prove di irraggiamento è stato riscontrato che:

- la presenza di cloro causerebbe un eccessivo deterioramento del corpo del target e dei foil; mentre alcuni autori riportano resistenza a lungo termine alla soluzione acida, sono stati riportati, ma andrebbero confermati, episodi di creazione di fori nei foils di havar;
- è stato riportato un forte aumento della pressione interna del target, dovuta alla produzione di gas di idrogeno e ossigeno mediato da radiolisi[6]. Questo dato andrebbe confermato in funzione del tipo di target utilizzato.

In particolare, l'aumento di pressione dovuto al rilascio dei gas non è riscontrato nel caso di irraggiamenti di  $H_2^{18}O$  e  $H_2^{16}O$ ; studi successivi hanno dimostrato che il processo di radiolisi viene incrementato dalla presenza dei sali metallici in soluzione[9]. A fronte di queste problematiche, i lavori di ricerca si sono spostati sul nitrato di zinco, che presenta in maniera minore queste problematiche e quindi si rende più adatto per una produzione di routine.

### 3.2 Proprietà chimico-fisiche del target liquido di $Zn(NO_3)_2$

Prima della preparazione del materiale bersaglio, è stato effettuato uno studio teorico riguardante le proprietà chimico-fisiche di una soluzione acquosa di nitrato di zinco.

In particolare, si è cercato di valutare, in funzione della molarità di nitrato di zinco, le seguenti proprietà:

- densità dei nuclei bersaglio disponibili per la reazione  $^{68}Zn(p,n)^{68}Ga$
- composizione stechiometrica dei vari elementi
- densità della soluzione

Il volume della soluzione può essere ottenuto come la somma dei volumi molali parziali di  $Zn(NO_3)_2$  e  $H_2O$ [8]:

$$V = mV_1 + m_{H_2O}V_2 \quad 3.1$$

$$V_1 = \frac{18.016}{d_1} - 0.018016 \left[ \frac{1}{2}am^{\frac{3}{2}} + bm^2 + \frac{3}{2}cm^{\frac{5}{2}} \right] \quad 3.2$$

$$V_2 = \phi_0 + \frac{3}{2}am^{1/2} + 2bm + \frac{5}{2}cm^{3/2} \quad 3.3$$

dove:

- $V, V_1, V_2$  sono il volume della soluzione e i volumi molali parziali di acqua e nitrato di zinco
- $m, m_{H_2O}$  sono la molalità di acqua e nitrato di zinco
- $\phi_0, a, b, c$  sono parametri dipendenti dalla temperatura

Conoscendo molalità e il volume in funzione di quest'ultima è possibile ricavare la densità della soluzione e dei nuclei di zinco in funzione della molarità.

Nella seguente tabella vengono riportate le principali caratteristiche in funzione della molarità della soluzione.

| <b>Molarità</b> | Volume<br>( $cm^3$ ) | Densità<br>( $g/cm^3$ ) | Quantità di<br>$Zn(NO_3)_2$ (g) | Quantità di<br>Zn (g) | Densità di<br>nuclei di Zn<br>( $g/cm^3$ ) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------|--|
| 1.0             | 1040                 | 1.157                   | 211                             | 74.8                  | 0.073                                      |
| 1.5             | 1059                 | 1.223                   | 307                             | 108.8                 | 0.103                                      |
| 2.0             | 1083                 | 1.298                   | 422                             | 149.6                 | 0.138                                      |
| 2.5             | 1112                 | 1.367                   | 190                             | 190.4                 | 0.171                                      |

Tabella 3.2 Proprietà del materiale bersaglio in funzione della molarità di  $Zn(NO_3)_2$

### 3.3 Preparazione della soluzione

In seguito alle stime teoriche effettuate, si è scelto di utilizzare una soluzione di nitrato di zinco 1.7M in acido nitrico 0.2N. Per preparare tale soluzione sono stati sciolti 2.916g zinco metallico naturale con circa 15 ml di acido nitrico 6M. Il sale residuo è stato portato alla temperatura di 180°C per circa 8 ore, mantenendo la pressione costante al valore di 1 bar, in modo da eliminare l'acqua in eccesso.

Il residuo è stato portato a volume finale di 25 ml aggiungendo  $HNO_3$  0.2N. In questo modo si è ottenuta una soluzione con molarità di nitrato di zinco pari a 1,7.



**Figura 3.10** A sinistra lo zinco metallico utilizzato per la preparazione della soluzione, a destra la soluzione ottenuta dopo l'aggiunta di  $\text{HNO}_3$  0.2N

Della soluzione così preparata sono stati misurati volume e massa per poterne stimare la densità e successivamente il pH:

- densità,  $\rho = (1.256 \pm 0,006) \text{ g/cm}^3$
- acidità,  $\text{pH} < 1$

# Capitolo 4

## Stime teoriche e metodi d'indagine

Prima di avviare sperimentalmente la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  con il ciclotrone PETTrace sono stati consultati i database di dati nucleari dell'International Atomic Energy Agency (IAEA) contenenti i risultati dei lavori dei gruppi di ricerca di tutto il mondo; in particolare le banche dati considerate sono la sezione NUCLEUS del sito dell'IAEA e la libreria EXFOR (Experimental Nuclear Reaction Data). Tra le numerose informazioni fornite, vi è l'elenco delle reazioni nucleari in grado di produrre un particolare isotopo e le relative sezioni d'urto; esse sono di fondamentale importanza nel processo di ottimizzazione della produzione di un radioisotopo poiché permettono di determinare le condizioni di irraggiamento tali da ottimizzare il processo, massimizzando il rateo di produzione e la purezza radionuclidica del radionuclide desiderato e minimizzando quindi quello delle impurezze, responsabili di un ingiustificato aumento di dose al paziente e di un peggioramento della qualità delle immagini. Mentre le impurezze non isotopiche sono, in linea generale, eliminabili con una separazione chimica, quelle isotopiche possono essere evitate o almeno ridotte utilizzando materiale bersaglio arricchito nell'isotopo sul quale si vuole far avvenire la reazione e selezionando accuratamente il range di energie delle particelle incidenti.

Risulta quindi evidente l'importanza delle stime teoriche su sezioni d'urto e sull'attività prodotta a saturazione.

### 4.1 Sezione d'urto

La sezione d'urto è una grandezza che può essere calcolata sulla base dei modelli nucleari; tuttavia in pratica è preferibile fare ricorso a dati sperimentali ed in particolare ai

dati valutati da panel internazionali sulla base di molteplici misure, tenendo conto i relativi errori sperimentali. Di solito viene misurata con la tecnica stacked foil mentre l'attività viene misurata mediante rivelatori NaI o Ge senza separare chimicamente i vari radionuclidi prodotti; la corrente di fascio è misurata per mezzo di una coppa di Faraday. Generalmente viene fatto uso di un ciclotrone per accelerare le particelle incidenti sul bersaglio.

La libreria on-line EXFOR della IAEA raccoglie i risultati delle pubblicazioni scientifiche, attuando una prima selezione qualitativa, dove sono scartati quelli ritenuti meno accurati.

