

Scuola di Scienze  
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

# Studio di fattibilità della produzione diretta di $^{99m}\text{Tc}$ mediante ciclotrone

Relatore:  
Prof.ssa Maria Pia Morigi

Presentata da:  
Francesco Carnaccini

Correlatori:  
Dott. Gianfranco Cicoria  
Dott. Mario Marengo

Sessione II  
Anno accademico 2012/2013

## *Indice*

<b>Introduzione</b> .....	4
<b>Capitolo 1: Produzione ed utilizzo del <math>^{99m}\text{Tc}</math> nella medicina nucleare moderna</b>	
1.1 <i>Il Tecnezio metastabile</i> .....	6
1.2 <i>La Gamma camera</i> .....	8
1.3 <i>Produzione del <math>^{99m}\text{Tc}</math> con un generatore</i> .....	10
1.4 <i>Qualità di un radiofarmaco di <math>^{99m}\text{Tc}</math> prodotto con un generatore</i> .	14
<b>Capitolo 2:</b>	
<b>Produzione di radionuclidi con l'irraggiamento di particelle cariche</b>	
2.1 <i>Interazioni di particelle cariche con il nucleo bersaglio</i> .....	17
2.2 <i>Fascio di particelle incidente su un bersaglio sottile</i> .....	21
2.3 <i>Fascio di particelle incidente su un bersaglio spesso</i> .....	23
2.4 <i>Attività prodotta durante l'irraggiamento</i> .....	25
<b>Capitolo 3:</b>	
<b>Il ciclotrone PETtrace</b>	
3.1 <i>Caratteristiche del ciclotrone PETtrace</i> .....	29
3.2 <i>La sorgente di ioni</i> .....	31
3.3 <i>Il sistema di accelerazione del fascio</i> .....	32
3.4 <i>Il target di Mo naturale</i> .....	36
<b>Capitolo 4: Previsioni teoriche sulla produzione del <math>^{99m}\text{Tc}</math></b>	
4.1 <i>Il software Talys</i> .....	40
4.2 <i>Sezioni d'urto teoriche</i> .....	41
4.3 <i>L'archivio EXFOR</i> .....	44
4.4 <i>Resa a saturazione teorica</i> .....	46
<b>Capitolo 5: Produzione di <math>^{99m}\text{Tc}</math> con il ciclotrone PETtrace</b>	
5.1 <i>Irraggiamenti dei target di molibdeno</i> .....	49
5.2 <i>Spettrometrie dei target irraggiati</i> .....	51
5.3 <i>Resa a saturazione sperimentale</i> .....	54

<b>Capitolo 6: Caratteristiche del radio farmaco</b>	
6.1 <i>Formule di produzione</i> .....	60
6.2 <i>Grafici di produzione</i> .....	65
6.3 <i>Formule di decadimento</i> .....	68
6.4 <i>Grafici di decadimento</i> .....	71
6.5 <i>Qualità del radiofarmaco</i> .....	73
<b>Conclusioni</b> .....	79
<b>Appendice A</b> .....	83
<b>Appendice B</b> .....	90
<b>Bibliografia</b> .....	97

## ***Introduzione***

Storicamente, il primo radiofarmaco introdotto nella pratica clinica è stato lo Iodio-131 ( $^{131}\text{I}$ ) che veniva utilizzato nello studio delle patologie tiroidee.

Tuttavia le caratteristiche radio-biologiche non erano ottimali per cui se ne potevano somministrare solo piccoli quantitativi al paziente e ciò permetteva di ottenere solo immagini diagnostiche di bassa risoluzione. Un impulso decisivo alla medicina nucleare fu dato nel 1958 quando, nel Brookhaven Lab di New York, fu costruito il primo generatore di Tecnezio-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), prodotto dal decadimento del  $^{99}\text{Mo}$ ; dopo solo 5 anni fu introdotto nell'uso clinico.

Questo nuovo tracciante presenta ottime caratteristiche fisiche: per via delle basse energie dei  $\gamma$  emessi e dell'assenza di decadimenti di tipo particellare permette di acquisire immagini ad una maggior risoluzione rispetto a quelle che si ottengono con lo  $^{131}\text{I}$ .

Inoltre il campo di applicabilità del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è molto vasto: viene infatti utilizzato per scintigrafie ossee, epatiche, renali, cerebrali, tiroidee e per il controllo della funzionalità epatica.

Le caratteristiche del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e la possibilità per gli ospedali di produrlo in loco quotidianamente grazie ai generatori, hanno reso questo radioisotopo il più utilizzato della fisica medica: è richiesto in circa l'80% delle procedure di medicina nucleare con circa 7 milioni di somministrazioni all'anno in Europa e 8 milioni negli USA.

A causa del notevole incremento dell'insorgenza di patologie oncologiche e dell'aumento della popolazione, la richiesta di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è sempre cresciuta negli anni ed è ancora destinata a crescere nei prossimi; l'unico fattore attenuante è lo sviluppo di altre tecniche di diagnostica funzionale come la PET ( Positron Emission Tomography ).

Nonostante la creazione del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  da generatori di  $^{99}\text{Mo}$  sia ancora oggi il metodo di produzione più efficiente, si sta ponendo recentemente la necessità di ricercare nuove tecniche di produzione dell'isotopo per soddisfare le grandi quantità richieste dal mercato globale.

Questo accade perché malgrado l'utilizzo del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sia in forte crescita, la produzione di  $^{99}\text{Mo}$  è destinata a diminuire in quanto necessita di reattori nucleari: gli ingenti costi delle moderne centrali e le elevate quantità di scorie prodotte, stanno guidando la politica mondiale verso una denuclearizzazione che renderà in pochi anni impossibile soddisfare la richiesta di  $^{99}\text{Mo}$  della medicina nucleare.

Questo lavoro di tesi si colloca in questo contesto, cioè nella ricerca di un metodo alternativo per la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$ : l'irraggiamento con protoni di un target  $^{100}\text{Mo}$  arricchito, in un ciclotrone ad uso medico. L'obiettivo che si vuole raggiungere è fornire una stima attendibile su tale produzione, valutare la qualità dell'isotopo e mettere in luce eventuali problematiche riscontrabili.

# Capitolo 1

## *Produzione ed utilizzo del $^{99m}\text{Tc}$ nella medicina nucleare moderna*

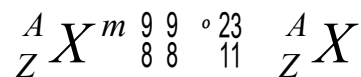
La medicina nucleare è quella pratica medica che permette di ottenere delle immagini funzionali grazie ad un radiofarmaco iniettato nel paziente.

Il radiofarmaco è composto da un tracciante radioattivo legato ad una molecola con la funzione di trasporto, che viene metabolizzata dall'organo in esame.

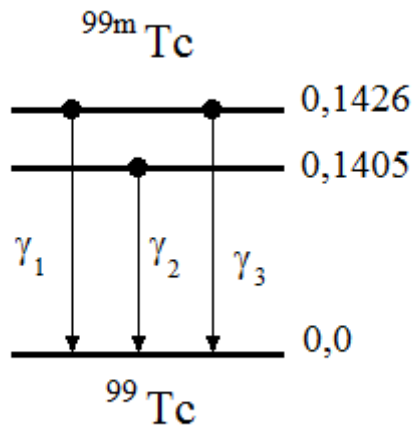
Gli isotopi radioattivi utilizzati in medicina nucleare sono di 2 categorie: gli emettitori  $\beta^+$  utilizzati in esami come la PET e gli emettitori  $\gamma$  come il  $^{99m}\text{Tc}$  a cui si riferisce questo lavoro di tesi.

### *1.1 Il Tecnezio metastabile*

Un isotopo metastabile è un nuclide che si trova in uno stato eccitato che tende a decadere allo stato fondamentale con una transizione isomerica ( o transizione interna ) ovvero un decadimento in cui né il numero atomico né quello di massa cambiano:



Il  $^{99m}\text{Tc}$  fa parte di questa categoria: ha un tempo di dimezzamento di 6,01 h e decade per transizione interna in  $^{99}\text{Tc}$  emettendo principalmente un fotone da 140,5 keV.



*Figura 1.1: Schema di decadimento del  $^{99m}\text{Tc}$ .*

Il  $^{99}\text{Tc}$  invece decade  $\beta^-$  in  $^{99}\text{Ru}$  ( Rutenio ), ma con un tempo di dimezzamento di  $2,13 \cdot 10^5$  anni, pertanto a fini di questa tesi verrà considerato come un isotopo stabile.

Il genitore di questi nuclidi è il  $^{99}\text{Mo}$  il quale decade  $\beta^-$  con un branching ratio dell'82,4% in  $^{99m}\text{Tc}$  e del 17,6% in  $^{99}\text{Tc}$ , mentre il tempo di dimezzamento è di 65,94 h.

## 1.2 La Gamma camera

La gamma camera (Fig. 1.2 ) è un sistema non invasivo per l'acquisizione di immagini biomediche di tipo funzionale: essa è composta da un rivelatore in grado di convertire l'energia di fotoni X e  $\gamma$  in segnali elettronici di ampiezza proporzionale all'energia rilasciata.



*Figura 1.2: Gamma camera a 2 testate.*

L'informazione che è possibile ottenere da questo tipo di esame non è di tipo anatomico come nel caso della TAC ( Tomografia Assiale Computerizzata ) o della RMN ( Risonanza Magnetica Nucleare ) ma riguarda lo stato metabolico dell'organo o del tessuto in esame.

Il rivelatore di una gamma camera è di norma composto da un monocristallo di Ioduro di Sodio attivato al Tallio ( NaI (Tl) ): grazie a fotomoltiplicatori e ad un modulo elettronico che elabora i segnali prodotti, è in grado di determinare la distribuzione di concentrazione di un certo radiofarmaco fatto ingerire o iniettato precedentemente al paziente stesso.

I due principali fattori che rendono un'immagine attendibile sono: la proporzionalità tra energia rilasciata nel rivelatore e il segnale elettrico prodotto e la correlazione fra le posizioni di emissione dei raggi X e  $\gamma$  e le coordinate in cui vengono rivelati.



Mentre il primo fattore è una caratteristica del rivelatore, il secondo dipende dal collimatore, necessario per selezionare solo le direzioni di propagazione del fotone desiderate.

Questa selezione è necessaria perché i fotoni non interagiscono solo per effetto fotoelettrico ma anche per diffusione Compton, che non solo ne degrada l'energia ma ne devia anche la traiettoria.

Tali interazioni sono presenti sia nel paziente che nel rivelatore e ciò comporta nel primo caso la possibilità di rivelare fotoni che non si propagano più nella direzione originale e nel secondo caso che un singolo fotone può generare segnale in più di un fotomoltiplicatore e ad energia minore di quella di emissione.

Il decadimento del tracciante radioattivo utilizzato nel radiofarmaco deve, in primo luogo, avere come unico risultato l'emissione di raggi X o

◦ Questa condizione è necessaria per evitare un'inutile ionizzazione degli atomi costituenti i tessuti del paziente, che non produrrebbe segnale nel rivelatore della gamma camera.

In secondo luogo il tempo di dimezzamento deve essere ottimale per conciliare le esigenze di sintesi farmaceutica, controllo di qualità, attività metabolica e dose rilasciata al paziente.

Questo significa che il tempo di dimezzamento deve essere abbastanza lungo per dare il tempo al personale addetto di preparare il radiofarmaco e allo stesso tempo abbastanza breve affinché il paziente non rimanga esposto troppo a lungo.

Inoltre la quantità di farmaco assunta deve essere tale da non alterare la funzionalità dell'organo bersaglio ma sufficiente per creare l'immagine. Il  $^{99m}\text{Tc}$  soddisfa tutti questi requisiti perché, come già è stato affermato, decade solo per transizione interna con emissione di  $\gamma$  da 140,5 keV e ha un tempo di dimezzamento di 6,01 h.

L'emissione  $\gamma$  del  $^{99m}\text{Tc}$  ha un'energia inferiore ai 511 keV dei fotoni di annichilazione rivelati in un'indagine PET: la bassa energia è una caratteristica positiva in quanto comporta un minor numero di interazioni Compton e uno maggiore per effetto fotoelettrico.

Un altro vantaggio che si ottiene nel rivelare fotoni a bassa energia è che possono essere utilizzati rivelatori sottili che hanno costi decisamente minori di quelli più spessi.

### 1.3 Produzione del $^{99m}\text{Tc}$ con un generatore

Al giorno d'oggi il  $^{99m}\text{Tc}$  utilizzato in medicina nucleare viene principalmente prodotto dal decadimento radioattivo del  $^{99}\text{Mo}$ ; la separazione chimica tra il nuclide genitore e il figlio può avvenire con diverse tecniche: la distillazione, l'estrazione per mezzo di solventi o la cromatografia su scambiatori inorganici.

Quest'ultima tecnica è di norma la più utilizzata a causa della sua facilità di utilizzo; gli scambiatori più comuni sono il silicio, lo zirconio e l'allumina.

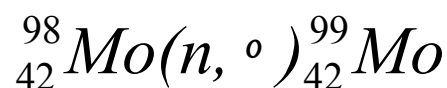
Il vasto impiego in campo medico ha fatto sviluppare sempre più tale tecnologia, fino ad arrivare ai moderni generatori in grado di fornire un'elevata attività in volumi ridotti.

L'eluizione della colonna cromatografica avviene per mezzo di una soluzione isotonica di cloruro di sodio, che permette di estrarre il pertecnato ( $\text{TcO}_4^-$ ).

Al giorno d'oggi il  $^{99}\text{Mo}$  con cui si costruiscono i generatori è creato nei reattori nucleari sfruttando 2 reazioni differenti: la prima è la reazione di fissione dell' $^{235}\text{U}$  causata dall'assorbimento di neutroni termici.

In tale processo vengono prodotti più di 200 nuclidi di cui, dopo il decadimento di alcuni isotopi dal breve tempo di dimezzamento, circa il 6% risulta essere  $^{99}\text{Mo}$ .

Il secondo metodo è invece la cattura neutronica su bersagli di  $^{98}\text{Mo}$  arricchito:



*Formula 1.1: Reazione di cattura neutronica per la produzione del  $^{99}\text{Mo}$ .*

Per sapere l'attività di  $^{99m}\text{Tc}$  presente nel generatore basta ricorrere alla formula di Bateman moltiplicata per il branching ratio ( $k = 82,4\%$ ) del decadimento del  $^{99}\text{Mo}$  ( 1 ) nel  $^{99m}\text{Tc}$  ( 2 ):

$$A_2(t) = k \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_1(0) \left( e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t} \right)$$

*Formula 1.2: Equazione di Bateman applicata al caso del  $^{99}\text{Mo}$  ( 1 ) e del  $^{99m}\text{Tc}$  ( 2 ).*

Se per esempio un generatore ha 37 GBq ( 1 Ci ) di attività di  $^{99}\text{Mo}$  al momento di una eluizione, l'attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotta nel tempo è:

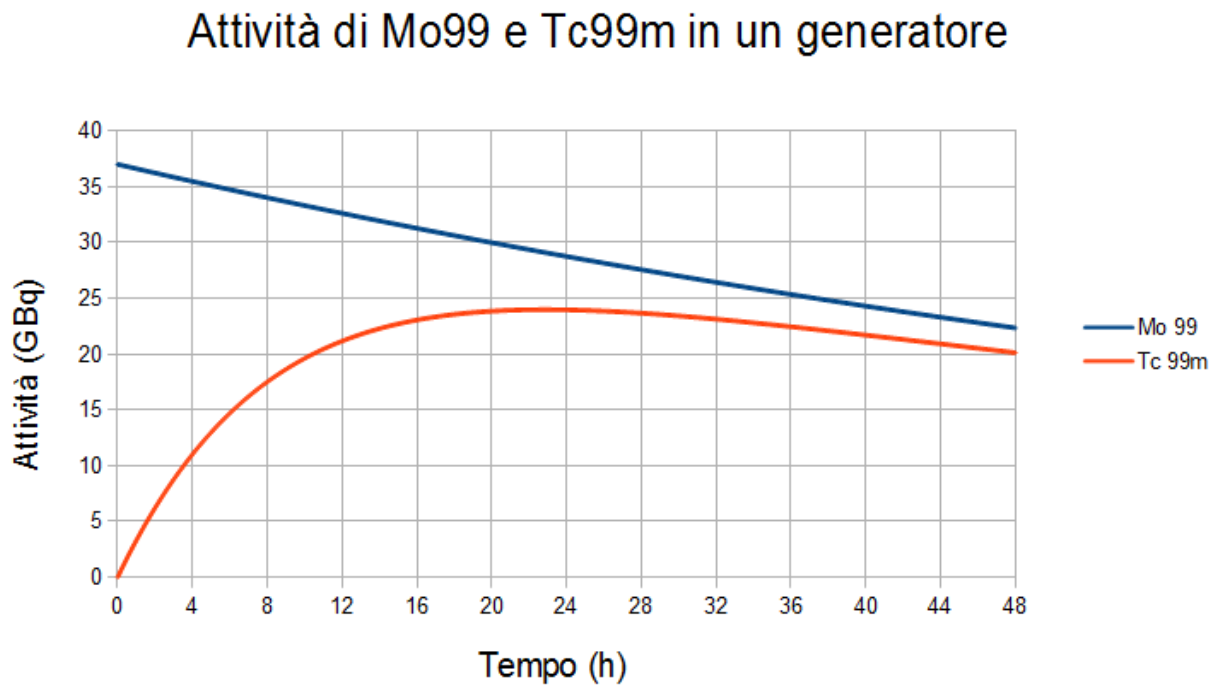


Grafico 1.1: Attività di  $^{99}\text{Mo}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in un generatore da 1 Ci.

La percentuale di attività di  $^{99m}\text{Tc}$  rispetto all'attività del  $^{99}\text{Mo}$  in funzione del tempo T trascorso dell'ultima eluizione, è riportata nella seguente tabella:

T (h)	%
0,0	0
1,0	9
2,0	17
3,0	24
4,0	31
5,0	37
6,0	42
7,0	47
8,0	51
9,0	55
10,0	59
12,0	65
14,0	70
16,0	74
18,0	77
20,0	80
22,0	82
24,0	83

*Tabella 1.1: Attività di  $^{99m}\text{Tc}$  presente in un generatore, riferita all'attività di  $^{99}\text{Mo}$  al momento dell'ultima eluizione.*

Il principale vantaggio di eseguire l'eluizione prima che il  $^{99m}\text{Tc}$  abbia raggiunto la condizione di equilibrio transiente con il  $^{99}\text{Mo}$ , riguarda la presenza del  $^{99}\text{Tc}$ : avendo quest'ultimo un tempo di decadimento decisamente maggiore degli altri 2 isotopi, quasi tutto quello prodotto si accumula nell'eluato.

Facendo un grafico delle masse di  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{99}\text{Tc}$  si ottiene:

Masse di Mo-99, Tc-99m e Tc-99 in un generatore

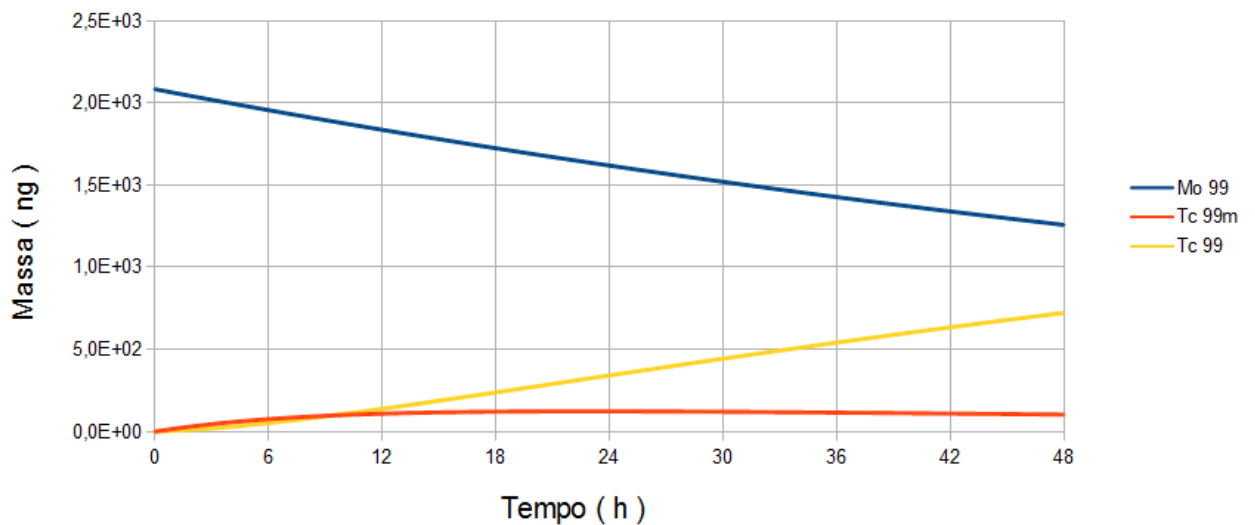


Grafico 1.2: Massa di  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{99}\text{Tc}$  in un generatore da 1 Ci.

Dopo 12 h dall'ultima eluizione il  $^{99}\text{Tc}$  prodotto è circa uguale alla quantità di  $^{99m}\text{Tc}$  mentre dopo 24 h è circa il triplo.

Il  $^{99}\text{Tc}$  non aggiunge dosi superflue al paziente ma occupa i siti delle molecole di trasporto destinati al  $^{99m}\text{Tc}$ , per cui all'aumentare della quantità del  $^{99}\text{Tc}$  bisogna iniettare una maggiore quantità di radiofarmaco per ottenere lo stesso segnale.

