

Nuova attività di CSN5: **PASTA** (Grant Giovani 2016) Preventivo 2018

Andrea Fontana

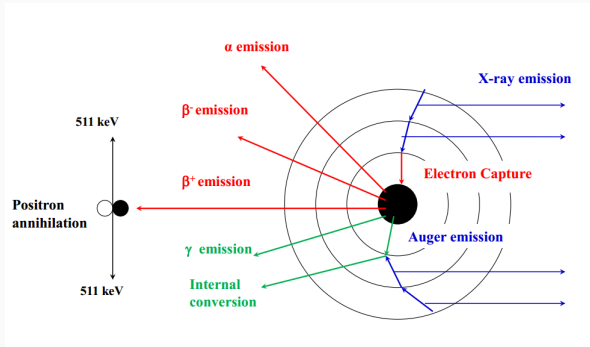
`andrea.fontana@pv.infn.it`

Consiglio di Sezione @ INFN Pavia
6 luglio 2017

- 1 Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi per uso medico
- 2 Attività CSN3 2016: COME (COpper MEasurement)
- 3 Nuova iniziativa CSN5 2017/2018: PASTA (Production with Accelerator of ^{47}Sc for Theranostic Applications)
- 4 Attività prevista

Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi per uso medico

Radiazione disponibile in relazione a decadimento radioattivo:

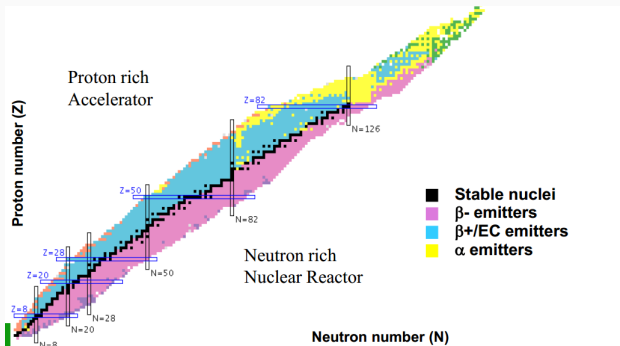


A seguito del decadimento primario, il nucleo spesso è in uno stato eccitato. La nube elettronica dell'atomo può essere coinvolta.

Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi

La Medicina Nucleare utilizza le proprietà di interazione di questa radiazione con la materia. Schematicamente:

- alta penetrazione: imaging/diagnostica (X , γ , β^+)
- bassa penetrazione: terapia (α , β^- , e^- Auger)



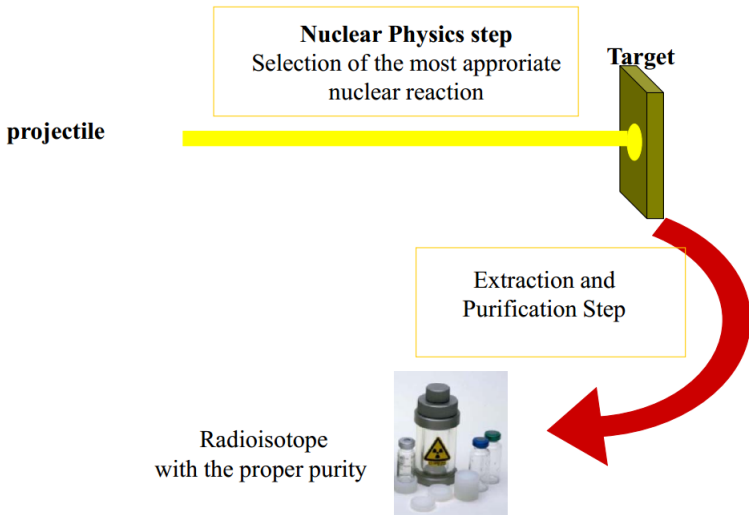
Uso di ciclotroni: ritorno alle origini?