Nel caso di irraggiamento di protoni su  $^{nat}\text{Zn}$  ( $^{64}\text{Zn}$  49,2%,  $^{66}\text{Zn}$  27,7%  $^{67}\text{Zn}$  4%,  $^{68}\text{Zn}$  18,5%,  $^{70}\text{Zn}$  0,6%) le reazioni di maggior interesse sono[10]:

| Reazione                             | Q-value (KeV)          | $E_{th}$ (KeV)      |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|
| $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$  | $-(5957.35 \pm 3.0)$   | $6048.39 \pm 3.05$  |
| $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$  | $-(1783.52 \pm 1.14)$  | $1810.37 \pm 1.15$  |
| $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  | $-(3703.45 \pm 1.2)$   | $3758.38 \pm 1.22$  |
| $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ | $-(11981.62 \pm 1.15)$ | $12159.34 \pm 1.17$ |

Tabella 4.1 Reazioni di interesse per irraggiamento di  $^1\text{H}$  su  $^{nat}\text{Zn}$

Altre reazioni che coinvolgono gli isotopi dello zinco non sono state considerate, poiché alle energie disponibili con il ciclotrone utilizzato presentano sezioni d'urto molto basse o addirittura nulle o riguardano radionuclidi con emivita minore di 3 minuti.

Le pubblicazioni selezionate per il calcolo della sezione d'urto sono riportate nella tabella seguente[11]:

| Reazione                            | Anno di pubblicazione | Autore    | Range Energetico (MeV) | Punti sperimentali |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------|------------------------|--------------------|
| $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$ | 1951                  | Blaser    | 6.06-6.36              | 3                  |
|                                     | 1958                  | Howe      | 5.50-11.7              | 16                 |
|                                     | 1972                  | Hille     | 9.5-15.9               | 8                  |
|                                     | 1975                  | Barrandon | 5.13-16.2              | 36                 |
|                                     | 1983                  | Bonardi   | 5.87-44.1              | 11                 |
|                                     | 1990                  | Kopecky   | 5.78-31.3              | 55                 |
|                                     | 1990                  | Tàrkányi  | 6.4-21.1               | 21                 |
|                                     | 1991                  | Nortier   | 8.4-99.6               | 41                 |
|                                     | 1991                  | Levkovski | 7.70-29.5              | 25                 |
|                                     | 1997                  | Hermanne  | 4.78-29.9              | 55                 |

|                                      |      |             |           |    |
|--------------------------------------|------|-------------|-----------|----|
|                                      | 1998 | Szelecsenyi | 6.38-25.7 | 23 |
| $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$  | 1951 | Blaser      | 2.34-6.37 | 18 |
|                                      | 1964 | Johnson     | 1.85-5.34 | 30 |
|                                      | 1983 | Bonardi     | 5.77-44.2 | 11 |
|                                      | 1990 | Kopecky     | 4.25-31.2 | 77 |
|                                      | 1990 | Tàrkányi    | 6.5-21.3  | 25 |
|                                      | 1991 | Nortier     | 8.4-99.6  | 41 |
|                                      | 1997 | Hermanne    | 3.9-23.0  | 24 |
|                                      | 1998 | Szelecsenyi | 14.7-25.7 | 18 |
| $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  | 1951 | Blaser      | 3.38-6.37 | 15 |
|                                      | 1958 | Howe        | 5.10-11.8 | 16 |
|                                      | 1960 | Johnson     | 3.75-5.91 | 40 |
|                                      | 1972 | Hille       | 9.5-15.9  | 8  |
|                                      | 1975 | Barrandon   | 5.32-15.0 | 25 |
|                                      | 1981 | Esat        | 3.77-5.03 | 51 |
|                                      | 1990 | Tàrkányi    | 11.3-21.6 | 10 |
|                                      | 1991 | Nortier     | 8.4-45.1  | 20 |
| $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ | 1983 | Bonardi     | 5.87-44.4 | 11 |
|                                      | 1990 | Tàrkányi    | 12.7-21.6 | 26 |
|                                      | 1990 | Kopecky     | 5.78-31.3 | 55 |
|                                      | 1991 | Nortier     | 8.4-99.6  | 41 |
|                                      | 1997 | Hermanne    | 12.2-30.0 | 19 |
|                                      | 1998 | Szelecsenyi | 20.6-25.8 | 17 |

**Tabella 4.2** Pubblicazioni analizzate per ogni reazioni nucleare con anno di pubblicazione, autore, intervallo energetico e punti sperimentali.

Con i dati selezionati è stato ricavato un fit, tramite interpolazione spline[11]. Questo metodo, utilizzato sin dai primi anni '80, è il più comune per ricavare le sezioni d'urto delle reazioni nucleari quando si devono interpolare più set di dati provenienti da pubblicazioni differenti. In primo luogo sono ricavati dei fit su ogni singolo set di dati, per poi ricomputare, nello stesso intervallo di energia dei dati considerati, i valori delle cross section con un passo di 0,5 MeV; l'errore dei punti di questo primo fit è la somma dell'errore sperimentale del punto più vicino e della deviazione del punto del fit, ottenuto dall'interpolazione degli errori dei due punti sperimentali più vicini. In seguito per ogni punto sono stati mediati i valori dei fit e dei relativi errori. Infine, per eliminare le discontinuità dovute al fatto che i set di dati iniziali provengono da gruppi di ricerca



differenti, i valori sono stati interpolati ulteriormente e gli errori ricalcolati. Di seguito sono riportati i grafici dei fit delle sezioni d'urto delle reazioni d'interesse nell'intervallo di energia dei protoni accelerati dal ciclotrone[11].

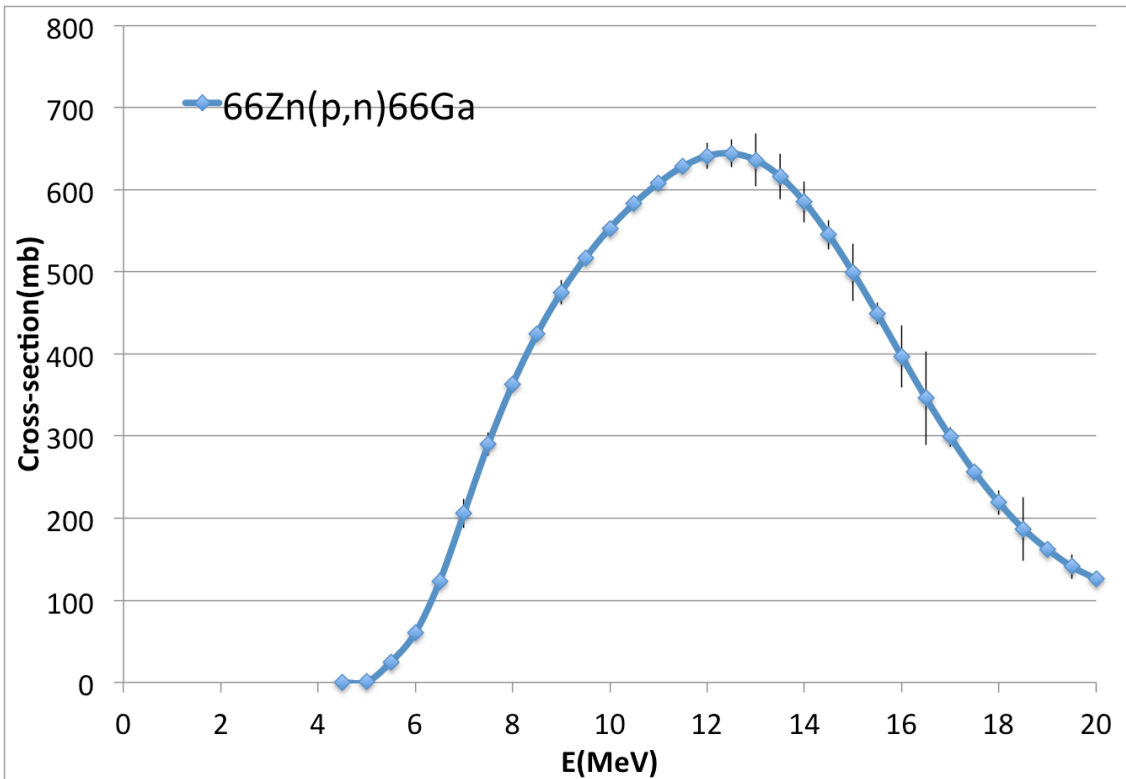


Figura 4.1 Sezione d'urto della reazione  $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$

