



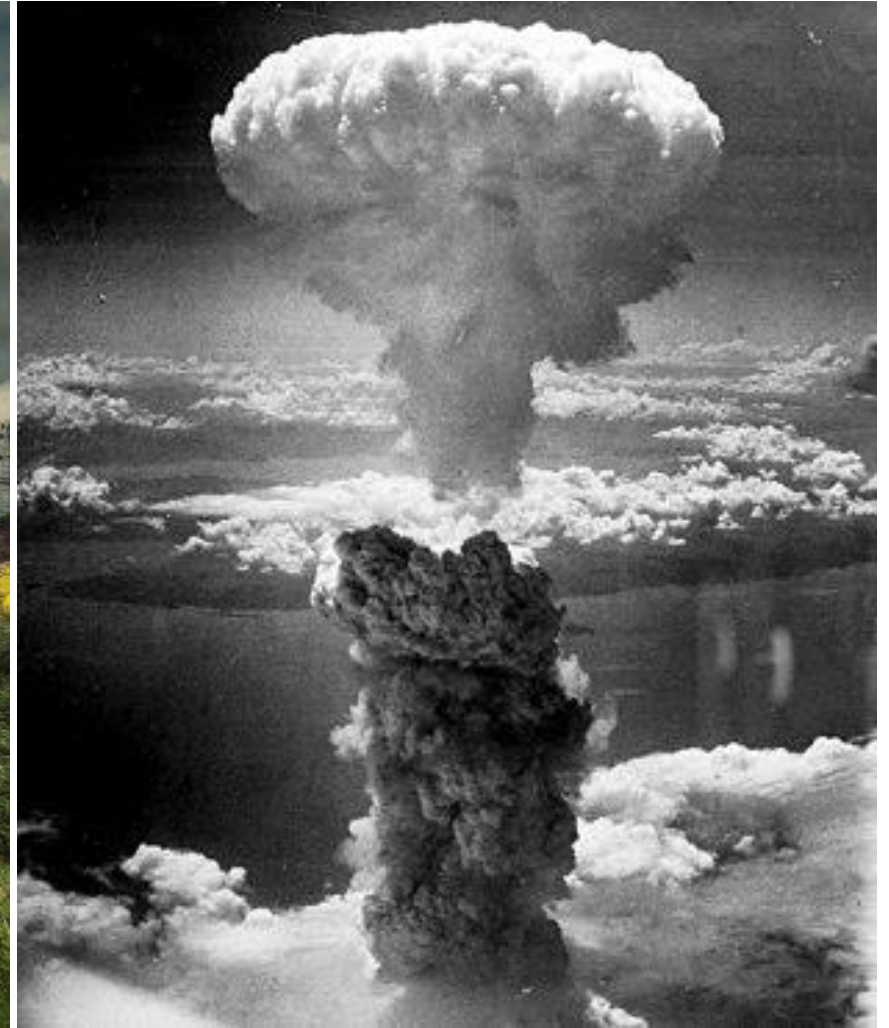
Fisica Medica:

Uso dei radionuclidi in medicina

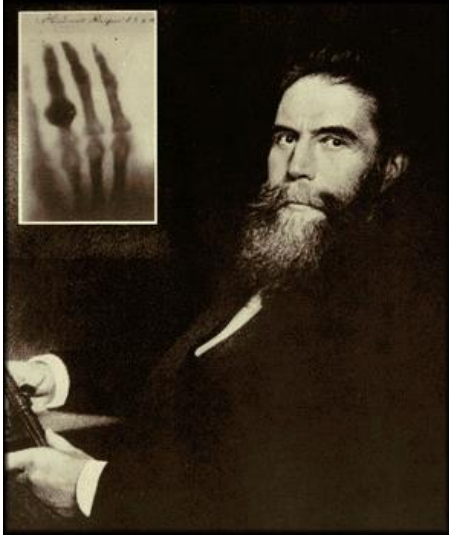


Liliana Mou
liliana.mou@lnl.infn.it

A nucleare e radioattività spesso associamo...

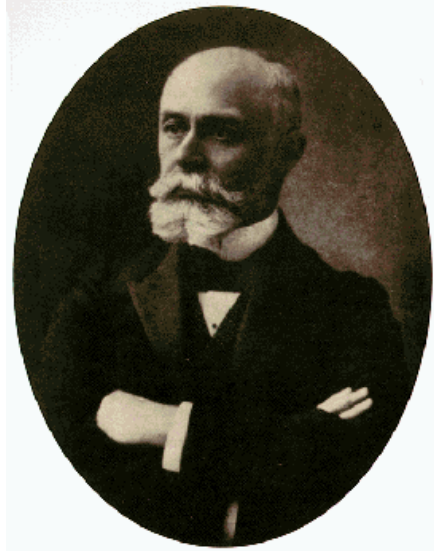


I pionieri della radioattività



1895 Roentgen

Scoprì i raggi X



1896 Becquerel

Scoprì la radioattività



1897 Rutherford

Scoprì i raggi alpha e beta



1900-1908 M.me Curie

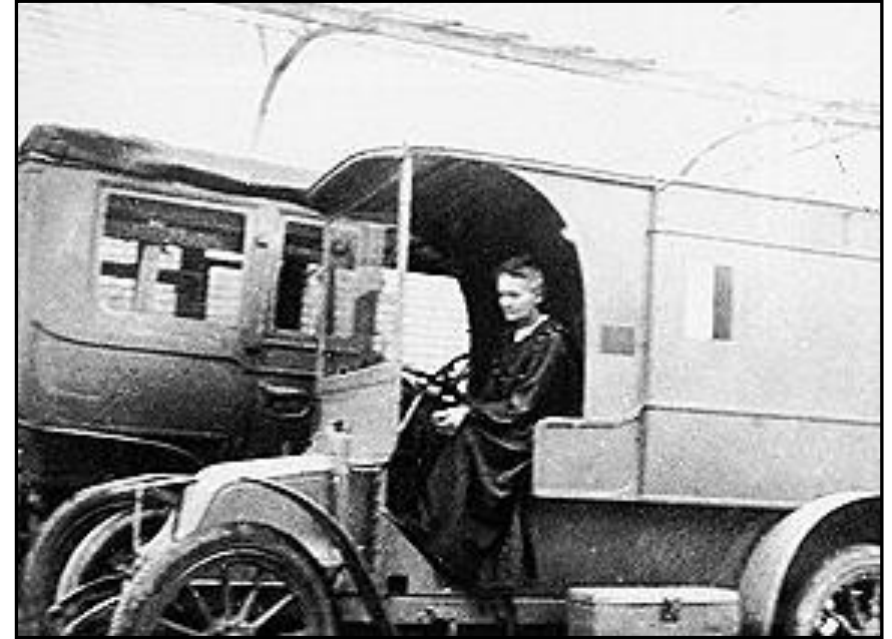
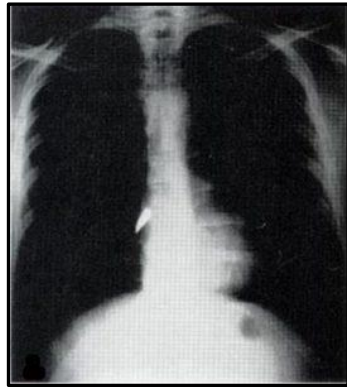
Scoprì il radio e il polonio

Marie Skłodowska–Curie

M.me Curie non fu solo dedita alle ricerche di base, ma si occupò anche delle possibili applicazioni delle stesse.

Durante la prima guerra mondiale promosse l'impiego di unità mobili per la radiografia che venivano montate su autovetture, note come Petites Curie, per il trattamento dei soldati feriti.

Le auto radiologiche venivano equipaggiate con la macchina radiologica (tubo a raggi X) e una camera oscura fotografica. Il funzionamento del tubo a raggi X richiede elettricità e per ovviare a questo inconveniente M.me Curie propose di incorporare una dinamo nel design dell'auto.



M.me Curie nella I Guerra Mondiale alla guida di una petit-Curie

Si stima che il numero totale di soldati feriti che ricevettero gli esami radiologici durante la guerra superò il milione!

L'utilizzo della radioattività nella storia (1)

Sebbene molti studi sulla radioattività all'epoca vertessero su aspetti di natura chimico-fisica, altri studi, forse meno attendibili, si occupavano degli effetti che le radiazioni avevano sul vivente arrivando alla conclusione che avessero un effetto benefico sulla salute.

Intorno agli anni 20' si diffusero notevolmente prodotti a base di radio e torio.

Gli articoli in vendita spaziavano da integratori alimentari radioattivi, cere per le scarpe fino a dentifrici al torio.



Il radio era comunemente utilizzato come ingrediente per vernici luminescenti delle lancette degli orologi (ora fortunatamente privi di ogni materiale radioattivo).



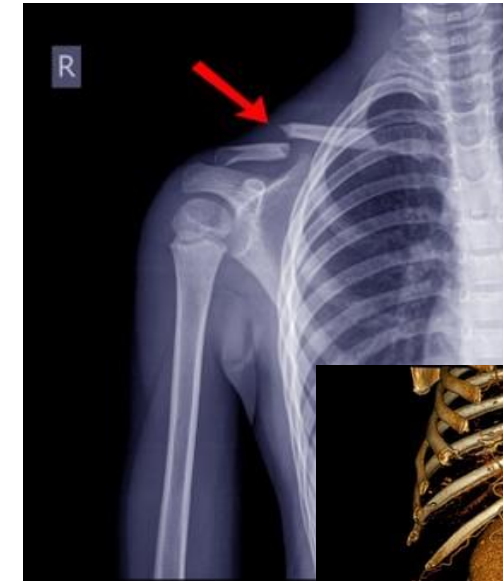
Di larghissima diffusione fu il Radithor, un medicinale contenente radio e torio in una soluzione di acqua distillata. Si consigliava di berne almeno 2 boccette al giorno!

L'utilizzo della radioattività nella storia (2)

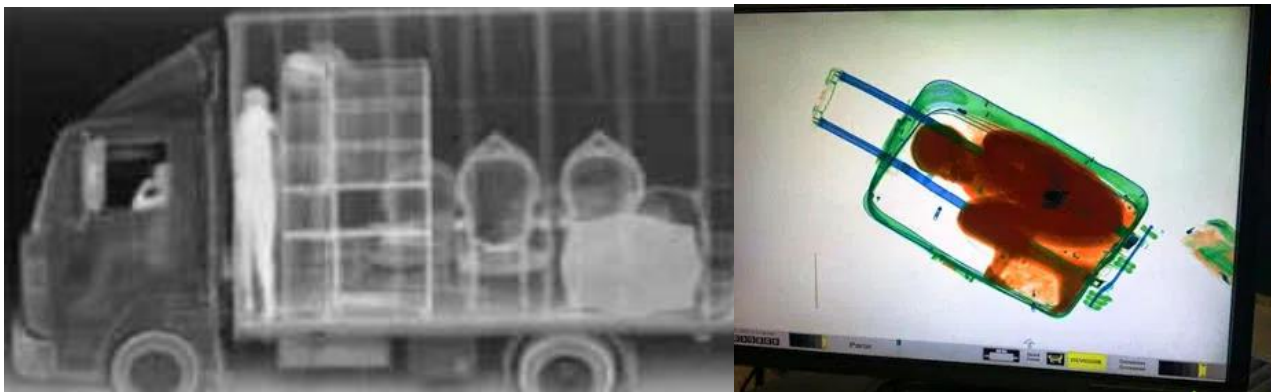
Applicazioni industriali



Numerose applicazioni medicali



Applicazioni relative alla sicurezza



Composizione dell'atomo e radioattività

Neutrone (N)

Massa: $1.67 \cdot 10^{-27}$ Kg

Carica: Neutro

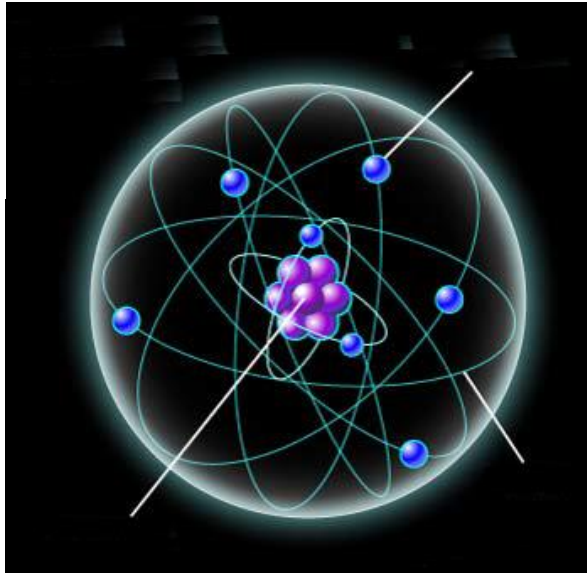
Raggio: $\sim 10^{-15}$ m

Protone (P)

Massa: $1.67 \cdot 10^{-27}$ Kg

Carica: $+1.6 \cdot 10^{-19}$ C

Raggio: $\sim 10^{-15}$ m



Elettrone

Massa: $0.9 \cdot 10^{-30}$ Kg

Carica: $-1.6 \cdot 10^{-19}$ C

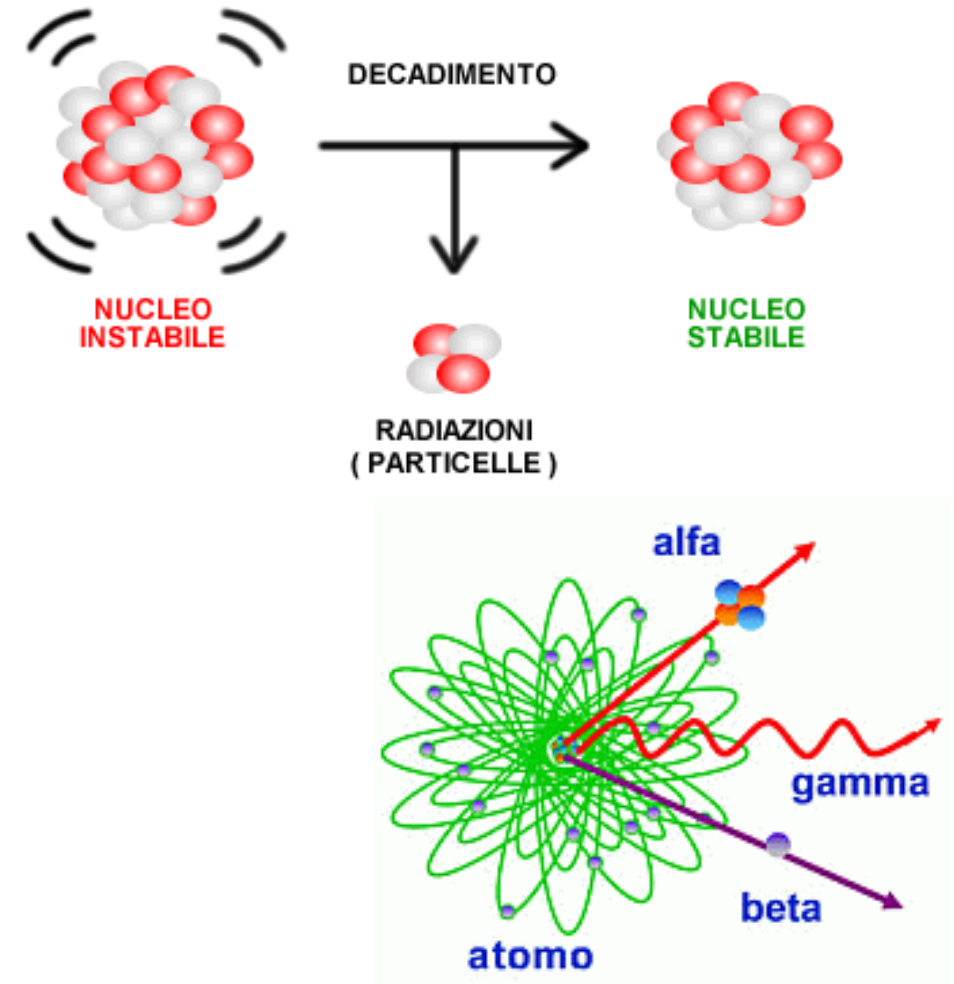
Raggio: $< 10^{-18}$ m

Atomo

Massa: 10^{-27} - 10^{-25} Kg

Carica: Neutro

Raggio: $\sim 10^{-10}$ m



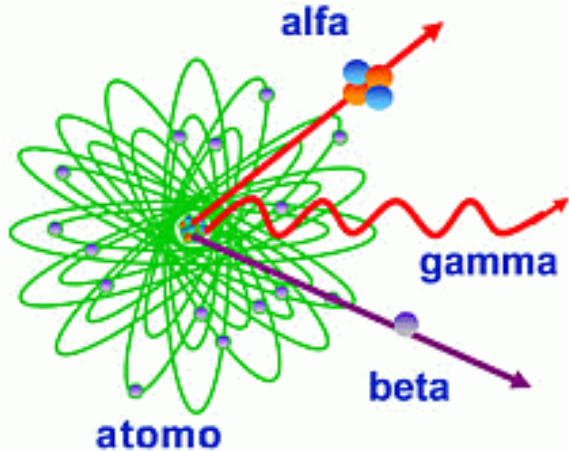
Numero di Massa:

$$A = N + Z$$

Variando il numero di neutroni ottengo un ISOTOPO

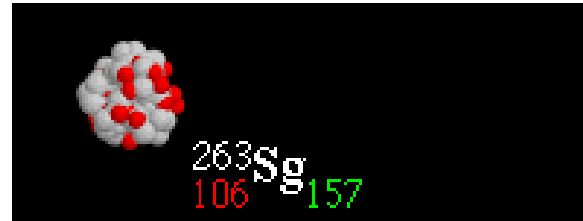
Variando il numero di protoni cambia la natura dell'elemento

I decadimenti radioattivi



La radioattività è un fenomeno fisico che si verifica quando il nucleo di un atomo instabile si trasforma e raggiunge un nuovo stato di equilibrio emettendo radiazioni