Estratto da *Handbook of Radiopharmaceuticals*, Wiley 2003:

- Particle accelerators and in particular cyclotrons, were very important in the preparation of radioisotopes during the years of 1935 to the end of World War Two (WWII).
- After WWII, reactors were used to produce radioactive elements and the use of accelerators for this purpose became less common.
- There are three major reasons the accelerator produced radioisotopes may be used rather than reactor produced radionuclides. These are:
 - 1 The radioisotopes produced in a reactor may have unfavorable decay characteristics (particle emission, half-life, gamma rays, etc.) for a particular application
 - 2 The radioisotope cannot be produced in a reactor with high specific activity
 - 3 Access to areactor is limited.
- The **number of reactors** available for radioisotope production has become **smaller than the number of cyclotrons** available to the scientific community. This reduction in the number of available reactors is a problem which will probably become more severe in the future...

Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi

Vari steps di natura fisica e/o chimica:



Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi

La produzione finale dipende dalle condizioni di irraggiamento, dal bersaglio, dalle proprietà del nucleo, dallo stopping power e dalle conoscenze sulla sezione d'urto:

Produced Activity:

$$Act = \Phi \cdot \chi \cdot \frac{Na \cdot \rho}{A} \cdot (1 - \exp(-\lambda \cdot t_{irr})) \cdot \int_{E_{fn.}}^{E_{in.}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}} \cdot dE$$

Irradiation conditions

Target characteristics including enrichment

Radioactive decay

Reaction Cross section

Decrease of the projectile energy as it penetrates into the target material

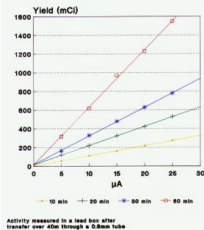
- Energy is released in the target
- Heating of the target

Produzione di radionuclidi

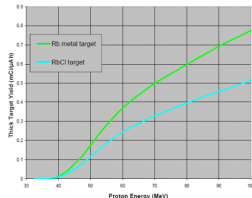
Come massimizzare lo yield di produzione per un particolare radionuclide?

- Aumentare il tempo di irraggiamento
- Aumentare la corrente iniziale
- Aumentare la quantità di materiale bersaglio
- Utilizzare un bersaglio arricchito
- Scegliere con cura il nucleo bersaglio e il range di energia

Production of ^{18}F -aq via $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
1.3ml Titanium target



Rb(p,xn)Sr-82 (NAC experimental data)

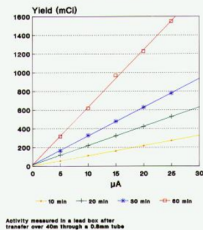


Produzione di radionuclidi

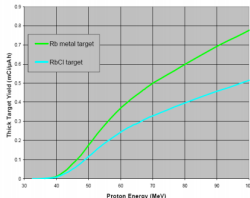
Come massimizzare lo yield di produzione per un particolare radionuclide?

- Aumentare il tempo di irraggiamento
- **Aumentare la corrente iniziale**
- Aumentare la quantità di materiale bersaglio
- Utilizzare un bersaglio arricchito
- Scegliere con cura il nucleo bersaglio e il range di energia

Production of ^{18}F -aq via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
1.3ml Titanium target



Rb(p,xn)Sr-82 (NAC experimental data)

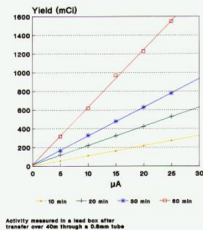


Produzione di radionuclidi

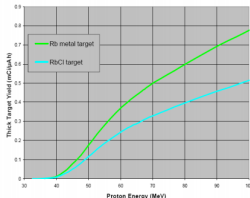
Come massimizzare lo yield di produzione per un particolare radionuclide?

- Aumentare il tempo di irraggiamento
- Aumentare la corrente iniziale
- Aumentare la quantità di materiale bersaglio
- Utilizzare un bersaglio arricchito
- Scegliere con cura il nucleo bersaglio e il range di energia

Production of ^{18}F -aq via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
1.3ml Titanium target



Rb(p,xn)Sr-82 (NAC experimental data)

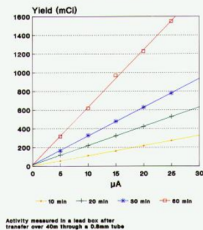


Produzione di radionuclidi

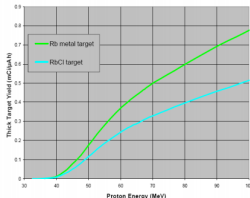
Come massimizzare lo yield di produzione per un particolare radionuclide?