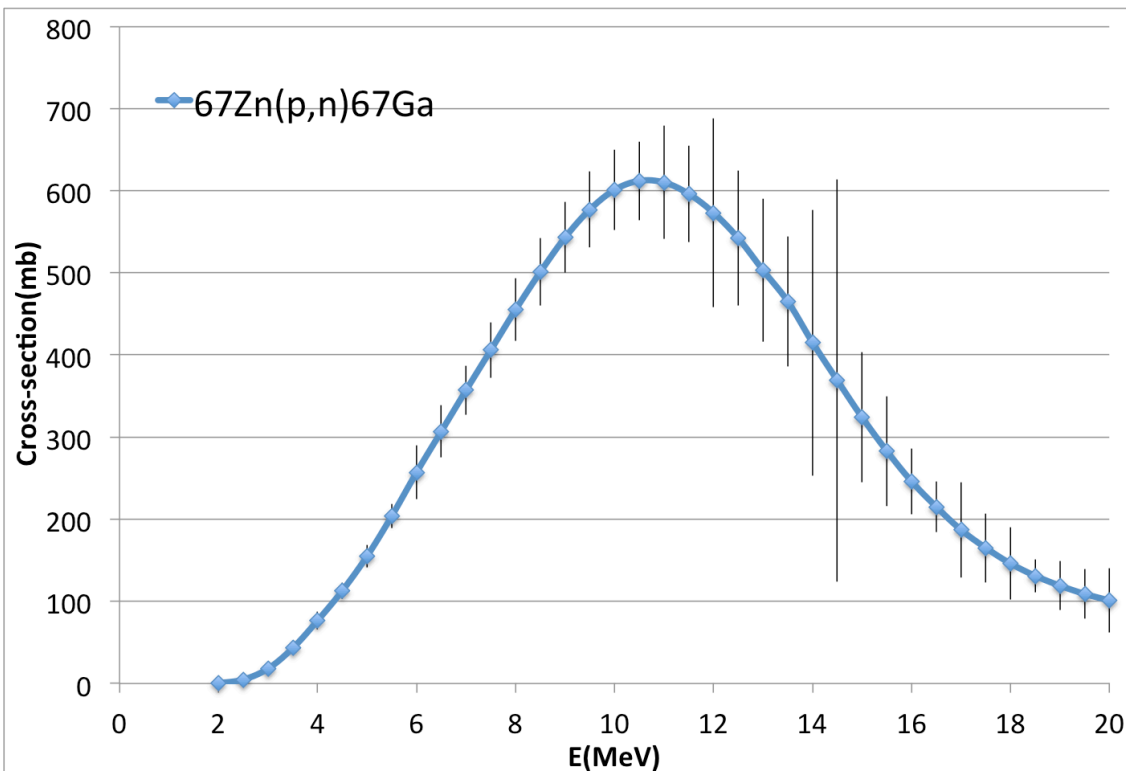


Figura 4.2 Sezione d'urto della reazione  $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$

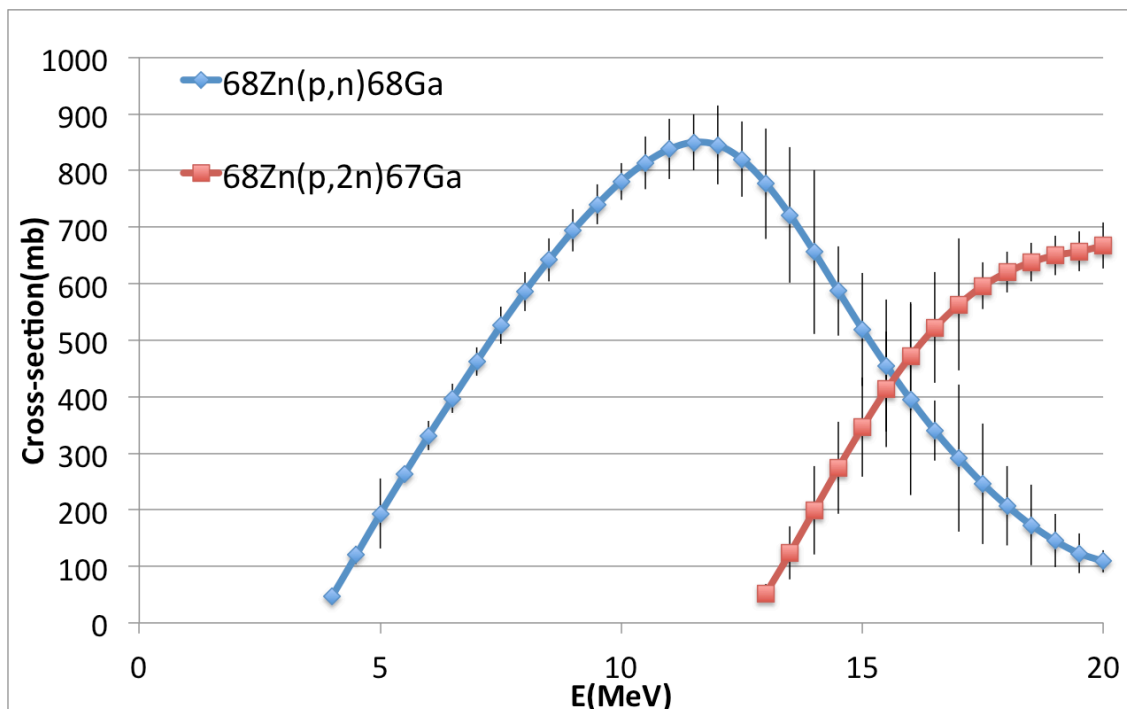


Figura 4.3 Confronto tra le sezioni d'urto  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  e  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$

Supponendo di irraggiare  $^{68}\text{Zn}$  arricchito, l'impurezza isotopica più importante diventa il  $^{67}\text{Ga}$ , in quanto è prodotto anche da una reazione (p,2n) e presenta un tempo di dimezzamento pari a 3,26 giorni.

## 4.2 Range

Per conoscere il range attraversato da delle particelle cariche in un qualsiasi materiale si possono utilizzare software che permettono di calcolare varie grandezze di interesse. In questo studio è stato utilizzato SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matters*) (versione 2013).

Per la computazione della simulazione il software richiede:

- stechiometria del materiale
- tipo e range energetico delle particelle
- densità del materiale

Terminata la simulazione, SRIM compila un file di testo, contenente diverse grandezze, tra cui lo stopping power delle particelle. I materiali di cui si è calcolato il potere frenante sono:

- havar
- niobio
- soluzione da irraggiare per differenti molarità di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

Con i dati ottenuti è stato ricavato un fit polinomiale per ogni tipo di materiale. Di seguito sono riportati i grafici, con i relativi fit, dei materiali che possono essere utilizzati per i foil (havar, niobio) e della soluzione con molarità pari a 1.7.