Decadimento Alfa



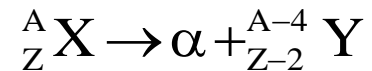
Emissione α

Particella: $2p + 2n$

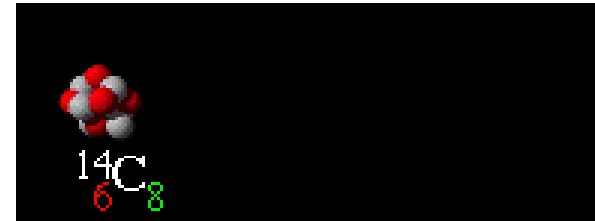
Massa: $6.68 \cdot 10^{-27}$ Kg

Carica: positiva

Reazione:



Decadimento Beta



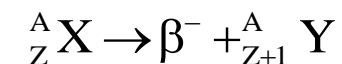
Emissione β

Particella: e

Massa: $0.9 \cdot 10^{-30}$ Kg

Carica: negativa/positiva

Reazione:



Decadimento Gamma



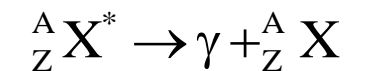
Emissione γ

Particella: fotone

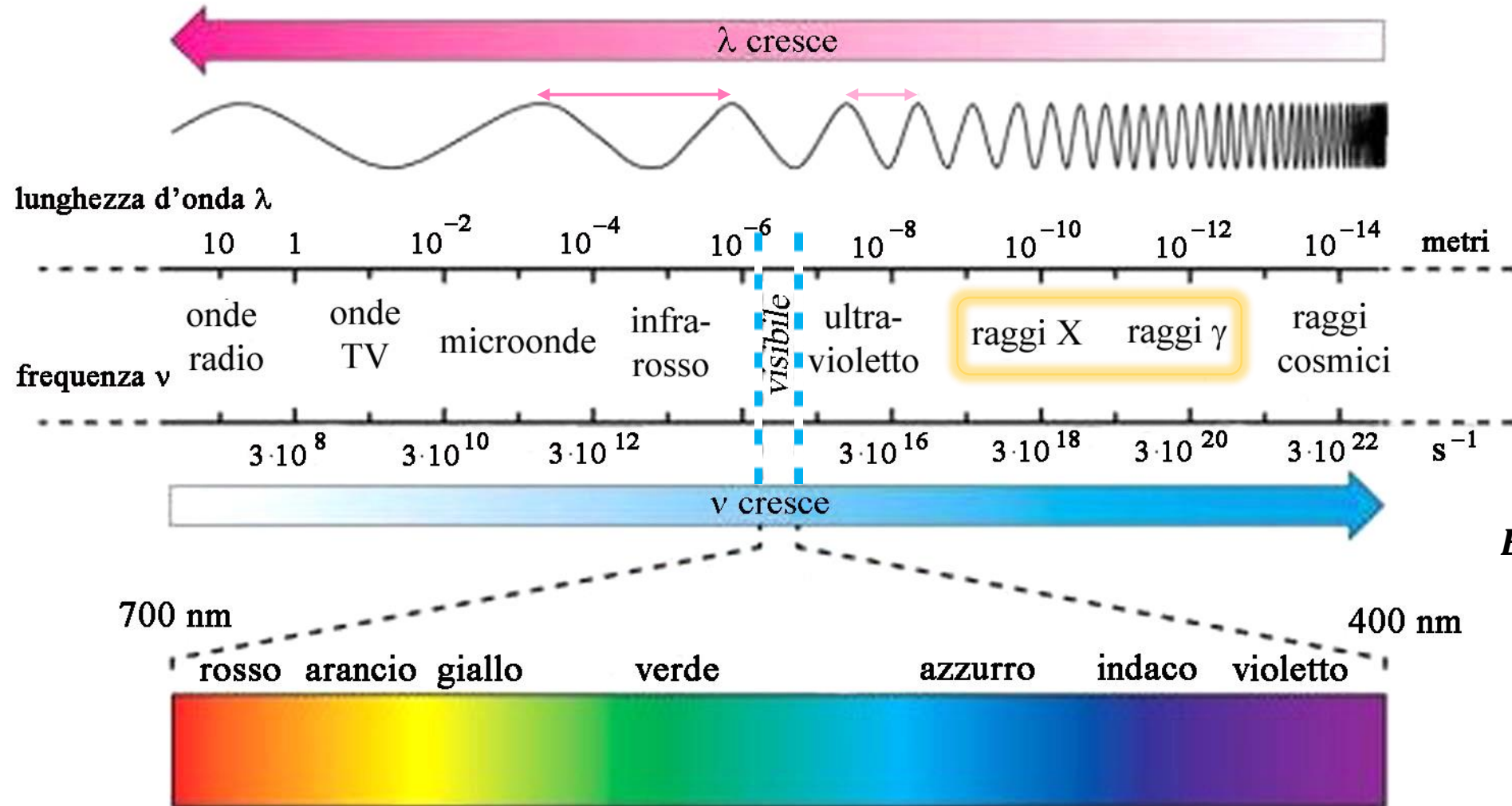
Massa: 0

Carica: neutra

Reazione:



Lo spettro di elettromagnetico

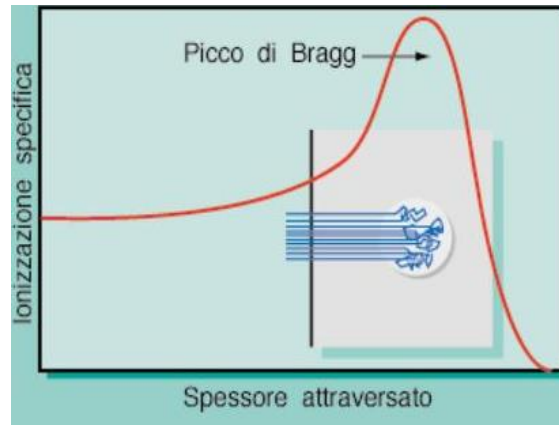


Interazione radiazione materia

Interazione con particelle cariche

Gli effetti generati dal passaggio di particelle cariche attraverso la materia sono:

- Perdita di energia da parte della particella (nel caso sia leggera si ottiene anche una deflessione della traiettoria)
- Eccitazione o ionizzazione degli atomi che compongono il materiale



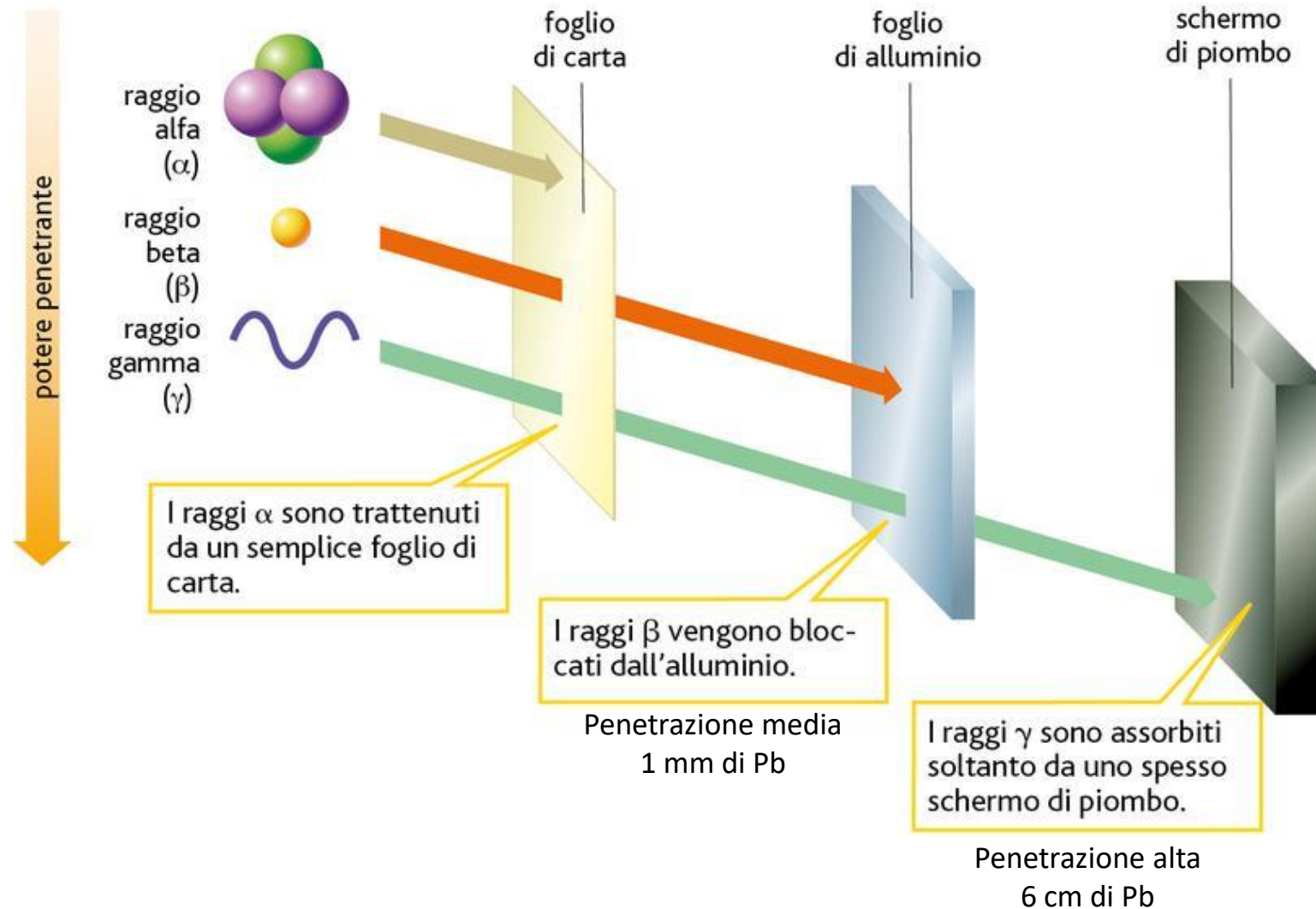
La ionizzazione aumenta al diminuire della velocità

Interazione con i fotoni

I processi fondamentali di interazione dei raggi γ e X con la materia sono:

- **Effetto Compton:** produce un parziale trasferimento di energia dal fotone ad un elettrone del mezzo, mentre il fotone viene deviato di un certo angolo
- **Effetto fotoelettrico:** il fotone scompare e trasferisce tutta la propria energia ad un elettrone del mezzo
- **Produzione di coppie:** è un effetto a soglia ($E_\gamma > 1022$ keV) con il quale tutta l'energia del fotone viene usata per creare una coppia elettrone-positrone

La radioattività e il suo potere penetrante



La radioattività e la legge di decadimento radioattivo

La radioattività è un fenomeno fisico che si verifica quando il nucleo di un atomo instabile raggiunge un nuovo stato di equilibrio emettendo radiazioni.

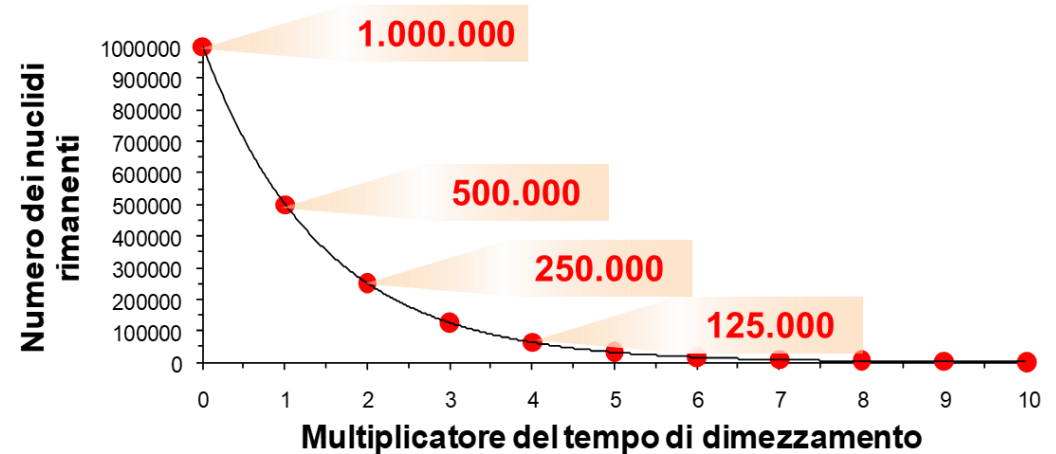
La radioattività viene quantificata in termini di disintegrazione per unità di tempo.

1 Becquerel (Bq) = 1 disintegrazione al secondo

Se al tempo $t = 0$ ho N_0 nuclei, dopo un tempo t ne avrò un numero $N(t)$ dato da:

$$N(t) = N_0 \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

dove $T_{1/2}$ è il tempo di dimezzamento, cioè il tempo dopo il quale metà dei nuclei sono decaduti (e dunque la metà è sopravvissuta)



La radioattività in funzione del tempo

Esistono dei parametri di tempo particolari in fisica:

- **Tempo di dimezzamento** ($T_{1/2}$): è il tempo necessario perché il numero dei nuclidi padri diventi la metà
- **Vita media** (τ): è il tempo necessario perché il numero dei nuclidi padri si riduca a un fattore $1/e$ (ossia diventi circa il $\sim 37\%$ di quelli iniziali)
- Per stabilire la «pericolosità» di un radionuclide presente in un organismo è necessario introdurre il **Tempo di dimezzamento biologico**: è il tempo necessario perché l'organismo possa espellere un certo elemento
- **Tempo di dimezzamento effettivo** T_{eff} in un organismo: tempo necessario affinché l'attività di un radioisotopo, introdotto in un organismo, si riduca della metà per l'azione combinata del tempo di dimezzamento fisico e di quello biologico

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{1/2}} + \frac{1}{T_b}$$



La radioattività e il nostro corpo

L'energia ceduta per unità di massa dalla radiazione ionizzante si chiama **dose D** (Gy = gray = J/kg).

Per quantificare l'impatto sugli organismi della radiazione ionizzante bisogna tener conto del tipo di radiazione e della radiosensibilità degli organi.

La **dose equivalente H_T** (Sv = Sievert = J/kg) misura la dose assorbita dal tessuto T a secondo del "tipo" di radioattività:

$H_T = w_R D$ dove w_R è un "peso" per il "tipo" di radiazione

Tipo di rad.	w_R
e; γ ; X	1
neutroni	5-20
α	20

La **dose efficace E** (Sv = Sievert = J/kg) è la somma ponderata delle dosi equivalenti per i vari tessuti: **tiene conto della diversa radiosensibilità degli organi irraggiati:**

$$E = \sum_T w_T H_T$$

dove w_T è un "peso" per il "tipo" di tessuto

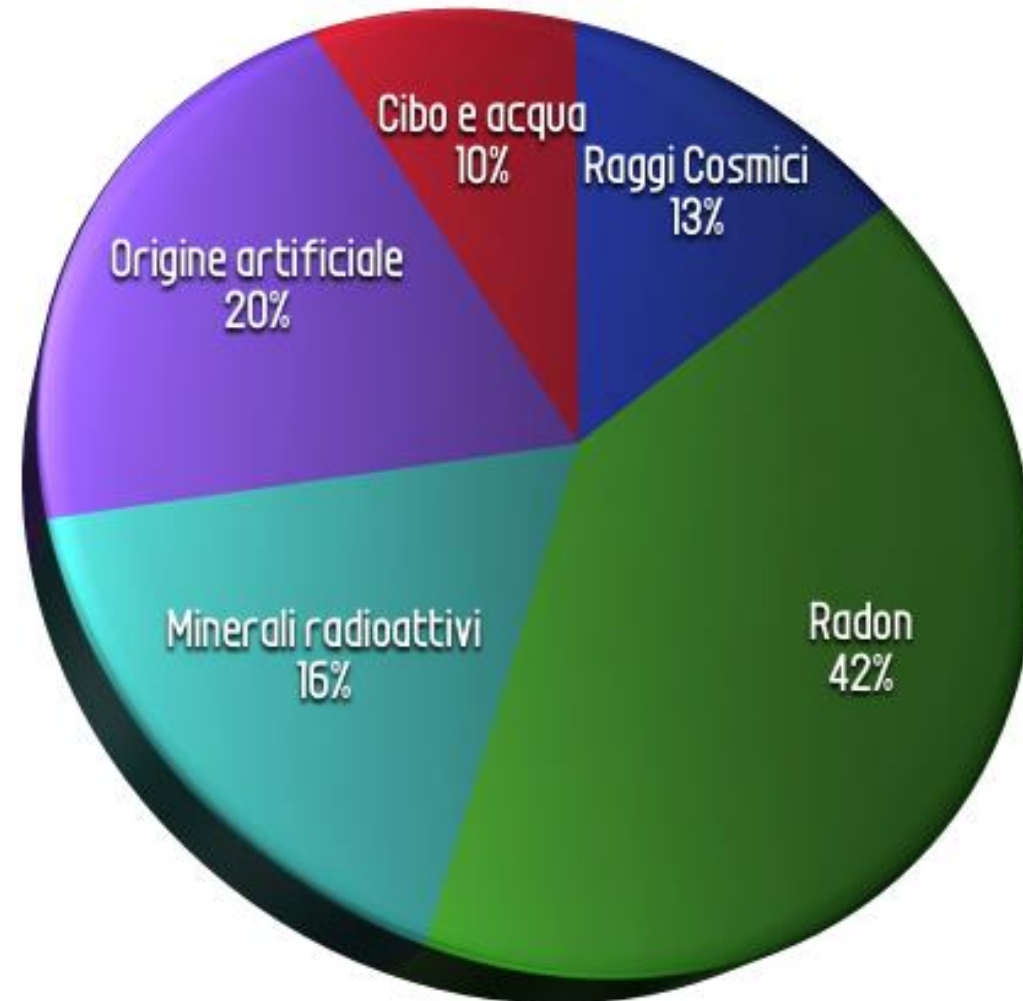
Organi	w_T
Gonadi	0.20
Midollo osseo, colon, stomaco, polmone	0.12
Vescica, mammella, fegato, esofago, tiroide, altri organi	0.05
Pelle, superfici ossa	0.01

Dose efficace assorbita in un anno...

Dose efficace media assorbita dalla popolazione dovuta al “fondo naturale”: **2.4 mSv/year**.