#### 1.4 Qualità del $^{99m}\text{Tc}$ prodotto con un generatore

I parametri più importanti per determinare la qualità del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto sono la purezza radionuclidica, la massa relativa e l'attività specifica: tali grandezze mostrano la percentuale dell'isotopo di interesse rispetto all'attività o alla massa complessiva del campione. La purezza radionuclidica è definita dalla formula:

$$P_r(t) \uparrow \frac{A_{\text{Tc}^{99m}}(t)}{A_{\text{tot}}(t)}$$

*Formula 1.3: Purezza radionuclidica del  $^{99m}\text{Tc}$ .*

Mentre la massa relativa è espressa da:

$$M_{\text{rel}}(t) \uparrow \frac{M_{\text{Tc}^{99m}}(t)}{M_{\text{tot}}(t)} \times 100$$

*Formula 1.4: Massa relativa del  $^{99m}\text{Tc}$ .*

E l'attività specifica da:

$$A_{\text{spec}}(t) \uparrow \frac{A_{\text{Tc}^{99m}}(t)}{M_{\text{tot}}(t)}$$

*Formula 1.5: Attività specifica del  $^{99m}\text{Tc}$ .*

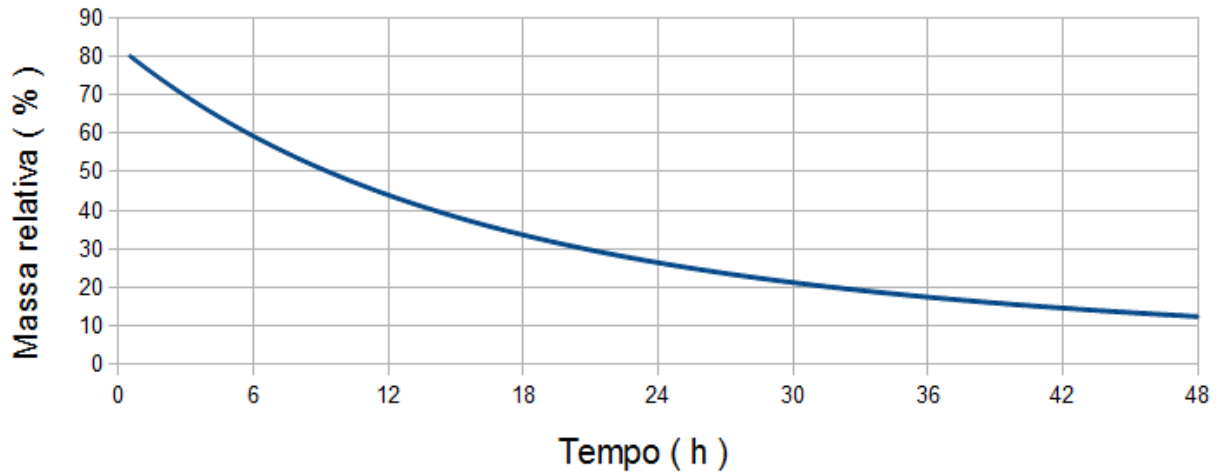
In ognuno di questi casi, per attività o massa totale si intende in realtà solo quella degli isotopi del tecnezio, in quanto quelli di specie chimica differente non saranno presenti nell'eluato.

Per quanto riguarda il primo parametro, la purezza radionuclidica del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto da un generatore sarà sempre superiore al 99,999% in quanto il processo di separazione non ha un'efficienza del 100% e questo comporta che anche se solo in tracce, qualche impurezza di  $^{99}\text{Mo}$  sarà presente.

Il  $^{99}\text{Tc}$  invece ha un tempo di dimezzamento di centinaia di migliaia di anni e pertanto la sua attività sarà trascurabile.

L'andamento della massa relativa invece è:

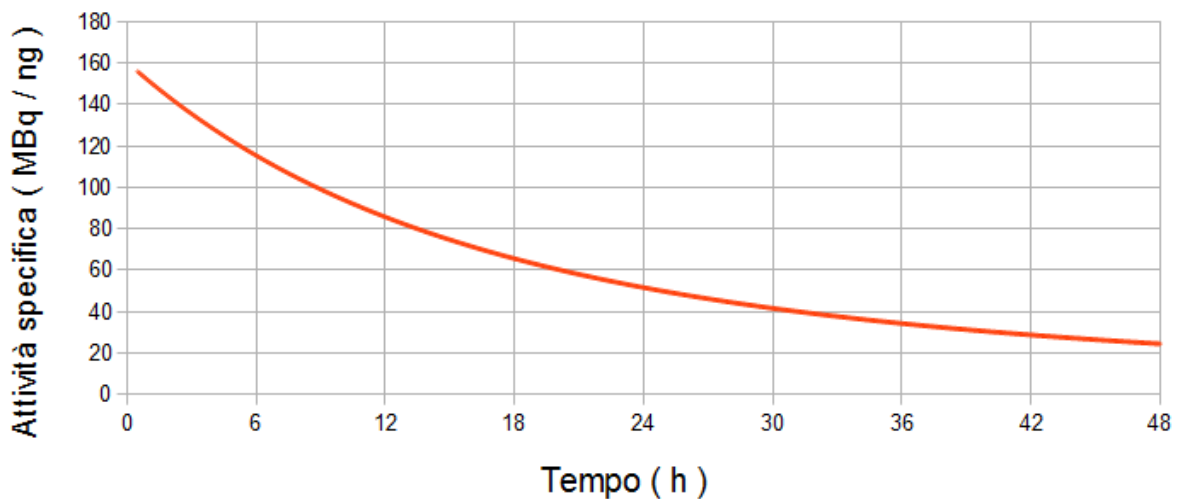
### Massa relativa del Tc-99m prodotto dal generatore



*Grafico 1.3: Massa relativa del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto con un generatore.*

E l'attività specifica è:

### Attività specifica del Tc-99m prodotto dal generatore



*Grafico 1.4: Attività specifica del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto con un generatore.*

Come si poteva intuire dal grafico 1.2, la massa relativa e l'attività specifica calano rapidamente per via della presenza sempre maggiore del  $^{99}\text{Tc}$ .

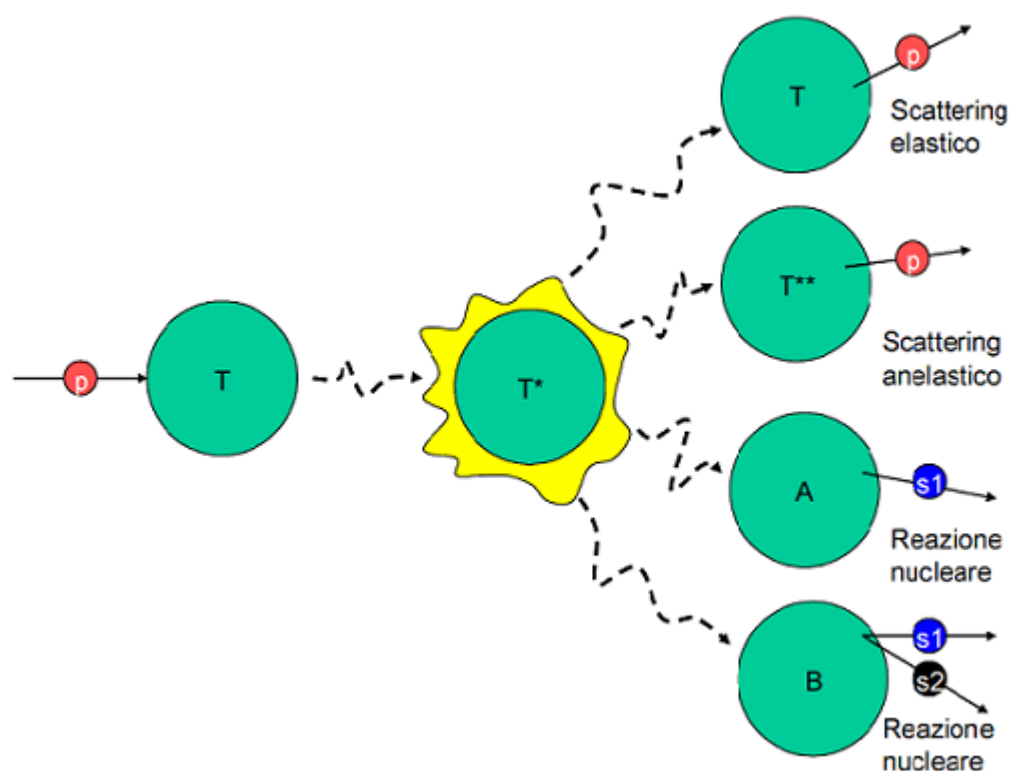


## Capitolo 2:

### *Produzione di radionuclidi con l'irraggiamento di particelle cariche*

#### *2.1 Interazioni di particelle cariche con il nucleo bersaglio*

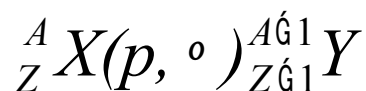
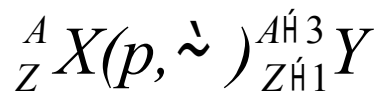
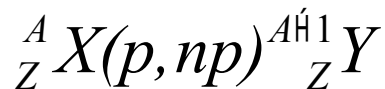
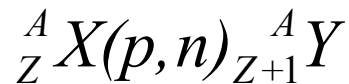
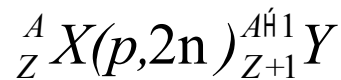
L'interazione di una particella con un nucleo bersaglio ( Fig. 2.1 ) può essere suddivisa in due fasi chiamate rispettivamente di eccitamento e diseccitamento: nella prima il proiettile viene assorbito dal nucleo che passa in uno stato eccitato; nella seconda fase viene invece rilasciata l'energia in eccesso ottenuta nella prima, tramite l'emissione di altre particelle.



*Fig. 2.1: Schema delle interazioni nucleari di un generico proiettile (p) su di un nucleo bersaglio (T).*

Per ogni coppia proiettile-bersaglio si avranno quindi diverse reazioni possibili ognuna associata ad una differente probabilità di verificarsi.

Se la particella emessa è uguale e ha la stessa energia di quella incidente, il processo prende il nome di scattering elastico, se invece è dello stesso tipo ma con minore energia, si parla di scattering anelastico. Esistono anche molte altre reazioni nucleari in quanto le particelle emesse possono differire da quelle proiettile sia in tipologia che in numero, in questi casi il nucleo bersaglio subisce una trasmutazione, cioè numero atomico e numero di massa del target vengono modificati. A fini di questa tesi interessano le trasmutazioni ottenute con protoni di energia compresa tra 10 e 16 MeV; i principali canali p in queste condizioni sono:



*Formule 2.1 : Principali canali di reazioni nucleari per protoni.*

In questa rappresentazione è indicato con X il generico nucleo bersaglio di numero atomico Z e numero di massa A, tra parentesi il proiettile e le particelle emesse ed infine il generico nucleo Y, risultato della trasmutazione.

Ogni interazione è caratterizzata da 3 grandezze fondamentali: la prima è il Q valore che rappresenta il bilanciamento delle energie a riposo dei reagenti e quelle finali dei prodotti ed è definito dalla formula:

$$Q = \sum_{\text{reagenti}} m_r \cdot c^2 - \sum_{\text{prodotti}} m_p \cdot c^2$$

*Formula 2.2 : Definizione del Q valore di una reazione.*

Se il Q valore è maggiore di zero la reazione si dice esotermica e può avvenire per qualsiasi valore di energia cinetica della particella incidente. Se a contrario il Q valore è negativo, la reazione si dice endotermica e in questo caso l'interazione avviene solo se l'energia cinetica del proiettile è superiore al valore assoluto di Q.

Il secondo parametro che caratterizza le reazioni nucleari è l'energia di soglia:

se la particella incidente ha carica positiva come il nucleo, avvicinandosi ad esso, subirà una forza coulombiana repulsiva.

L'energia di soglia rappresenta l'energia cinetica minima che il proiettile deve possedere per poter superare la barriera di potenziale e quindi per poter interagire con il target.

L'espressione dell'energia di soglia è:

$$E_s = k \frac{Z_{bers} \cdot Z_p}{\sqrt[3]{A_{bers} \cdot A_p}} \cdot \frac{A_{bers} \cdot A_p}{A_{bers}}$$

*Formula 2.3: Formula dell'energia di soglia.*

Dove k è una costante di proporzionalità ( $\approx 1$ ), Z e A sono rispettivamente numero atomico e numero di massa.

Il terzo parametro è infine la sezione d'urto ( --- ) che è una misura della probabilità che una data interazione avvenga in funzione dell'energia del proiettile.

L'unità di misura della sezione d'urto è il barn (  $10^{-24} \text{ cm}^2$  ) che è una lunghezza al quadrato, ovvero una superficie: ---rappresenta infatti l'area efficace dei nuclei bersaglio, cioè la porzione di superficie messa a disposizione da quest'ultimi durante l'interazione con le particelle cariche.

Il Q valore e l'energia di soglia servono quindi per determinare le condizioni in cui le reazioni nucleari sono possibili, mentre la sezione d'urto permette di quantificare il numero di interazioni che avvengono quando un fascio di particelle attraversa il bersaglio.

## 2.2 Fascio di particelle incidente su un bersaglio sottile

Il caso più semplice in cui si può utilizzare la sezione d'urto per stimare il numero di interazioni di un fascio incidente su un target, si ha quando le particelle attraversano un bersaglio sottile: con bersaglio sottile si intende un target omogeneo in cui si può approssimare a zero la perdita di energia del fascio incidente nell'attraversamento del materiale e cioè quando tale spessore è considerevolmente minore del libero cammino medio delle particelle proiettile.

In questo caso il numero di interazioni avvenute sarà:

$$N_i = \varphi \cdot n_b \cdot \sigma \cdot \Delta x$$

*Formula 2.4 : Numero di interazioni al secondo in un bersaglio sottile.*

Dove  $\Delta x$  è lo spessore di materiale attraversato e  $\sigma$  è la sezione d'urto dell'interazione (per semplicità consideriamo il caso in cui ci sia solo un tipo di reazione possibile, qualora ce ne fossero diversi, si dovrebbe utilizzare come sezione d'urto una somma delle singole  $\sigma$  dei vari processi).

$\varphi$  è il flusso di particelle al secondo incidenti sul target, espresso dalla formula:

$$\varphi = \frac{I}{Z \cdot e}$$

*Formula 2.5 : Flusso di particelle del fascio.*

con  $I$  corrente di irraggiamento,  $Z$  numero atomico delle particelle proiettile ed  $e$  carica del protone.

$n_b$  invece è la densità dei nuclei bersaglio:

$$n_b = \frac{N_A}{M} \rho$$

*Formula 2.6: Densità dei nuclei bersaglio.*

con  $N_A$  numero di Avogadro,  $M$  la massa molare del target e  $\rho$  la sua densità.

Supponendo che l'interazione generi isotopi stabili e che questi siano totalmente assenti nel bersaglio iniziale, il numero di isotopi creati in funzione della durata dell'irraggiamento sarà:

$$N(t_i) = \frac{I}{Z \cdot e} \cdot \frac{N_A}{M} \rho \cdot \sigma \cdot \Delta x \cdot t_i$$

*Formula 2.7: Numero di isotopi stabili creati durante l'irraggiamento di un bersaglio sottile .*

Ma se gli isotopi generati sono instabili, bisognerà tenere conto del fatto che una parte dei nuclei decade, chiamata quindi  $\lambda$  la costante di decadimento la formula 2.7 diventa:

$$N(t_i) = \frac{I}{Z \cdot e} \cdot \frac{N_A}{M} \rho \cdot \sigma \cdot \Delta x \frac{(1 - e^{-\lambda t_i})}{\lambda}$$

*Formula 2.8: Numero di isotopi instabili creati durante l'irraggiamento di un bersaglio sottile .*

### ***2.3 Fascio di particelle incidente su un bersaglio spesso:***

Un altro caso molto importante da analizzare è l'irraggiamento di un bersaglio spesso: il target in questo caso è ancora omogeneo ma il percorso delle particelle del fascio incidente non è più così breve da poter permettere di trascurare la perdita di energia.

Poiché la sezione d'urto è una grandezza funzione dell'energia delle particelle incidenti, per tenere conto della degradazione energetica del fascio, bisogna integrare la formula 2.4 rispetto all'energia.

Per fare ciò è utile definire il potere frenante (o stopping power) del materiale bersaglio:

$$s = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$$

*Formula 2.9: Definizione dello stopping power.*

Con cui si può facilmente esprimere lo spessore massico:

$$\rho \cdot \Delta x = \frac{\Delta E}{\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}}$$

*Formula 2.10: Definizione dello spessore massico.*

Sostituendo quindi la formula 2.10 nella 2.4 e integrando si ottiene che il numero di interazioni al secondo è:

$$N_i = \frac{I}{Ze} \frac{N_A}{M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\rho dx} dE$$

*Formula 2.11: Numero di interazioni al secondo in un bersaglio spesso.*

dove  $E_{in}$  ed  $E_{out}$  sono rispettivamente l'energia in entrata e quella in uscita delle particelle rispetto allo spessore attraversato ed entrambi questi valori sono supposti maggiori dell'energia di soglia dell'interazione considerata. Analogamente a prima si possono ricavare il numero di isotopi stabili ed instabili creati, in funzione del tempo di irraggiamento:

$$N(t_i) = \frac{I}{Ze} \frac{N_A}{M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\rho dx} dE \cdot t_i$$

*Formula 2.12: Numero di isotopi stabili creati nel tempo in un bersaglio spesso.*

$$N(t_i) = \frac{I}{Ze} \frac{N_A}{M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\rho dx} dE \cdot \frac{(1 - e^{-\lambda t_i})}{\lambda}$$

*Formula 2.13: Numero di isotopi instabili creati nel tempo in un bersaglio spesso.*



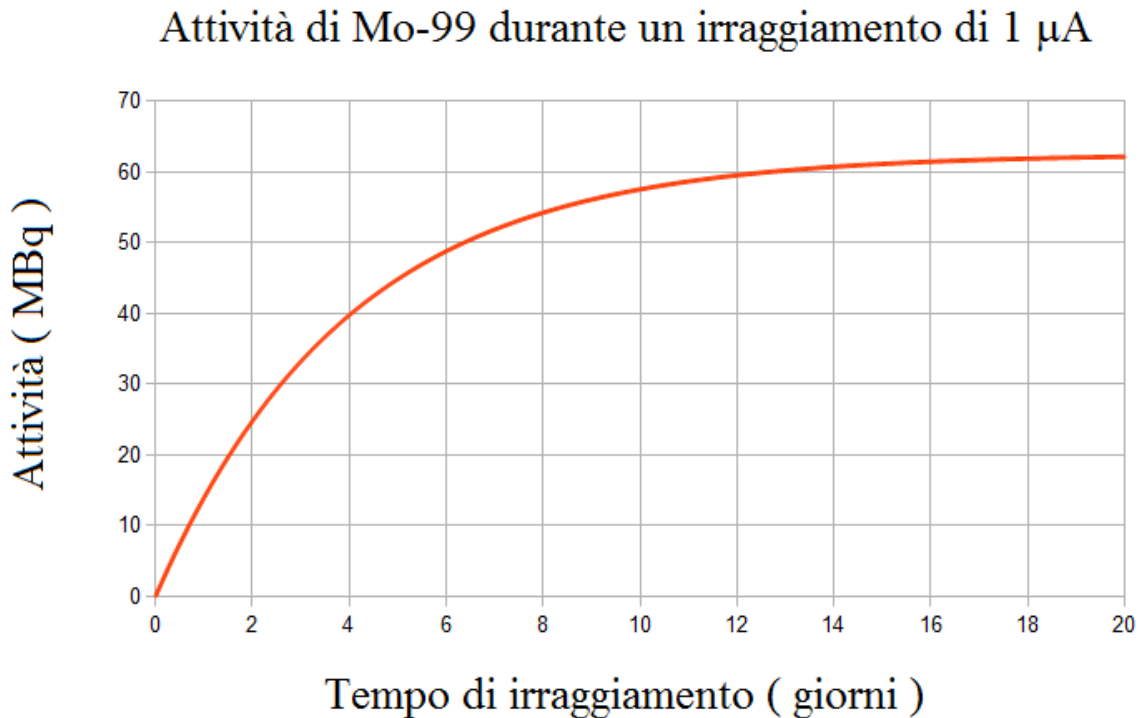
## 2.4 Attività prodotta durante l'irraggiamento

Noto il numero di isotopi in funzione del tempo ( formula 2.13 ), per conoscere l'attività prodotta basta moltiplicare per la costante di decadimento:

$$A(t_i) = \frac{I}{Ze} \frac{N_A}{M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\frac{1}{\rho} dx} dE \cdot (1 - e^{-\lambda t_i})$$

*Formula 2.14: Attività prodotta in un bersaglio spesso.*

Per mostrare l'andamento della formula 2.14 si può per esempio tracciare il grafico della produzione di  $^{99}\text{Mo}$  in funzione del tempo di irraggiamento ( Fig. 2.2 ), con energia iniziale dei protoni 16 MeV, corrente di irraggiamento  $1\ \mu\text{A}$ , spessore del target  $100\ \mu\text{m}$  di  $^{100}\text{Mo}$ , attraverso la reazione  $^{100}_{42}\text{Mo} ( p, np ) ^{99}_{42}\text{Mo}$  :



*Fig. 2.2: Grafico dell'attività del  $^{99}\text{Mo}$  prodotto durante un irraggiamento con protoni da 16 MeV alla corrente di  $1\ \mu\text{A}$ .*

Per tempi di irraggiamento sufficientemente lunghi l'attività del nuclide non aumenta più: in tale situazione la produzione ha raggiunto la saturazione in quanto la velocità con cui sono prodotti gli isotopi è uguale alla velocità con cui questi decadono.