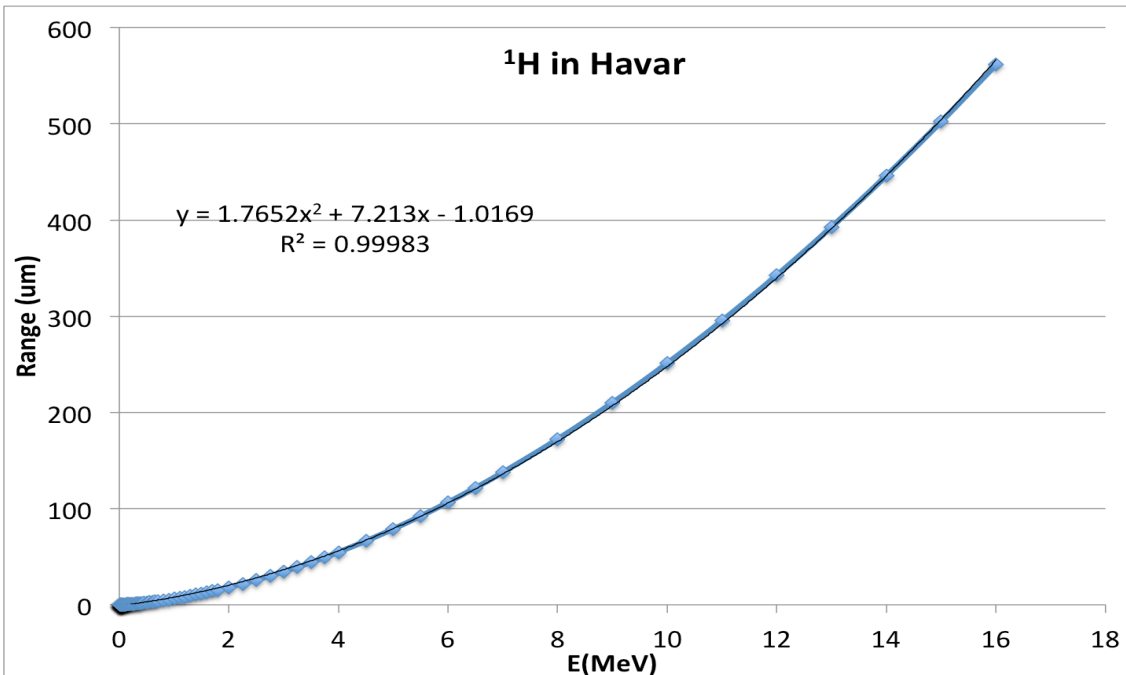


Figura 4.4 Range percorso da protoni in Havar

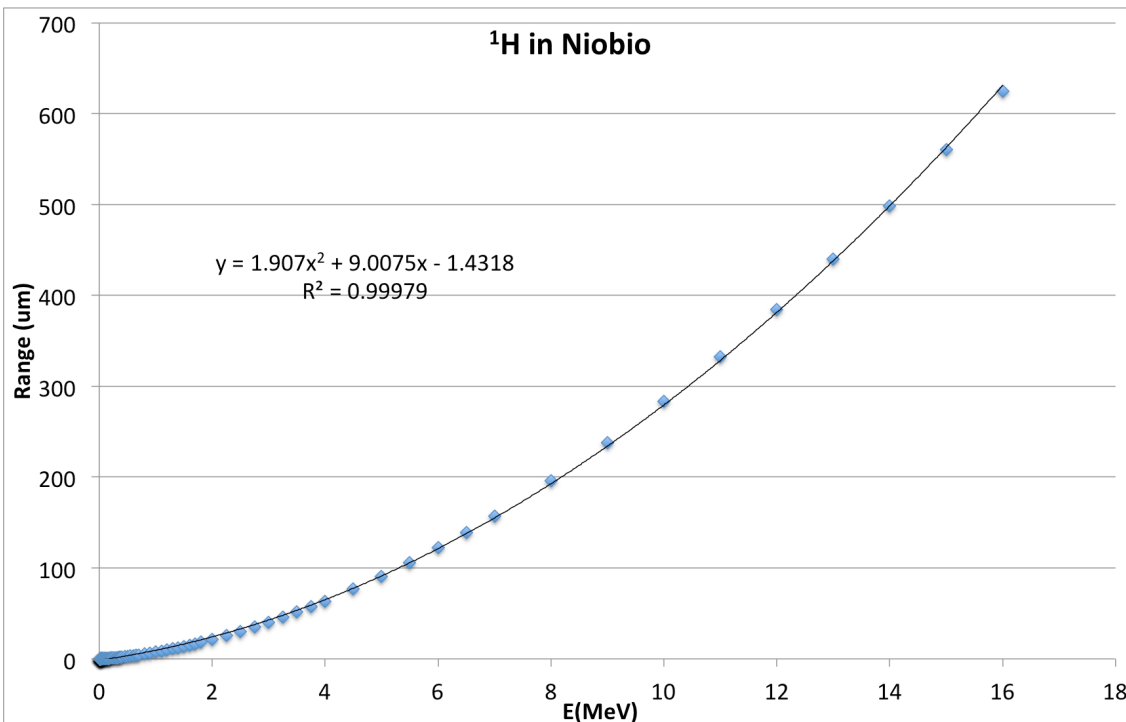


Figura 4.5 Range percorso da protoni in Niobio

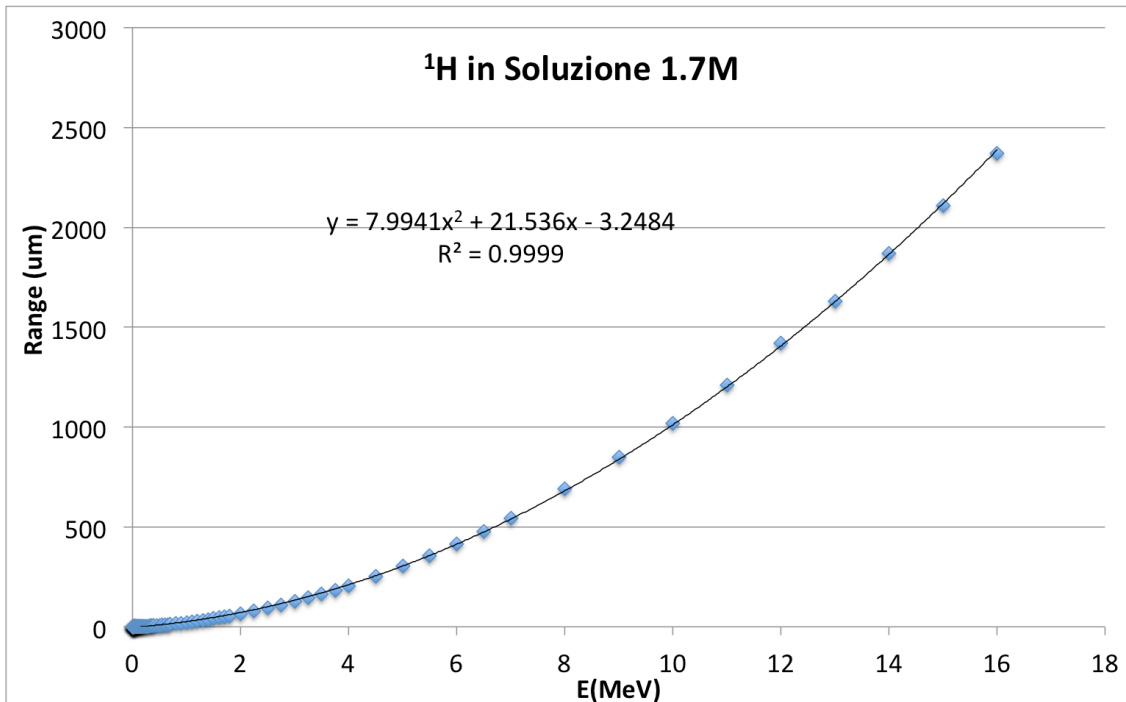


Figura 4.6 Range percorso da protoni nella soluzione

### 4.3 Attività a saturazione

Le stime teoriche di densità del materiale bersaglio, sezione d'urto delle razioni nucleari, stopping power dei vari materiali sono necessarie per calcolare la resa a saturazione teorica:

$$Y_s = \frac{A_s}{I} \quad 4.1$$

dove  $A_s$  è l'attività a saturazione teorica:

$$A_s = I \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E')}{\rho} \cdot dx \quad 4.2$$

con la quale è possibile stimare l'attività totale teorica all'EOB di un determinato radionuclide. L'attività di saturazione è calcolata puntualmente, in funzione dell'energia e al variare della densità dei nuclei bersaglio. Di seguito è riportata una tabella con i valori della resa a saturazione di <sup>68</sup>Ga al variare della molarità di Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> nella soluzione nel caso di utilizzo di <sup>nat</sup>Zn e <sup>68</sup>Zn, per differenti energie del fascio di protoni:

| Molarità | Resa a saturazione ( $MBq/\mu A$ ) |           |            |           |
|----------|------------------------------------|-----------|------------|-----------|
|          | 12 MeV                             |           | 15.7 MeV   |           |
|          | $^{nat}Zn$                         | $^{68}Zn$ | $^{nat}Zn$ | $^{68}Zn$ |
| 1.0      | 40                                 | 218       | 113        | 610       |
| 1.5      | 58                                 | 311       | 161        | 871       |
| 1.7      | 65                                 | 350       | 180        | 970       |
| 2.0      | 74                                 | 401       | 207        | 1121      |
| 2.5      | 89                                 | 480       | 248        | 1341      |

Tabella 4.3 Resa di saturazione di  $^{68}Ga$  a differenti energie del fascio di protoni nel caso di  $^{nat}Zn$  e  $^{68}Zn$

## 4.4 Spettrometria Gamma

I campioni irraggiati sono analizzati utilizzando un rivelatore a semiconduttore al germanio iperpuro (High-Purity Germanium, HPGe). Una caratteristica peculiare di questi strumenti è il gap energetico ridotto che separa la banda di valenza da quella di conduzione e che genera una corrente di fuga dovuto al moto dei portatori di carica liberati per effetto termico, che è limitata attraverso un criostato sul quale è montato il rivelatore stesso. La temperatura è mantenuta, grazie all'azoto liquido, a 77 K[12]. Il rivelatore è collegato ad un analizzatore multicanale che permette di associare le informazioni raccolte in uno spettro energetico. Il rivelatore HPGe in uso è caratterizzato da un'efficienza relativa del 30% a 1332 keV e da una risoluzione energetica di 1.8 keV a 1332 keV. Il range di conversione in energia dei 4000 canali è fissato tra 3 keV e 2 MeV con una corrispondenza energia keV/canale pari a 0.5.

La calibrazione dell'efficienza di picco nei rivelatori al Germanio solitamente è effettuata sperimentalmente dato che per via teorica risulta più complessa, a causa della difficoltà nel conoscere in modo accurato il volume sensibile del rivelatore. Per eseguire la calibrazione è possibile utilizzare più sorgenti di singoli radionuclidi o preferibilmente sorgenti multipicco, cioè campioni contenenti una miscela di radionuclidi caratterizzati da una buona distribuzione di picchi ben isolati e non soggetti a interferenze che ricoprono l'intervallo energetico d'interesse. Grazie a queste sorgenti è possibile eseguire contemporaneamente la calibrazione in efficienza di picco, in energia e in FWHM. L'efficienza di picco dipende inoltre dal tipo di geometria utilizzata per l'acquisizione. Nelle misurazioni qui eseguite è stata utilizzata la geometria "ependorf da 1 cm<sup>3</sup> posta a 6 cm".

Tramite il software Genie 2000 fornito da Canberra[13,14] sono elaborati gli spettri gamma dei campioni. In questo modo, è possibile identificare i radionuclidi presenti nei materiali irraggiati e calcolarne la resa a saturazione. Per poter eseguire questo processo è necessario fornire al software una libreria con i dati relativi ai possibili radionuclidi di interesse (nome, tempo di dimezzamento, energia e yield di emissione dei picchi gamma) presenti nel campione. Attraverso il confronto tra questi dati e quelli dello spettro gamma elaborato dal sistema è possibile assegnare ad ogni picco il relativo radionuclide. Per l'analisi effettuata in questo lavoro di tesi, è stata elaborata una libreria apposita con presenti i radionuclidi che, teoricamente, si supponeva di trovare nei campioni irraggiati:

| Radionuclide | $T_{1/2}$     | Energia (KeV)  | Yeld(%)   |
|--------------|---------------|--|---|
| 55Co         | 17.53 ore     | 91.9-411.9-477.2-<br>803.4-931.3-<br>1316.4-1369.7-<br>1408.4                        | 1.16-1.07-20.2-<br>1.87-75.0-7.09-<br>2.92-16.88              |
| 56Co         | 77.27 giorni  | 846.77-977.37-<br>1037.84-1176.1-<br>1238.28-1360.21-<br>1771.35-2015.18-<br>2034.75 | 100.0-1.439-<br>13.99-2.279-67.6-<br>4.33-15.69-3.08-<br>7.88 |
| 57Co         | 279.71 giorni | 14.41-122.06-<br>136.47  | 9.16-85.6-10.68   |
| 58Co         | 70.86 giorni  | 810.77   | 99.0  |
| 61Cu         | 3.408 ore     | 67.41-282.95-<br>373.05-588.6-<br>656.0-908.63-<br>1185.23-                          | 4.23-12.2-2.15-<br>1.168-10.77-<br>1.102-3.75-                |
| 65Zn         | 244.26 giorni | 1115.54  | 50.6  |
| 66Ga         | 9.49 ore      | 833.53-1039.23-<br>1333.12-1918.34-<br>2189.63                                       | 5.89-37.0-1.203-<br>2.085-5.58                                |
| 67Ga         | 3.261 giorni  | 91.26-93.31-<br>184.57-208.95-<br>300.21-393.52                                      | 3.16-39.2-21.2-<br>2.4-16.8-4.68                              |

|      |              |         |     |
|------|--------------|---------|-----|
| 68Ga | 67.62 minuti | 1077.40 | 3.0 |
|------|--------------|---------|-----|

Tabella 4.4 Radionuclidi inseriti nella libreria per l'analisi dei campioni

Oltre ad identificare i radionuclidi presenti nel campione analizzato, il software calcola l'attività associata a ciascun picco mediante la formula:

$$A = \frac{A_n}{t \cdot y \cdot \epsilon(E)} f_d \cdot f_a \cdot f_n \quad 4.3$$

dove:

- $A_n$  è l'area netta del picco
- $t$  è il tempo di acquisizione
- $y$  è la frequenza di emissione del fotone gamma corrispondente al picco
- $\epsilon(E)$  è l'efficienza di picco associata al valore di energia di interesse
- $f_d, f_a, f_n$  sono i termini correttivi del decadimento del radionuclide durante la misura, dell'autoassorbimento entro il campione e di altri possibili fattori.