- Aumentare il tempo di irraggiamento
- Aumentare la corrente iniziale
- Aumentare la quantità di materiale bersaglio
- **Utilizzare un bersaglio arricchito**
- Scegliere con cura il nucleo bersaglio e il range di energia

Production of ^{18}F -aq via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
1.3ml Titanium target



Rb(p,xn)Sr-82 (NAC experimental data)

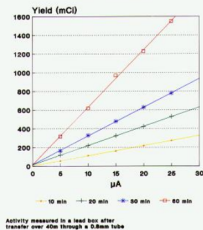


Produzione di radionuclidi

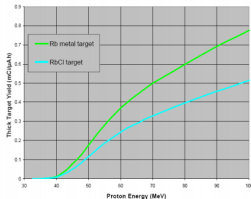
Come massimizzare lo yield di produzione per un particolare radionuclide?

- Aumentare il tempo di irraggiamento
- Aumentare la corrente iniziale
- Aumentare la quantità di materiale bersaglio
- Utilizzare un bersaglio arricchito
- Scegliere con cura il nucleo bersaglio e il range di energia

Production of ^{18}F -aq via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
1.3ml Titanium target

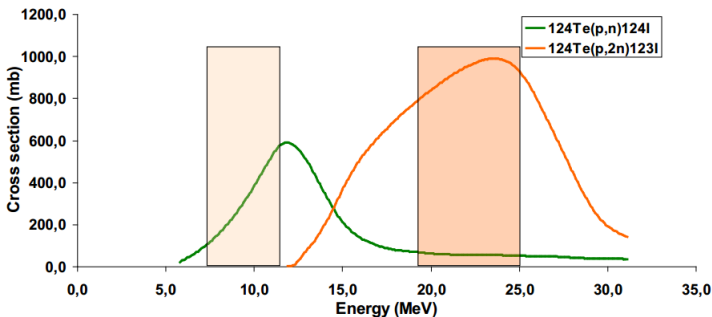


Rb(p,xn)Sr-82 (NAC experimental data)



Motivazione: ricerca di radionuclidi innovativi

Massimizzazione dello yield di produzione e della purezza (minimizzazione dei contaminanti).



Essenziali scelta della reazione e del range di energia.

Comparing production route for ^{124}I

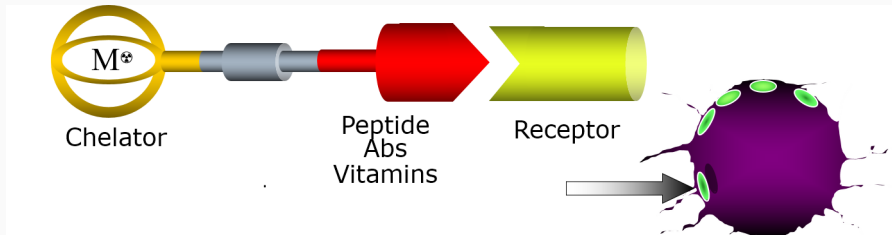
(calculated values – *Qaim et al - Julich*)

Nuclear reaction	Energy range [MeV]	Thick target yield of ^{124}I [MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$]	Impurity [%]		
			^{123}I	^{125}I	^{126}I
$^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})$	12 $\rightarrow$ 8	16	1.0	< 0.1	-
$^{124}\text{Te}(\text{d},2\text{n})$	14 $\rightarrow$ 10	17.5	-	1.7	-
$^{125}\text{Te}(\text{p},2\text{n})$	21 $\rightarrow$ 15	81	7.4	0.9	-
$^{126}\text{Te}(\text{p},3\text{n})$	38 $\rightarrow$ 28	222	149	1.	1.
$^{\text{nat}}\text{Sb}(\alpha,\text{xn})$	22 $\rightarrow$ 13	1.02	890	13	16
$^{\text{nat}}\text{Sb}({}^3\text{He},\text{xn})$	35 $\rightarrow$ 13	0.95	3877	0.6	0.6

- $^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$ – purest ^{124}I
- $^{126}\text{Te}(\text{p},3\text{n})^{124}\text{I}$ – greatest production quantity

Perchè radio-metalli?