Tanto più piccolo sarà il tempo di dimezzamento dell'isotopo, tanto più breve sarà il tempo di irraggiamento necessario per raggiungere il plateau, per cui anche se per il  $^{99}\text{Mo}$  servirebbero svariati giorni di irraggiamento per raggiungere la saturazione, con isotopi che hanno un tempo di dimezzamento molto breve potrebbero bastare anche pochi minuti.

Facendo tendere ad infinito il tempo di irraggiamento nella formula 2.14 possiamo ottenere il valore dell'attività a saturazione:

$$A_s = \frac{I}{Ze} \frac{N_A}{M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\rho dx} dE$$

*Formula 2.15: Attività a saturazione.*

Questo valore rappresenta il numero di particelle dell'isotopo in esame create in un secondo dall'interazione dei proiettili con il target.

L'attività a saturazione dipende dalla corrente di irraggiamento, per cui per dare una misura della produzione di un certo isotopo dipendente solo dall'energia del fascio incidente e dalle caratteristiche nucleari del proiettile e del target, si preferisce utilizzare la resa a saturazione ottenuta dall'attività a saturazione divisa per la corrente:

$$Y_s = \frac{N_A}{Z \cdot e \cdot M} \int_{E_{out}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\rho dx} dE$$

*Formula 2.16: Resa a saturazione.*

Noto questo valore, l'attività prodotta durante l'irraggiamento può essere ricavata con la formula:

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

*Formula 2.17: Attività prodotta in un bersaglio spesso in funzione della resa a saturazione.*

E' importante notare che l'espressione ottenuta ( formula 2.17 ) è valida solo nel caso in cui l'unico canale di produzione dell'isotopo di interesse sia l'interazione delle particelle cariche con il target, infatti nel grafico 2.2 è stato rappresentato l'andamento del <sup>99</sup>Mo che soddisfa questa ipotesi.

Tuttavia possono verificarsi casi più complessi in cui oltre alla produzione diretta, si ha anche il contributo di altri isotopi che decadono in quello di interesse, tra questi c'è anche il  $^{99m}\text{Tc}$  che oltre ad essere generato dall'interazione  $^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99m}\text{Tc}$  è anche risultato del decadimento del  $^{99}\text{Mo}$ .

In questi casi si dovrà correggere la formula 2.17 per comprendere il contributo degli altri canali di produzione dell'isotopo considerato.

Quando il tempo di irraggiamento è piccolo rispetto al tempo di dimezzamento dell'isotopo genitore, questa correzione è trascurabile, ma per tempi lunghi è importante che venga considerata in quanto l'andamento dell'isotopo figlio differisce molto da quello senza correzione.

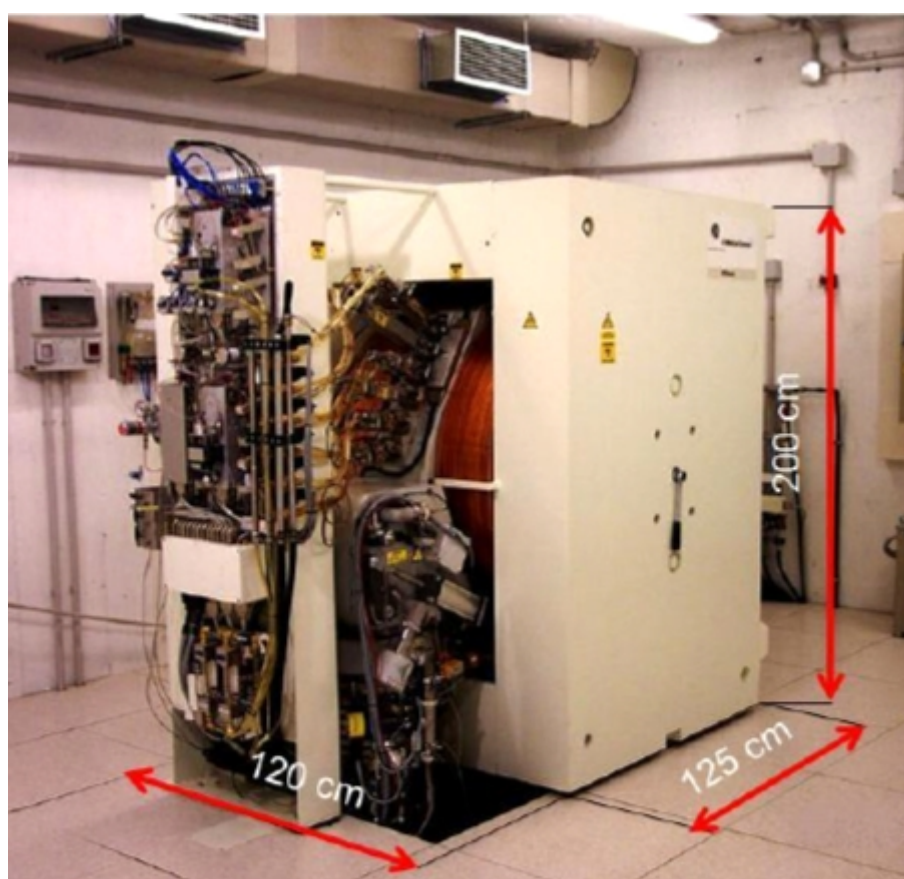
I vari casi di produzione e decadimento nel tempo saranno elencati con maggior dettaglio nel capitolo 6, mentre la trattazione matematica di essi sarà affrontata nelle appendici.

## Capitolo 3:

### *Il ciclotrone PETtrace*

#### *3.1 Caratteristiche del ciclotrone PETtrace*

Il ciclotrone PETtrace ( Fig. 3.1 ) del Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna è un ciclotrone isocrono fornito dalla General Electric, in grado di accelerare ioni negativi di idrogeno ( $H^-$ ) fino a 16,5 MeV e di deuterio ( $D^-$ ) fino a 8,4 MeV, generando correnti massime rispettivamente di 75  $\mu A$  e 60  $\mu A$ ; il ciclotrone è situato in un bunker in muratura di calcestruzzo dallo spessore di 2 m a fini radioprotezionistici.



*Figura 3.1: Il ciclotrone PETtrace del Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna.*

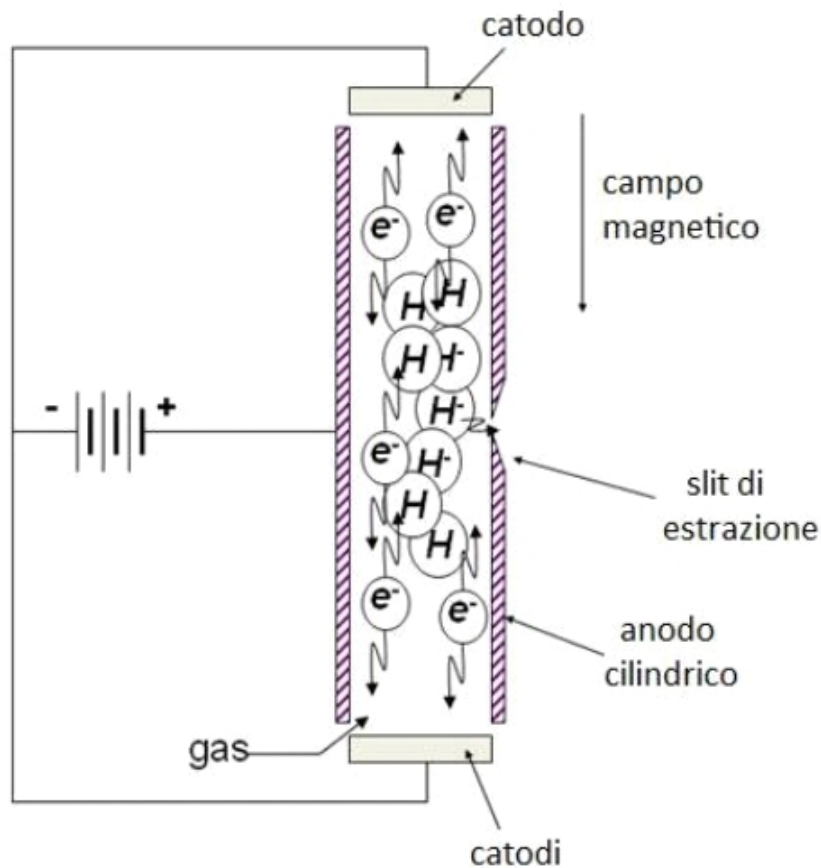
Il fascio può essere diretto su 6 bersagli distinti e grazie alla presenza di due differenti unità di estrazione l'acceleratore può operare anche in modalità dual beam, può cioè irraggiare 2 target diversi simultaneamente. Nei laboratori del Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi il PETtrace è utilizzato per la produzione dei radionuclidi standard per la PET ( Positron Emission Tomography ) come  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$ , e per lo studio della produzione di diversi isotopi ad impiego medico come  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{119}\text{Sb}$  e il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a cui si riferisce questo lavoro di tesi.

### 3.2 La sorgente di ioni

Il componente che genera gli ioni è una sorgente a scarica a catodo freddo di tipo PIG ( Penning Ionization Gauge ) collocata al centro della camera a vuoto.

Al suo interno ci sono due sezioni separate, una per la produzione degli ioni  $H^-$  e l'altra per quelli  $D^-$ , ma il funzionamento di estrazione è lo stesso nei due casi: a causa della grande differenza di potenziale tra i due catodi e l'anodo cilindrico, si crea un plasma di ioni ed elettroni confinato nella sezione dal campo magnetico.

Su un lato della sorgente è posta una piccola fenditura ( slit ) grazie a cui il fascio di ioni può essere estratto.



*Figura 3.2: Schema della struttura di una delle due camere della sorgente di ioni.*

### *3.3 Il sistema di accelerazione del fascio*

Il PETtrace è un ciclotrone con quattro elettrodi detti dees : due collegati al generatore di corrente alternata e due collegati a terra (falsi dees). All'interno degli elettrodi c'è un forte campo magnetico che guida il fascio su un'orbita circolare mentre nel gap tra due diversi dees domina il campo elettrico che accelera linearmente le particelle. Il raggio dell'orbita di una particella in un campo magnetico vale:

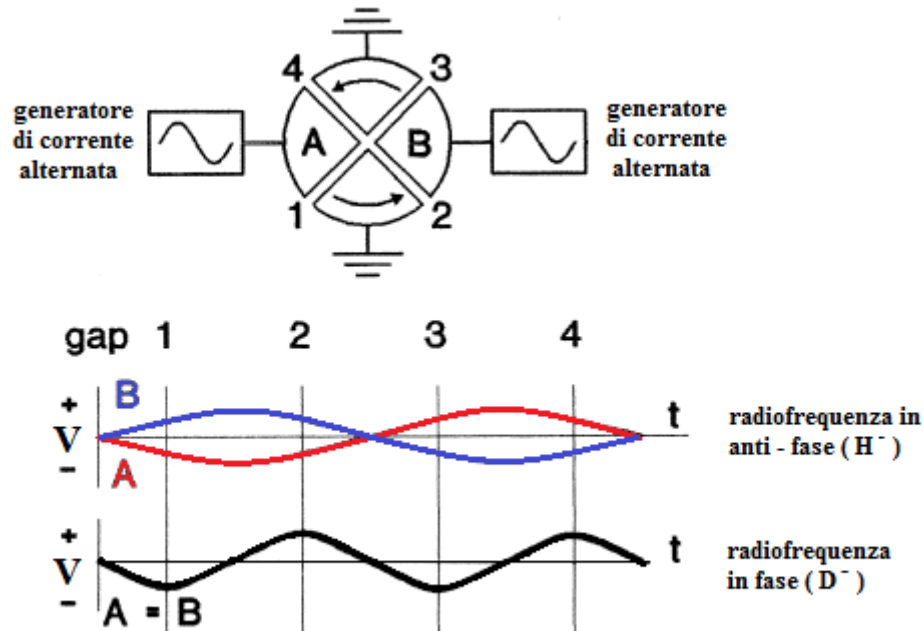
$$r \doteq v \star \frac{m}{q \star B}$$

*Formula 3.1 : Raggio dell'orbita di una particella in un campo magnetico.*

Essendo tale valore proporzionale alla velocità, l'orbita risultante da questo susseguirsi di campi elettrici e magnetici sarà, in prima approssimazione, una spirale.



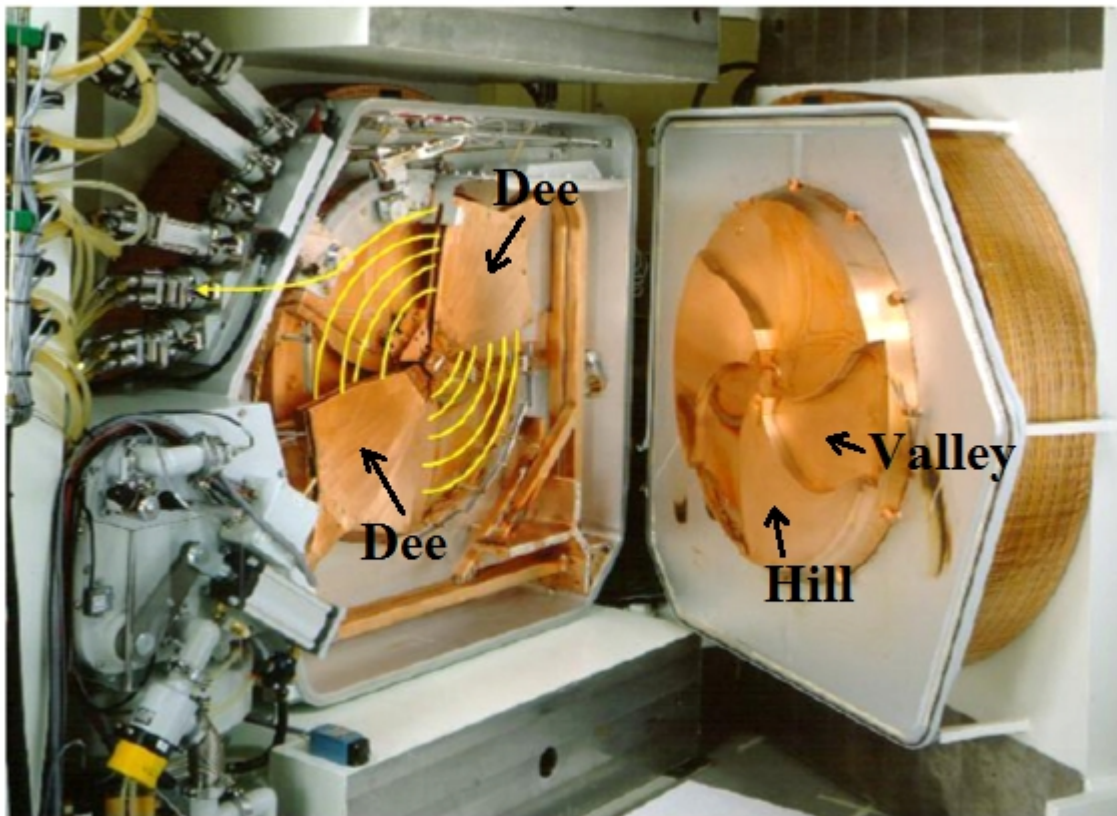
Per far sì che il fascio sia accelerato ad ogni gap, bisogna opportunamente modificare le tensioni (  $V$  ) a cui sono posti gli elettrodi, in particolare quelli del PETtrace funzionano come mostrato in Fig. 3.3:



*Figura 3.3: Schema delle radiofrequenze del ciclotrone PETtrace per ioni negativi.*

In questo modo gli ioni subiscono 4 accelerazioni per ogni giro completo, finché non raggiungono le energie prefissate ( 16,5 MeV per gli H<sup>-</sup> e 8,4 MeV per i D<sup>-</sup> ).

La traiettoria del fascio non è esattamente una spirale in quanto il campo magnetico non è uniforme: il magnete che lo genera è infatti suddiviso in settori radiali chiamati hills ( campo più intenso ) e valleys ( campo meno intenso ) come mostrato in Fig. 3.4.



*Figura 3.4: Hills e valleys nel magnete del ciclotrone PETtrace.*

Questa particolare forma dei poli permette di ottenere una focalizzazione assiale elevata soprattutto nella parte finale della traiettoria, dove gli angoli di ingresso delle particelle dalle zone di valleys a quelle di hills sono maggiori.

L'estrazione del fascio avviene con la tecnica dello stripping foil: i due elettroni vengono strappati durante il passaggio degli ioni attraverso un foglio di carbonio dello spessore di circa 3 ~~nm~~ nm.

Cambiando la carica da negativa a positiva, le particelle non vengono più attratte verso il centro del magnete ma sono spinte verso l'esterno e in particolare sul target scelto.

Mentre da un lato l'accelerazione di ioni negativi facilita notevolmente l'estrazione grazie alla tecnica dello stripping foil, dall'altro necessita di una pressione di vuoto maggiore rispetto ai ciclotroni a cariche positive in quanto l'energia di legame del secondo elettrone è molto bassa ( 0,755 eV ).

Nel PETtrace il vuoto viene fatto attraverso due pompe ( una per il pre-vuoto e l'altra per portare la camera in condizioni ottimali ), grazie a cui si possono raggiungere pressioni dell'ordine di  $10^{-5}$  mbar durante l'irraggiamento e  $10^{-7}$  mbar a fascio spento.

Il ciclotrone PETtrace è fornito di 4 sistemi di monitoraggio del fascio: il primo è una sonda retrattile situata in prossimità della sorgente che viene utilizzata nella fase iniziale dell'irraggiamento per misurare ed impostare la corrente ottimale senza farla incidere sul bersaglio, il secondo controllo avviene misurando la corrente degli elettroni raccolti dai foils di estrazione, il terzo è costituito da una coppia di collimatori situati sulle porte di uscita, che servono ad eliminare eventuali code non allineate del fascio ed infine il quarto consiste nella misura della corrente effettiva incidente sul bersaglio.

Grazie a questi sistemi è possibile tenere sotto controllo la trasmissione del fascio lungo il tragitto di accelerazione, l'efficienza della sorgente e l'allargamento del fascio ( beam width ).

### 3.4 Il target di Mo naturale

Per creare il  $^{99m}\text{Tc}$  con un ciclotrone si sfrutta la reazione  $^{100}\text{Mo} (p, 2n) ^{99m}\text{Tc}$ , per cui è conveniente utilizzare come target dell'irraggiamento Mo-100 arricchito per minimizzare la presenza di impurezze dovute alle interazioni del fascio di protoni con gli altri isotopi del molibdeno.

In questa tesi gli irraggiamenti sono stati invece effettuati su target di molibdeno naturale, in quanto altrimenti la bassa presenza di impurezze avrebbe reso impossibile effettuare una stima con tecniche di spettrometria gamma.

Una volta misurate le quantità degli isotopi prodotti, basta fare delle semplici proporzioni con le abbondanze isotopiche per ricavare quelle che si sarebbero ottenute utilizzando un target di molibdeno arricchito.

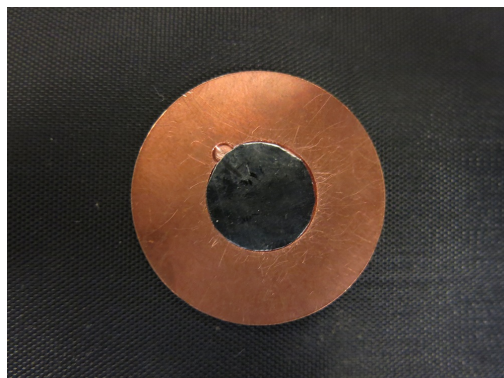
Le composizioni dei metalli di molibdeno naturale e di quello arricchito al 99,54% a cui si riferisce questo lavoro sono riportate nella seguente tabella:

Isotopo	Arricchito (%)	Naturale (%)
Mo-92	0,006	14,84
Mo-94	0,0051	9,25
Mo-95	0,0076	15,92
Mo-96	0,0012	16,68
Mo-97	0,0016	9,55
Mo-98	0,41	24,13
Mo-100	99,54	9,63

*Tabella 3.1: Composizioni isotopiche del Mo arricchito al 99,54% e del Mo naturale.*

In ogni irraggiamento sono stati utilizzati 3 dischi di molibdeno naturale di 13 mm di diametro e 100  $\mu\text{m}$  di spessore ciascuno.

I 3 bersagli sono stati collocati al centro di un sostegno di rame come in Fig. 3.5:



*Figura 3.5: Dischi di molibdeno naturale nel sostegno di rame.*

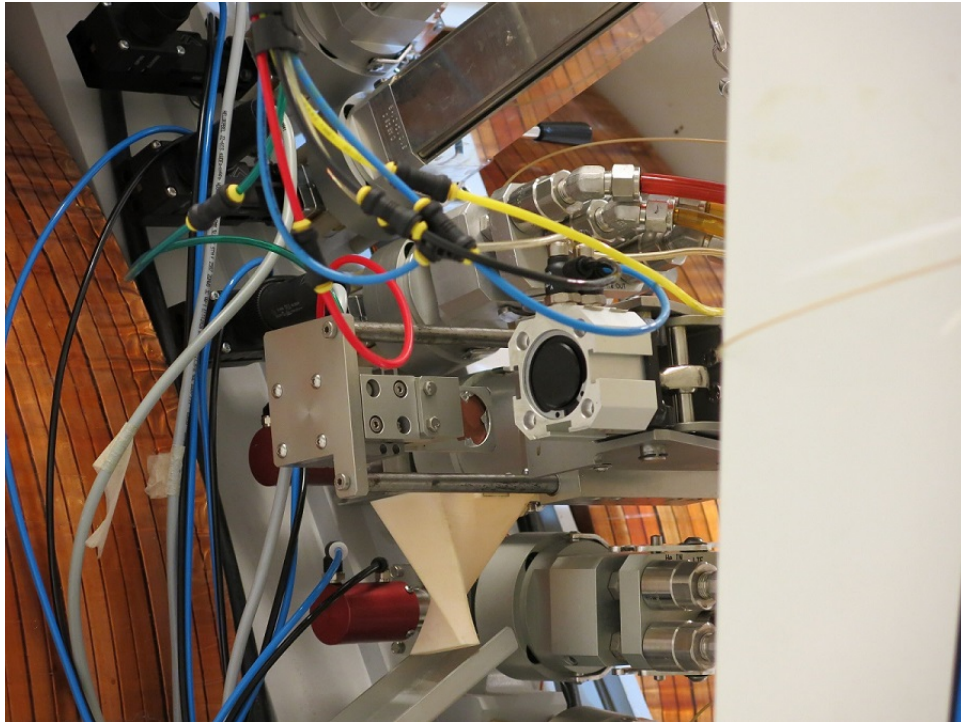
Il sostegno ha anche la funzione di assorbire la radiazione residua che ha attraversato i 3 dischi, riducendo così l'attivazione della struttura del ciclotrone.