A tale valore di attività è associata l'incertezza

$$\delta A = \sqrt{\left(\frac{\delta A_n}{A_n}\right)^2 + \left(\frac{\delta t}{t}\right)^2 + \left(\frac{\delta y}{y}\right)^2 + \left(\frac{\delta f}{f}\right)^2} \cdot A \quad 4.4$$

dove vi è la somma quadratica delle incertezze dei fattori utilizzati per il calcolo dell'attività. Con la stima del software dell'attività all'EOB, è quindi possibile calcolare la resa a saturazione di ogni radionuclide:

$$Y_s = A(t) \cdot \frac{1}{I \cdot (1 - e^{-\lambda t})} \quad 4.5$$

dove  $A(t)$  è il valore dell'attività all'EOB calcolato dal software,  $I$  è la corrente media del fascio,  $\lambda$  è la costante di decadimento del radionuclide e  $t$  è il tempo di irraggiamento. Al fine di stimare con maggiore precisione l'attività all'EOB di radionuclidi con emivite di differenti ordini di grandezza, sono necessarie più misure di spettrometria gamma per ogni campione irraggiato:

- la prima a distanza di 3-5 ore dall'EOB, per stimare l'attività del  $^{68}\text{Ga}$
- la seconda il giorno successivo all'irraggiamento per stimare i radionuclidi con emivita della durata di più ore
- la terza a più giorni dall'irraggiamento, in genere almeno 3, per stimare i radionuclidi con emivita più elevata

La quantità prelevata dal bolo irraggiato per ogni analisi non deve avere un'attività tale da produrre un tempo morto maggiore del 3%. Di conseguenza il primo campione prelevato ha una massa di circa 25 mg, mentre i successivi hanno una massa di circa 105 e 1250 mg. Questo comporta un errore maggiore sui radionuclidi a breve emivita e al contrario una precisione maggiore su quelli a lunga emivita.



# Capitolo 5

## Risultati sperimentali

In questo capitolo sono descritti i risultati ottenuti dalle prove sperimentali riguardanti la risposta del complesso target al materiale bersaglio scelto, la tenuta del target a irraggiamenti con correnti di fascio di differenti intensità, l'attività prodotta di  $^{68}\text{Ga}$  e delle relative impurezze radionuclidiche rilevate.

### 5.1 Risposta del complesso target al materiale bersaglio

Al fine di valutare la risposta del target al materiale bersaglio scelto sono state effettuate delle prove di delivery che hanno permesso di misurare:

- tempo di recupero del materiale bersaglio
- eventuale frammentazione del bolo recuperato
- quantità di materiale recuperato

Questo tipo test consiste in una successione di caricamenti e delivery del target con la soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  di molarità 1.7, ognuno dei quali è seguito da due lavaggi con acqua, dei quali vengono misurati la massa e il tempo di delivery oltre alla qualità del bolo. Le prove sono state effettuate successivamente l'una all'altra per evidenziare la tenuta del complesso target e del sistema di recupero nel caso di irraggiamenti consecutivi. I risultati di tali prove sono riportati nella seguente tabella, dove sono indicate le masse dei boli della soluzione e dei due lavaggi e i tempi di delivery oltre alla qualità del bolo:

| Prova | Quantità di soluzione e dei due lavaggi | Tempi di delivery | Qualità del bolo |
|-------|---|-------------------|------------------|
| 1     | $3.047 \pm 0.002$                       | $33 \pm 1$        | compatto         |

|                             |               |            |          |
|-----------------------------|---------------|------------|----------|
|                             | 2.328 ± 0.002 | 25 ± 1     | compatto |
|                             | 2.357 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
| 2                           | 3.054 ± 0.002 | 33 ± 1     | compatto |
|                             | 2.370 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.359 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
| 3                           | 3.066 ± 0.002 | 33 ± 1     | compatto |
|                             | 2.350 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.349 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
| 4                           | 3.075 ± 0.002 | 34 ± 1     | compatto |
|                             | 2.366 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.344 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
| 5                           | 3.076 ± 0.002 | 34 ± 1     | compatto |
|                             | 2.340 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.357 ± 0.002 | 25 ± 1     | compatto |
| 6                           | 3.076 ± 0.002 | 34 ± 1     | compatto |
|                             | 2.350 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.366 ± 0.002 | 23 ± 1     | compatto |
| 7                           | 3.050 ± 0.002 | 34 ± 1     | compatto |
|                             | 2.326 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
|                             | 2.361 ± 0.002 | 25 ± 1     | compatto |
| 8                           | 3.062 ± 0.002 | 34 ± 1     | compatto |
|                             | -             | -          | compatto |
|                             | 2.317 ± 0.002 | 24 ± 1     | compatto |
| Media e deviazione standard | 3.063 ± 0.012 | 33.6 ± 0.5 | compatto |
|                             | 2.347 ± 0.017 | 24.1 ± 0.4 | compatto |
|                             | 2.351 ± 0.015 | 24.0 ± 0.5 | compatto |

Le masse, i tempi e la qualità dei boli sono risultati costanti durante tutte le prove, di conseguenza il target, nonostante l'utilizzo di un materiale con proprietà chimico fisiche differenti rispetto all'H<sub>2</sub><sup>18</sup>O, non ha mostrato anomalie che non permettano la ripetibilità del processo. Inoltre le masse misurate sono compatibili con i volumi di soluzione caricati nel target che sono stati rilevati nelle misurazioni di caratterizzazione precedenti.

## 5.2 Prove di irraggiamento

Di seguito sono riportati i risultati dei test di irraggiamento. Tali test vedono un tempo di irraggiamento fisso di un minuto e una corrente maggiore ad ogni irraggiamento successivo. Per ogni prova sono riportati i valori nominali di durata e corrente oltre al valore della corrente integrata, calcolata tramite i dati riportati dal software, che rileva diverse grandezze, come pressione interna del target e corrente del fascio, ogni 3 secondi.

| Grandezze Nominali         |           |  |
|----------------------------|-----------|--|
| Corrente ( $\mu\text{A}$ ) | Tempo (s) | Corrente Integrata ( $\mu\text{C/h}$ ) |
| 3                          | 60        | $0.05 \pm 0.01$                        |
| 5                          | 60        | $0.08 \pm 0.01$                        |
| 10                         | 60        | $0.21 \pm 0.02$                        |
| 20                         | 60        | $0.38 \pm 0.02$                        |
| 30                         | 60        | $0.56 \pm 0.02$                        |
| 40                         | 60        | $0.71 \pm 0.02$                        |
| 50                         | 60        | $0.86 \pm 0.02$                        |

Tabella 5.1 Valori nominali e corrente integrata per ogni irraggiamento

Durante gli irraggiamenti non sono stati riscontrati imprevisti dovuti al forte aumento di temperatura subito dal materiale bersaglio, anche arrivando fino a correnti pari a  $50 \mu\text{A}$ . Successivamente ad ogni irraggiamento sono effettuati due lavaggi con acqua al fine di evitare che eventuali residui di soluzione acida rimangano all'interno del sistema di delivery.