Metallic radionuclides are of particular interest for radiopharmaceutical development, because of their wider range of nuclear properties (half life, decay characteristics etc.), rich coordination chemistry, and easy availability. Possibility for new vectors (antibodies, peptides, folates, etc.)



- Photon or positron emitters ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ... for imaging
- Particle emitters ^{90}Y , ^{177}Lu , ... for radionuclide therapy

Applicable only with **high specific activity** and **chemical purity**.

Alternativi a isotopi tradizionali (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), alogeni (^{34m}Cl , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I), altri non-metalli (^{68}Ge , ^{72}As) e metalli (V, Mn, Cu, Ti, etc...).

- **Purezza**

Different types of "purity" have to be considered and first of all the radionuclide purity.

The amount of impurities depends primarily on the reaction mechanism itself: reactions induced by low energy projectiles open very few reaction channels, hence tends to result in less impurity, while higher energy projectiles may increase the production yield, though often at the expense of more numerous products.

Chemical separation is usually employed to remove unwanted species but it is inefficient for isotopic impurities. Sometimes a suitable combination of irradiation/decay times might lead to a sufficient purity.

- **Attività specifica**

Specific activity describes the dilution of the desired radionuclides by stable isotopes of the same element.

In particular receptor targeted therapies require high specific activity to avoid saturation of the limited number of receptors per cancer cell by stable atoms.

6. APPLICATIONS AND SOCIETAL BENEFITS

HEALTH APPLICATIONS

The challenge for nuclear physics lies in finding ways to provide the most promising radionuclides for such applications since many alpha- or Auger electrons-emitters are indeed “supply-limited”.

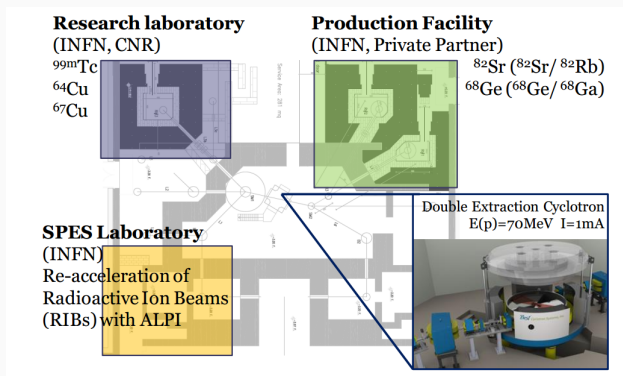
An important challenge of nuclear medicine is to find new techniques able to provide effective cancer diagnostics and treatment at the very early stages of the disease. To achieve this goal, new highly-selective radio-pharmaceuticals are under development, which integrate various diagnostic and therapeutic functionalities:

The theranostic approach aims at combining diagnostic and therapy. For nuclear medicine, this translates into combining therapy to efficiently target the cells of interest and highly sensitive and complementary functional imaging techniques. To this end, specific radio-isotopes need to be developed:

- radionuclides which possess identical ($^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{152,155}\text{Tb}/^{149,161}\text{Tb}$) or similar ($^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$) chemical properties so that they can be linked to the same molecule
- a single radionuclide for both imaging and therapy ($^{117\text{m}}\text{Sn}$; ^{223}Ra);

This is why the whole “nuclear alphabet” involving α , $\beta^{-/+}$, conversion and Auger electrons and α radiations finds useful applications in nuclear medicine, implying the development of numerous radio-isotopes with different decay properties (LET, Q value, $T_{1/2}$) in addition to good chemical properties to ease chemistry with the specific vectors.