Per evitare che i bersagli si muovessero durante l'irraggiamento sono stati bloccati con un nastro adesivo e il tutto è stato ricoperto con un foglio di carta alluminio dello spessore di 10,87  $\mu\text{m}$ .

La presenza dell'alluminio si è rivelata necessaria, in quanto la camera in cui è stato sigillato il target deve essere pressurizzata per poter far entrare in funzione il sistema di raffreddamento.

Quando l'alluminio non è stato utilizzato, la superficie discontinua del bersaglio faceva sì che il pistone che premeva su di esso non riuscisse a sigillare ermeticamente la camera e ciò impediva l'utilizzo del sistema di raffreddamento ad elio provocando il riscaldamento del nastro adesivo e il conseguente distacco dei dischi dal sostegno di rame.

La camera del target solido è costituita da una flangia frontale, che permette l'attacco meccanico al ciclotrone e quindi una facile rimozione, un sottile foglio di Havar ( materiale composto da 42,5% Co, 20% Cr, 17,9% Fe, 13% Ni, 2,8% W, 2% Mo, 1,6% Mn, 0,2% C e 0,04% Be ) dallo spessore di 25  $\mu\text{m}$  e un sistema meccanico di inserimento laterale del target (Fig. 3.6).



*Figura. 3.6: Sistema di inserimento laterale del target solido.*

Tra il foglio di Havar e il bersaglio scorre l'elio in modo da raffreddare entrambi durante l'irraggiamento.

L'energia del fascio di protoni sui vari materiali attraversati è riportata nella seguente tabella:

<b>Materiale</b>	<b>Energia incidente ( MeV )</b>
Havar	16,5
Alluminio	16,11
Disco 1	16,04
Disco 2	14,19
Disco 3	12,14
Rame	9,81

*Tabella 3.2: Energia di incidenza del fascio di protoni sulle varie componenti attraversate.*

Questi valori sono stati calcolati utilizzando i dati del software SRIM del range di protoni in havar, alluminio e in Molibdeno.

SRIM è un gruppo di programmi in grado di calcolare lo stopping power e il range di ioni nella materia tramite l'utilizzo di algoritmi statistici.

Per evitare esposizioni a radiazioni ionizzanti dell'operatore durante il recupero del target, il bersaglio viene automaticamente portato all'esterno del bunker in cui si trova il ciclotrone grazie ad un nastro trasportatore che scorre sotto il pavimento e viene depositato in un contenitore di piombo.

Questo sistema di recupero in sicurezza dei dischi di molibdeno permette di eseguire le prime misure già poco tempo dopo l'irraggiamento e quindi di identificare anche i nuclidi con un tempo di dimezzamento breve.

## *Capitolo 4:*

### *Previsioni teoriche sulla produzione del $^{99m}\text{Tc}$*

#### *4.1 Il software Talys*

Talys è un programma per l'analisi e la simulazione di reazioni nucleari riguardanti neutroni, protoni, fotoni, particelle alfa, deuterio, trizio e  $^3\text{He}$  nel range energetico 1 keV – 200 MeV incidenti su bersagli con numero di massa superiore a 12 ed inferiore a 339.

Il software è stato creato nel 2007 da A.J. Koning, S. Hilairey e M. Dujvestijn, ed è un programma molto versatile nella compatibilità di sistema, nella casistica delle reazioni nucleari, nei range di applicazione e nella scelta dei modelli per il calcolo dei risultati.

Talys è infatti compatibile con linux, unix e windows; il range di particelle e bersagli selezionabili è molto vasto e i modelli utilizzati comprendono: diretto, composto, pre-equilibrio, ottico e reazioni di fissione.

Nonostante la complessità della casistica affrontata, Talys è un programma user friendly in quanto le simulazioni possono essere avviate con semplici file di input in cui basta dichiarare la particella incidente, l'energia di irraggiamento e il bersaglio.

Si possono inoltre aggiungere stringhe di comando, elencate nel manuale, in grado di sfruttare completamente le potenzialità del software.

Nel caso di questa tesi, la particella incidente è il protone, i bersagli sono gli isotopi contenuti nel il molibdeno naturale ( $^{92}\text{Mo}$ ,  $^{94}\text{Mo}$ ,  $^{95}\text{Mo}$ ,  $^{96}\text{Mo}$ ,  $^{97}\text{Mo}$ ,  $^{98}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}$ ) e l'energia di interesse compresa tra i 17 e 7 MeV, in quanto energie superiori sono irraggiungibili con il ciclotrone PETtrace.



## 4.2 Sezioni d'urto teoriche

Grazie al software Talys sono state previste le interazioni possibili del fascio di protoni sul target di molibdeno naturale: tra esse sono poi state selezionate quelle più significative secondo il valore della sezione d'urto dei vari processi e in base al tempo di dimezzamento dei prodotti degli stessi.

Ciò che è emerso è che le interazioni dominanti sono le  $(p, 2n)$  e le  $(p, n)$ , con presenza minore di  $(p, \alpha)$ ,  $(p, \gamma)$  e  $(p, np)$ .

Gli isotopi creati da tali reazioni nel molibdeno naturale sono:

Prodotto	$T_{1/2}$	Interazione	Bersaglio
Tc-92	4,23 m	$(p, n)$	Mo-92
Tc-93m	43,5 m	$(p, 2n)$	Mo-94
Tc-96m	51,5 m	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-96 Mo-97
Tc-94m	52 m	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-94 Mo-95
Tc-93m	2,75 h	$(p, 2n)$ $(p, \gamma)$	Mo-94 Mo-92
Tc-94	293 m	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-94 Mo-95
Tc-99m	6,01 h	$(p, 2n)$	Mo-100
Tc-95	20 h	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-95 Mo-96
Mo-99	65,94 h	$(p, np)$	Mo-100
Tc-96	4,28 d	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-96 Mo-97
Nb-92m	10,15 d	$(p, \alpha)$	Mo-95
Nb-95	34,98 d	$(p, \alpha)$	Mo-98
Tc-95m	61 d	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-95 Mo-96
Tc-97m	90,1 d	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-97 Mo-98
Tc-99	stabile	$(p, 2n)$	Mo-100
Tc-98	stabile	$(p, n)$	Mo-98
Tc-97	stabile	$(p, n)$ $(p, 2n)$	Mo-97 Mo-98

Tabella 4.1: Isotopi prodotti in ordine di tempo di dimezzamento crescente.

A causa delle impurezze che si creano irraggiando il molibdeno naturale, la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  a scopo medico è fattibile solo su un target di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito, per questo le reazioni più importanti sono quelle che riguardano tale isotopo:

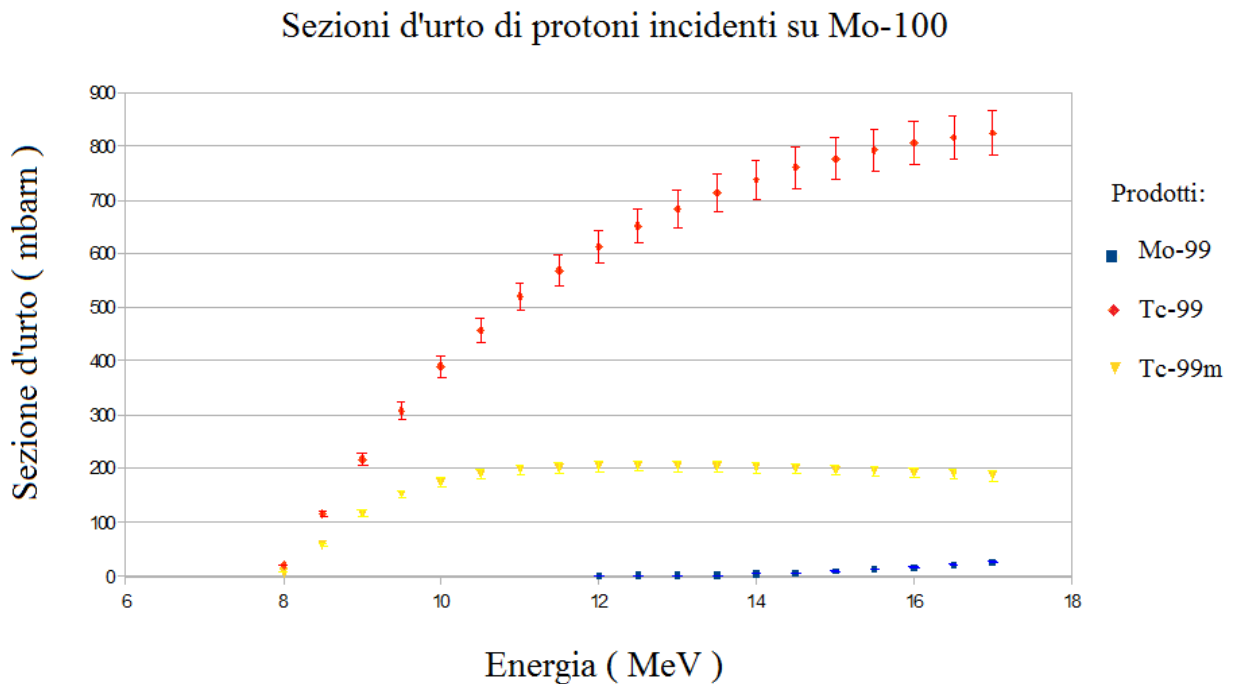


Grafico 4.1: Sezioni d'urto di protoni incidenti su  $^{100}\text{Mo}$ .

Da questo grafico si può notare che a basse energie (8-10 MeV) la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  e del  $^{99}\text{Tc}$  sono abbastanza simili, ma all'aumentare dell'energia la sezione d'urto della reazione  $^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99m}\text{Tc}$  raggiunge un plateau intorno ai 200 mbarn, mentre quella del  $^{99}\text{Tc}$  continua a crescere fin oltre 800 mbarn.

Il  $^{99}\text{Tc}$ , non essendo radioattivo, non aggiunge dose al paziente ma rappresenta comunque un'impurezza in quanto non è separabile dal Tecnezio metastabile e una volta inserito nel radiofarmaco occupa i siti destinati al  $^{99m}\text{Tc}$ .

Questo significa che irraggiare il molibdeno con energie elevate comporta solo un incremento delle impurezze, senza ottenere un aumento nella produzione del tecnezio metastabile.

Da tali considerazioni possiamo stimare che il range migliore per l'irraggiamento riguarda le energie comprese tra i 12 e i 10 MeV.

Questa valutazione dell'energia ottimale per la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  ha solo una funzione di controllo preventivo in quanto fondata su dati teorici forniti dal software Talys, pertanto per trovare una stima più attendibile sarà necessario confrontarla con valori sperimentali, cosa di cui ci si occuperà nei capitoli seguenti.

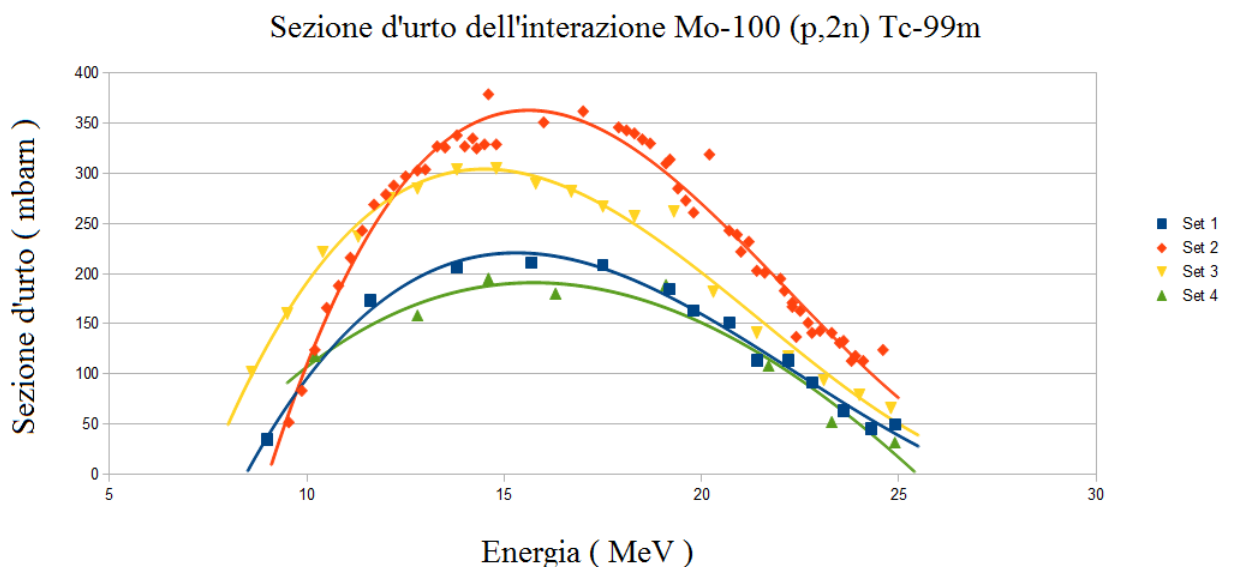
### 4.3 L'archivio EXFOR

EXFOR (Exchange Format) è un archivio di dati sperimentali riguardanti reazioni nucleari, contenente decine di migliaia di lavori e più di centomila tabelle di dati raccolti riguardanti interazioni di neutroni, particelle cariche leggere, ioni pesanti e fotoni.

Il database è curato dal Network of Nuclear Reaction Data Centres (NRDC) coordinato dall'IAEA Nuclear Data Section (NDS).

Ogni lavoro contiene, oltre ai risultati ottenuti, la descrizione del procedimento per ottenerli al fine di verificarne l'attendibilità.

Riguardo alla reazione  $^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99m}\text{Tc}$  l'archivio EXFOR contiene 4 tabelle di dati sulle sezioni d'urto: il set 1 ad opera di S.Takacs del 2003, il set 2 di M.C.Lagunas-Solar del 1996, il set 3 di V.N.Levkovskij del 1991 e il set 4 di B.Scholten del 1999.



*Grafico 4.2 : Sezioni d'urto sperimentali dell'interazione  $^{100}\text{Mo} (p,2n) ^{99m}\text{Tc}$  dell'archivio EXFOR.*

Abbiamo scelto di non utilizzare tali dati a fini di questa tesi per diverse ragioni: la prima è che l'archivio è risultato incompleto in quanto non sono presenti dati riguardo a molte delle interazioni dei protoni di un target di molibdeno naturale alle energie di interesse; la seconda ragione è che per quanto i risultati siano consistenti tra loro e con quelli del software Talys dal punto di vista dell'andamento, i diversi esperimenti forniscono spesso sezioni d'urto numericamente molto differenti e questo

comportava il calcolo di andamenti medi per ogni interazione con la conseguente introduzione di errori elevati.

#### 4.4 Resa a saturazione teorica

L'utilizzo del software Talys per ottenere le sezioni d'urto è molto importante per tre ragioni: la prima è il poter effettuare gli irraggiamenti avendo già una stima preventiva dell'attività dei campioni prodotti e delle energie ottimali, la seconda è un confronto fra i dati sperimentali e quelli teorici come conferma del corretto svolgimento dell'esperimento e la terza ragione è che alcune impurità non sono quantificabili tramite le spettrometrie.

In questi casi in cui sperimentalmente non si possono ottenere risultati significativi si è costretti ad utilizzare il valore teorico ottenuto con Talys. Un esempio è il  $^{99}\text{Tc}$ , la cui stima è essenziale per il calcolo dell'attività specifica: esso decade con un tempo di dimezzamento dell'ordine di  $10^5$  anni, ciò fa sì che l'attività sia così bassa che non sia rilevabile sperimentalmente.

Note le sezioni d'urto di ogni interazione, si può ricavare l'attività prevista in funzione dei parametri di irraggiamento (corrente e durata dell'irraggiamento).

Per fare ciò si calcola la resa a saturazione in quanto dipendente solo dal target e dalle sezioni d'urto come già visto nel capitolo 2; per semplicità abbiamo utilizzato la forma discreta dell'equazione 2.16:

$$Y_S \approx a \frac{N_A}{q M} \sum_{E_{in}}^{E_{out}} \sigma_i X_i$$

*Formula 4.1: Forma discreta della resa a saturazione.*

dove  $a$  è l'abbondanza isotopica del bersaglio dell'interazione e  $\Delta X$  il range dei protoni nel molibdeno in  $\text{g/cm}^2$ .

Questa formula risulterà una buona approssimazione se gli  $i$  passi di campionamento risultano sufficientemente piccoli ( in questo lavoro è stato usato un passo di campionamento di 0,1 MeV ).

Utilizzando la formula 4.1 e considerando come abbondanze isotopiche quelle del molibdeno naturale sono state ottenute le seguenti rese a saturazione:

ISOTOPI	MOLIBDENO NATURALE					
	MONETA 1 14,19 MeV - 16,04 MeV		MONETA 2 12,14 MeV - 14,19 MeV		MONETA 3 9,81 MeV - 12,14 MeV	
	Ys (10 <sup>12</sup> Bq/A)	dYs (10 <sup>12</sup> Bq/A)	Ys (10 <sup>12</sup> Bq/A)	dYs (10 <sup>12</sup> Bq/A)	Ys (10 <sup>12</sup> Bq/A)	dYs (10 <sup>12</sup> Bq/A)
Tc-92	223	11	173	9	99	5
TC-93m	16,7	0,8	-	-	-	-
TC-96m	156	6	216	8	225	10
TC-94m	91	4	81	3	78	4
TC-93	100	5	2,20	0,08	0,80	0,04
TC-94	432	17	281	10	171	9
TC-99m	74	4	77	4	69	3
TC-95	490	20	451	16	331	16
MO-99	3,45	0,17	0,48	0,02	0,01	0,00
TC-96	290	12	354	13	312	14
NB-92m	7,0	0,4	5,8	0,3	3,3	0,2
NB-95	3,67	0,18	1,59	0,08	0,47	0,02
TC-95m	166	8	133	5	97	5
TC-97m	184	9	190	9	127	5
TC-99	295	15	259	13	181	9
TC-98	71	4	135	7	410	20
TC-97	740	40	630	30	382	14

*Tabella 4.2: Valori teorici della resa a saturazione degli isotopi prodotti nei diversi dischi di molibdeno naturale.*

dove si è scelto di esprimere tutte le rese a saturazione in MBq/~~g~~A invece che in notazione scientifica al fine di favorire il raffronto tra i vari risultati. Il trattino indica che si prevede che la presenza dell'isotopo sia nulla.

Gli isotopi sono stati elencati in ordine di tempo di dimezzamento crescente.

Utilizzando invece le abbondanze isotopiche del molibdeno arricchito si ottiene:

ISOTOPI	MOLIBDENO ARRICCHITO					
	MONETA 1		MONETA 2		MONETA 3	
	14,19 MeV - 16,04 MeV		12,14 MeV - 14,19 MeV		9,81 MeV - 12,14 MeV	
	Ys ( $10^{12}$ Bq/A)	dYs ( $10^{12}$ Bq/A)	Ys ( $10^{12}$ Bq/A)	dYs ( $10^{12}$ Bq/A)	Ys ( $10^{12}$ Bq/A)	dYs ( $10^{12}$ Bq/A)
TC-92	0,090	0,005	0,070	0,004	0,040	0,002
TC-93m	0,0092	0,0005	-	-	-	-
TC-96m	0,0221	0,0010	0,0240	0,0009	0,0178	0,0008
TC-94m	0,045	0,002	0,043	0,002	0,043	0,002
TC-93	0,055	0,003	0,00110	0,00004	0,000323	0,000016
TC-94	0,214	0,008	0,148	0,006	0,094	0,005
TC-99m	770	40	790	40	720	40
TC-95	0,077	0,003	0,137	0,006	0,157	0,008
MO-99	35,6	1,8	5,0	0,2	0,110	0,005
TC-96	0,042	0,002	0,041	0,002	0,0254	0,0010
NB-92m	0,0034	0,0002	0,00275	0,00014	0,00158	0,00008
NB-95	0,062	0,003	0,0270	0,0014	0,0080	0,0004
TC-95m	0,0187	0,0007	0,0287	0,0012	0,0461	0,0023
TC-97m	3,04	0,15	3,00	0,15	1,47	0,07
TC-99	3050	150	2680	130	1880	90
TC-98	1,21	0,06	2,30	0,12	7,0	0,4
TC-97	12,0	0,6	9,5	0,5	3,5	0,2

*Tabella 4.3: Valori teorici della resa a saturazione degli isotopi prodotti nei diversi dischi di molibdeno arricchito.*

Confrontando i valori ottenuti nei due casi risulta chiaro che non è fattibile produrre il  $^{99m}\text{Tc}$  utilizzando molibdeno naturale in quanto sarebbero presenti in grandi quantità impurezze isotopiche che fornirebbero dosi superflua al paziente.