## 5.3 Spettrometria gamma

Per ogni irraggiamento effettuato sono stati prelevati dei campioni da analizzare tramite spettrometria gamma al fine di valutare l'attività di  $^{68}\text{Ga}$  e delle relative impurezze. I campioni prelevati non possono essere analizzati immediatamente, poiché è necessario aspettare il calo dell'attività dei radionuclidi con tempo di dimezzamento più basso, come  $^{64}\text{Ga}$  e  $^{13}\text{N}$ , che possono interferire nella misura dei radionuclidi di interesse. Di seguito è

riportata una tabella con i radionuclidi rilevati dalla spettrometria gamma e la relativa attività di saturazione per ogni irraggiamento:

| Corrente ( $\mu\text{A}$ ) | Radionuclidi rilevati  | Resa di saturazione ( $\text{MBq}/\mu\text{A}$ )  |
|----------------------------|--|---|
| 3                          | $^{56}\text{Co}$<br>$^{57}\text{Co}$<br>$^{58}\text{Co}$<br>$^{61}\text{Cu}$<br>$^{65}\text{Zn}$<br>$^{66}\text{Ga}$<br>$^{67}\text{Ga}$<br>$^{68}\text{Ga}$ | $5.9 \pm 0.7$<br>$8.6 \pm 1.2$<br>$7.9 \pm 0.9$<br>$32.9 \pm 3.4$<br>$8.7 \pm 1.9$<br>$162.8 \pm 16.4$<br>$42.4 \pm 3.9$<br>$154.3 \pm 23.3$    |
| 5                          | $^{56}\text{Co}$<br>$^{58}\text{Co}$<br>$^{61}\text{Cu}$<br>$^{65}\text{Zn}$<br>$^{66}\text{Ga}$<br>$^{67}\text{Ga}$<br>$^{68}\text{Ga}$                     | $7.4 \pm 0.7$<br>$2.9 \pm 0.4$<br>$35.1 \pm 5.4$<br>$9.6 \pm 2.0$<br>$140.3 \pm 10.9$<br>$40.1 \pm 2.9$<br>$168.9 \pm 33.3$                     |
| 10                         | $^{65}\text{Zn}$<br>$^{66}\text{Ga}$<br>$^{67}\text{Ga}$<br>$^{68}\text{Ga}$   | $36.1 \pm 6.5$<br>$143.8 \pm 27.5$<br>$42.6 \pm 8.4$<br>$129.6 \pm 30.8$  |
| 20                         | $^{56}\text{Co}$<br>$^{57}\text{Co}$<br>$^{58}\text{Co}$<br>$^{61}\text{Cu}$<br>$^{65}\text{Zn}$<br>$^{66}\text{Ga}$<br>$^{67}\text{Ga}$<br>$^{68}\text{Ga}$ | $14.3 \pm 1.2$<br>$21.4 \pm 2.1$<br>$18.6 \pm 1.6$<br>$36.1 \pm 6.1$<br>$9.7 \pm 1.2$<br>$161.3 \pm 15.2$<br>$41.7 \pm 4.2$<br>$169.8 \pm 34.2$ |
| 30                         | $^{56}\text{Co}$<br>$^{57}\text{Co}$   | $45.8 \pm 3.1$<br>$81.9 \pm 6.1$  |

|    |                  |              |
|----|------------------|--------------|
|    | <sup>58</sup> Co | 67.3 ± 4.7   |
|    | <sup>61</sup> Cu | 29.7 ± 4.9   |
|    | <sup>65</sup> Zn | 8.2 ± 1.1    |
|    | <sup>66</sup> Ga | 174.6 ± 14.7 |
|    | <sup>67</sup> Ga | 36.1 ± 2.5   |
|    | <sup>68</sup> Ga | 135.8 ± 23.1 |
| 40 | <sup>56</sup> Co | 116.4 ± 7.1  |
|    | <sup>57</sup> Co | 222.1 ± 14.8 |
|    | <sup>58</sup> Co | 172.1 ± 10.9 |
|    | <sup>61</sup> Cu | 29.1 ± 4.7   |
|    | <sup>65</sup> Zn | 9.1 ± 1.2    |
|    | <sup>66</sup> Ga | 129.6 ± 9.8  |
|    | <sup>67</sup> Ga | 34.8 ± 2.2   |
|    | <sup>68</sup> Ga | 137.7 ± 25.8 |
| 50 | <sup>56</sup> Co | 124.6 ± 7.1  |
|    | <sup>57</sup> Co | 242.1 ± 15.1 |
|    | <sup>58</sup> Co | 192.4 ± 11.5 |
|    | <sup>61</sup> Cu | 27.4 ± 4.3   |
|    | <sup>65</sup> Zn | 9.1 ± 1.0    |
|    | <sup>66</sup> Ga | 172.1 ± 14.5 |
|    | <sup>67</sup> Ga | 35.1 ± 2.1   |
|    | <sup>68</sup> Ga | 121.9 ± 26.1 |

**Tabella 5.2** Elenco dei radionuclidi rilevati per ogni irraggiamento e relativa attività di saturazione

I radionuclidi rilevati sono gli stessi per ogni irraggiamento. L'attività a saturazione media di <sup>68</sup>Ga è pari a 145.4 ± 28.1 MBq/μA; di conseguenza per un irraggiamento di 30 minuti a 40 μA su <sup>68</sup>Zn arricchito è possibile produrre un'attività all'EOB di 200 mCi (circa 8 Gbq). Di seguito viene riportato un grafico che mostra l'attività all'EOB in caso di irraggiamento a 40 μA di <sup>68</sup>Zn per un'energia di entrata dei protoni di 12 e 15.7 Mev:

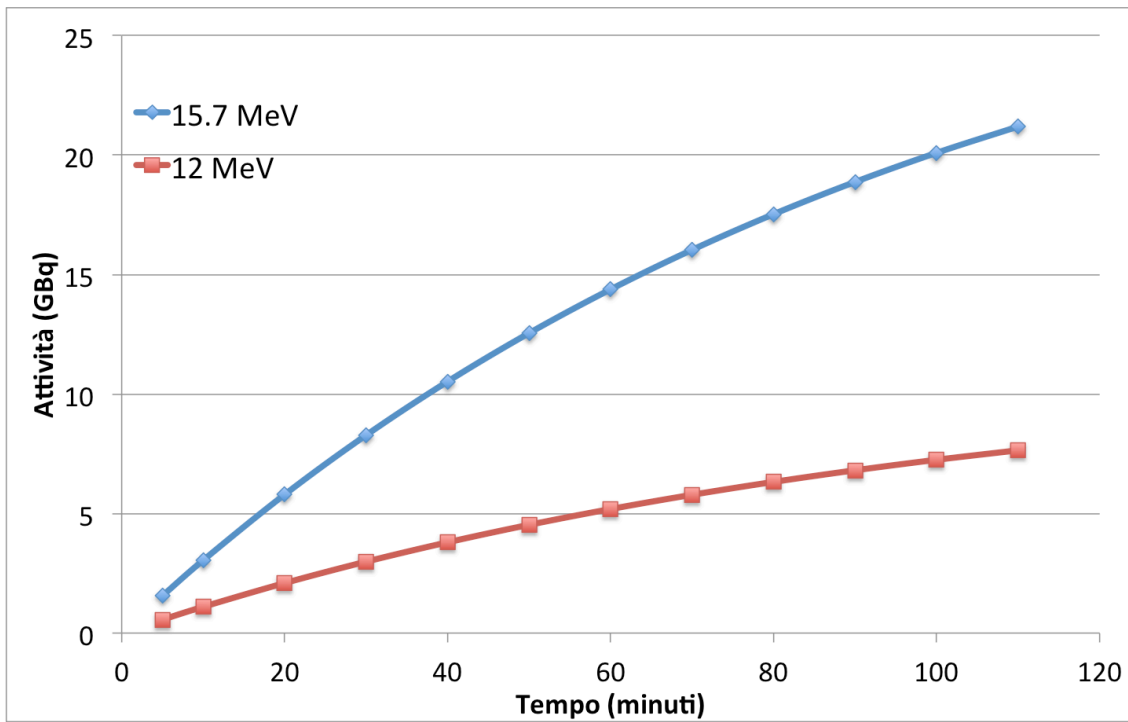


Figura 5.11 Attività prodotta all'EOB con una corrente del fascio pari a 40 uM a differenti energia di entrata dei protoni.