...e assorbita in una vita

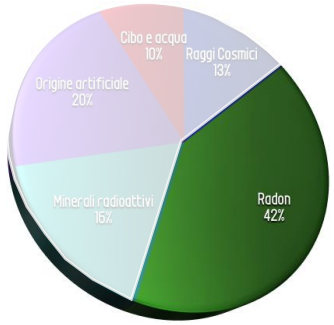
In media, l'80% delle radiazioni che assorbiamo sono di origine naturale!



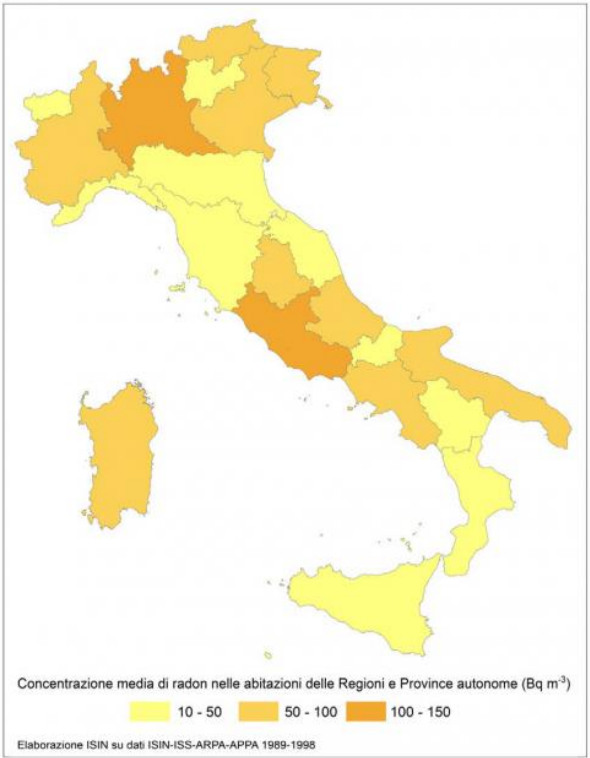
Dose efficace assorbita in un anno...

Dose efficace media assorbita dalla popolazione dovuta al "fondo naturale": **2.4 mSv/year.**

➔ In Italia questa media aumenta a 3.3 mSv/anno!
Questo aumento è dovuto ad una maggiore presenza di radon che è naturalmente presente nella crosta terrestre



N.b. la concentrazione varia da regione a regione!



Il radon è un gas nobile radioattivo che non rimane intrappolato nelle rocce, ma si immette nell'aria, viene respirato e si accumula nei polmoni.

Il ²²²Rn ha un tempo di dimezzamento di 3.8 giorni e decade emettendo particelle α, che danneggiano le cellule circostanti.

RADON

Die zweithäufigste Ursache für Lungenkrebs

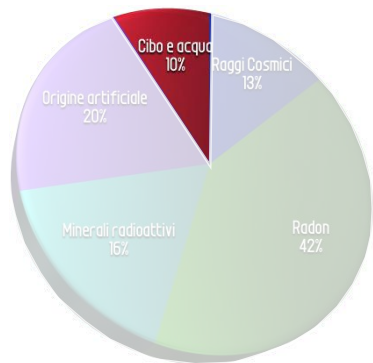
Il radon è inquadato al secondo posto, dopo il fumo, come causa per l'insorgenza di tumori polmonari.

(foto: Radon, Ufficio federale d. sanità pubblica di Berna, CH).

Radioattività naturale interna

La radioattività si trova nel corpo umano e più in generale nella materia biologica

Ci sono circa 30 mg di ^{40}K nel corpo umano
(circa 5000 decadimenti al secondo)



Le banane contengono una notevole quantità di potassio, la cui miscela isotopica contiene lo 0,0117% di ^{40}K , che è un isotopo radioattivo → **1 banana corrisponde a circa 0.1 μSv !**

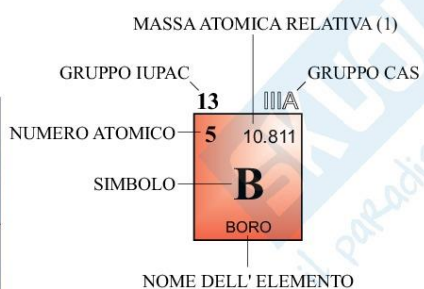
Fenomeno	Banane equivalenti
Un'ora di fondo naturale	3 banane
Un'ora di fondo artificiale	0,5 banane
Un'ora su un aereo ad alta quota	50 banane
Radiografia ad un braccio	10 banane
Radiografia toracica	1000 banane
TAC a basso dosaggio	150000 banane
Mammografia	4000 banane



TAVOLA PERIODICA DEGLI ELEMENTI

<http://www.ktf-split.hr/periodni/it/>

PERIODO	GRUPPO 1 IA		GRUPPO IUPAC										GRUPPO CAS						18 VIIIA
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1	1 1.0079 H IDROGENO																	2 4.0026 He ELIO	
2	3 6.941 Li LITIO	4 9.0122 Be BERILLIO																	
3	11 22.990 Na SODIO	12 24.305 Mg MAGNESIO																	
4	19 39.098 K POTASSIO	20 40.078 Ca CALCIO	21 44.956 Sc SCANDIO	22 47.867 Ti TITANIO	23 50.942 V VANADIO	24 51.996 Cr CROMO	25 54.938 Mn MANGANESE	26 55.845 Fe FERRO	27 58.933 Co COBALTO	28 58.693 Ni NICHEL	29 63.546 Cu RAME	30 65.39 Zn ZINCO	31 69.723 Ga GALLIO	32 72.64 Ge GERMANIO	33 74.922 As ARSENICO	34 78.96 Se SELENIO	35 79.904 Br BROMO	36 83.80 Kr CRIPTO	
5	37 85.468 Rb RUBIDIO	38 87.62 Sr STRONZIO	39 88.906 Y ITTRIO	40 91.224 Zr ZIRCONIO	41 92.906 Nb NIOBIO	42 95.94 Mo MOLIBDENO	43 (98) Tc TECNETO	44 101.07 Ru RUTENIO	45 102.91 Rh RODIO	46 106.42 Pd PALLADIO	47 107.87 Ag ARGENTO	48 112.41 Cd CADMIO	49 114.82 In INDIO	50 118.71 Sn STAGNO	51 121.76 Sb ANTIMONIO	52 127.60 Te TELLURIO	53 126.90 I IODIO	54 131.29 Xe XENO	
6	55 132.91 Cs CESIO	56 137.33 Ba BARIO	57-71 La-Lu Lantanidi	72 178.49 Hf AFNIO	73 180.95 Ta TANTALIO	74 183.84 W WOLFRAMIO	75 186.21 Re RENIO	76 190.23 Os OSMIO	77 192.22 Ir IRIDIO	78 195.08 Pt PLATINO	79 196.97 Au ORO	80 200.59 Hg MERCURIO	81 204.38 Tl TALLIO	82 207.2 Pb PIOMBO	83 208.98 Bi BISMUTO	84 (209) Po POLONIO	85 (210) At ASTATO	86 (222) Rn RADON	
7	87 (223) Fr FRANCIO	88 (226) Ra RADIO	89-103 Ac-Lr Attinidi	104 (261) Rf RUTHERFORDIO	105 (262) Db DUBNIO	106 (266) Sg SEABORGIO	107 (264) Bh BOHRIO	108 (277) Hs HASSIO	109 (268) Mt MEITNERIO	110 (281) Uun UNUNNILIO	111 (272) Uuu UNUNUNIO	112 (285) Uub UNUNBIO		114 (289) Uuq UNUNQUADIO					



Metalli	Semimetali	Non metalli
Metalli alcalini	Calcogeni	
Metalli alcalino terrosi	Alogeni	
Metalli di transizione	Gas nobili	
Lantanidi		
Attinidi		

STATO DI AGGREGAZIONE A 100 °C
Ne - gas **Fe** - solido
Ga - liquido **Tc** - artificiali

LANTANIDI

57 138.91 La LANTANIO	58 140.12 Ce CERIO	59 140.91 Pr PRASEODIMIO	60 144.24 Nd NEODIMIO	61 (145) Pm PROMETIO	62 150.36 Sm SAMARIO	63 151.96 Eu EUROPIO	64 157.25 Gd GADOLINIO	65 158.93 Tb TERBIO	66 162.50 Dy DISPROSIO	67 164.93 Ho OLMIO	68 167.26 Er ERBIO	69 168.93 Tm TULLIO	70 173.04 Yb ITTERBIO	71 174.97 Lu LUTEZIO
------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

ATTINIDI

89 (227) Ac ATTINIO	90 232.04 Th TORIO	91 231.04 Pa PROTOATTINIO	92 238.03 U URANIO	93 (237) Np NETTUNIO	94 (244) Pu PLUTONIO	95 (243) Am AMERICIO	96 (247) Cm CURIO	97 (247) Bk BERKELIO	98 (251) Cf CALIFORNIO	99 (252) Es EINSTEINIO	100 (257) Fm FERMIO	101 (258) Md MENDELEVIO	102 (259) No NOBELIO	103 (262) Lr LAWRENTIO
----------------------------------	---------------------------------	--	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

(1) Pure Appl. Chem., 73, No. 4, 667-683 (2001)
 Relative atomic mass is shown with five significant figures. For elements have no stable nuclides, the value enclosed in brackets indicates the mass number of the longest-lived isotope of the element.

However three such elements (Th, Pa, and U) do have a characteristic terrestrial isotopic composition, and for these an atomic weight is tabulated.

TAVOLA DEI NUCLIDI

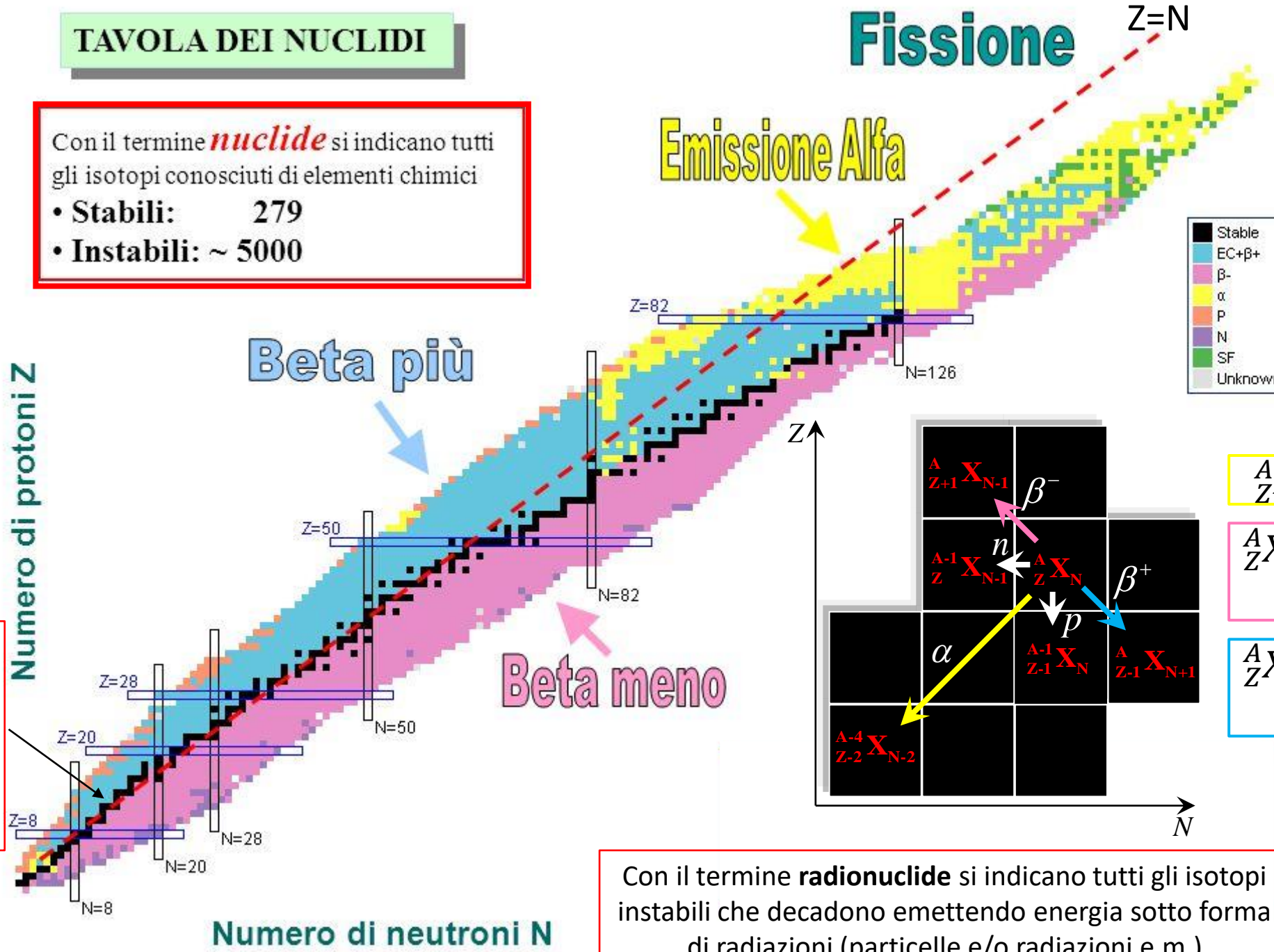
Con il termine **nuclide** si indicano tutti gli isotopi conosciuti di elementi chimici

- **Stabili:** 279
- **Instabili:** ~ 5000

Numero di protoni Z

I nuclei stabili si trovano in una banda molto stretta nel piano Z-N (valle di stabilità)

Numero di neutroni N



Black	Stable
Light Blue	EC+β+
Dark Blue	β-
Yellow	α
Orange	P
Purple	N
Green	SF
Grey	Unknown

$${}^A_Z X \rightarrow \alpha + {}^{A-4}_{Z-2} Y$$

$${}^A_Z X \rightarrow \beta^- + {}^A_{Z+1} Y$$

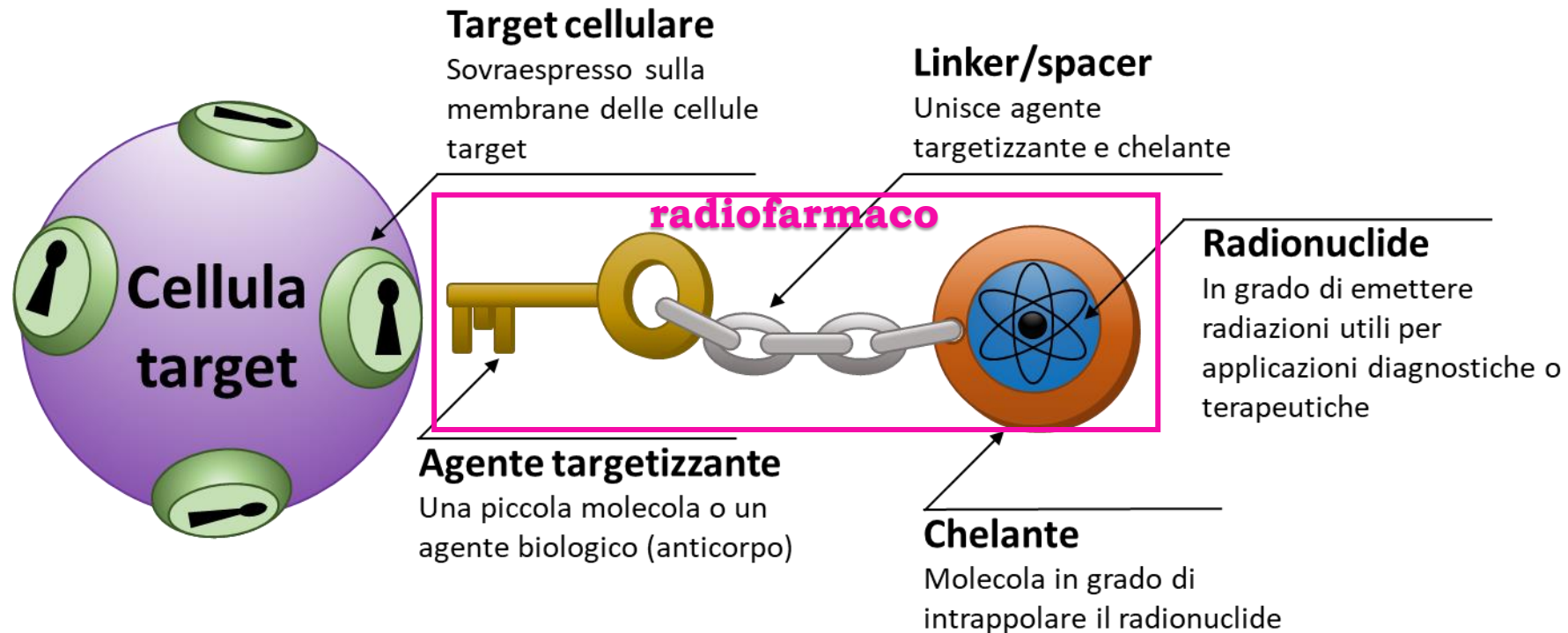
$$n \rightarrow p + e^-$$

$${}^A_Z X \rightarrow \beta^+ + {}^A_{Z-1} Y$$

$$p \rightarrow n + e^+$$

Con il termine **radionuclide** si indicano tutti gli isotopi instabili che decadono emettendo energia sotto forma di radiazioni (particelle e/o radiazioni e.m.)