Utilizzando invece il molibdeno arricchito le impurezze sarebbero presenti solo in tracce e l'unico problema sarebbe la significativa presenza del  $^{99}\text{Tc}$ .



## Capitolo 5:

### *Produzione di $^{99m}\text{Tc}$ con il ciclotrone PETtrace*

#### *5.1 Irraggiamenti dei target di molibdeno*

Al fine di quantificare la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  e le eventuali impurezze, in ogni irraggiamento abbiamo utilizzato 3 diversi dischi di Molibdeno naturale in modo che l'energia media dei protoni nel primo disco fosse compresa tra

16,04 MeV e 14,19 MeV, nel secondo 14,19 MeV e 12,14 MeV e nel terzo 12,14 MeV e 9,81 MeV.

Sono stati eseguiti 3 diversi irraggiamenti chiamati rispettivamente set 1, set 2 e set 3.

Ognuno di essi ha avuto la durata di 1 minuto mentre la corrente media è riportata nella seguente tabella:

	Corrente media ( $\pm \Delta$ )
<b>SET 1</b>	4,98 $\pm$ 0,06
<b>SET 2</b>	3,49 $\pm$ 0,13
<b>SET 3</b>	5,2 $\pm$ 0,2

*Tabella 5.1: Corrente media dei 3 set di irraggiamento.*

I dischi irraggiati sono stati per prima cosa disciolti in 3 distinte miscele di acido nitrico, cloridrico e acqua.

Ognuna di queste soluzioni, così come i campioni prelevati per ogni spettrometria, è stata accuratamente pesata con una bilancia Mettler Toledo AG135, dotata di una sensibilità di 0,1 mg.

La misura delle masse dei campioni ci ha permesso di avere una stima precisa della frazione di soluzione totale prelevata ad ogni acquisizione, in modo da poter riferire l'attività ottenuta in ogni misura a quella complessiva del disco irraggiato.

Questo campionamento è stato necessario perché le soluzioni in cui sono stati disciolti i dischi avevano un'attività troppo elevata per poter essere analizzate mediante spettrometria gamma con un tempo morto sufficientemente basso.

Nelle prime spettrometrie sono stati perciò analizzati campioni contenenti piccole frazioni della soluzione totale, in modo da poter identificare gli isotopi con un tempo di dimezzamento minore mentre, con il passare del tempo e il diminuire dell'attività della soluzione totale, potevano essere

misurate quantità progressivamente maggiori, così da identificare anche gli isotopi con un tempo di dimezzamento più lungo.

Al fine di stimare la presenza di ogni isotopo instabile abbiamo effettuato le spettrometrie nell'arco di circa 3 settimane dall'EOB (End Of Beam) di ogni set, questo tempo si è reso necessario per via degli eterogenei tempi di dimezzamento degli isotopi prodotti:

<b>Isotopi</b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>
<b>Tc-92</b>	4,23 m
<b>Tc-93m</b>	43,5 m
<b>Tc-96m</b>	51,5 m
<b>Tc-94m</b>	52 m
<b>Tc-93</b>	2,75 h
<b>Tc-94</b>	293 m
<b>Tc-99m</b>	6,01 h
<b>Tc-95</b>	20 h
<b>Mo-99</b>	65,94 h
<b>Tc-96</b>	4,28 d
<b>Nb-92m</b>	10,15 d
<b>Nb-95</b>	34,975 d
<b>Tc-95m</b>	61 d
<b>Tc-97m</b>	90,1 d

*Tabella 5.2: Tempo di dimezzamento dei vari isotopi prodotti in ordine crescente.*

Nelle analisi degli spettri sono stati trovati anche il <sup>89</sup>Nb e il <sup>97</sup>Nb, tuttavia tali isotopi sono stati esclusi in quanto identificati solo da picchi a bassa significatività che potevano essere sovrapposizioni o artefatti.

## ***5.2 Spettrometrie dei target irraggiati***

Per acquisire le spettrometrie gamma, è stato utilizzato un analizzatore multicanale HPGe con rivelatore al germanio iperpuro, raffreddato ad azoto liquido.

Il rivelatore è dotato di un range di conversione di 4000 canali, corrispondenti ad energie fra 4 keV e 2 MeV e quindi una densità di circa 0,5 keV/canale.

A 1332 keV l'efficienza relativa dello spettrometro è del 15% e la risoluzione energetica di 1,8 keV.

Grazie alla possibilità di impostare diverse calibrazioni lo spettrometro è in grado di acquisire campioni con differenti geometrie: come beacker di Marinelli da 1000, 450 o bicchieri da 50 ml, provette da 5 o 1 ml, puntiforme e smear test.

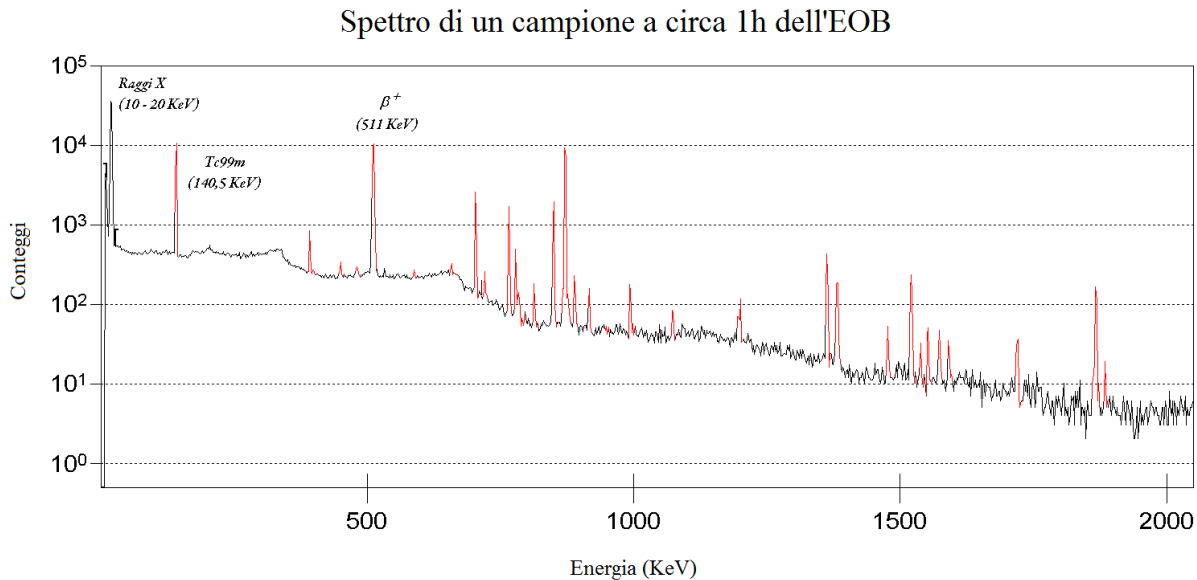
Gli spettri sono stati analizzati grazie al software Genie 2000 della Canberra Industries, che tramite la selezione di specifiche sequenze di acquisizione è in grado di calcolare l'attività di ogni isotopo presente nel campione.

Genie 2000 è un programma molto versatile che permette di analizzare lo spettro scegliendo l'algoritmo per identificare i picchi rispetto al rumore di fondo, quello per il calcolo delle aree e la libreria per identificare i nuclidi.

Sfruttando le misure delle masse dei campioni e la data dell'irraggiamento è stato inoltre possibile ottenere direttamente l'attività che ogni isotopo aveva nel disco al momento dell'EOB.

Le spettrometrie sono divisibili in 2 categorie: la prima comprende quelle effettuate nei primi giorni dall'irraggiamento in cui lo spettro presenta i picchi caratteristi del  $^{93m}\text{Tc}$ ,  $^{96m}\text{Tc}$ ,  $^{94m}\text{Tc}$ ,  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$  e del  $^{99m}\text{Tc}$ ; la seconda categoria comprende invece le spettrometrie effettuate successivamente in cui si trovano i picchi del  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{96}\text{Tc}$ ,  $^{92}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Nb}$  e del  $^{95m}\text{Tc}$ .

Per quanto gli spettri siano apparentemente simili presentano in realtà alcune importanti differenze; un esempio appartenente alla prima categoria è il seguente:



*Grafico 5.1: Spettro di un campione misurato a circa 1h dall'irraggiamento.*

Alle più basse energie si possono notare i raggi X dovuti al decadimento per cattura elettronica di  $^{93m}\text{Tc}$ ,  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$  e  $^{94m}\text{Tc}$ .

Il primo picco rilevante si trova a circa 140,5 keV ed è quello che identifica la presenza del  $^{99m}\text{Tc}$ .

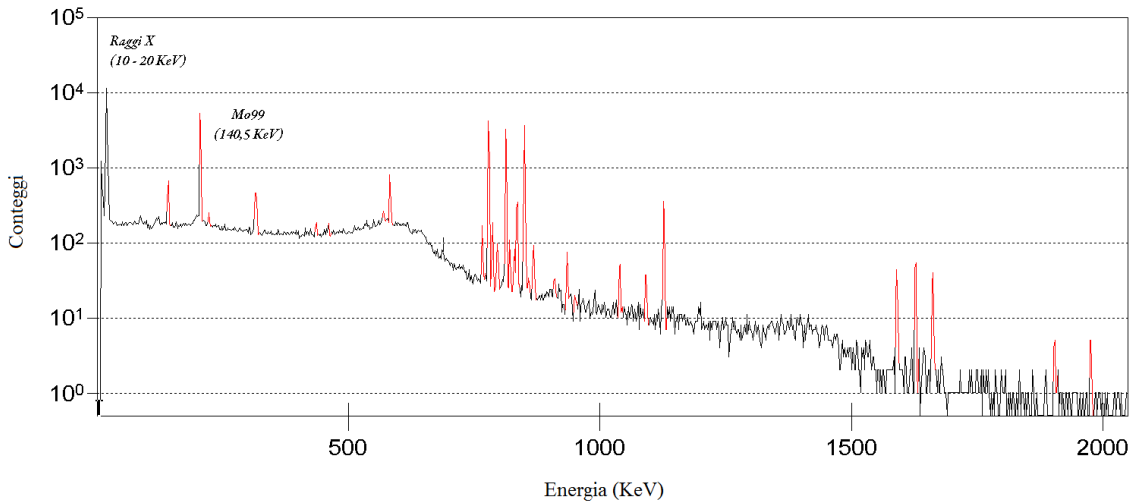
A 511 keV c'è un altro picco molto prominente dovuto ai fotoni di annichilazione creati da emettitori  $\beta^+$  presenti nel campione, come il  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$  e il  $^{94m}\text{Tc}$ .

L'intervallo 700 – 900 keV è una regione molto popolata dello spettro in quanto comprende quasi tutti i principali picchi di emissione di  $^{94}\text{Tc}$ ,  $^{94m}\text{Tc}$  e  $^{96m}\text{Tc}$ .

Ad alte energie si trovano principalmente picchi secondari e picchi dovuti a sovrapposizioni: ciò avviene quando 2 fotoni generati da atomi differenti raggiungono il rivelatore in coincidenza dando origine al fenomeno del pile-up identificabile con un picco deformato avente energia media pari alla somma di quelle dei 2 fotoni.

Un esempio di spettrometria effettuata a diversi giorni dall'irraggiamento è:

Spettro di un campione a circa 15 giorni dall'EOB



*Grafico 5.2: Spettro di un campione misurato a circa 15 giorni dall'irraggiamento.*

La prima differenza che si può notare rispetto alle prime spettrometrie è il fondo: tale diversità è dovuta alla radioattività complessiva del campione che in questo caso è molto più bassa rispetto agli spettri della tipologia precedente.

Alle basse energie sono presenti ancora i raggi X emessi dai decadimenti per cattura elettronica di  $^{92}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{96}\text{Tc}$ .

In questi spettri tardivi il picco a 140,5 keV presente non è dovuto al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotto nell'irraggiamento (già decaduto considerando il tempo di dimezzamento di 6,01 h), ma al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  formatosi dal decadimento del  $^{99}\text{Mo}$  presente nella soluzione: tra il radionuclide padre e figlio si instaura infatti un equilibrio transiente.

Il picco a 511 keV è invece scomparso in quanto gli isotopi che decadevano con un breve tempo di dimezzamento sono completamente decaduti e tra quelli con lungo  $T_{1/2}$  nessuno emette positroni.

La regione densamente popolata nel range 700-900 MeV è ancora presente perché anche il  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{96}\text{Tc}$  emettono fotoni principalmente in quell'intervallo.

Infine, ad alte energie, ci sono ancora alcuni picchi secondari e sovrapposizioni.

### 5.3 Resa a saturazione sperimentale

Dall'analisi delle spettrometrie è emerso che l'attività all'EOB dei dischi è:

DISCO 1 (16,04 MeV - 14,19 MeV)						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)
Tc-92	216	50	-	-	-	-
Tc-93m	0,91	0,04	0,65	0,08	0,81	0,06
Tc-96m	25,2	1,0	16,7	1,6	26,2	1,8
Tc-94m	17,4	0,3	12,2	0,6	17,3	0,8
Tc-93	1,46	0,03	1,03	0,06	1,32	0,06
Tc-94	1,899	0,014	1,31	0,03	1,86	0,05
Tc-99m	1,059	0,009	0,73	0,02	1,06	0,03
Tc-95	1,307	0,006	0,845	0,018	1,24	0,03
Mo-99	0,00528	0,00007	0,00415	0,00010	0,00594	0,00017
Tc-96	0,2201	0,0007	0,143	0,002	0,215	0,004
Nb-92m	0,00090	0,00004	0,00066	0,00004	0,00109	0,00007
Nb-95	0,00080	0,00003	0,00059	0,00003	0,00090	0,00005
Tc-95m	0,00648	0,00005	0,00482	0,00009	0,00717	0,00017
Tc-97m	-	-	-	-	0,005	0,002

Tabella 5.3 : Attività all'EOB del disco 1.

DISCO 2 ( 14,19 MeV - 12,14 MeV )						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)
Tc-92	-	-	-	-	-	-
Tc-93m	-	-	0,04	0,02	0,06	0,02
Tc-96m	35,5	1,1	21,1	1,7	34	2
Tc-94m	12,8	0,3	8,7	0,5	12,3	0,6
Tc-93	0,074	0,007	0,060	0,013	0,037	0,008
Tc-94	0,958	0,007	0,699	0,018	0,87	0,02
Tc-99m	0,956	0,005	0,663	0,014	0,93	0,02
Tc-95	1,158	0,005	0,821	0,017	1,09	0,02
Mo-99	0,00183	0,00005	0,00171	0,00006	0,00197	0,00010
Tc-96	0,2550	0,0008	0,180	0,003	0,248	0,004
Nb-92m	0,00071	0,00005	0,00061	0,00004	0,00075	0,00008
Nb-95	0,00060	0,00003	0,00045	0,00003	0,00066	0,00004
Tc-95m	0,00534	0,00004	0,00421	0,00008	0,00585	0,00014
Tc-97m	0,006	0,002	0,0031	0,0019	0,005	0,003

Tabella 5.4 : Attività all'EOB del disco 2.

DISCO 3 ( 12,14 MeV - 9,81 MeV )						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)	A (MBq)	$\Delta A$ (MBq)
Tc-92	-	-	-	-	-	-
Tc-93m	-	-	0,07	0,03	0,13	0,03
Tc-96m	31,9	1,4	24,7	1,9	37	2
Tc-94m	9,7	0,3	7,9	0,5	11,6	0,7
Tc-93	0,050	0,004	0,037	0,006	0,057	0,008
Tc-94	0,456	0,004	0,394	0,010	0,505	0,015
Tc-99m	0,725	0,004	0,562	0,012	0,785	0,018
Tc-95	0,847	0,004	0,648	0,013	0,88	0,02
Mo-99	0,00045	0,00003	0,00044	0,00008	0,00055	0,00007
Tc-96	0,2305	0,0007	0,174	0,003	0,235	0,004
Nb-92m	0,00038	0,00004	0,00037	0,00004	0,00051	0,00006
Nb-95	0,00036	0,00003	0,00031	0,00002	0,00042	0,00004
Tc-95m	0,00376	0,00003	0,00347	0,00007	0,00475	0,00012
Tc-97m	0,0032	0,0019	-	-	0,005	0,003

*Tabella 5.5 : Attività all'EOB del disco 3.*

Il trattino indica che dalle spettrometrie non è stato possibile stimare l'attività dell'isotopo per via di un tempo di dimezzamento troppo breve o troppo lungo.

Tutti i risultati sono stati espressi in MBq invece che in notazione scientifica per favorire il confronto tra i vari isotopi.

Per confrontare direttamente i vari set è necessario eliminare la dipendenza dei risultati ottenuti dai parametri di irraggiamento, cioè calcolare le rese a saturazione.

Considerando le diverse correnti utilizzate per gli irraggiamenti ci si deve aspettare un'attività maggiore nel set 3, intermedia nel set 1 e minore nel set 2.

Poiché il tempo di irraggiamento è stato breve ( 1 minuto ), possiamo trascurare i decadimenti durante l'irraggiamento e, pertanto, possiamo utilizzare direttamente l'equazione inversa della formula 2.17 per ottenere la resa a saturazione in funzione dell'attività all'EOB:

$$Y_s = \frac{A(t_i)}{I \left( 1 - e^{-\lambda t_i} \right)}$$

*Formula 5.1 : Resa a saturazione in funzione dell'attività durante l'irraggiamento al tempo  $t_i$ .*

Dove  $t_i$  è 1 minuto,  $I$  la corrente media dell'irraggiamento e  $\lambda$  la costante di decadimento dell'isotopo.

I risultati ottenuti sono:

DISCO 1 (16,04 MeV - 14,19 MeV)						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)
Tc-92	290	50	-	-	-	-
Tc-93m	11,5	0,5	11,8	1,6	9,9	0,8
Tc-96m	378	16	360	30	380	30
Tc-94m	263	5	264	16	252	15
Tc-93	69,9	1,5	70	5	61	4
Tc-94	161	2	159	7	152	7
Tc-99m	110,7	1,7	109	5	106	5
Tc-95	454	6	419	18	414	19
Mo-99	6,05	0,11	6,8	0,3	6,5	0,3
Tc-96	393	5	365	15	368	16
Nb-92m	3,83	0,18	4,0	0,3	4,4	0,3
Nb-95	11,6	0,5	12,2	0,8	12,6	0,8
Tc-95m	165	2	175	7	175	8
Tc-97m	-	-	-	-	170	90

*Tabella 5.6 : Resa a saturazione del disco 1.*



DISCO 2 ( 14,19 MeV - 12,14 MeV )						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)
Tc-92	-	-	-	-	-	-
Tc-93m	-	-	0,7	0,4	0,8	0,3
Tc-96m	534	18	450	40	490	40
Tc-94m	193	5	189	12	178	11
Tc-93	3,6	0,3	4,1	0,9	1,7	0,4
Tc-94	81,4	1,1	85	4	71	3
Tc-99m	100,0	1,3	98,9	4,3	93,6	4,2
Tc-95	403	5	407	17	363	16
Mo-99	2,10	0,06	2,80	0,15	2,17	0,14
Tc-96	455	6	458	18	425	18
Nb-92m	3,0	0,2	3,7	0,3	3,1	0,3
Nb-95	8,7	0,5	9,3	0,7	9,2	0,7
Tc-95m	136	2	153	6	143	6
Tc-97m	240	90	170	100	180	100

Tabella 5.7 : Resa a saturazione del disco 2.

DISCO 3 ( 12,14 MeV - 9,81 MeV )						
Isotopo	SET 1		SET 2		SET 3	
	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)	Ys (MBq/≠A)	ΔYs (MBq/≠A)
Tc-92	-	-	-	-	-	-
Tc-93m	-	-	1,3	0,5	1,6	0,4
Tc-96m	480	20	530	50	540	40
Tc-94m	147	5	172	12	169	11
Tc-93	2,40	0,18	2,5	0,4	2,6	0,4
Tc-94	38,7	0,6	48	2	41	2
Tc-99m	75,8	1,0	84	4	79	4
Tc-95	295	4	322	14	293	13
Mo-99	0,51	0,05	0,72	0,07	0,60	0,08
Tc-96	412	5	443	18	402	17
Nb-92m	1,59	0,15	2,2	0,2	2,1	0,3
Nb-95	5,2	0,5	6,4	0,6	5,9	0,6
Tc-95m	95,7	1,4	126	5	116	5
Tc-97m	120	70	-	-	170	100

Tabella 5.8 : Resa a saturazione del disco 3.

Le rese a saturazione ottenute con diversi set sono in generale in ottimo accordo tra loro, dove ci sono piccole discordanze le cause sono da ricercarsi in fattori come il fatto che il fascio di protoni non incide sui dischi di molibdeno sempre nello stesso punto: poiché il fascio ha una distribuzione gaussiana, se colpisce il centro del target si avrà una produzione maggiore mentre se ne colpisce il bordo minore.

Un'altra variabile riguarda il metodo di misura del campione: maggiore sarà il numero di spettrometrie in grado di identificare lo stesso isotopo, minore sarà l'errore e quindi più attendibile la stima.