# Conclusioni

In questo lavoro di tesi si è svolta una serie di studi preliminari per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$  tramite irraggiamento su target liquido. Inizialmente è stato condotto uno studio teorico sulle sezioni d'urto di interesse. Tramite l'utilizzo del database EXFOR, sono stati raccolti e analizzati i set di dati appartenenti alle pubblicazioni scientifiche inerenti e tramite interpolazione "spline" sono stati ottenuti i fit di ogni singola reazione. In particolare, le reazioni analizzate sono (p,n) e (p,2n) sugli isotopi di zinco. In questo modo è stato possibile attuare un confronto quantitativo per determinare l'energia ottimale di entrata dei protoni, al fine di ridurre le impurezze radionuclidiche isotopiche, che non possono essere eliminate chimicamente. Supponendo di irraggiare  $^{68}\text{Zn}$  arricchito, l'impurezza radionuclidica più rilevante è il  $^{67}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 3.26$  giorni), poiché prodotto tramite reazione (p,2n). Ho ricavato che al fine di ridurre la presenza di questo radionuclide è necessaria un'energia di entrata dei protoni pari a 12 MeV. Questa degradazione energetica può essere raggiunta modificando il target standard di niobio del ciclotrone PETtrace, utilizzando un foglio di niobio dello spessore di 250  $\mu\text{m}$  in sostituzione del foil tipico di havar dello spessore di 50  $\mu\text{m}$ . In seguito sono state condotte valutazioni al fine di individuare quale fosse il materiale bersaglio più adatto in termini di resa di produzione e ripetibilità del processo. Gli studi più recenti hanno visto l'utilizzo di due differenti sali di zinco:  $\text{ZnCl}_2$  e  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ . Benché il cloruro possieda, a parità di massa, una maggiore densità di nuclei bersaglio disponibili per la reazione  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  e in bibliografia siano presenti numerose pubblicazioni riguardo alla sua purificazione chimica, presenta alcune problematiche che richiederebbero ulteriore approfondimento. In particolare la presenza del cloro tende a deteriorare eccessivamente il corpo del target e i foil, riducendo la durata operativa del target e introducendo un numero maggiore di impurezze; inoltre è stato riscontrato un aumento della pressione interna del target durante l'irraggiamento, dovuto alla formazione di gas per radiolisi, incrementata dalla presenza del sale metallico. Questo effetto, benché rilevato anche nel caso dell'utilizzo di nitrato di zinco, è presente in

quantità di minore e questo sale si dimostra meno aggressivo nei confronti dei materiali costitutivi del sistema. Per questo motivo abbiamo scelto di studiare le proprietà chimico-fisiche del materiale bersaglio di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ , in particolare la densità di nuclei bersaglio, stechiometria dei vari elementi e densità della soluzione in funzione della molarità. Inoltre, tramite l'utilizzo di software per il calcolo dello "stopping power" (SRIM), ho stimato il range percorso dai protoni nella soluzione, a differenti molarità, e per i materiali dei foil, havar e niobio.

Attraverso le stime teoriche delle sezioni d'urto, della densità del materiale e dello "stopping power" è stato possibile calcolare la resa a saturazione teorica del  $^{68}\text{Ga}$  e delle principali impurezze radionuclidiche isotopiche al variare della densità di nuclei bersaglio, sia per  $^{\text{nat}}\text{Zn}$  che per  $^{68}\text{Zn}$ .

Nella fase sperimentale, ho preparato una soluzione di materiale bersaglio sciogliendo zinco metallico naturale con  $\text{HNO}_3$  6M, portato a secco a pressione costante di 1 mbar e temperatura pari a  $180^\circ\text{C}$  per 8 ore per eliminare residui d'acqua; infine un'aggiunta di  $\text{HNO}_3$  0.2N ha permesso di ottenere 25 ml di soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  1.7M.

Il target liquido che si è deciso di utilizzare è un modello in niobio, usato tipicamente per la produzione di routine del  $^{18}\text{F}$ . Poichè la soluzione preparata differisce notevolmente per caratteristiche chimico-fisiche dall' $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , ho dovuto caratterizzare il target per l'utilizzo di tale materiale. Ho eseguito delle misure per stimare il volume di soluzione caricato nel target, sia per la linea riservata al materiale bersaglio, sia per quella riservata all'acqua di lavaggio. Successivamente, lo stesso procedimento è stato effettuato con il materiale bersaglio, al fine di valutare la risposta del target. I tempi di delivery, la qualità del bolo espulso dal target e la quantità di soluzione recuperata sono risultati costanti e compatibili con le stime fatte in precedenza.

In ultimo, sono stati effettuati degli irraggiamenti da 1 minuto a corrente crescente (da 3 a 50  $\mu\text{A}$ ), con i quali si è potuta testare la risposta del target al materiale bersaglio nella condizione di aumento della temperatura. Inoltre, è stata misurata l'attività ad EOB di  $^{68}\text{Ga}$  e degli altri radionuclidi rilevati tramite spettrometria gamma. I valori ottenuti permettono di stimare un'attività all'EOB di un irraggiamento da 30 minuti a 40  $\mu\text{A}$ , su  $^{68}\text{Zn}$  al 98,5%, di circa 200 mCi (8 GBq), con una purezza radionuclidica maggiore del 99,9%. I test di tenuta del target fanno supporre che sia possibile irraggiare con un tale intensità di fascio per tempi prolungati, permettendo quindi una produzione di  $^{68}\text{Ga}$  che soddisfi il fabbisogno clinico e al contempo possieda la purezza radionuclidica imposta dalla farmacopea.



In conclusione, il lavoro fin qui svolto si può definire positivo, in quanto ha mostrato la possibilità di utilizzare una soluzione di  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  come materiale bersaglio per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$ . Ciononostante, sono necessarie ulteriori indagini, sia per valutare l'attività prodotta e la purezza radionuclidica nel caso di materiale arricchito con irraggiamenti prolungati, sia per testare altri materiali come possibili candidati per la produzione di  $^{68}\text{Ga}$ .

# Bibliografia

[1] Farmacopea Europea, Vol. 23, 2011

[2] International Atomic Energy Agency (IAEA), "Production of long lived parent radionuclides for generators:  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{188}\text{W}$ ", Vienna, 2010

[3] International Atomic Energy Agency (IAEA), "Cyclotron produced radionuclides, principle and practice", Vienna, 2008

[4] PETtrace Service Manuel, Accelerator

[5] International Atomic Energy Agency (IAEA), "Cyclotron produced radionuclides: operation and maintenance of gas and liquid targets", Vienna, 2012

[6] M. Pandey, J. Byrne, H. Jiang, A. Packard, T. DeGrado, "Cyclotron production of  $^{68}\text{Ga}$  via the  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  reaction in aqueous solution", American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014

[7] M. Jensen, J. Clark, "Direct production of Ga-68 from proton bombardment of concentrated aqueous solutions of  $^{68}\text{Zn}$  Zinc Chloride", 2010

[8] S.Jain, A. Jain, A.Gupta, V.Singh, "Densities and refractive indexes of aqueous zinc nitrate solutions", 1985

[9] M. Pandey, H.Engelbrecht, J. Byrne, A. Packard, T. DeGrado, "Production of  $^{89}\text{Zr}$  via the  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  reaction in aqueous solution: Effect of solution composition on in-target chemistry", Elsevier, 2013

[10] "Experimental Nuclear Reaction Data", dati disponibili all'indirizzo <http://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm>

- [11] F. Szelecsényi, T. Boothe, S. Takács, F. Tarkányi, E. Tavano, "Evaluated cross section and thick target yield data bases of Zn+p processes for practical applications", Elsevier
- [12] M. Marengo, "La fisica nella medicina nucleare", Patreon Editore, Bologna, 2001
- [13] "Genie 2000 3.0 Customization Tools Manual", Canberra Industries, Inc
- [14] "Genie 2000 3.0 Operation Manual", Canberra Industries, Inc