I radionuclidi in medicina: Radiofarmaci



Tecniche diagnostiche funzionali

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

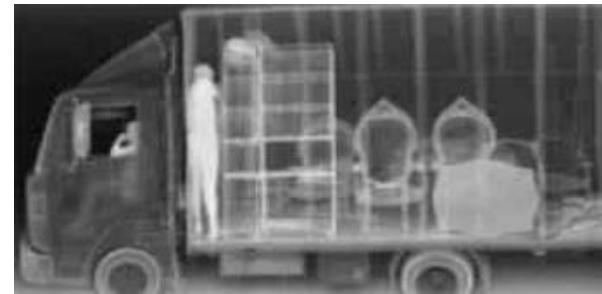
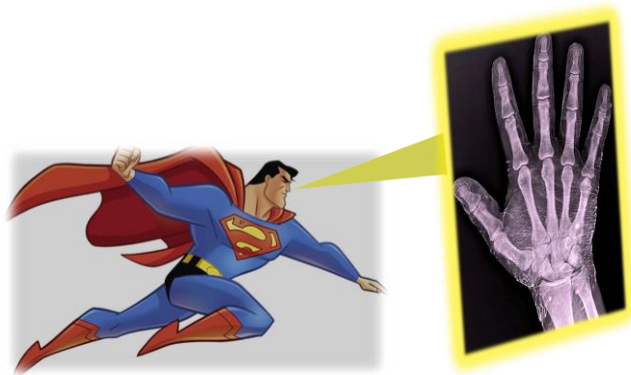
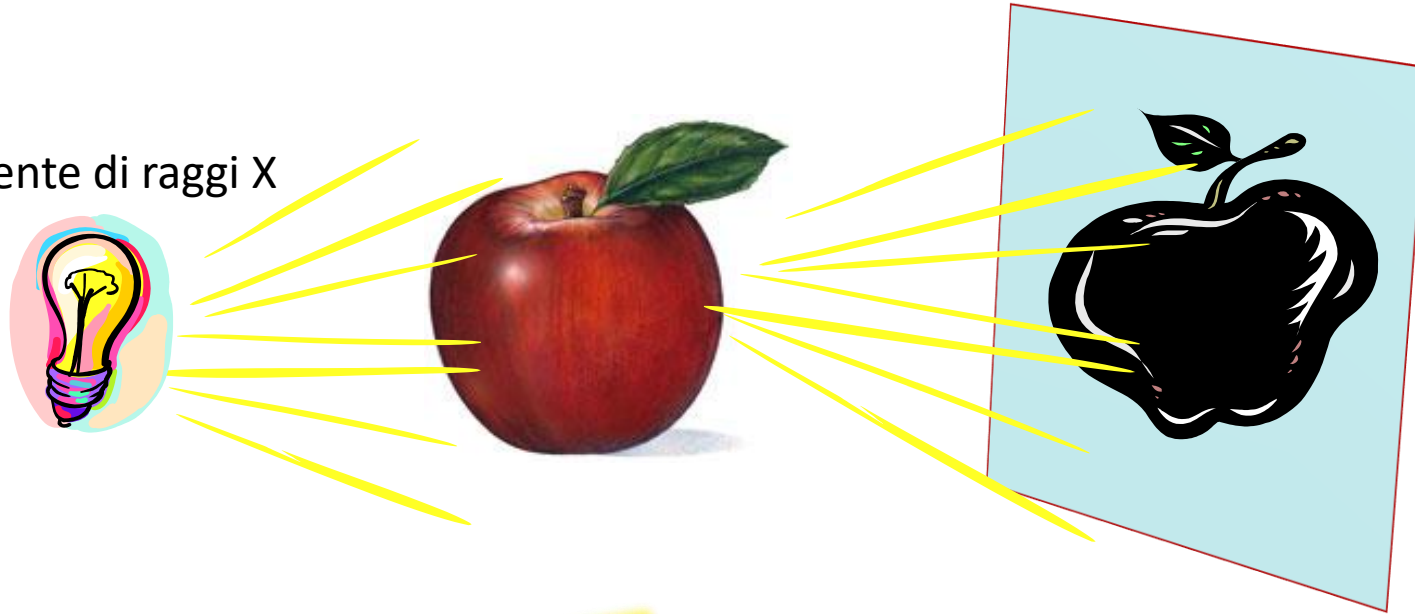
PET – Positron Emission Tomography

Sono come le radiografie?



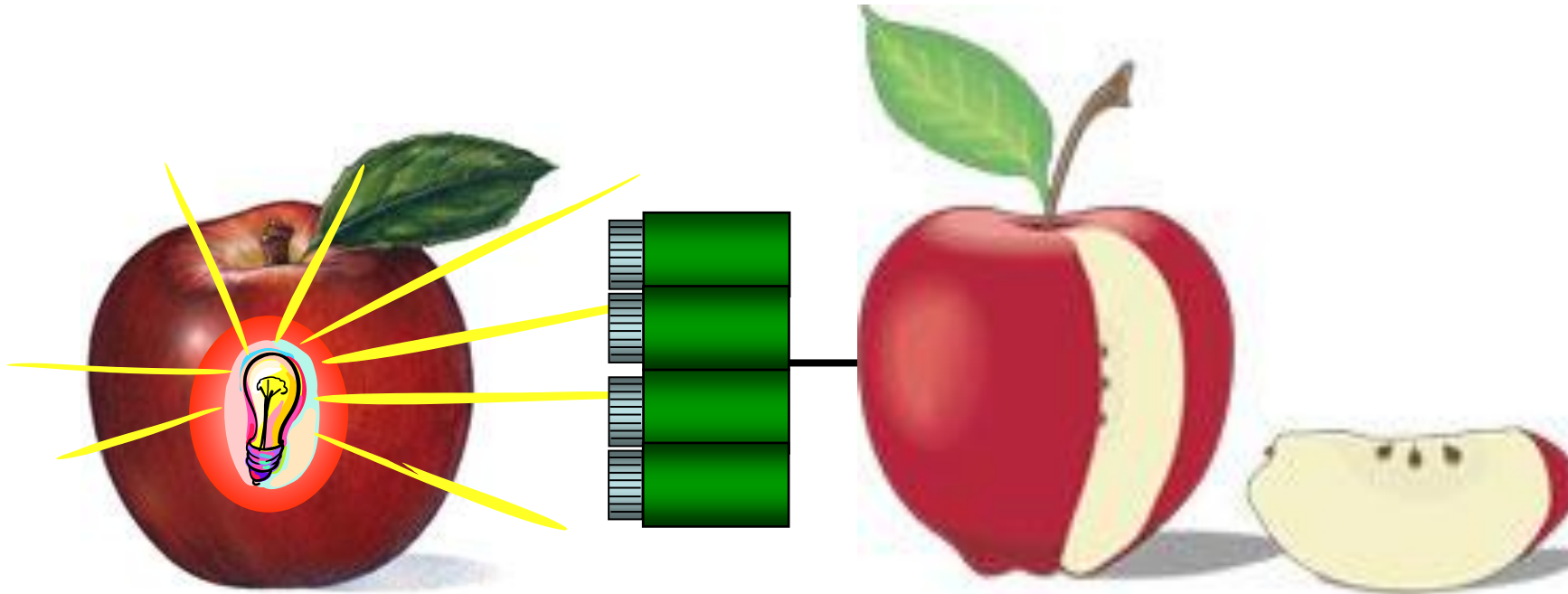
Radiografie (TAC o CT)

Sorgente di raggi X



Informazioni strutturali, morfologiche!

Immagine scintigrafica (SPECT o PET)



Radiazione emessa
nel decadimento utile
per la diagnosi:

- raggi- γ (fotoni) per SPECT
- positroni β^+ per PET

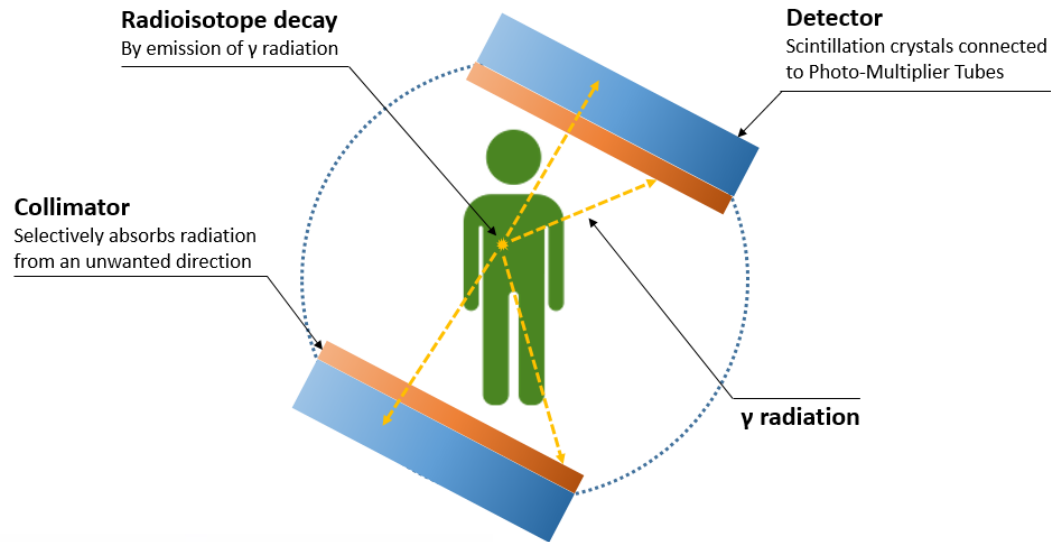
Funzionalità

→ Informazioni sul funzionamento degli organi!

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography

Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

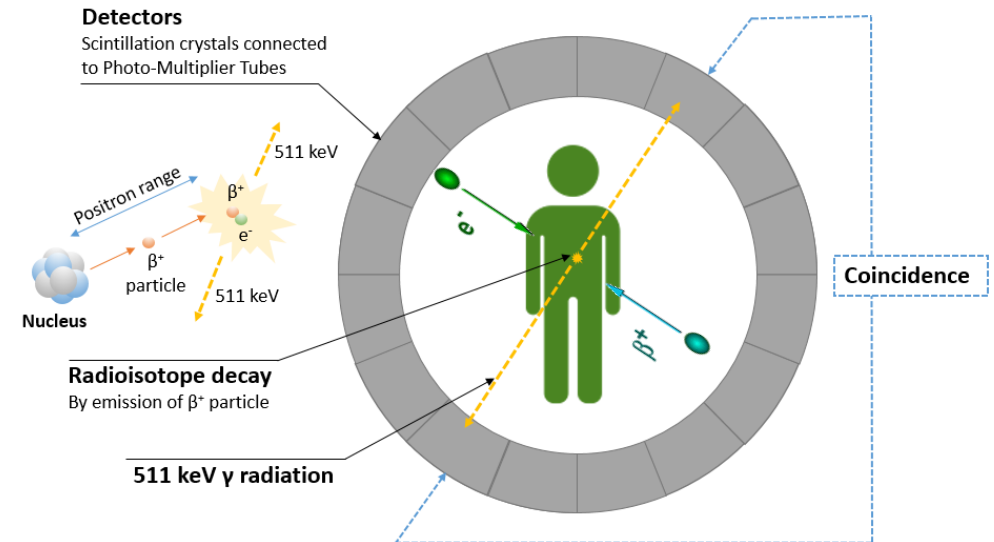


Radiofarmaco
SPECT

PET

Positron Emission Tomography

Positron Emission Tomography (PET)



Radiofarmaco
PET

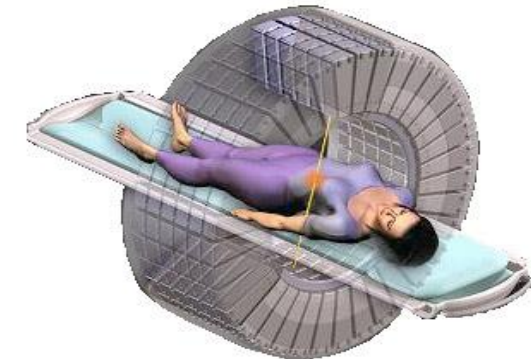


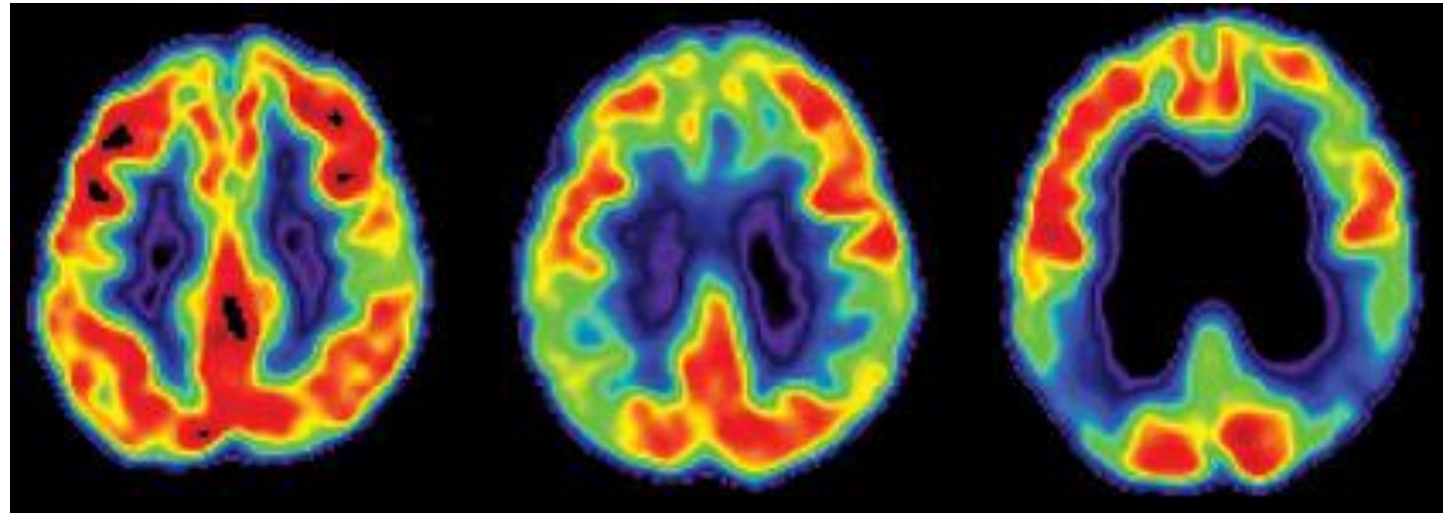
Immagine scintigrafica (SPECT o PET)

Le informazioni dipendono dal radiofarmaco specifico!

Paziente Normale

Paziente con lieve invalidità cognitiva

Paziente con Alzheimer

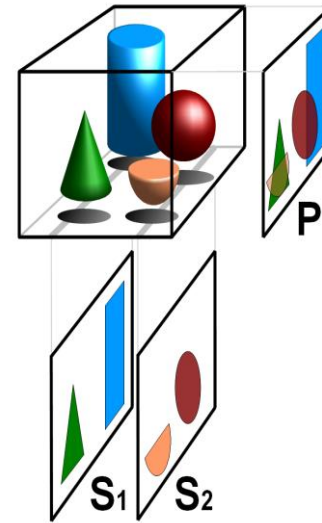
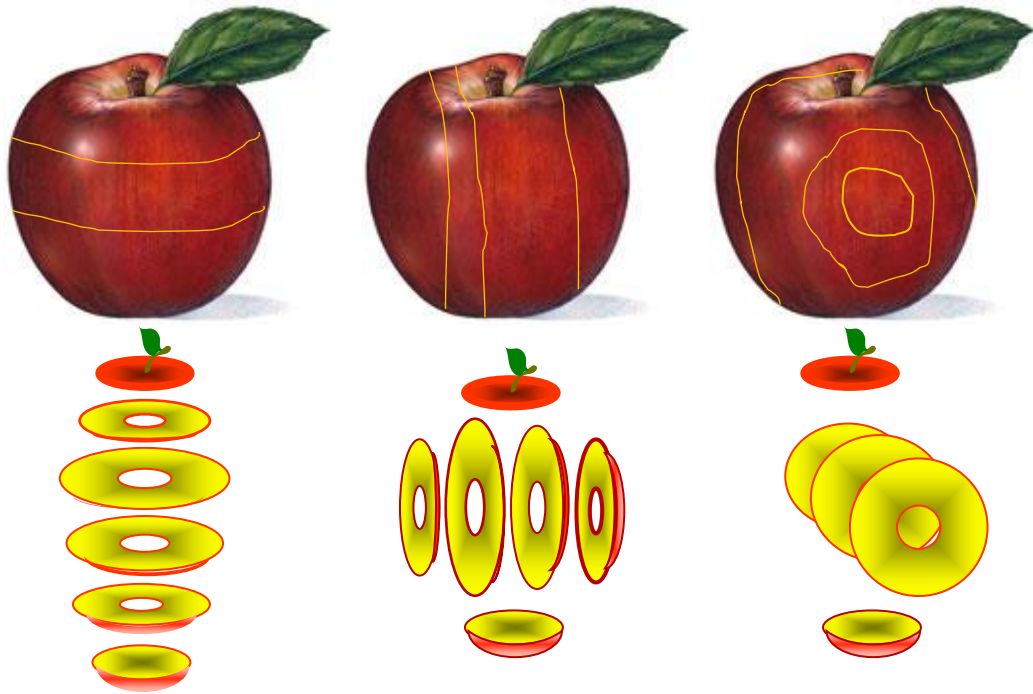


Funzionalità

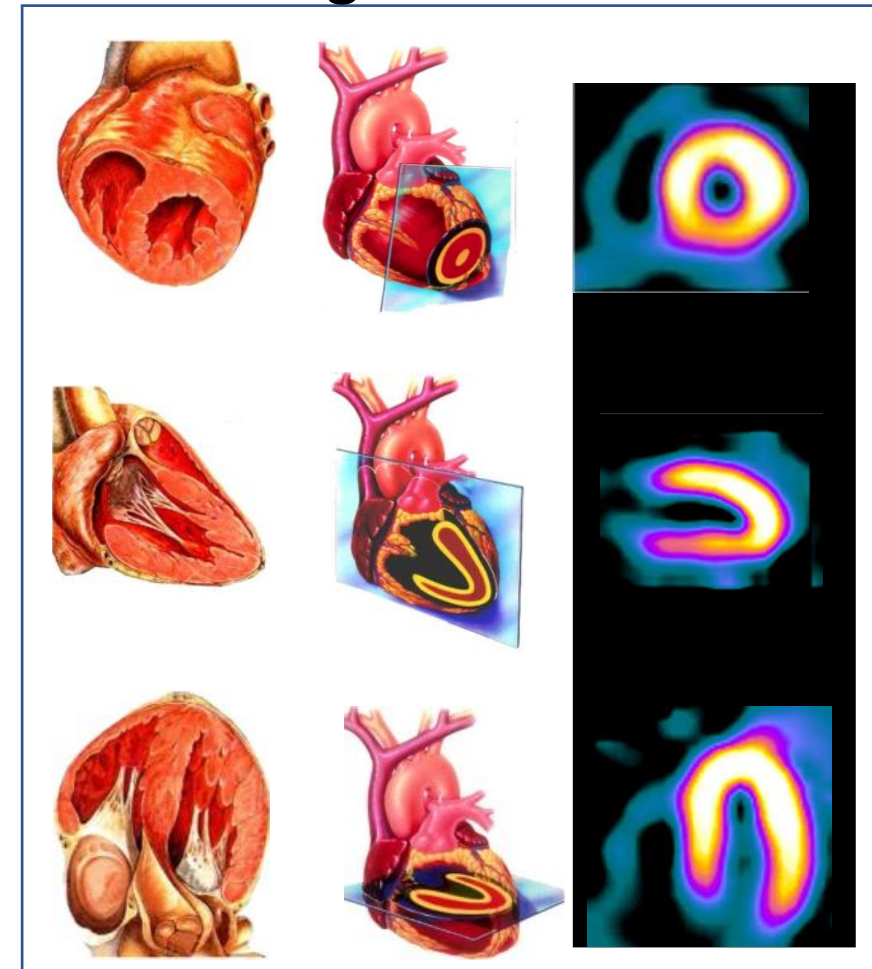
→ Informazioni sul funzionamento degli organi!