Verificata la coerenza tra le misure dei diversi irraggiamenti, è stato calcolato il valore medio della resa a saturazione per ogni isotopo, ed è stato confrontato con i valori attesi ottenuti dal software Talys:

DISCO 1 (16,04 MeV - 14,19 MeV)				
Isotopo	MEDIA SPERIMENTALE		TALYS	
	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)
Tc-92	290	60	223	11
Tc-93m	11,2	0,4	16,7	0,8
Tc-96m	375	13	156	6
Tc-94m	262	5	91	4
Tc-93	69	1	100	5
Tc-94	160	2	432	17
Tc-99m	110,2	1,5	74	4
Tc-95	448	5	490	20
Mo-99	6,18	0,10	3,45	0,17
Tc-96	388	4	290	12
Nb-92m	3,96	0,14	7,0	0,4
Nb-95	12,0	0,4	3,67	0,18
Tc-95m	166	2	166	8
Tc-97m	170	90	184	9

Tabella 5.9 : Confronto tra la resa a saturazione media e quella di Talys nel disco 1.

DISCO 2 ( 14,19 MeV - 12,14 MeV )				
Isotopo	MEDIA SPERIMENTALE		TALYS	
	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)
Tc-92	-	-	173	9
Tc-93m	0,7	0,2	-	-
Tc-96m	514	15	216	8
Tc-94m	191	4	81	3
Tc-93	2,9	0,2	2,20	0,08
Tc-94	80,7	1,0	281	10
Tc-99m	99,4	1,2	77	4
Tc-95	400	5	451	16
Mo-99	2,19	0,05	0,48	0,02
Tc-96	453	5	354	13
Nb-92m	3,18	0,15	5,8	0,3
Nb-95	9,0	0,4	1,59	0,08
Tc-95m	137,7	1,8	133	5
Tc-97m	200	50	190	9

Tabella 5.10 : Confronto tra la resa a saturazione media e quella di Talys nel disco 2.

DISCO 3 ( 12,14 MeV - 9,81 MeV )				
Isotopo	MEDIA SPERIMENTALE		TALYS	
	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)
Tc-92	-	-	99	5
Tc-93m	1,5	0,3	-	-
Tc-96m	496	17	225	10
Tc-94m	153	4	78	4
Tc-93	2,45	0,15	0,80	0,04
Tc-94	39,5	0,5	171	9
Tc-99m	76,6	0,9	69	3
Tc-95	296	4	331	16
Mo-99	0,59	0,04	0,0106	0,0005
Tc-96	413	5	312	14
Nb-92m	1,83	0,11	3,31	0,17
Nb-95	5,8	0,3	0,47	0,02
Tc-95m	98,8	1,3	97	5
Tc-97m	140	60	127	5

*Tabella 5.11 : Confronto tra la resa a saturazione media e quella di Talys nel disco 3.*

Confrontando i dati empirici con quelli previsti si nota in generale un buon accordo.

Le due principali discordanze sono i casi del  $^{99}\text{Mo}$  e del  $^{93\text{m}}\text{Tc}$  nei dischi 2 e 3: la principale ragione di tali discordanze probabilmente risiede nel fatto che i valori di Talys sono poco attendibili alle basse energie, in quanto estrapolati dall'applicazione del modello ad energie maggiori. Un'altra ragione può risiedere nel fatto che il fascio incidente di protoni non è perfettamente monocromatico: se l'energia media è inferiore all'energia di soglia della reazione necessaria per creare un certo isotopo, Talys assumerà che non avvenga produzione, ma in realtà diversi proiettili avranno comunque energia sufficiente per interagire e crearne.

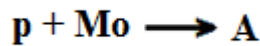
## Capitolo 6:

### Caratteristiche del $^{99m}\text{Tc}$ prodotto con il ciclotrone

#### 6.1 Formule di produzione

Gli isotopi prodotti possono essere riuniti in 5 diversi gruppi corrispondenti a schemi di produzione e decadimento differenti, a seconda del numero di canali di produzione dell'isotopo e a seconda del fatto che sia radioattivo o stabile.

Per questioni di compattezza nella trattazione, verranno riportati di seguito solo i risultati delle equazioni differenziali di ogni sistema, mentre le dimostrazioni di tali formule possono essere trovate nell'appendice A. Il primo gruppo, di cui fa parte solo il  $^{98}\text{Tc}$ , riguarda il caso più semplice: l'isotopo in esame (A) è stabile e prodotto unicamente dalle interazioni dei protoni nel Molibdeno.



$$N_A(t) \hat{=} Y_{s_A} \ast \ast$$

*Formula 6.1: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 1 durante l'irraggiamento.*

Dove  $t$  è la durata dell'irraggiamento.

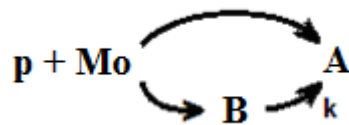
Il secondo gruppo riguarda invece il caso più comune: la produzione dell'isotopo A è ancora esclusivamente dovuta al canale diretto dei protoni, ma il nuclide, a differenza del gruppo 1, è radioattivo. Questo gruppo comprende il  $^{92}\text{Tc}$ ,  $^{93\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{96\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{92\text{m}}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  e il  $^{97\text{m}}\text{Tc}$ .



$$N_A(t) \hat{=} Y_{S_A} \star \frac{(1 - e^{-\lambda_A t})}{\lambda_A}$$

*Formula 6.2: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 2 durante l'irraggiamento.*

Il terzo gruppo riguarda solo il  $^{97}\text{Tc}$  (A): oltre al canale diretto, la produzione è dovuta anche al decadimento del  $^{97\text{m}}\text{Tc}$  (B) con un branching ratio k del 100% :



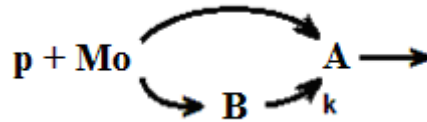
$$N_A(t) \hat{=} Y_{S_A} I \star \lambda k \star Y_{S_B} I \star \frac{(1 - e^{-\lambda_B t})}{\lambda_B} \star$$

*Formula 6.3: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 3 durante l'irraggiamento.*

L'equazione è simile alla formula 6.1, a cui però è stato aggiunto il termine di produzione dovuto al decadimento del genitore.

Il gruppo 4 è un caso molto importante perché comprende il  $^{99m}\text{Tc}$ , oltre che il  $^{93}\text{Tc}$  e il  $^{96}\text{Tc}$ .

Il caso è simile al gruppo 3, con la differenza che gli isotopi sono radioattivi.



Isotopo A	Isotopo B	k
Tc-99m	Mo-99	0,824
Tc-93	Tc-93m	0,766
Tc-96	Tc-96m	0,98

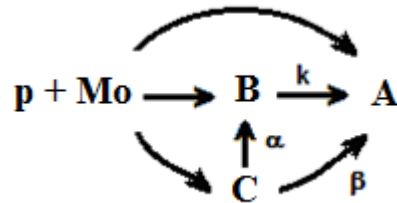
Tabella 6.1: Legenda dello schema di decadimento del gruppo 4.

$$N_A(t) = Y_{S_A} I \frac{(1 - e^{-\lambda_A t})}{\lambda_A} + k Y_{S_B} I \frac{(1 - e^{-\lambda_A t})}{\lambda_A} - \frac{(e^{-\lambda_B t} - e^{-\lambda_A t})}{\lambda_A - \lambda_B}$$

Formula 6.4: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 4 durante l'irraggiamento.

Questa volta l'equazione è simile alla formula 6.2, con l'aggiunta del termine di produzione dovuto al decadimento del genitore.

Il quinto gruppo, che riguarda il  $^{99}\text{Tc}$  ( A ), è il più difficile perché i canali di produzione in questo caso sono 3: quello diretto, il decadimento del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( isotopo B con branching ratio  $k = 100\%$  ) e il decadimento del  $^{99}\text{Mo}$  ( isotopo C, con un branching ratio  $\alpha = 17,6\%$  verso il  $^{99}\text{Tc}$  e  $\beta = 82,4\%$  verso il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ).



$$N_A(t) = Y_{SA} I_0 + k Y_{SB} \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} + Y_{SC} \frac{1 - e^{-\lambda_C t}}{\lambda_C} \left( \frac{\lambda_C}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_B t} - \frac{\lambda_B}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_C t} \right)$$

$$= Y_{SA} I_0 + k Y_{SB} \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} + Y_{SC} I_0 \frac{1 - e^{-\lambda_C t}}{\lambda_C} \left( \frac{\lambda_C}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_B t} - \frac{\lambda_B}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_C t} \right)$$

$$= Y_{SA} I_0 + Y_{SC} I_0 \frac{1 - e^{-\lambda_C t}}{\lambda_C} \left( \frac{\lambda_C}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_B t} - \frac{\lambda_B}{\lambda_C - \lambda_B} e^{-\lambda_C t} \right)$$

Formula 6.5: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 5 durante l'irraggiamento.

Noto il numero di nuclei di un isotopo è possibile ricavare la sua attività con la formula:

$$A(t) = \lambda N(t)$$

Formula 6.6: Attività di un isotopo in funzione del numero di nuclei presenti nel campione.

E la massa con:

$$m(t) = N(t) \frac{PM}{N_A}$$

*Formula 6.7: Massa di un isotopo in funzione del numero di nuclei presenti nel campione.*

Dove PM è il peso molare dell'isotopo e  $N_A$  il numero di Avogadro ( $N_A = 6,022 \cdot 10^{23}$ ).



Dopo aver ottenuto le rese a saturazione sperimentali e dopo averle messe a confronto con quelle teoriche previste con il software Talys, possiamo utilizzare i coefficienti di abbondanza isotopica del Molibdeno arricchito e di quello naturale, in modo da ottenere le rese a saturazione degli isotopi prodotti nelle stesse condizioni ma con bersagli di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito al 99,54%:

Isotopi	DISCO 1		DISCO 2		DISCO 3	
	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)	Ys (MBq/μA)	ΔYs (MBq/μA)
<b>Tc-92</b>	0,12	0,03	0,070	0,004	0,040	0,002
<b>Tc-93m</b>	0,0062	0,0002	0,00040	0,00013	0,00081	0,00017
<b>Tc-96m</b>	0,0449	0,0016	0,0616	0,0018	0,059	0,002
<b>Tc-94m</b>	0,135	0,002	0,098	0,002	0,079	0,002
<b>Tc-93</b>	0,0328	0,0006	0,00138	0,00012	0,00117	0,00007
<b>Tc-94</b>	0,0825	0,0011	0,0415	0,0005	0,0203	0,0003
<b>Tc-99m</b>	1139	16	1027	13	792	10
<b>Tc-95</b>	0,1230	0,0015	0,1098	0,0013	0,0814	0,0010
<b>Mo-99</b>	63,8	1,0	22,7	0,5	6,1	0,4
<b>Tc-96</b>	0,0465	0,0005	0,0542	0,0006	0,0494	0,0006
<b>Nb-92m</b>	0,00189	0,00007	0,00152	0,00007	0,00088	0,00005
<b>Nb-95</b>	0,203	0,006	0,153	0,006	0,099	0,005
<b>Tc-95m</b>	0,0457	0,0006	0,0378	0,0005	0,0271	0,0004
<b>Tc-97m</b>	1,4	0,8	1,7	0,5	1,2	0,5
<b>Tc-99</b>	3050	150	2680	130	1880	90
<b>Tc-98</b>	1,21	0,06	2,30	0,12	7,0	0,4
<b>Tc-97</b>	6,3	0,3	5,4	0,2	3,27	0,12

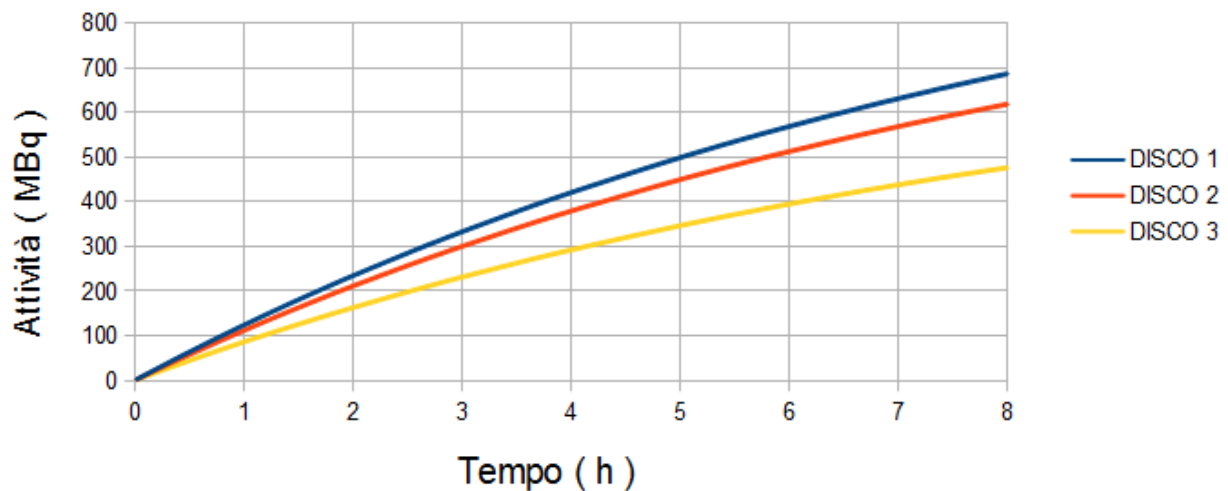
*Tabella 6.2: Rese a saturazione nel Molibdeno-100 arricchito al 99,54%.*

Per gli isotopi stabili è stato utilizzato il valore teorico ottenuto con Talys, mentre per gli altri quello empirico.

Risolvendo le equazioni differenziali che descrivono lo schema di produzione di ogni isotopo, è possibile, grazie a questa tabella, ottenere l'attività durante l'irraggiamento di ogni nuclide.

Nota l'attività in funzione del tempo, si può perciò costruire un grafico che mostra l'andamento del  $^{99m}\text{Tc}$  nei 3 differenti dischi durante l'irraggiamento del Molibdeno arricchito:

### Produzione di Tc-99m con un irraggiamento di $1 \mu\text{A}$

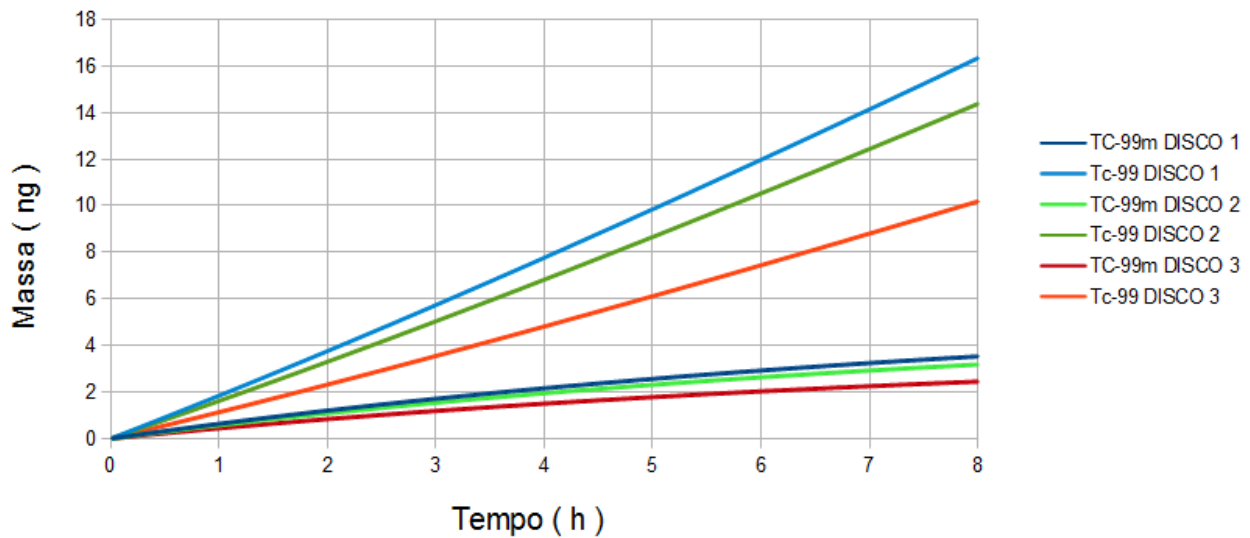


*Grafico 6.1 : Attività di  $^{99m}\text{Tc}$  durante un irraggiamento ad  $1 \mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.*

Dai dati sperimentali si può apprezzare un aumento della produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  all'aumentare dell'energia, per cui il disco 1 ( 16,04 MeV - 14,19 MeV ) presenta la maggiore attività prodotta, il disco 2 ( 14,19 MeV - 12,14 MeV ) quella intermedia e il disco 3 ( 12,14 MeV - 9,81 MeV ) quella minore.

Per avere una stima della quantità di  $^{99}\text{Tc}$  si può osservare l'andamento delle masse prodotte durante l'irraggiamento ( Grafico 6.2 ):

### Masse prodotte di Tc-99m e Tc-99 con un irraggiamento di $1\mu\text{A}$



*Grafico 6.2 : Massa di  $^{99m}\text{Tc}$  e di  $^{99}\text{Tc}$  durante un irraggiamento ad  $1\ \mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.*

In questo grafico possiamo notare come ad un incremento della produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  ne corrisponda uno ancora maggiore di  $^{99}\text{Tc}$ , in accordo a quanto previsto con il software Talys.

### 6.3 Formule di decadimento

Concluso l'irraggiamento finisce la fase di produzione e inizia quella di decadimento, in cui in ognuno dei 5 gruppi viene a mancare il canale di produzione diretta ma continuano ad essere presenti quelli dovuti al decadimento degli altri isotopi.

La dimostrazione delle formule presentate in questo paragrafo sono riportate nell'appendice B.

Nel primo gruppo si ha un isotopo stabile, per cui una volta concluso l'irraggiamento il numero di atomi di tale nuclide rimane invariato:

**A**

$$N_A(t) \hat{=} N_A(0)$$

*Formula 6.8: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 1 dopo l'irraggiamento.*

Dove  $t$  è il tempo trascorso dalla fine dell'irraggiamento.

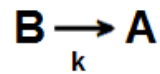
Nel secondo gruppo si hanno invece gli isotopi instabili che decadono esponenzialmente nel tempo:

**A →**

$$N_A(t) \hat{=} N_A(0) e^{-\lambda t}$$

*Formula 6.9: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 2 dopo l'irraggiamento.*

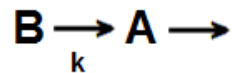
Il terzo gruppo riguarda nuclei stabili con un isotopo genitore ( B ) che decade con un branching ratio k:



$$N_A(t) = N_A(0) + k N_B(0) (1 - e^{-\lambda_B t})$$

*Formula 6.10: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 3 dopo l'irraggiamento.*

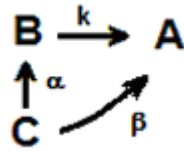
Il quarto gruppo riguarda gli isotopi instabili con un genitore ( B ):



$$N_A(t) = N_A(0) e^{-\lambda_A t} + k N_B(0) \frac{\lambda_B}{\lambda_A - \lambda_B} (e^{-\lambda_B t} - e^{-\lambda_A t})$$

*Formula 6.11: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 4 dopo l'irraggiamento.*

Ed infine il quinto gruppo riguarda isotopi stabili che seguono lo schema:



$$N_A(t) = N_A(0) + kN_B(0) \left(1 - e^{-\lambda_B t}\right)$$

$$k = \lambda_C N_C(0) \frac{\lambda_B}{\lambda_B - \lambda_C} \left(1 - e^{-\lambda_C t}\right)$$

$$k = \lambda_C N_C(0) \frac{\lambda_C}{\lambda_C - \lambda_B} \left(1 - e^{-\lambda_B t}\right) + N_C(0) \left(1 - e^{-\lambda_C t}\right)$$

*Formula 6.12: Numero di nuclei degli isotopi del gruppo 5 dopo l'irraggiamento.*

## 6.4 Grafici di decadimento

Ipotizzando un irraggiamento di 3 h ad  $1 \mu\text{A}$  l'attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nei 3 dischi è:

Attività di Tc-99m dopo un irraggiamento di 3 h a  $1 \mu\text{A}$

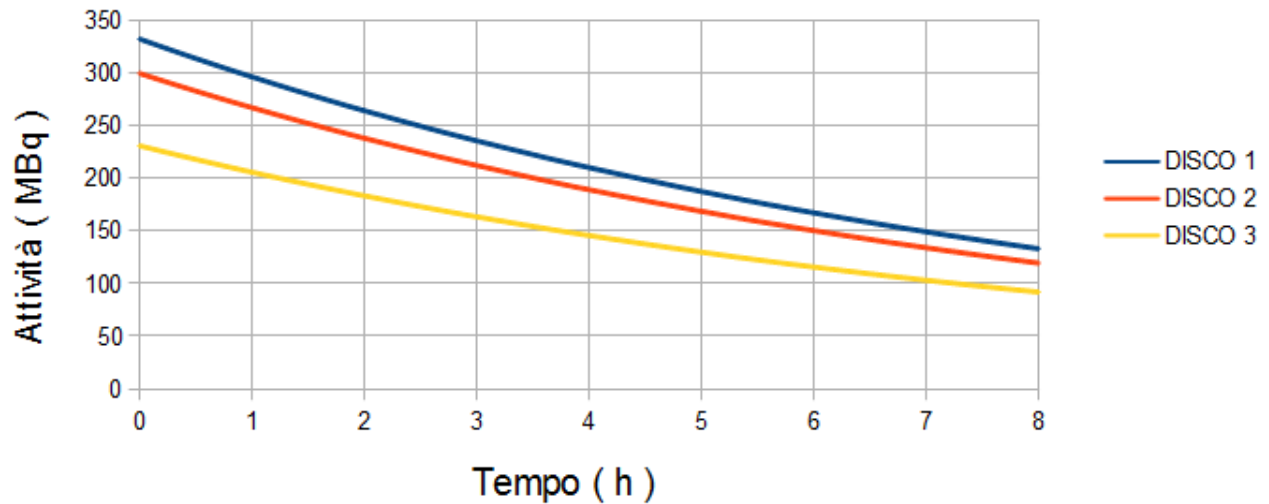


Grafico 6.3: Attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dopo un irraggiamento di 3 h ad  $1 \mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.