Laboratorio di RADionuclidi per la MEDicina @ INFN-LNL



Bunker RILAB:

- Misure di sezioni d'urto nucleari
- Produzione attività per studi pre-clinici/in vitro

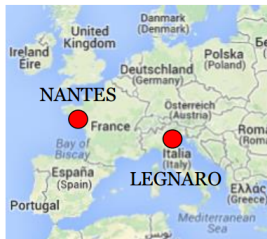
I finanziamenti dei progetti premiali vinti sono serviti e serviranno per l'infrastruttura (edificio, impianti, attrezzature...), personale...

I progetti di ricerca sono finanziati da Commissioni dell' INFN:

- **APOTEMA** (2012-2014) e **TECHN-OSP** (2015-2017) , CSN5 - Resp. Naz. : J. Esposito Studio della produzione di Tc-99m mediante acceleratori di particelle (ciclotroni)
- **COME** (2016) – Dotazioni CSN3- PI: G.Pupillo Misura della sezione d' urto di Cu-67 con fasci di $E_p \leq 70\text{MeV}$ a partire da bersagli di Zn
- **PASTA** (2017- 2018) – CSN5 – Resp. Naz: G. Pupillo Misura della sezione d' urto di Sc-47 con fasci di $E_p \leq 70\text{MeV}$ a partire da bersagli di titanio (Ti-48 e Ti-50) e vanadio (V-nat)

Collaborazione pluriennale con LNL: nuove misure per **COME** e **PASTA** attualmente in corso...

- Accelerator for Research in Radiochemistry and Oncology at Nantes Atlantique (France)



Beam	Energy [MeV]	Intensity [μA]
Protons	30-70	< 350 (x2)
Deuterons	15-35	50
Alphas	68	< 35

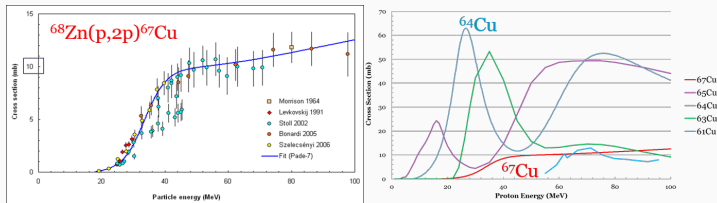
F. Haddad et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008)

Precedente attività: COME (COpper MEasurement)

Progetto di **CSN3** 2016 (PI: **G. Pupillo**)

- ^{67}Cu (2.6 d, γ SPECT, β^- terapia) per RIT ed uso teranostico
→ permette la selezione dei pazienti PRIMA della terapia
- Attualmente è usata la reazione $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ (BNL)
- Co-produzione del contaminante ^{64}Cu (12.7 h, β^+ PET, β^- terapia)

Problema dato da bassa disponibilità: produzione mondiale mensile 100 mCi (~ 1 dose terapeutica)



Decay properties

Cu-67
61.83 h

β^- : 100 %

(Zn-67)

γ -ray
[keV] γ -ray
[%]

SPECT

184.6 48.7

209.0 0.115

300.2 0.797

393.5 0.220

THERAPY

β energy [keV]	β int [%]	Auger [keV]	Auger [%]
51	1.1	0.99	19.14
121	57	7.53	6.87
154	22.0	83.65	12.09
189	20.0	Mean β^- : 141 keV	

Cu-64
12.701 h

ϵ : 61.5 %

(Ni-64)

γ -ray
[keV] γ -ray
[%]

1345.77 0.475

β^+ energy
[keV] β^+ int
[%]

PET

278.21 17.60

THERAPY

Auger [keV]	Auger [%]
0.84	57.7
6.54	22.51

THERAPY

β energy
[keV] β int
[%]

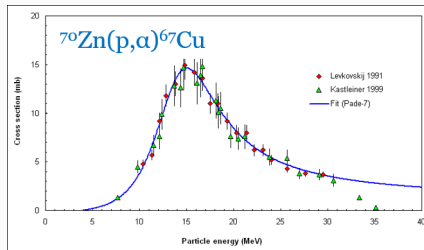
190.70 38.5

β^- : 38.5 %

(Zn-64)