Cosa significa tomografia?

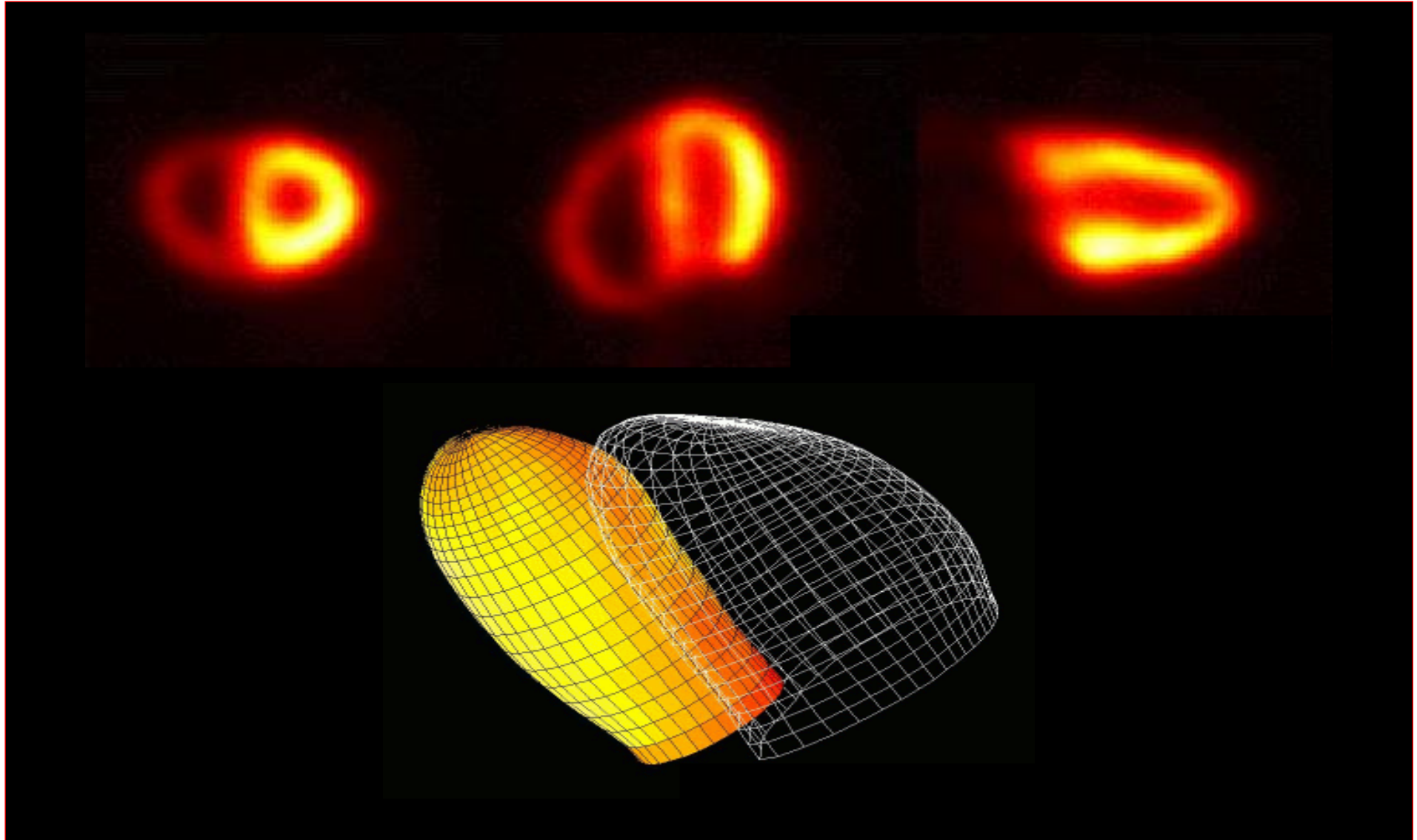
Acquisendo tante immagini è possibile ottenere una ricostruzione 3D



Esempio:
scintigrafia cardiaca

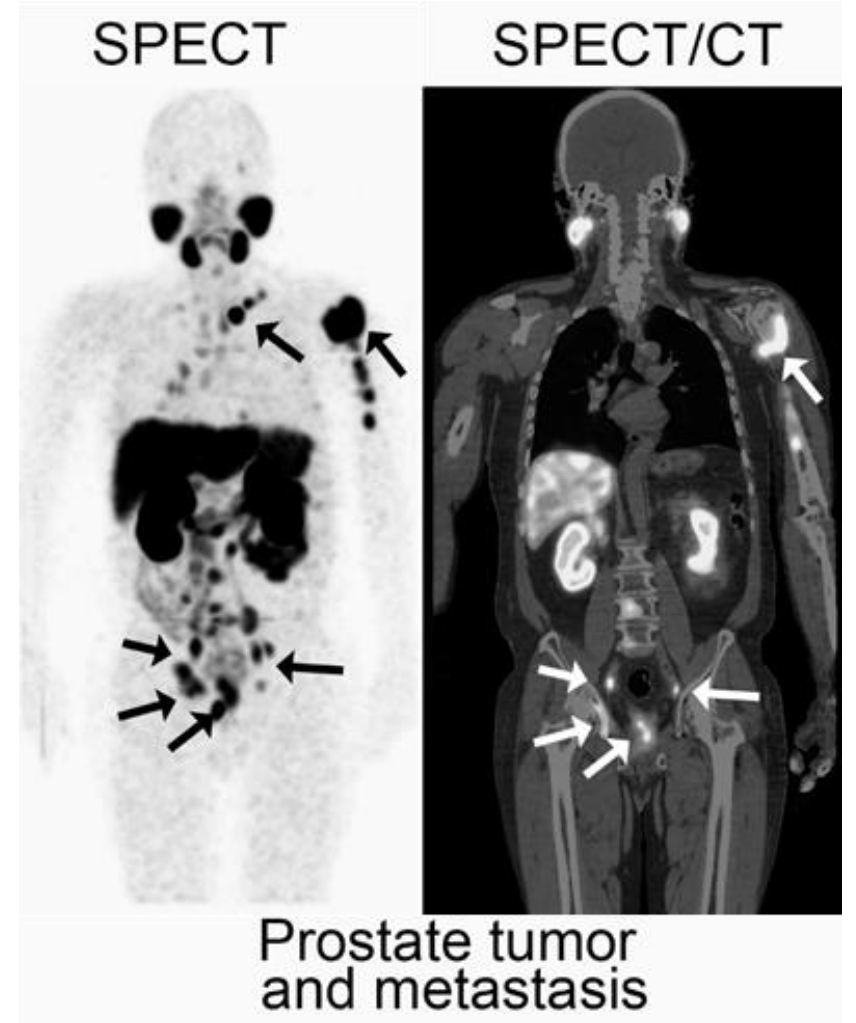


Esempio di scintigrafia cardiaca



Diagnostiche multimodali

L'evoluzione tecnologica ha reso disponibili tecniche diagnostiche ibride che uniscono informazioni morfologiche a informazioni metabolicofunzionali

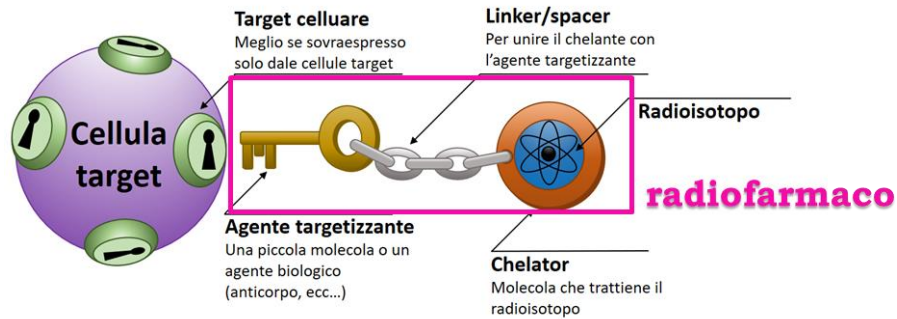


E la terapia?

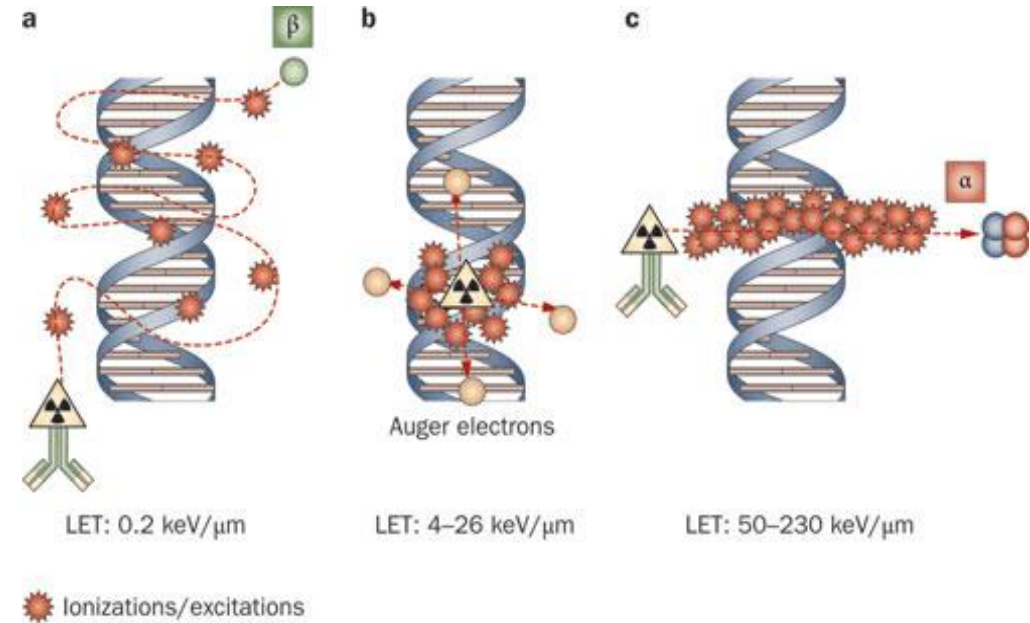
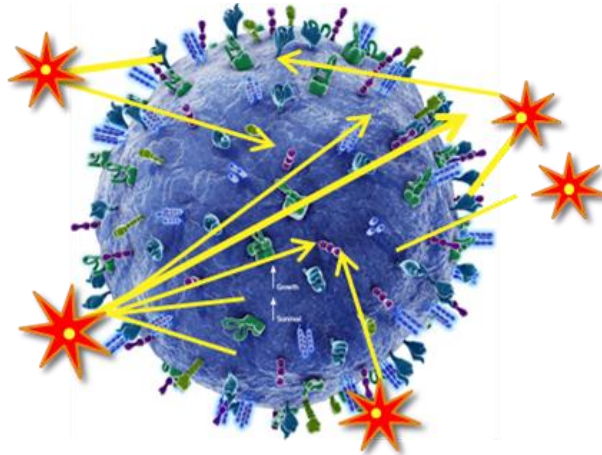
Che c'entrano i radionuclidi?



Radionuclidi per la terapia



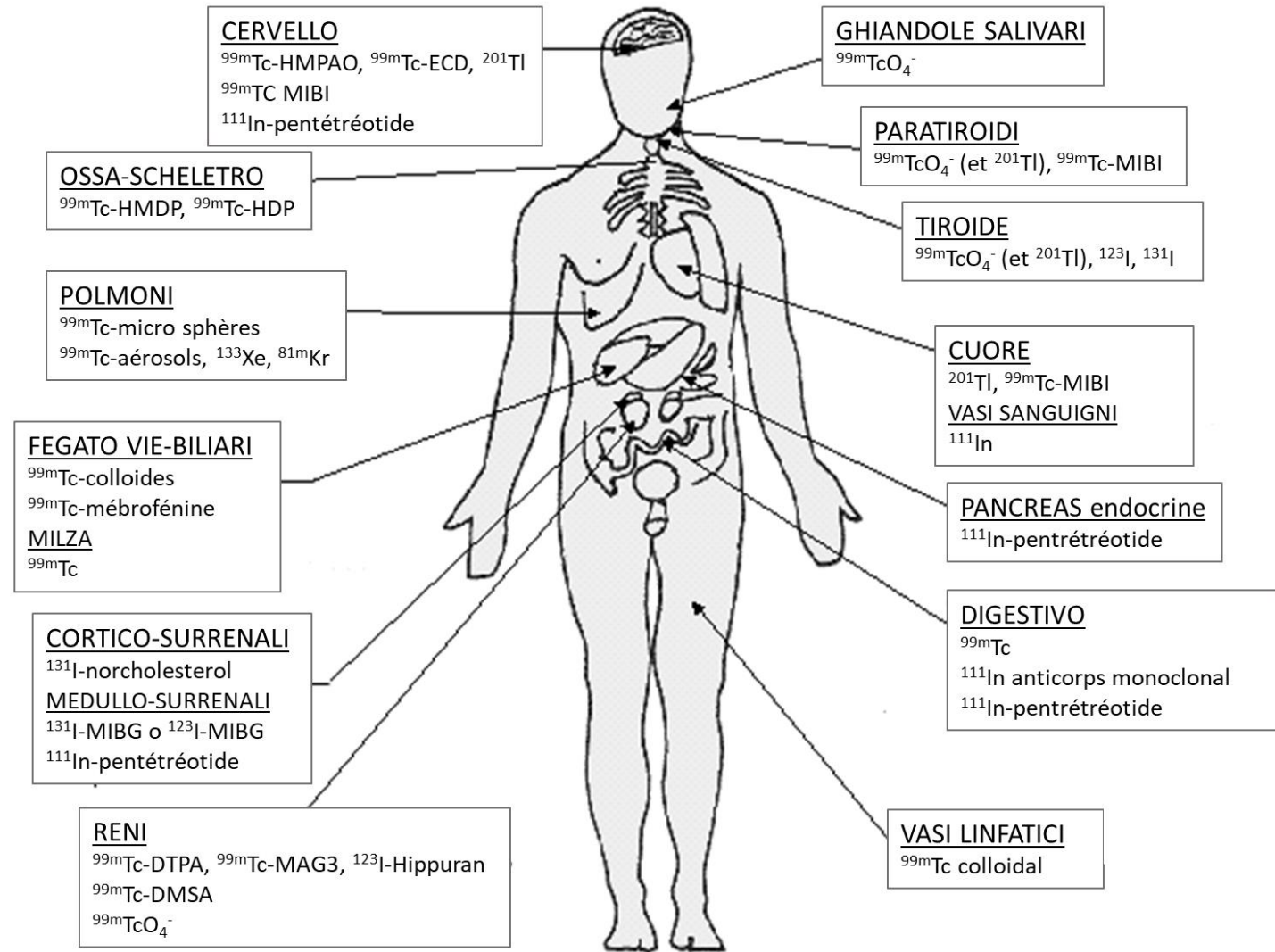
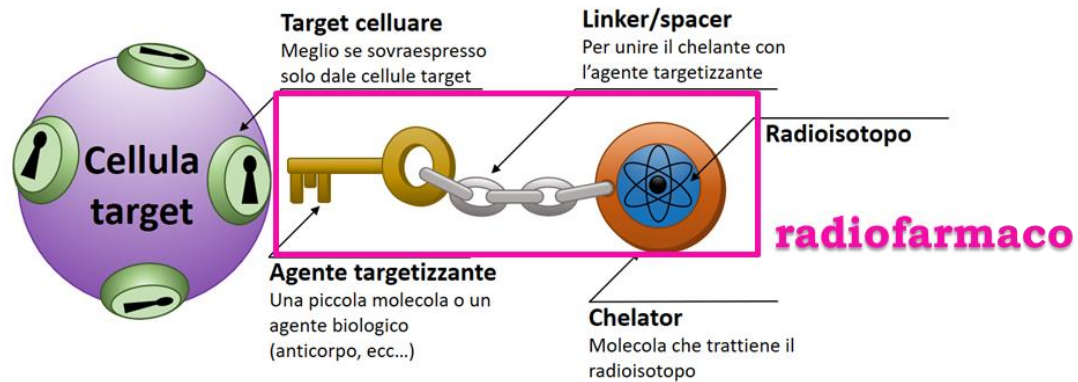
Cellula tumorale «attaccata»
dalla radiazione emessa dai
radionuclidi



Radiazione emessa nel decadimento utile per la terapia: Elettroni (β^- , Auger e-) e particelle α (nuclei He)

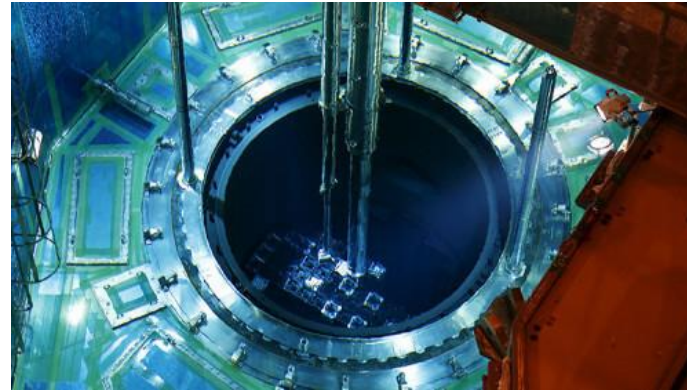
Il radiofarmaco trasporta il radionuclide in prossimità o all'interno delle cellule tumorali → se la radiazione riesce a danneggiare irreparabilmente il DNA, la cellula non sarà in grado di riprodursi!