Mentre le masse di  $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{99}\text{Tc}$  prodotte sono:

Masse di Tc-99m e Tc-99 dopo un irraggiamento di 3 h a  $1\mu\text{A}$

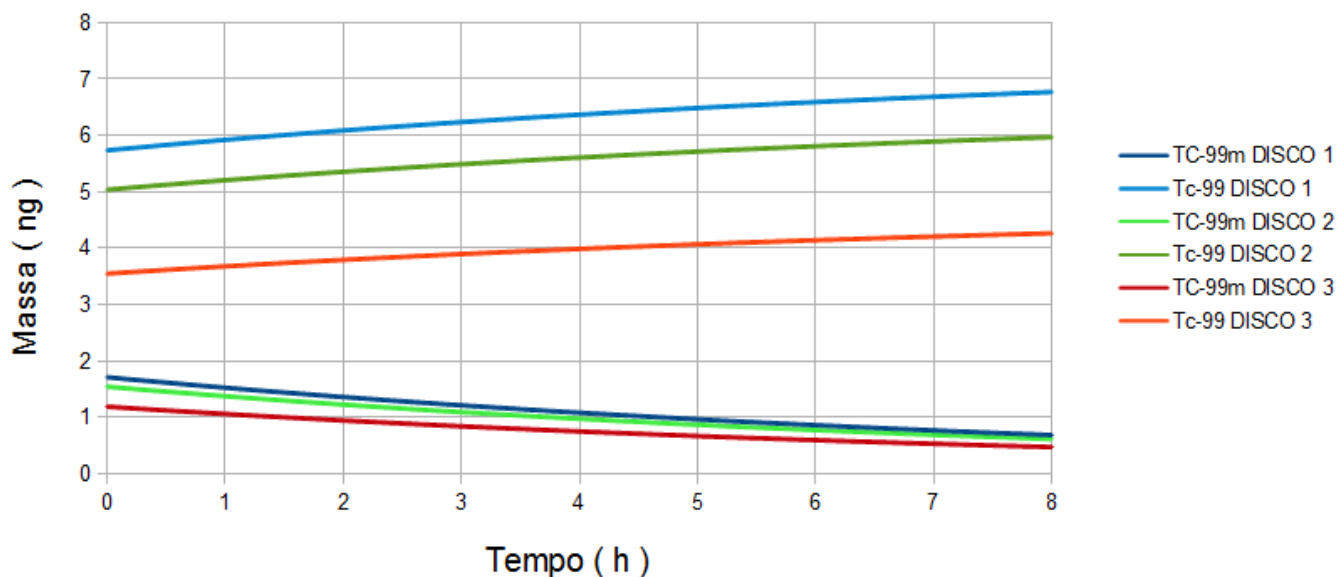


Grafico 6.4 : Massa di  $^{99m}\text{Tc}$  e di  $^{99}\text{Tc}$  dopo un irraggiamento di 3 h ad  $1\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.

In questo grafico è evidente la differenza di produzione del  $^{99}\text{Tc}$ ; inoltre si può anche notare come quest'ultimo aumenti nel tempo per via del decadimento del  $^{99m}\text{Tc}$  e del  $^{99}\text{Mo}$ .



## 6.5 Qualità del $^{99m}\text{Tc}$ prodotto con il ciclotrone

Come è stato spiegato nel capitolo 1, la qualità del  $^{99m}\text{Tc}$  è rappresentata da 3 parametri: la purezza radionuclidica ( Formula 1.2 ), la massa relativa ( Formula 1.3 ) e l'attività specifica ( Formula 1.4 ).

L'andamento della purezza radionuclidica durante l'irraggiamento è:

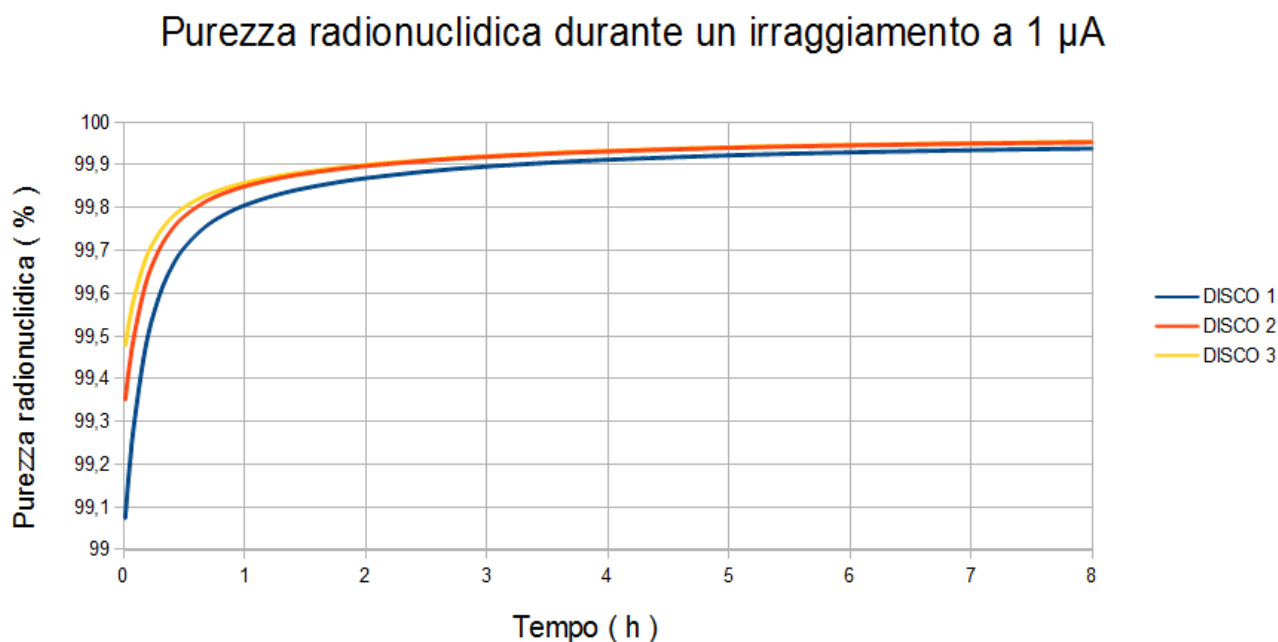


Grafico 6.5 : Purezza radionuclidica del  $^{99m}\text{Tc}$  durante un irraggiamento a 1  $\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.

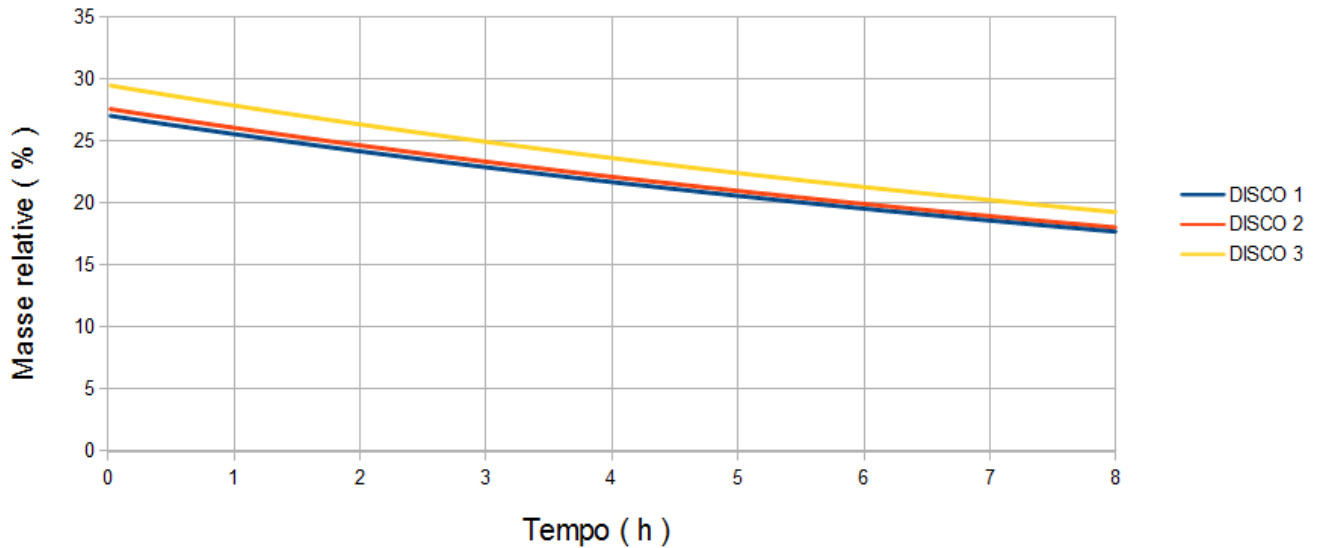
Per il calcolo dell'attività totale sono stati considerati solo gli isotopi del Tecnezio, in quanto si suppone che vengano separati chimicamente dal Molibdeno e dal Niobio prima di essere utilizzati nella produzione del radiofarmaco.

In questo grafico è evidente come l'attività del campione sia quasi esclusivamente dovuta al  $^{99m}\text{Tc}$  e gli altri isotopi del tecnezio siano presenti solo in tracce.

L'aumento iniziale è invece dovuto al decadimento degli isotopi con un breve tempo di dimezzamento.

La massa relativa durante l'irraggiamento invece è:

### Masse relative durante un irraggiamento a 1 $\mu\text{A}$

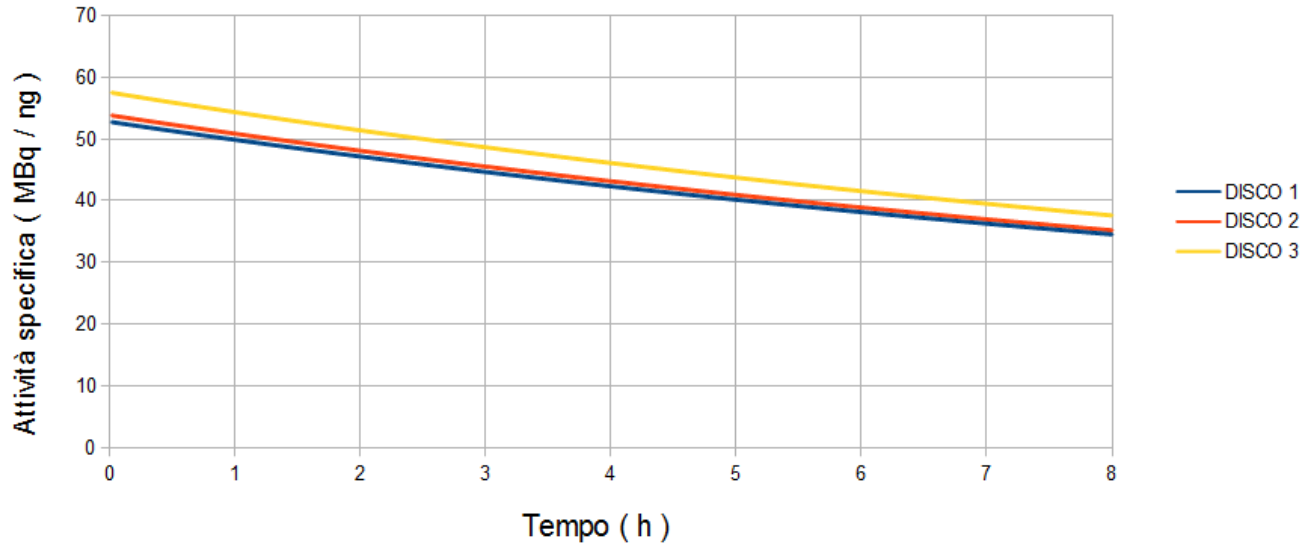


*Grafico 6.6 : Massa relativa del  $^{99m}\text{Tc}$  durante un irraggiamento a 1  $\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.*

Tale valore non risulta molto elevato per via della presenza del  $^{99}\text{Tc}$ , che viene prodotto in maggiori quantità del metastabile e aumenta nel tempo.

Infine l'attività specifica durante l'irraggiamento è:

### Attività specifica durante un irraggiamento a 1 $\mu\text{A}$



*Grafico 6.7 : Attività specifica del  $^{99m}\text{Tc}$  durante un irraggiamento a 1  $\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.*

Una volta concluso un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu$ A, la purezza radionuclidica presenta il seguente andamento:

Purezza radionuclidica dopo un'irraggiamento di 3 h a 1  $\mu$ A

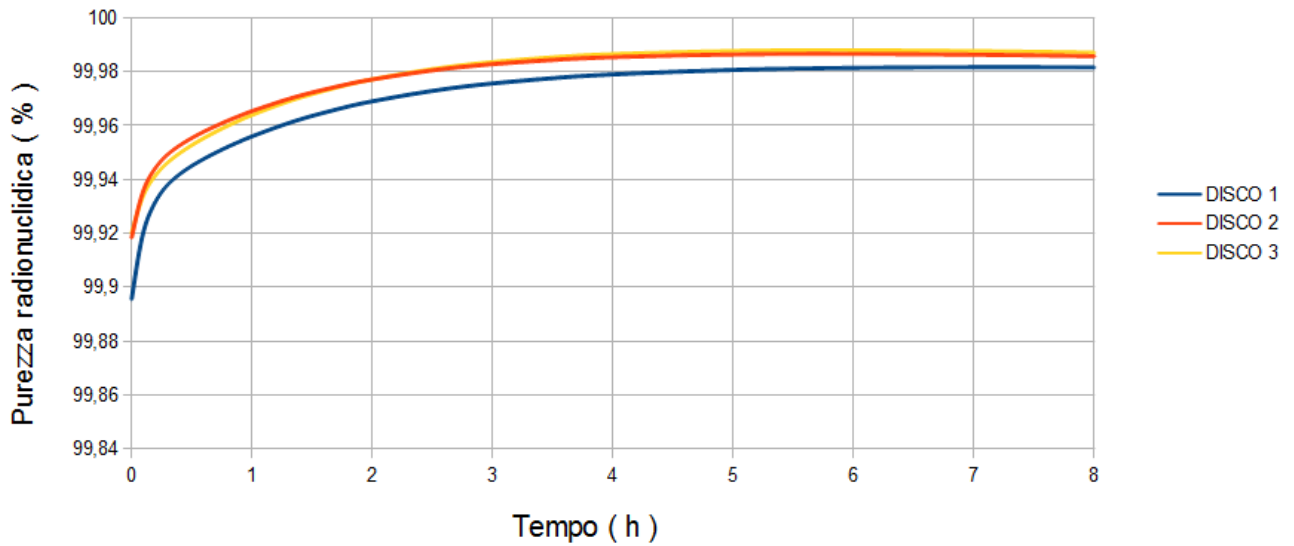
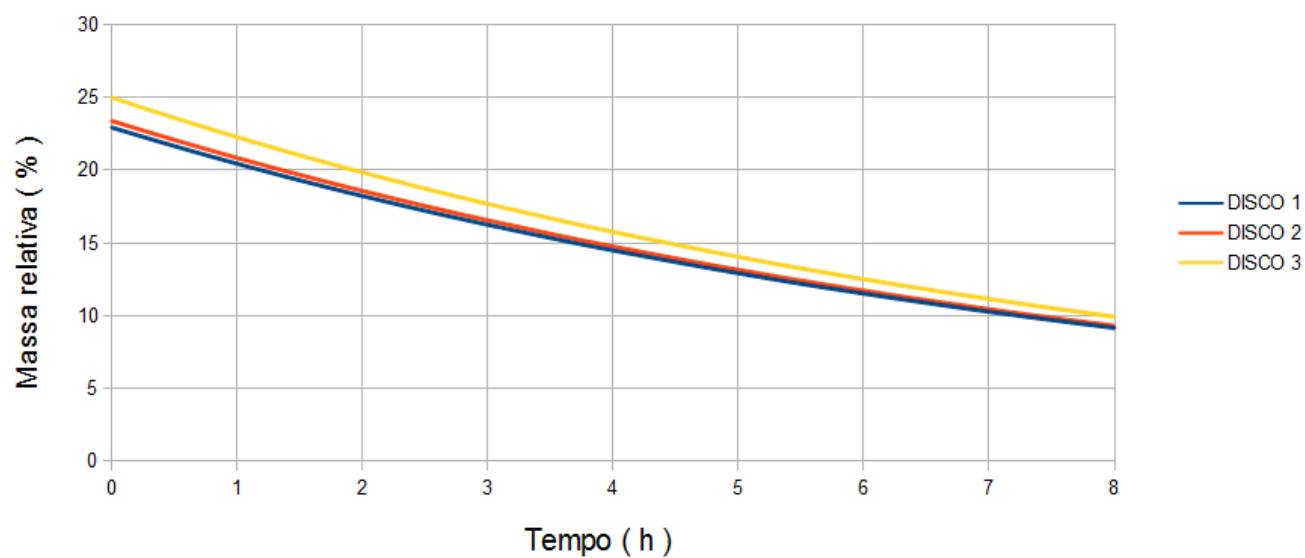


Grafico 6.8 : Purezza radionuclidica del  $^{99m}\text{Tc}$  dopo un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu$ A nei 3 diversi dischi.

La massa relativa dopo l'irraggiamento è:

Massa relativa dopo un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu\text{A}$



*Grafico 6.9 : Massa relativa del  $^{99m}\text{Tc}$  dopo un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.*

Infine l'attività specifica:

Attività specifica dopo un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu\text{A}$

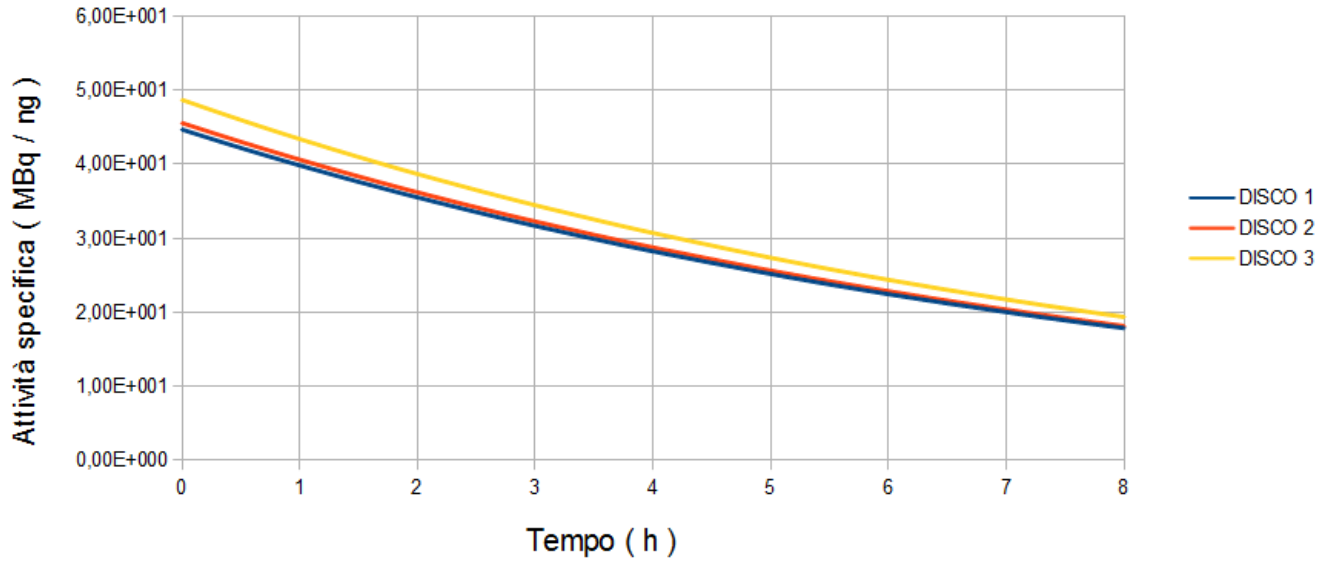


Grafico 6.10 : Attività specifica del  $^{99m}\text{Tc}$  dopo un irraggiamento di 3 h a 1  $\mu\text{A}$  nei 3 diversi dischi.

## ***Conclusioni:***

Questo lavoro si è posto come obiettivo lo studio di fattibilità della produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  con un ciclotrone ad uso medico: per fare questo è stata ottenuta una stima della quantità e della qualità del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto, in funzione delle condizioni dell'irraggiamento (energia del fascio, corrente e durata ) e mettendo in luce le eventuali problematiche riscontrabili.

Per ottenere ciò, sono state per prima cosa studiate le interazioni possibili del fascio nel target, con il software Talys: è stato mostrato l'andamento delle sezioni d'urto delle interazioni più importanti ed è stata fornita una previsione teorica delle quantità create degli isotopi prodotti.

Successivamente sono stati effettuati 3 diversi irraggiamenti su 3 dischi di Molibdeno naturale, in modo da studiare la produzione in differenti range energetici: 16,04 - 14,19 MeV ( Disco 1 ), 14,19 - 12,14 MeV ( Disco 2 ) e 12,14 - 9,81 MeV ( Disco 3 ).

Grazie a misure di spettrometria gamma, sono stati quantificati gli isotopi prodotti nei vari dischi dei diversi irraggiamenti e successivamente sono stati calcolati i valori che si sarebbero ottenuti irraggiando  $^{100}\text{Mo}$  arricchito.