NuDat 2.6 database (2013) - NNDC

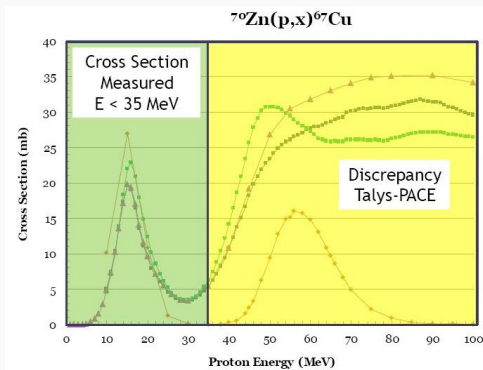
- Misura della reazione nucleare $^{70}\text{Zn}(p, x)^{67}\text{Cu}$ per $E \geq 35$ MeV
- Misura della co-produzione del contaminante ^{64}Cu
- Utilizzo codici nucleari per predire sezione d'urto



Spesso sono utilizzate parametrizzazioni fenomenologiche.

Sezioni d' urto per COME

Codici nucleari (Talys/PACE): stima della sezione d' urto per la reazione $^{70}\text{Zn}(p, x)^{67}\text{Cu}$ in intervallo di energia inesplorato (talk INFN2016).



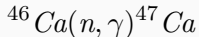
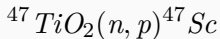
Discrepanza nei risultati sottolinea l'importanza del supporto di esperti in fisica nucleare.

Nuova attività 2017/2018: PASTA (Production with Accelerator of ^{47}Sc for Theranostic Applications)

Grant call giovani di **CSN5** 2017-2018 (PI: **G. Pupillo**)
Collaborazione LNL-Fe-Arronax + PD-PV.

Studio di metodi innovativi per produzione di ^{47}Sc :

- alternativi a reazioni tipiche di reattori (metodi molto costosi):



viste le basse abbondanze isotopiche (^{47}Ti : 7.44%, ^{46}Ca : 0.004%, $^{47}\text{Ca} \rightarrow ^{47}\text{Sc}$ con vita media: 4.5 g, β^-).

- ricerca di nuove reazioni di produzione con ciclotrone.

Scientific Motivation: Why ^{47}Sc ?

^{47}Sc 3.35 d β^- : 100 % (Ti-47)	γ -ray [keV] SPECT	γ -ray [%]	β^- energy [keV]	β^- int [%]	Auger β^- [keV]	Auger β^- [%]
	159.381	68.3	142.6	68.4	0.42	0.461
			203.9	31.6	4.0	0.215
			Mean β^- : 162.0 keV		154.415	0.277
	SPECT		THERAPY			

Therapy + Diagnostic = Theranostic $\rightarrow$ Advantage: Selection of patients prior therapy !

Scopo del progetto PASTA è lo studio della produzione di ^{47}Sc mediante acceleratori di particelle a energie ≤ 100 MeV, minimizzando la co-produzione di contaminanti.

- ^{47}Sc (3.35 d, γ SPECT, β^- terapia) per RIT ed uso teranostico $\rightarrow$ permette la selezione dei pazienti PRIMA della terapia
- Attualmente sono usati reattori nucleari
- Co-produzione di contaminanti: ^{44m}Sc (58.61 h, β^+), ^{44}Sc (3.97 h, β^+) ^{46}Sc (83.79 d, β^-)

- Collaborazione con **L. Canton** (INFN Sezione di Padova) alle attività del gruppo di COME/PASTA (**L. Mou, G. Pupillo, P. Martini, M. Pasquali**) sul calcolo con codici Montecarlo e analitici di sezioni d'urto di interesse per la produzione di radionuclidi innovativi.
- Confronto di diversi modelli (FLUKA, Talys, Empire, Fispact-II...).
- Previste attività sperimentali:
 - Arronax
 - Ciclotrone SPES a LNL (progetto **Larmed**)
- Attesi **nuovi dati sperimentali**: validazione di modelli e codici.
- Interesse per sviluppi futuri: studio radioisotopi innovativi per teranostica (**attività complementare** a quelle già in corso).