Quanti radiofarmaci esistono?



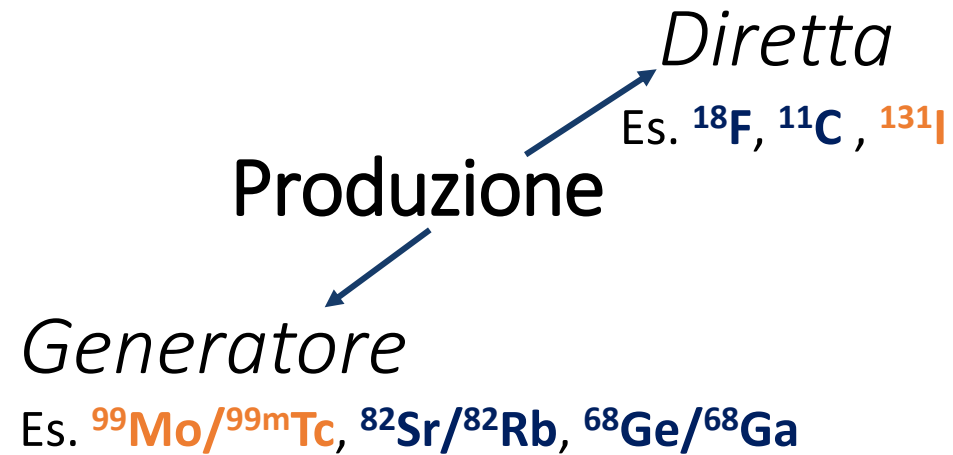
Come si producono i radionuclidi medicali?

- Reattori nucleari



- Acceleratori di particelle

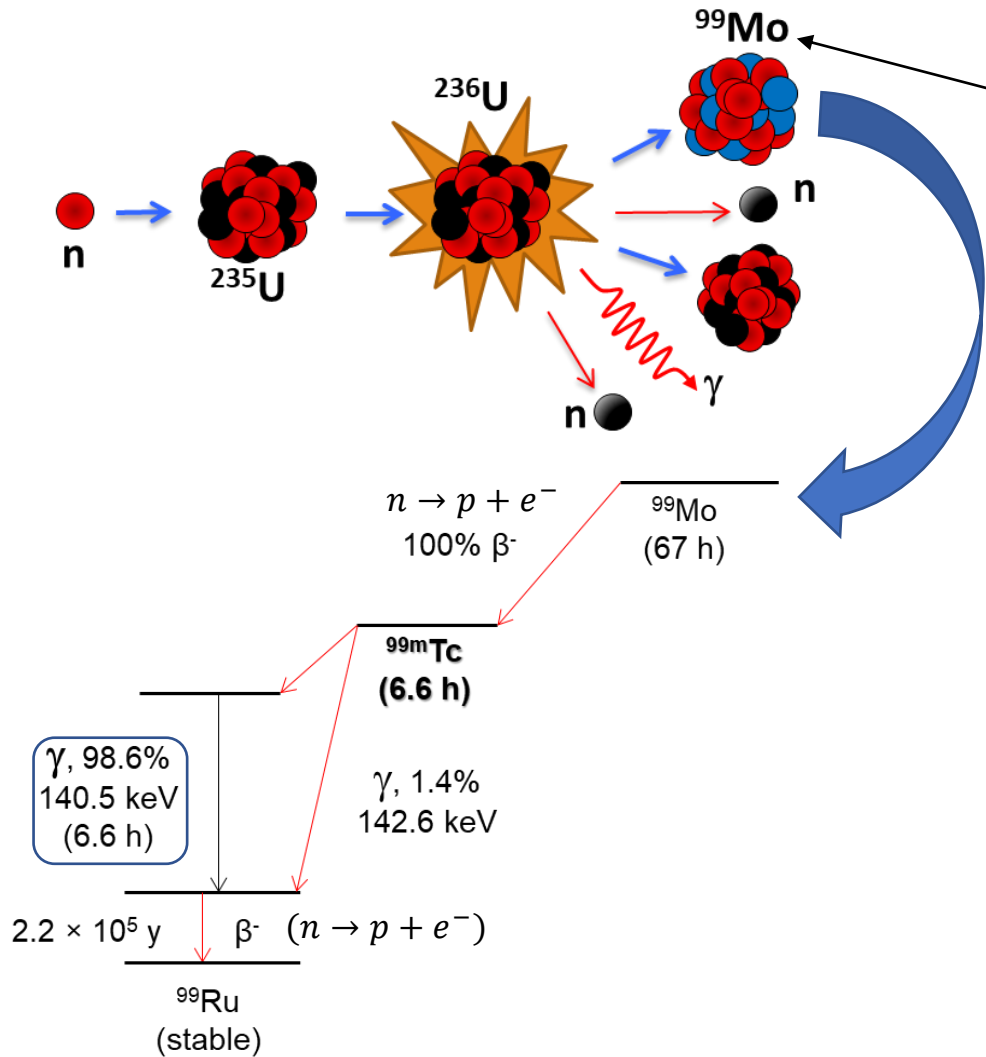
Possono essere accelerati ioni positivi e negativi (protoni, particelle α , deutoni, ecc)



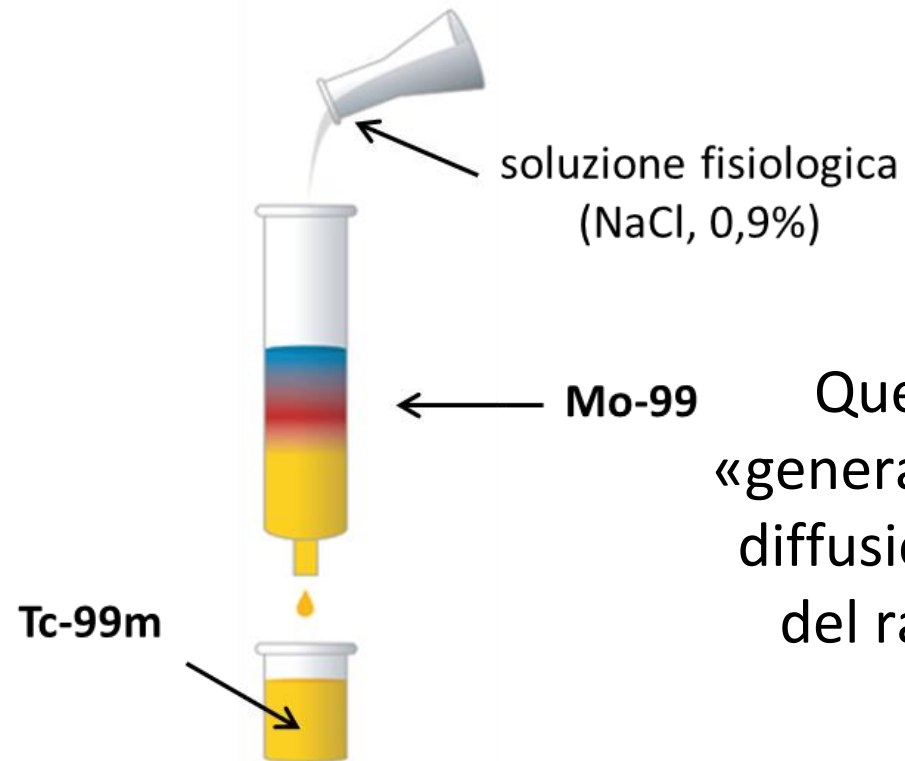
La produzione di radionuclidi

Il caso del ^{99m}Tc *

*radionuclide più utilizzato al mondo per le diagnosi SPECT



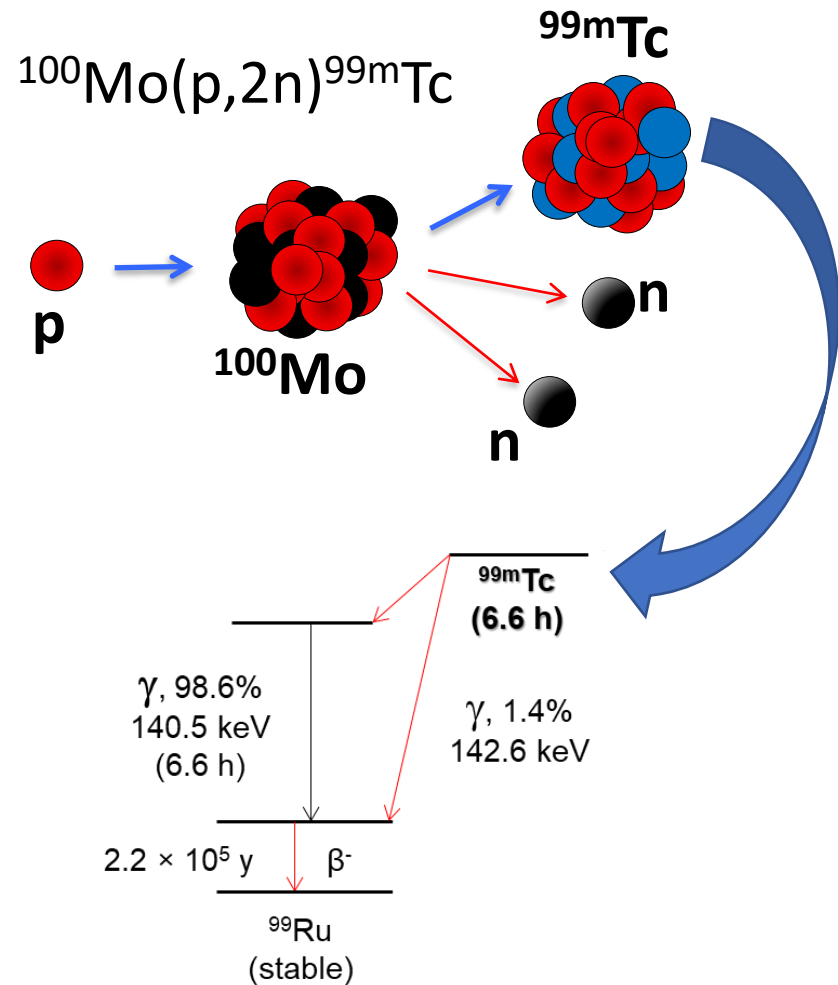
Il Mo-99 viene attualmente prodotto nei **reattori nucleari**, attraverso la fissione di Uranio-235



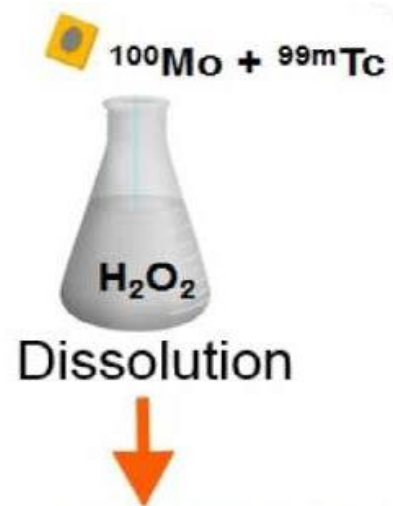
Questo sistema detto «generatore» ha permesso la diffusione in tutto il mondo del radionuclide **Tc-99m**

La produzione di radionuclidi

Il caso del ^{99m}Tc *



Il ^{99m}Tc può essere prodotto direttamente con acceleratori di particelle



Separazione radiochimica Mo/Tc

Laboratori Nazionali di Legnaro (LNL)

Progetto SPES

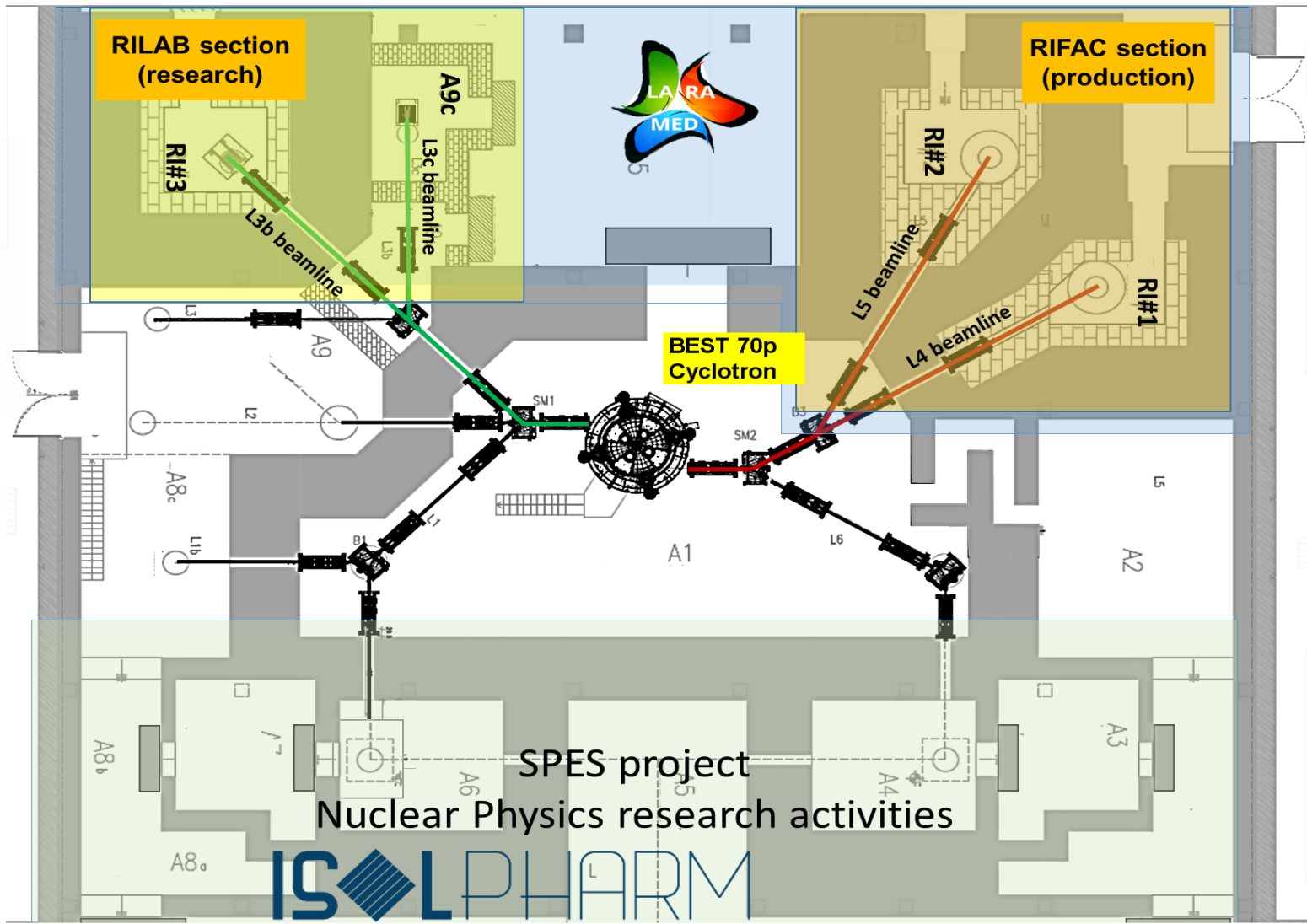


Ciclotrone a doppia estrazione ($E_p = 35-70$ MeV):
1° - ricerca in fisica nucleare RIBs (SPES project);
2° - ricerca in fisica applicata alla medicina e ricerca con sorgenti di neutroni

La facility SPES



SPES- γ
Radionuclides
production for
applications

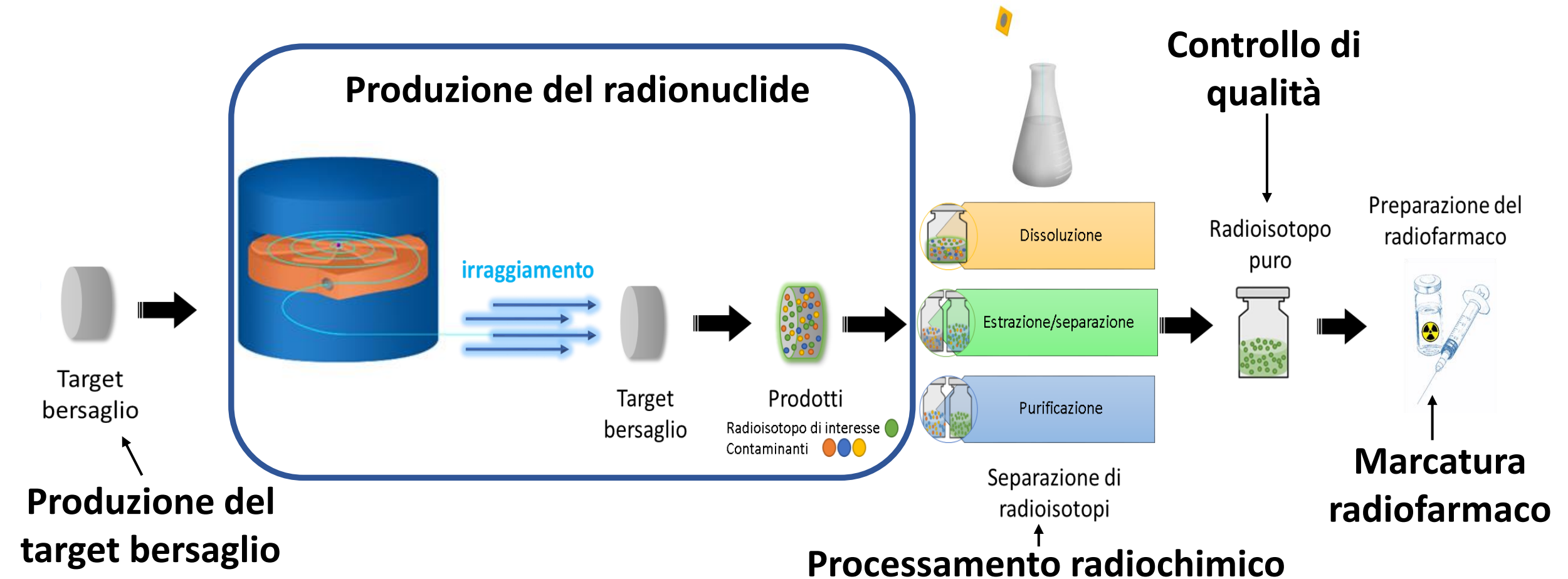


LARAMED:
Laboratorio per
la produzione
di **RA**dionuclidi
per la **MED**icina

ISOLPHARM:
ISOL technique for
radio**PHARM**aceuticals

Cosa si fa ai Laboratori di Legnaro?