Infine con lo studio degli schemi di decadimento dei vari nuclidi identificati, è stato possibile valutare la purezza radionuclidica, la massa relativa e l'attività specifica del  $^{99m}\text{Tc}$  prodotto con il ciclotrone nei diversi casi in funzione del tempo.

Le rese a saturazione degli isotopi prodotti dall'irraggiamento di un target di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito al 99,54% con protoni è:

Isotopi	DISCO 1		DISCO 2		DISCO 3	
	Ys (MBq/≐A)	ΔYs (MBq/≐A)	Ys (MBq/≐A)	ΔYs (MBq/≐A)	Ys (MBq/≐A)	ΔYs (MBq/≐A)
Tc-92	0,12	0,03	0,070	0,004	0,040	0,002
Tc-93m	0,0062	0,0002	0,00040	0,00013	0,00081	0,00017
Tc-96m	0,0449	0,0016	0,0616	0,0018	0,059	0,002
Tc-94m	0,135	0,002	0,098	0,002	0,079	0,002
Tc-93	0,0328	0,0006	0,00138	0,00012	0,00117	0,00007
Tc-94	0,0825	0,0011	0,0415	0,0005	0,0203	0,0003
Tc-99m	1139	16	1027	13	792	10
Tc-95	0,1230	0,0015	0,1098	0,0013	0,0814	0,0010
Mo-99	63,8	1,0	22,7	0,5	6,1	0,4
Tc-96	0,0465	0,0005	0,0542	0,0006	0,0494	0,0006
Nb-92m	0,00189	0,00007	0,00152	0,00007	0,00088	0,00005
Nb-95	0,203	0,006	0,153	0,006	0,099	0,005
Tc-95m	0,0457	0,0006	0,0378	0,0005	0,0271	0,0004
Tc-97m	1,4	0,8	1,7	0,5	1,2	0,5
Tc-99	3050	150	2680	130	1880	90
Tc-98	1,21	0,06	2,30	0,12	7,0	0,4
Tc-97	6,3	0,3	5,4	0,2	3,27	0,12

Tabella C.1: Rese a saturazione nel  $^{100}\text{Mo}$  arricchito al 99,54%.

Grazie alle formule riportate nel capitolo 6 è possibile ottenere da questa tabella il grafico dei prodotti sia durante che dopo l'irraggiamento in funzione della corrente.

Utilizzando 200  $\mu\text{m}$  di spessore di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito come target e un'energia di irraggiamento di 16 MeV per 5 h, l'attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotta è:

Corrente di irraggiamento (≐A)	Attività di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prodotta (GBq)
20	19
30	28,5
40	38
50	47,5

Tabella C.2: Attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotta in 5 h in 200  $\mu\text{m}$  di  $^{100}\text{Mo}$  in funzione della corrente di irraggiamento.

Il principale problema in questo caso è creare un sistema di recupero del  $^{100}\text{Mo}$  per riutilizzarlo nel successivo irraggiamento una volta estratto il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



La tecnica migliore per fare questo è l'elettrodeposizione, tuttavia una simile procedura non è stata ancora sviluppata per il Molibdeno, anche se esiste per altri materiali simili.

Se da un lato l'elettrodeposizione risolverebbe il problema del recupero, dall'altro potrebbe sollevare il problema di creare spessori significativi di  $^{100}\text{Mo}$ , anche incrementando lo spessore attraversato dal fascio inclinando angolarmente il target.

Se lo strato di  $^{100}\text{Mo}$  è di  $100\ \mu\text{m}$ , la produzione di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con un irraggiamento di 5 h con protoni di energia incidente di 16 MeV è:

Corrente di irraggiamento ( $\mu\text{A}$ )	Attività di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prodotta (GBq)
50	25
60	30
70	35
80	40

*Tabella C.3: Attività di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotta in 5 h in  $100\ \mu\text{m}$  di  $^{100}\text{Mo}$  in funzione della corrente di irraggiamento.*

Come si può vedere dalla tabella, utilizzare target più sottili costringe ad utilizzare correnti più alte per avere la stessa attività prodotta, il che comporta un surriscaldamento maggiore del target e quindi la necessità di opportuni sistemi di raffreddamento oltre che la necessità di ciclotroni. In grado di generare correnti protoniche maggiori.

Considerando un'efficienza di estrazione del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del 100% sia per la produzione con il ciclotrone che per quella con il generatore, con un irraggiamento di 5 h di  $100\ \mu\text{m}$  di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito a 16 MeV, il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotto con il ciclotrone presenta una purezza radionuclidica superiore al 99,9 %, confrontabile con quella del radiofarmaco prodotto dal generatore.

La massa relativa ottenuta con l'irraggiamento ipotizzato è circa il 20,6 % e l'attività specifica 40,2 MBq / ng.

La qualità del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nell'eluato del generatore dipende fortemente dal tempo trascorso dall'ultima eluizione: se per esempio supponiamo che tale tempo sia 24 h i valori di massa relativa e di attività specifica sono rispettivamente il 26,5 % e 51,6 MBq / ng e quindi sono confrontabili con quelli del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  prodotto con il ciclotrone.

Per quanto riguarda i costi, un centro medico come il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna consuma circa 3 generatori a settimana, che comportano un costo annuo di circa 250'000 €.

Stimare la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  è invece più complesso perché bisogna tenere conto non solo del costo dei target di  $^{100}\text{Mo}$  arricchito, ma anche della corrente elettrica utilizzata negli irraggiamenti, degli agenti chimici per effettuare la separazione del Tecnezio dal Molibdeno e del personale coinvolto nelle diverse procedure.

Senza considerare il costo dell'acquisto del ciclotrone e facendo una stima grossolana dei fattori elencati, il costo complessivo della produzione si prevede intorno ai 120'000 €/anno.

Bisogna però ricordare che con una tale spesa si coprirebbe solo il fabbisogno del Sant'Orsola: nell'ottica di utilizzare questa modalità come alternativa per la produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  su larga scala, l'attività prodotta dovrebbe essere sufficiente a rifornire un'area più estesa del singolo ospedale, comprendendo almeno le medicine nucleari limitrofe prive di un ciclotrone in loco.

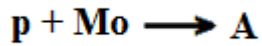
La produzione di  $^{99m}\text{Tc}$  mediante ciclotrone è quindi fattibile da un punto di vista della qualità del radiofarmaco, ma rimangono aperte diverse problematiche legate al recupero e al raffreddamento del target e alla distribuzione locale.

## Appendice A:

### *Dimostrazione delle formule del numero di isotopi prodotti nel tempo durante l'irraggiamento*

#### *A.1 Dimostrazione della formula 6.1*

Questa formula riguarda la produzione di un isotopo stabile ( A ) creato solo tramite il canale principale dovuto alle interazioni dei protoni con il target di Mo.



$$\frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} Y_{s_A} \ast$$

$$N_A(t) \hat{=} Y_{s_A} \ast \int_0^t dt'$$

$$N_A(t) \hat{=} Y_{s_A} \ast \ast$$

## A.2 Dimostrazione della formula 6.2

Questa formula riguarda la produzione di un isotopo instabile ( A ) creato solo tramite il canale principale dovuto alle interazioni dei protoni con il target di Mo.



$$\frac{d}{dt} N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} \star \dot{H} \dot{=} N_A(t)$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \dot{G} \dot{=} N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} \star$$

$$e^{\dot{=}t} \frac{d}{dt} N_A(t) \dot{G} \dot{=} e^{\dot{=}t} N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} I \star \dot{=}t$$

$$\frac{d}{dt} \dot{E} e^{\dot{=}t} N_A(t) \dot{f} \dot{\tau} Y_{s_A} I \star \dot{=}t$$

$$e^{\dot{=}t} N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} I \star \dot{=}t \int_0^t \dot{=} \frac{1}{10c}$$

$$e^{\dot{=}t} N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} I \star \frac{e^{\dot{=}t} \dot{H} 1}{\dot{=} A}$$

$$N_A(t) \dot{\tau} Y_{s_A} I \star \frac{1 \dot{H} e^{\dot{H} \dot{=}t}}{\dot{=} A}$$

### A.3 Dimostrazione della formula 6.3

Questa formula riguarda la produzione di un isotopo stabile ( A ) creato tramite il canale principale dovuto alle interazioni dei protoni con il target di Mo e dal decadimento di un genitore ( B ) con un branching ratio k appartenente al gruppo 2.



$$N_B(t) \approx Y_{s_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \approx Y_{s_A} \lambda_B k \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} N_B(t)$$

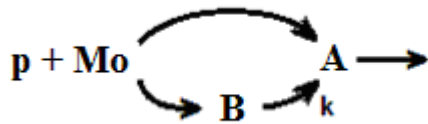
$$\frac{d}{dt} N_A(t) \approx Y_{s_A} \lambda_B k Y_{s_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B}$$

$$N_A(t) \approx Y_{s_A} \int_0^t \frac{1 - e^{-\lambda_B t'}}{\lambda_B} \lambda_B k Y_{s_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B (t-t')}}{\lambda_B} dt'$$

$$N_A(t) \approx Y_{s_A} I \lambda_B k Y_{s_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B}$$

### A.4 Dimostrazione della formula 6.4

Questa formula riguarda la produzione di un isotopo instabile ( A ) creato tramite il canale principale dovuto alle interazioni dei protoni con il target di Mo e dal decadimento di un genitore ( B ) con un branching ratio k appartenente al gruppo 2.



$$N_B(t) \approx Y_{S_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \approx Y_{S_A} \lambda_B k N_B(t) - \lambda_A N_A(t)$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) - \lambda_A N_A(t) \approx Y_{S_A} \lambda_B k N_B(t)$$

$$e^{-\lambda_A t} \frac{d}{dt} N_A(t) - \lambda_A e^{-\lambda_A t} N_A(t) \approx Y_{S_A} \lambda_B k N_B(t) e^{-\lambda_A t}$$

$$\lambda_A k Y_{S_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} e^{-\lambda_A t}$$

$$\frac{d}{dt} e^{-\lambda_A t} N_A(t) \approx Y_{S_A} \lambda_B k Y_{S_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} e^{-\lambda_A t}$$

$$e^{-\lambda_A t} N_A(t) \approx Y_{S_A} I \int_0^t \frac{1 - e^{-\lambda_B \tau}}{\lambda_B} e^{-\lambda_A \tau} d\tau$$

$$\lambda_A k Y_{S_B} I \int_0^t \frac{1 - e^{-\lambda_B \tau}}{\lambda_B} e^{-\lambda_A \tau} d\tau \int_0^t \frac{1 - e^{-(\lambda_A - \lambda_B)\tau}}{\lambda_A - \lambda_B} d\tau$$

$$e^{\dot{A}t} N_A(t) \dot{Y}_{s_A} I \frac{e^{\dot{A}t} \dot{H}1}{\dot{A}} \dot{G}$$

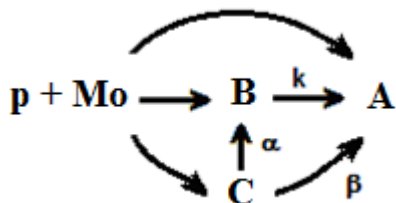
$$\dot{G} k Y_{s_B} I \star \frac{e^{\dot{A}t} \dot{H}1}{\dot{A}} \dot{H} \frac{e^{\dot{A} \dot{H} \dot{B} t} \dot{H}1}{\dot{A} \dot{H} \dot{B}} \star$$

$$N_A(t) \dot{Y}_{s_A} I \frac{1 \dot{H} e^{\dot{H} \dot{A} t}}{\dot{A}} \dot{G}$$

$$\dot{G} k Y_{s_B} I \star \frac{1 \dot{H} e^{\dot{H} \dot{A} t}}{\dot{A}} \dot{H} \frac{e^{\dot{H} \dot{B} t} \dot{H} e^{\dot{H} \dot{A} t}}{\dot{A} \dot{H} \dot{B}} \star$$

**A.5 Dimostrazione della formula 6.5**

Questa formula riguarda la produzione di un isotopo instabile ( A ) creato tramite il canale principale dovuto alle interazioni dei protoni con il target di Mo, dal decadimento di un genitore ( B ) con un branching ratio k appartenente al gruppo 4 e dal decadimento di un genitore ( C ) con un branching ratio  $\alpha$  verso B e  $\beta$  verso A appartenente al gruppo 2.



$$N_C(t) \approx Y_{s_C} I \frac{1 - e^{-\lambda_C t}}{\lambda_C}$$

$$N_B(t) \approx Y_{s_B} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} G$$

$$G \approx Y_{s_C} I \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} \lambda_C \frac{e^{-\lambda_C t} - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B - \lambda_C}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \approx Y_{s_A} \lambda_B k N_B(t) + \lambda_C N_C(t)$$

$$N_A(t) \approx Y_{s_A} \int_0^t \frac{1 - e^{-\lambda_B t'}}{\lambda_B} \lambda_C k N_B(t') dt'$$

$$G \lambda_C \int_0^t N_C(t') dt'$$

Per semplicità si può riscrivere  $N_B(t)$  come:



$$N_B(t) \hat{=} \dot{F}_{Y_{S_B}} \hat{G} \approx_{Y_{S_C}} \dot{f} \frac{I}{\dot{B}} \dot{H} e^{\dot{H} \dot{B} t} \delta \hat{G}$$

$$\hat{G} \approx_{Y_{S_C}} \frac{I}{\dot{B} \dot{H} \dot{C}} \dot{H} e^{\dot{H} \dot{B} t} \dot{H} e^{\dot{H} \dot{C} t} \delta$$

Da cui:

$$\int_0^t N_B(t) dt \hat{=} \dot{F}_{Y_{S_B}} \hat{G} \approx_{Y_{S_C}} \dot{f} \frac{I}{\dot{B}} \dot{H} \frac{1 - e^{\dot{H} \dot{B} t}}{\dot{B}} \delta \hat{G}$$

$$\hat{G} \approx_{Y_{S_C}} \frac{I}{\dot{B} \dot{H} \dot{C}} \dot{H} \frac{1 - e^{\dot{H} \dot{B} t}}{\dot{B}} \dot{H} \frac{1 - e^{\dot{H} \dot{C} t}}{\dot{C}} \delta$$

Sostituendo nell'equazione diventa:

$$N_A(t) \hat{=} Y_{S_A} I \dot{G} k \dot{F}_{Y_{S_B}} \hat{G} \approx_{Y_{S_C}} \dot{f} I \dot{H} \frac{(1 - e^{\dot{H} \dot{B} t})}{\dot{B}} \hat{G}$$

$$\dot{G} k \approx_{Y_{S_C}} I \frac{\dot{B}}{\dot{B} \dot{H} \dot{C}} \dot{H} \frac{(1 - e^{\dot{H} \dot{B} t})}{\dot{B}} \dot{H} \frac{(1 - e^{\dot{H} \dot{C} t})}{\dot{C}} \hat{G}$$

$$\dot{G} \approx_{Y_{S_C}} I \dot{H} \frac{(1 - e^{\dot{H} \dot{C} t})}{\dot{C}}$$

## Appendice B:

## ***Dimostrazione delle formule del numero di isotopi nel tempo dall'EOB***

### ***B.1 Dimostrazione della formula 6.8***

Questa formula riguarda il numero di atomi nel tempo di un isotopo stabile  
(A).

**A**

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} 0$$

$$N_A(t) \hat{=} C$$

Imponendo le condizioni iniziali

$$N_A(t) \hat{=} N_A(0)$$

### ***B.2 Dimostrazione della formula 6.9***

Questa formula riguarda il numero di atomi nel tempo di un isotopo instabile (A).

**A** →

$$\frac{d}{dt} N_A(t) = -\lambda N_A(t)$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) + \lambda N_A(t) = 0$$

$$e^{\lambda t} \frac{d}{dt} N_A(t) = -\lambda e^{\lambda t} N_A(t)$$

$$\frac{d}{dt} (e^{\lambda t} N_A(t)) = 0$$

$$e^{\lambda t} N_A(t) = C$$

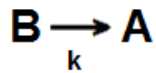
$$N_A(t) = C e^{-\lambda t}$$

Imponendo le condizioni iniziali

$$N_A(t) = N_A(0) e^{-\lambda t}$$

### ***B.3 Dimostrazione della formula 6.10***

Questa formula riguarda il numero di atomi nel tempo di un isotopo stabile  
 ( A ) prodotto dal decadimento di un genitore ( B ) con un branching ratio  
 k appartenente al gruppo 2.



$$N_B(t) \hat{=} N_B(0) e^{-\lambda_B t}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(t)$$

$$N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) \int_0^t e^{-\lambda_B t'} dt' \hat{=} C$$

$$N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} \hat{=} C$$

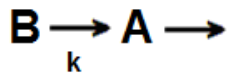
Imponendo le condizioni iniziali

$$N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) \frac{1 - e^{-\lambda_B t}}{\lambda_B} \hat{=} N_A(0)$$

#### B.4 Dimostrazione della formula 6.11

Questa formula riguarda il numero di atomi nel tempo di un isotopo instabile

( A ) prodotto dal decadimento di un genitore ( B ) con un branching ratio k appartenente al gruppo 2.



$$N_B(t) \hat{=} N_B(0) * e^{-\lambda_B t}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(t) - \lambda_A N_A(t)$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} \lambda_A N_A(t) - k \lambda_B N_B(t)$$

$$e^{\lambda_A t} \frac{d}{dt} N_A(t) \hat{=} \lambda_A e^{\lambda_A t} N_A(t) - k \lambda_B N_B(t) e^{\lambda_A t}$$

$$\frac{d}{dt} \hat{=} e^{\lambda_A t} N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) * e^{-\lambda_B t} e^{\lambda_A t}$$

$$e^{\lambda_A t} N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) * \int_0^t e^{-\lambda_B t} e^{\lambda_A t} dt \hat{=} \frac{1}{\lambda_A - \lambda_B} C$$

$$N_A(t) \hat{=} k \lambda_B N_B(0) * \frac{e^{-\lambda_B t} - e^{-\lambda_A t}}{\lambda_A - \lambda_B} \hat{=} C * e^{-\lambda_A t}$$

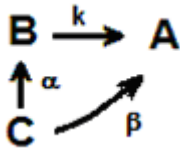
Imponendo le condizioni iniziali

$$N_A(t) = k N_B(0) \frac{\lambda_B}{\lambda_A - \lambda_B} \left( e^{\lambda_B t} - e^{\lambda_A t} \right) + N_A(0) e^{\lambda_A t}$$

### *B.5 Dimostrazione della formula 6.12*

Questa formula riguarda il numero di atomi nel tempo di un isotopo stabile

(A) prodotto dal decadimento di un genitore (B) con un branching ratio  $k$  appartenente al gruppo 4 e di un altro genitore (C) con un branching ratio  $\lambda$  verso B e  $\lambda'$  verso A.



$$N_C(t) = N_C(0) e^{-\lambda_C t}$$

$$N_B(t) = \lambda' N_C(0) \frac{\lambda_C}{\lambda_B - \lambda_C} \left( e^{-\lambda_C t} - e^{-\lambda_B t} \right) + N_B(0) e^{-\lambda_B t}$$

$$\frac{d}{dt} N_A(t) = k \lambda_B N_B(t) + \lambda' \lambda_C N_C(t)$$

$$N_A(t) = k \lambda_B \int_0^t N_B(t') dt' + \lambda' \lambda_C \int_0^t N_C(t') dt'$$

Per semplicità si può risolvere a parte:

$$\int_0^t N_B(t') dt' = N_B(0) \int_0^t e^{-\lambda_B t'} dt' = \frac{N_B(0)}{\lambda_B} (1 - e^{-\lambda_B t})$$

$$\int_0^t N_C(t') dt' = \lambda' N_C(0) \int_0^t \frac{\lambda_C}{\lambda_B - \lambda_C} \left( e^{-\lambda_C t'} - e^{-\lambda_B t'} \right) dt' + \int_0^t N_C(0) e^{-\lambda_C t'} dt'$$

Che inserito nell'equazione diventa:

$$N_A(t) = N_A(0) - k N_B(0) e^{-k t}$$

$$k N_C(0) = \frac{k N_B(0)}{k} e^{-k t}$$

$$k N_C(0) = \frac{k N_C(0)}{k} e^{-k t} \cdot N_C(0) e^{-k t}$$

## ***Bibliografia***



- D.N. Abrams, Cyclotron production of Tc-99m - The Basics, 2012;
- A. Celler, Theoretical modelling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets, 2011;
- A. Fabbri, Elettronica per gamma camere ad elevate prestazioni per applicazioni mediche, 2009;
- K. Gagnon, Cyclotron production of  $^{99m}\text{Tc}$ : Experimental measurement of the  $^{100}\text{Mo}$  (p,x)  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99}\text{Tc}$  excitation functions from 8 to 18 MeV, 2011;
- M. C. Lagunas-Solar, Cyclotron production of NCA  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99}\text{Mo}$ . An alternative non reactor supply source of instant  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99}\text{Mo} + ^{99m}\text{Tc}$  generators, 1990;
- G. Lucconi, Principi di funzionamento dei generatori di  $^{68}\text{Ga}$  e metodi di produzione del  $^{99}\text{Mo}$ : tradizione e nuove proposte, 2012;
- M. Marengo, La fisica in medicina nucleare, Pàtron editore, Bologna, 2001;
- M. Marengo, Assessment of radionuclidic impurities in 2- $^{18}\text{F}$ Fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) routine production, 2007;
- B. Scholten, Excitation functions for the cyclotron production of  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99}\text{Mo}$ , 1999;
- K. Strijckmans, The isochronous cyclotron: principles and recent developments, 2000;
- F. Tarkanyi, Investigation of activation cross-section of proton induced nuclear reactions on  $^{\text{nat}}\text{Mo}$  up to 40 MeV: new data and evaluation, 2012;