COME

- Reactions considered (so far):



PASTA

- Reactions considered (so far):



- Reactions to be considered:



- Molti studi con FLUKA:

Assessment of the production of medical isotopes using the Monte Carlo code FLUKA: Simulations against experimental measurements



Angelo Infantino^{a,*}, Elisabeth Oehlke^{b,c}, Domiziano Mostacci^a, Paul Schaffer^b, Michael Trinczek^b, Cornelia Hoehr^b

^a Department of Industrial Engineering, Montecuccolino Laboratory, University of Bologna, Via dei Colli 16, 40136 Bologna, Italy

^b TRIUMF, 4004 Wesbrook Mall, V6T 2A3 Vancouver, BC, Canada

^c Department of Radiation Science & Technology, Delft University of Technology, Postbus 5, 2600 AA Delft, The Netherlands

Prediction of ^{89}Zr production using the Monte Carlo code FLUKA

A. Infantino^a, G. Cicoria^b, D. Pancaldi^b, A. Ciarmatori^b, S. Boschi^c, S. Fanti^b, M. Marengo^b, D. Mostacci^{a,*}

^a University of Bologna, Montecuccolino Laboratory, via dei Colli 16, I-40136 Bologna, Italy

^b Department of Medical Physics, University Hospital, S.Orsola—Malpighi, Bologna, Italy

^c PET Radiopharmacy Unit, Department of Nuclear Medicine, University Hospital, S.Orsola—Malpighi, Bologna, Italy

Accurate Monte Carlo modeling of cyclotrons for optimization of shielding and activation calculations in the biomedical field



Angelo Infantino^{a,*}, Mario Marengo^b, Serafina Baschetti^a, Gianfranco Cicoria^b, Vittorio Longo Vaschetto^a, Giulia Lucconi^b, Piera Massucci^a, Sara Vichi^a, Federico Zagni^b, Domiziano Mostacci^a

^a Department of Industrial Engineering, Montecuccolino Laboratory, University of Bologna, Via dei Colli 16, 40136 Bologna, Italy

^b Department of Medical Physics, University Hospital "S. Orsola-Malpighi", Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy

- Diversi codici analitici presi come riferimento: Talys (TENDL), Empire, Fispact-II...

PASTA: Production with Accelerator of Sc-47 for Theranostic Applications

Slide presentata da G. Pupillo in CSN5:

Richieste 2018

RICHIESTE 2018	LNL (k€)
MISSIONI	
Turni di irraggiamento presso Arronax	9
CONSUMO	
Materiale arricchito per bersagli sottili, materiale radiochimico e consumo vario	30
TRASPORTO	
Trasporto materiale radioattivo da Arronax (Nantes) a LNL (Legnaro, PD)	3
TOTALE progetto PASTA 2018	42

Commenti alle richieste economiche:

- **Missioni:** prevediamo 6 turni di irraggiamento, ciascuno con due persone (1.5 k€ a turno) → 9 k€
- **Consumo:** prevediamo l'acquisto di 500 mg di polvere metallica di Ti-50 (offerta allegata TRACE) → 30 k€
- **Trasporto:** prevediamo il trasporto del titanio irraggiato → 3 k€

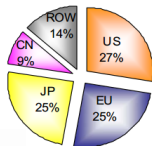
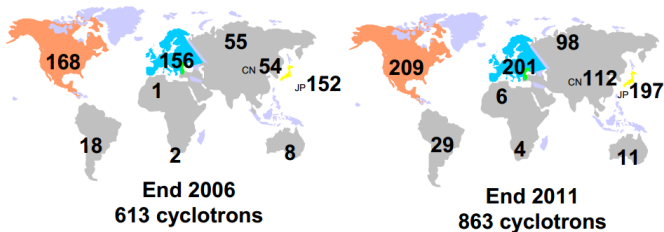
Nominativo	FTE (LNL) 2018	TOT FTE LNL
Gaia Pupillo	1.0	
Liliana Mou	0.5	
Petra Martini	0.5	2.0
Nominativo	FTE (FE) 2018	TOT FTE FE
Micòl Pasquali	0.8	
Alessandra Boschi	0.5	
Adriano Duatti	0.5	1.8
Nominativo	FTE (PD) 2018	TOT FTE PD
Luciano Canton	0.1	0.1
Nominativo	FTE (PV) 2018	TOT FTE PD
Andrea Fontana	0.2	0.2
Nominativo	Arronax	TOTALE FTE PASTA 2018
Ferid Haddad	-	
Cyrille Alliot	-	
Thomas Sounalet	-	4.1