Schema di produzione di un radiofarmaco



Il progetto **L**ARAMED

- Progetto interdisciplinare, finanziato da Ministero dell'Università e della Ricerca (2 Progetti Premiali, per un finanziamento tot di circa 10 M€) per realizzare un **L**aboratorio di **R**Adionuclidi per la **M**EDicina
- Produrre radionuclidi e radiofarmaci innovativi sfruttando il fascio di protoni accelerato dal ciclotrone SPES



INFN-LNL



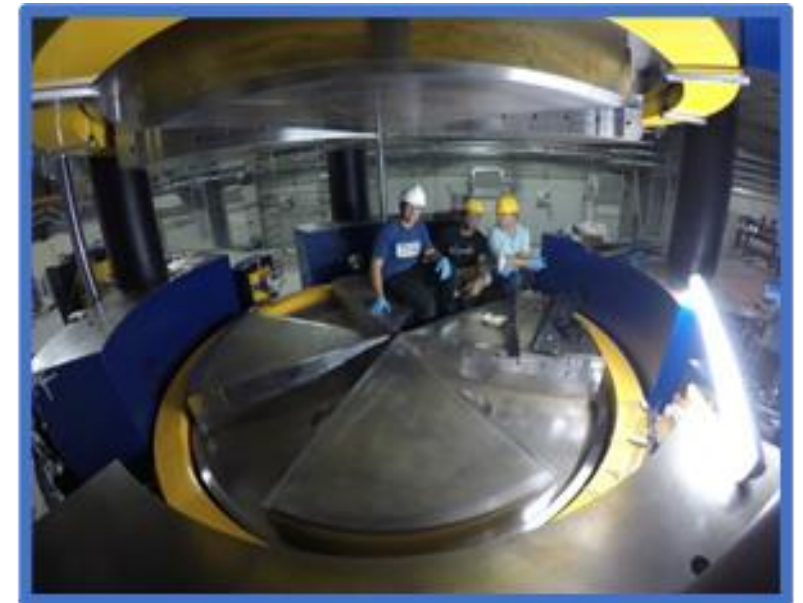
Ferrara University



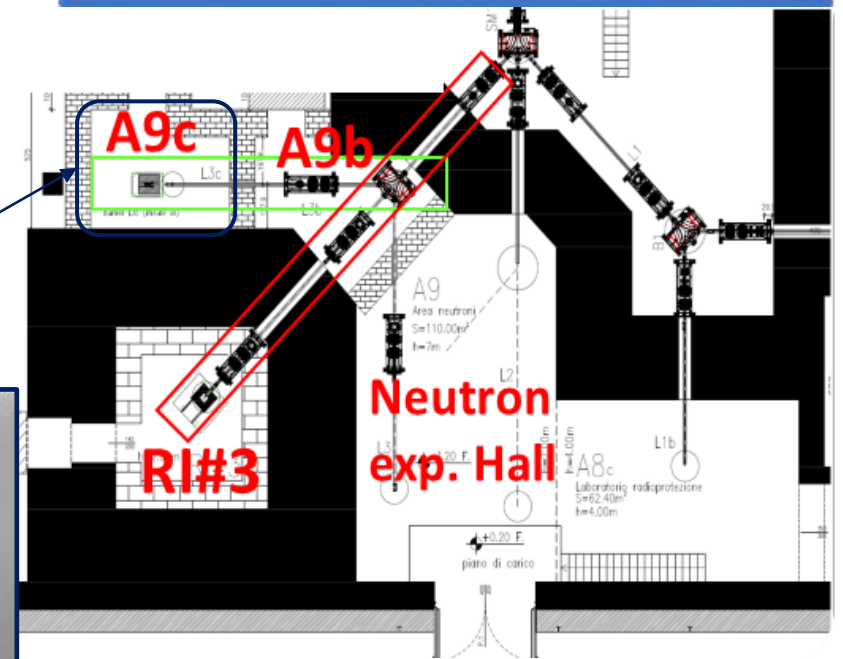
Le linee di fascio LARAMED

Due linee di fascio per protoni di energia compresa tra 35 MeV e 70 MeV, accelerati dal ciclotrone, dedicate a:

- Produzioni di radionuclidi medicali innovativi:
 - **RI#3**. alta intensità (100 μ A)
- Misure di reazioni nucleari per la produzione di radionuclidi medicali innovativi:
 - **A9c**. bassa intensità (100 nA)

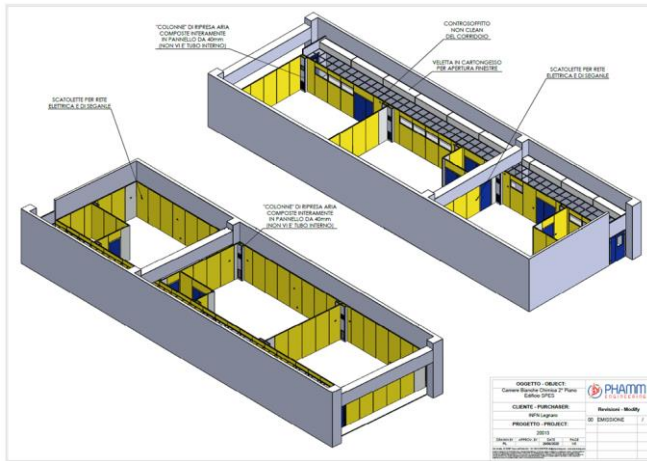


bunker A9c

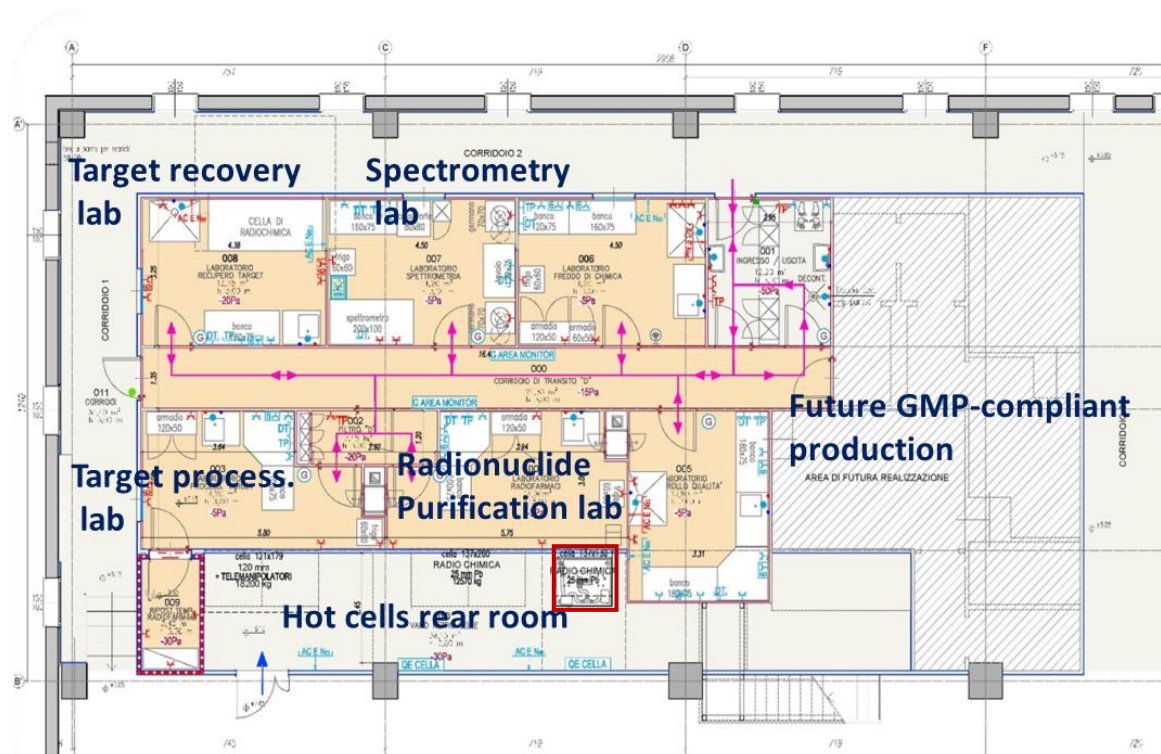


Status dei laboratori LARAMED

Layout dei laboratori target e chimica fredda (non radioattiva)



Layout dei laboratori radiochimica e radiofarmacia (per materiale radioattivo)



RILAB Radiochemistry labs



RILAB cold chemistry / target preparation labs

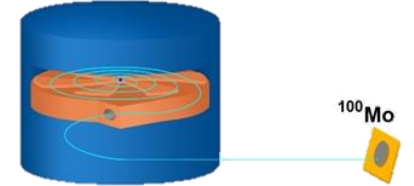
Un progetto di ricerca: il caso del ^{99m}Tc

^{99m}Tc è il radionuclide gold standard per l'imaging SPECT in tutto il mondo

Produzione dei bersagli di ^{100}Mo



Irraggiamento con ciclotrone

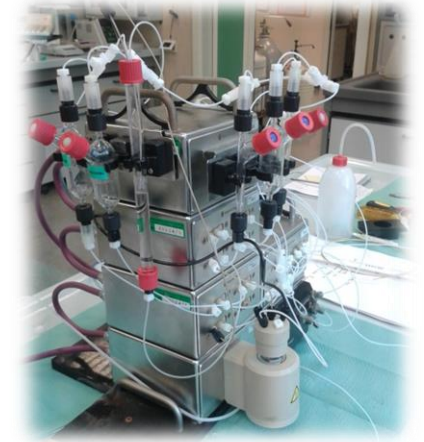


Tecniche di recupero del materiale ^{100}Mo



Estrazione
Separazione
Purificazione

Marcatura di radiofarmaci,
Controlli di qualità (QC),
imaging SPECT con fantocci
e piccoli animali



Radionuclidi teranostici

- I **radionuclidi teranostici** o le coppie di radionuclidi teranostici permettono di poter eseguire, con lo stesso **radiofarmaco**, sia diagnosi che terapia, perché la radiazione emessa nel decadimento è utile sia per la **terapia** che per la **diagnosi**

VANTAGGIO: **PERSONALIZZAZIONE della CURA**

- I radiofarmaci marcati con radionuclidi teranostici permettono di **selezionare i pazienti** che hanno alta probabilità di rispondere positivamente alla specifica terapia, grazie all'imaging eseguito con lo stesso radiofarmaco (bassa dose) **prima** della terapia stessa (alta dose)
- Ottimizzazione della terapia con studi specifici di dose preliminari
- Possibilità di seguire con imaging l'esito della terapia durante la stessa

Il caso del rame-67 (^{67}Cu)

Cu-67
61.83 h

β^- : 100 %

(Zn-67)

SPECT

γ -ray [keV]	γ -ray [%]
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 [%]
51.0	1.11	0.99	19.14
121	57	7.53	6.87
154	22.0	83.652	12.09
189	20.0		

Mean β^- : 141 keV

* NuDat 2.6 database (2013) - NNDC



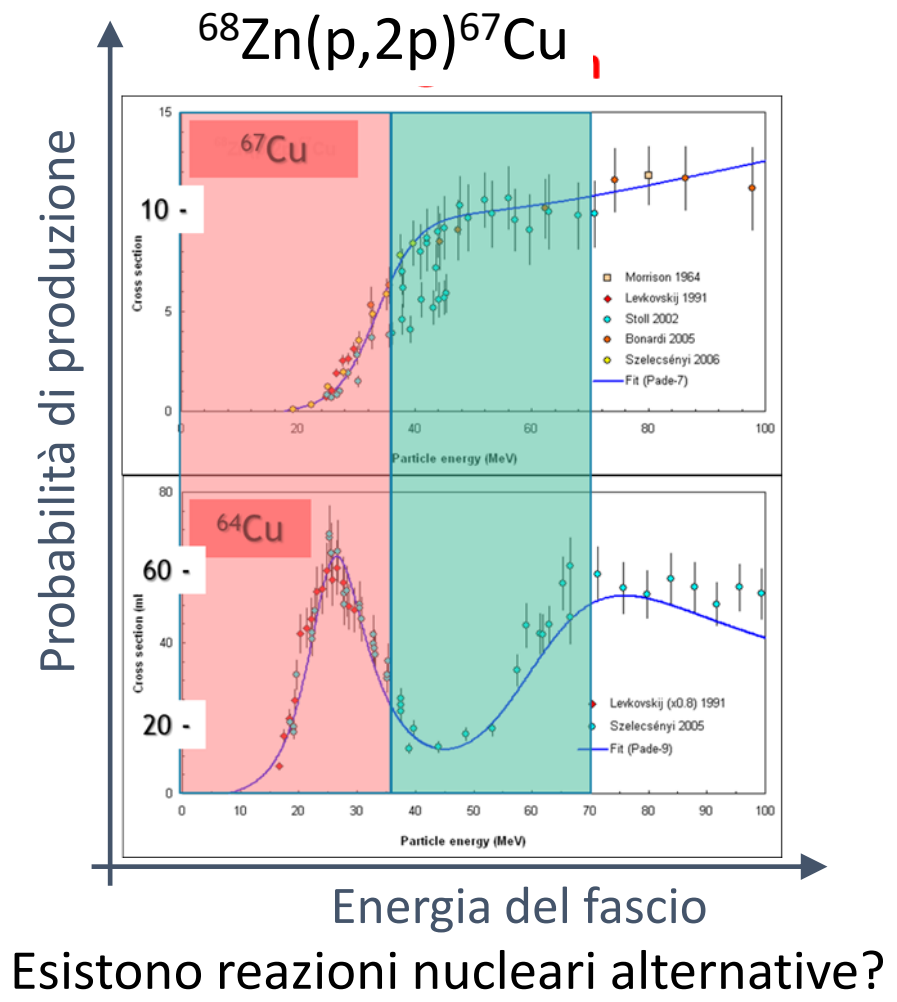
Coordinated Research Project (CRP)
IAEA - 3° RCM (October 2019):
«Therapeutic Radiopharmaceuticals
Labelled with New Emerging
Radionuclides (^{67}Cu , ^{47}Sc , ^{186}Re)»

Il fattore limitante per lo studio di radiofarmaci marcati con ^{67}Cu è la sua scarsa disponibilità

È possibile produrre ^{67}Cu con fasci di protoni?



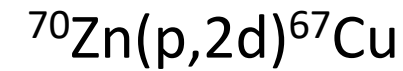
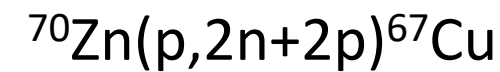
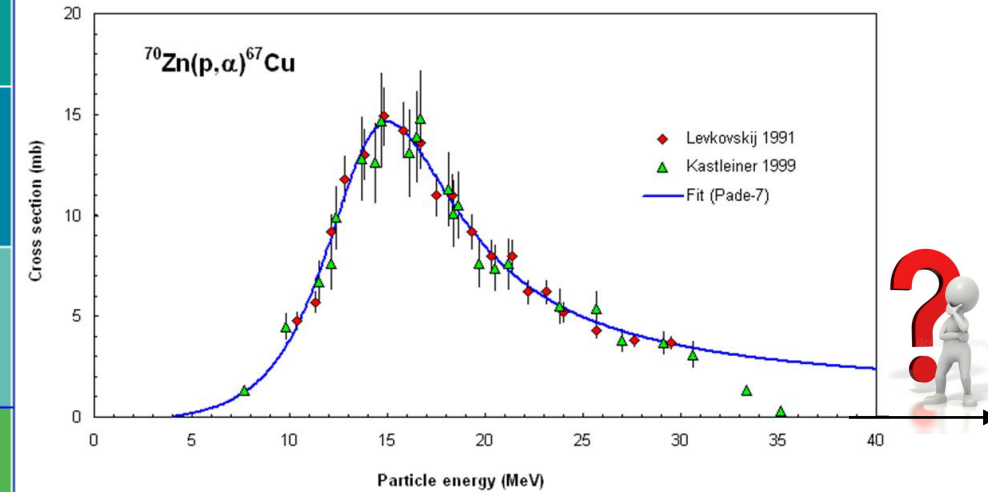
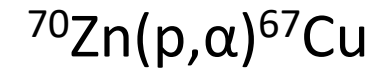
protoni	30	65Ga 15.2 M ϵ : 100.00%	66Ga 9.49 H ϵ : 100.00%	67Ga 3.2617 D ϵ : 100.00%	68Ga 67.71 M ϵ : 100.00%	69Ga STABLE 60.108%	70Ga 21.14 M β^- : 99.59% 0.41%	71Ga STABLE 39.892%	72Ga 14.10 H β^- : 100.00%	73Ga 4.86 H β^- : 100.00%
	30	64Zn $\geq 7.0E20$ Y 49.17% 2 ϵ	65Zn 243.93 D ϵ : 100.00%	66Zn STABLE 27.73%	67Zn STABLE 4.04%	68Zn STABLE 18.45%	69Zn 56.4 M β^- : 100.00%	70Zn $\geq 2.3E+17$ Y 0.61% 2 β^-	71Zn 2.45 M β^- : 100.00%	72Zn 46.5 H β^- : 100.00%
	29	63Cu STABLE 69.15%	64Cu 12.701 H ϵ : 61.50% β^- : 38.50%	65Cu STABLE 30.85%	66Cu 5.120 M β^- : 100.00%	67Cu 61.83 H β^- : 100.00%	68Cu 30.9 S β^- : 100.00%	69Cu 2.85 M β^- : 100.00%	70Cu 44.5 S β^- : 100.00%	71Cu 19.4 S β^- : 100.00%
	28	62Ni STABLE 3.6346%	63Ni 101.2 Y β^- : 100.00%	64Ni STABLE 0.9255%	65Ni 2.5175 H β^- : 100.00%	66Ni 54.6 H β^- : 100.00%	67Ni 21 S β^- : 100.00%	68Ni 29 S β^- : 100.00%	69Ni 11.4 S β^- : 100.00%	70Ni 6.0 S β^- : 100.00%
	27	61Co 1.649 H β^- : 100.00%	62Co 1.50 M β^- : 100.00%	63Co 27.4 S β^- : 100.00%	64Co 0.30 S β^- : 100.00%	65Co 1.16 S β^- : 100.00%	66Co 209 MS β^- : 100.00% β^- -n	67Co 329 MS β^- : 100.00% β^- -n	68Co 99 MS β^- : 100.00% β^- -n	69Co 180 MS β^- : 100.00% β^- -n
		34	35	36	37	38	39	40	41	N
		neutroni								