Rispetto al 2017 si aggiungono L. Canton (PD) e A. Fontana (PV) per collaborazione su modellistica nucleare:
4.1 FTE PASTA 2018

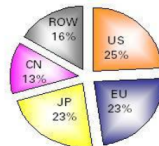
BACKUP

Total PET cyclotrons worldwide

2006-2011



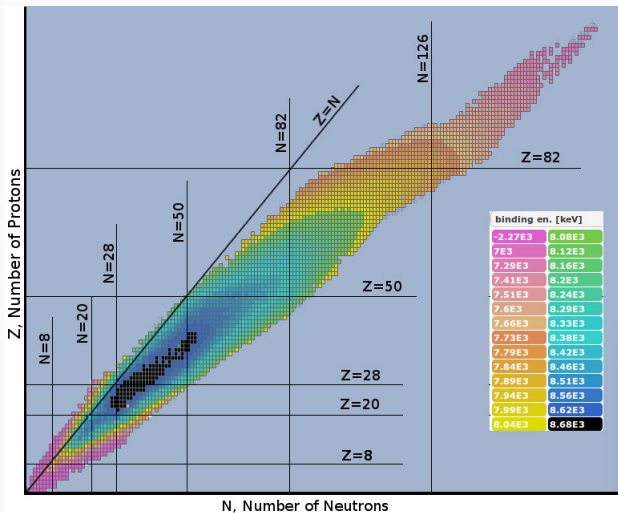
**Period 2007-2011
average of 50 cycles
sold/year**



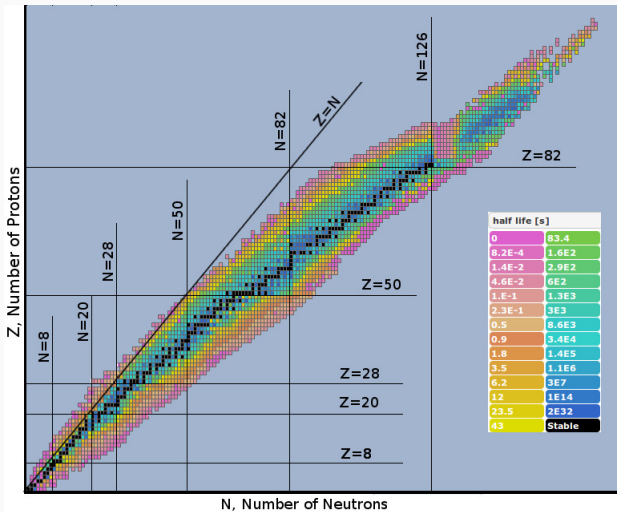
FLUKA: Pre-Equilibrium Approach to Nuclear Thermalisation

- Originally, **PEANUT model** for nuclear interactions below few GeV, including a sophisticated generalized intranuclear cascade and nuclear models.
- Recently, its extension to high (all) energies, by including Glauber-Gribov multiple interactions and the Dual Parton Model (DPM), has become the default in FLUKA.
- Sequence of interaction steps (in time) considered in Peanut:
 - 1 Glauber-Gribov cascade with formation zone and DPM
 - 2 Generalized intranuclear cascade
 - 3 Preequilibrium stage with current exciton configuration and excitation energy
 - 4 Evaporation / fragmentation / fission
 - 5 Gamma-deexcitation
- All steps embedded in detailed description of target nucleus (density distribution, Fermi motion, etc.)
- **Production of nuclides is result of last step of the interaction sequence**, influenced by all previous stages.

Valle di stabilità: energia di legame



Valle di stabilità: vita media



Valle di stabilità: modo di decadimento