È possibile produrre ^{67}Cu con fasci di protoni?



protoni Z	65Ga 15.2 M ε: 100.00%	66Ga 9.49 H ε: 100.00%	67Ga 3.2617 D ε: 100.00%	68Ga 67.71 M ε: 100.00%	69Ga STABLE 60.108%	70Ga 21.14 M β ⁻ : 99.59% ε: 0.41%	71Ga STABLE 39.892%	72Ga 14.10 H ε: 100.00%	73Ga 4.86 H β ⁻ : 100.00%
	64Zn ≥7.0E20 Y 49.17% 2ε	65Zn 243.93 D ε: 100.00%	66Zn STABLE 27.73%	67Zn STABLE 4.04%	68Zn STABLE 18.45%	69Zn 56.4 M β ⁻ : 100.00%	70Zn ≥2.3E+17 Y 0.61% 2β ⁻	71Zn 2.45 M β ⁻ : 100.00%	72Zn 46.5 H β ⁻ : 100.00%
	63Cu STABLE 69.15%	64Cu 12.701 H ε: 61.50% β ⁻ : 38.50%	65Cu STABLE 30.85%	66Cu 5.120 M β ⁻ : 100.00%	67Cu 61.83 H β ⁻ : 100.00%	68Cu 30.9 S β ⁻ : 100.00%	69Cu 2.85 M β ⁻ : 100.00%	70Cu 44.5 S β ⁻ : 100.00%	71Cu 19.4 S β ⁻ : 100.00%
	62Ni STABLE 3.6346%	63Ni 101.2 Y β ⁻ : 100.00%	64Ni STABLE 0.9255%	65Ni 2.5175 H β ⁻ : 100.00%	66Ni 54.6 H β ⁻ : 100.00%	67Ni 21 S β ⁻ : 100.00%	68Ni 29 S β ⁻ : 100.00%	69Ni 11.4 S β ⁻ : 100.00%	70Ni 6.0 S β ⁻ : 100.00%
	61Co 1.649 H β ⁻ : 100.00%	62Co 1.50 M β ⁻ : 100.00%	63Co 27.4 S β ⁻ : 100.00%	64Co 0.30 S β ⁻ : 100.00%	65Co 1.16 S β ⁻ : 100.00%	66Co 209 MS β ⁻ : 100.00% β ⁻ n	67Co 329 MS β ⁻ : 100.00% β ⁻ n	68Co 99 MS β ⁻ : 100.00% β ⁻ n	69Co 180 MS β ⁻ : 100.00% β ⁻ n
	34	35	36	37	38	39	40	41	N
	neutroni								



⋮

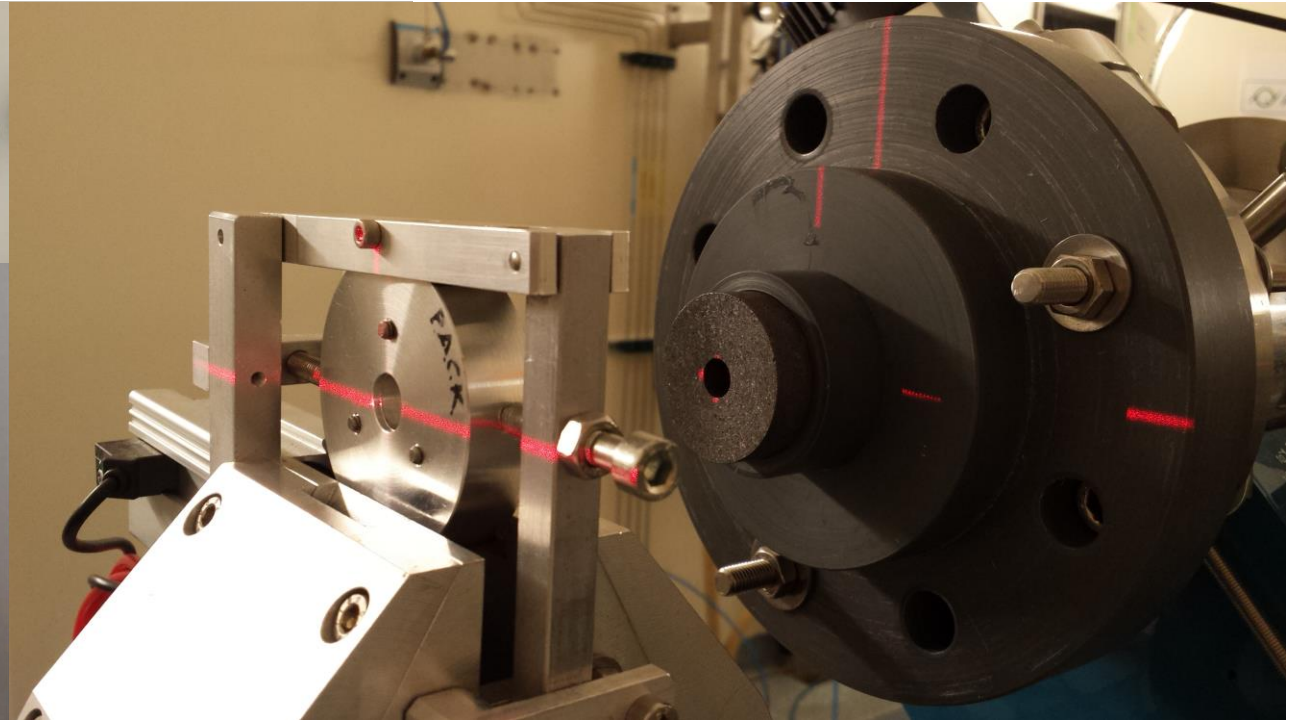


Deutone (d): nucleo di deuterio (p+n)

Un esperimento di misura di reazioni nucleari: il progetto COME per il ^{67}Cu (2016)



Preparazione del bersaglio

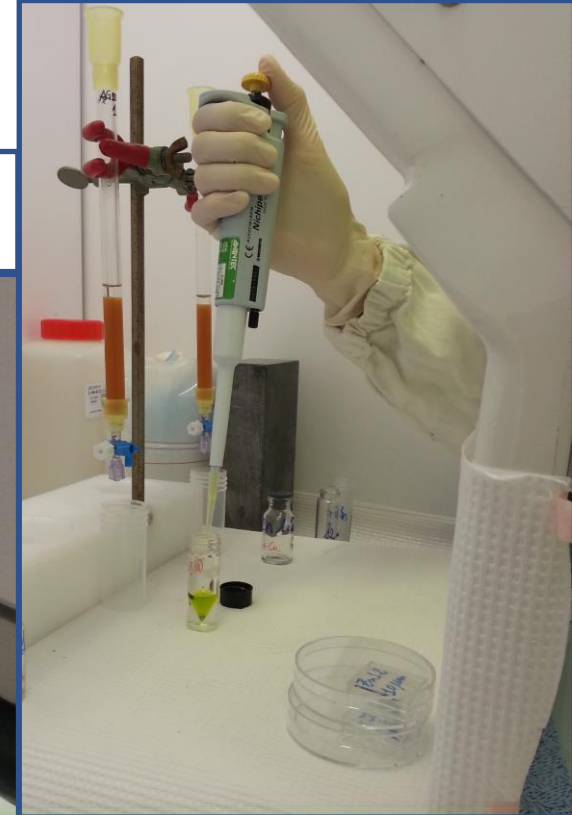
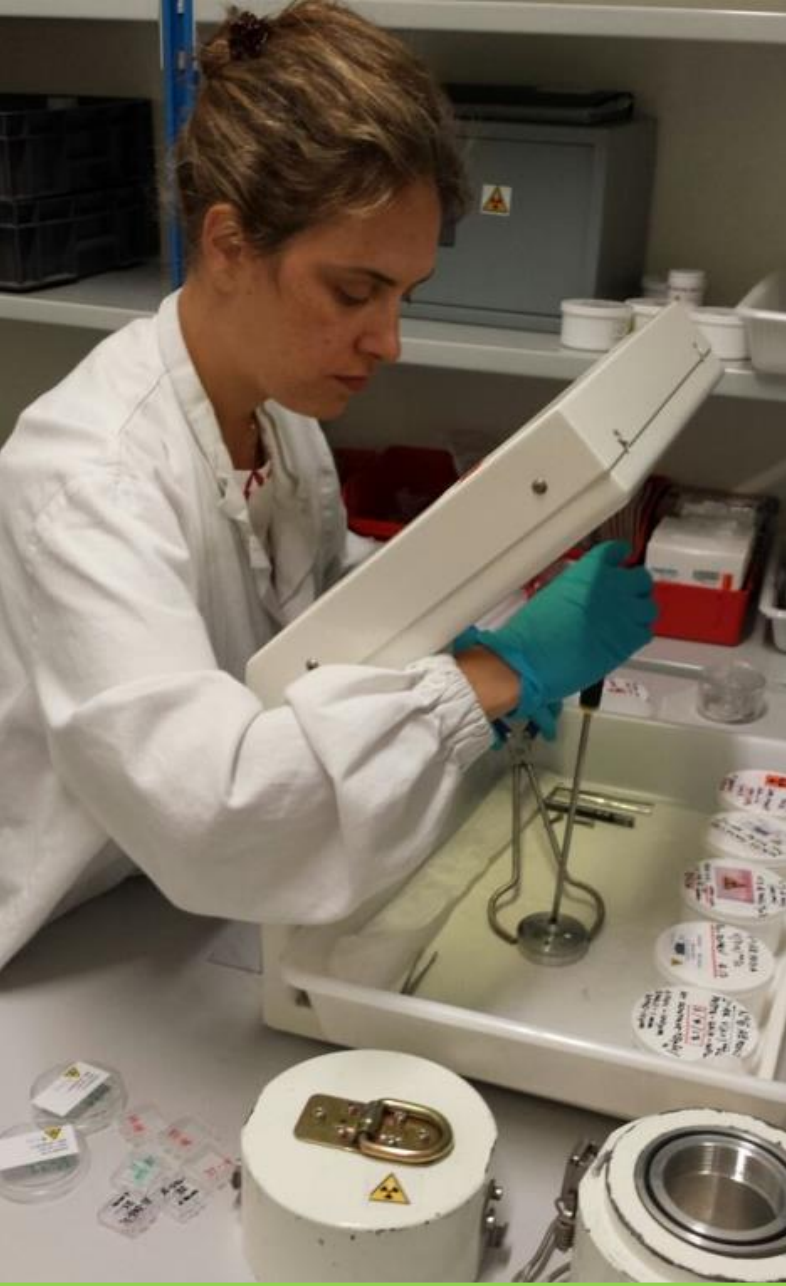


Irraggiamento presso
ARRONAX (Nantes, Francia)



Apertura del bersaglio

Processamento radiochimico



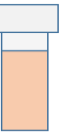
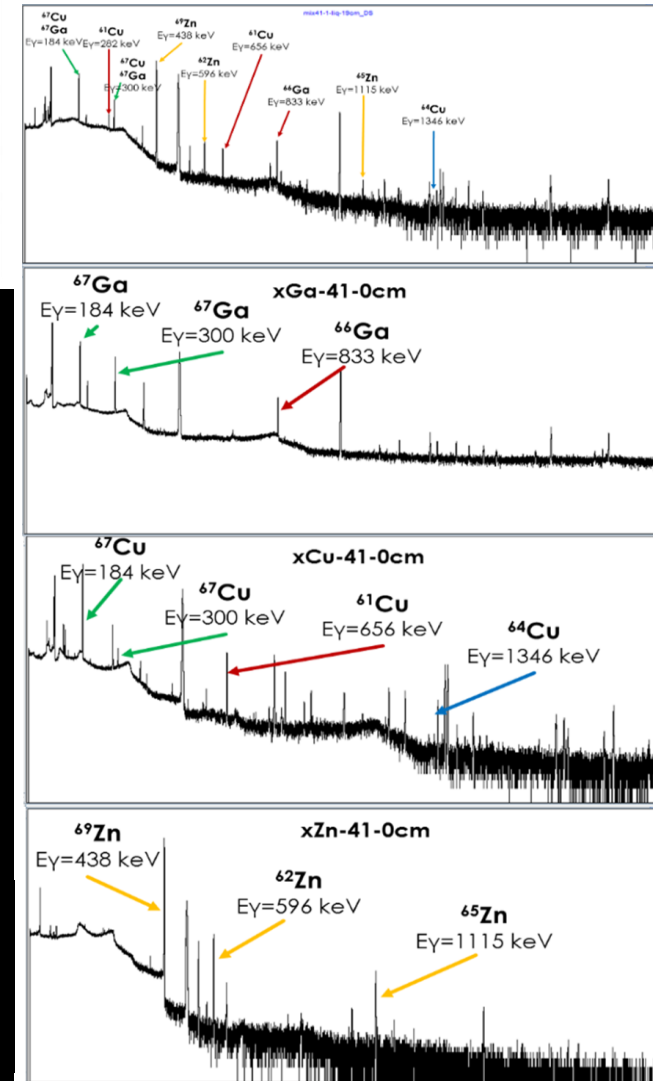
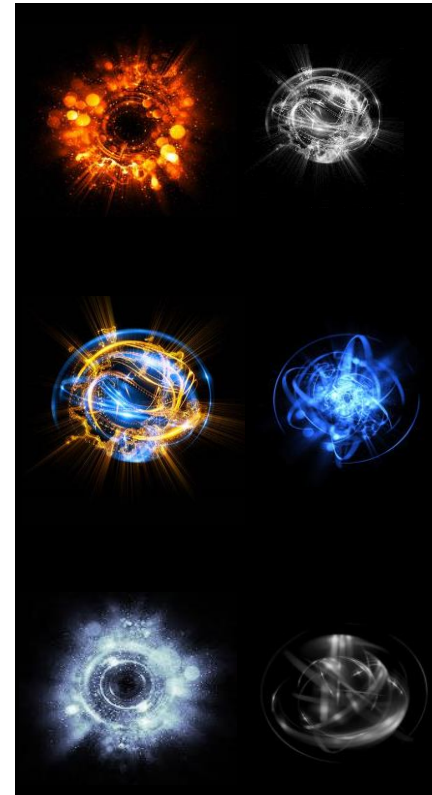
Misura della radiazione γ con un rivelatore

Fotografia del rivelatore
ad ARRONAX

Gallio (^{67}Ga , ^{66}Ga)

Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)

Zinco (^{65}Zn , $^{69\text{m}}\text{Zn}$)



Mix starting
solution



xGa-Aliquot



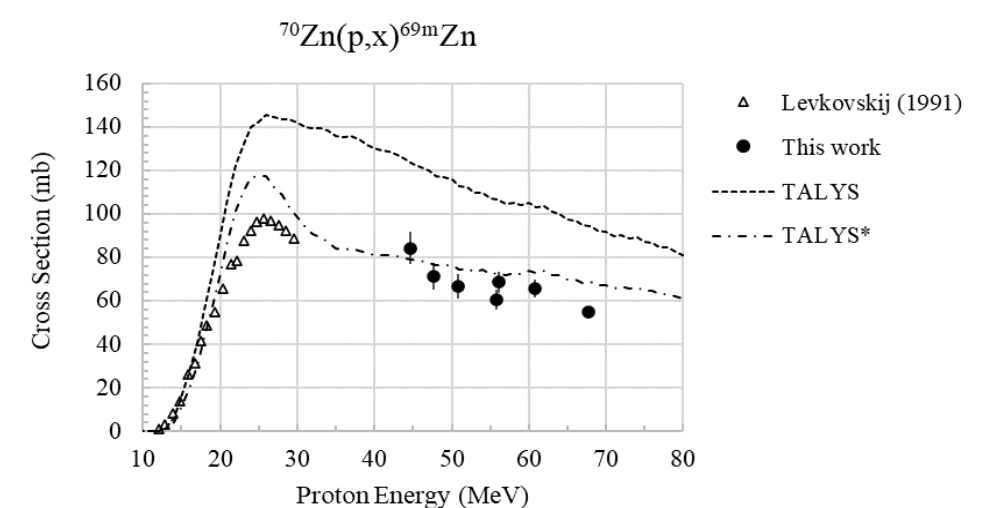
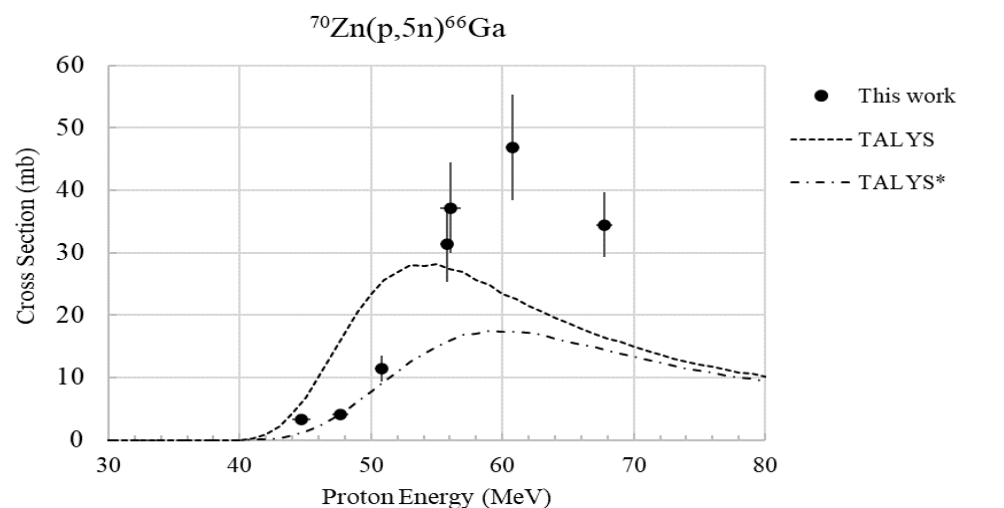
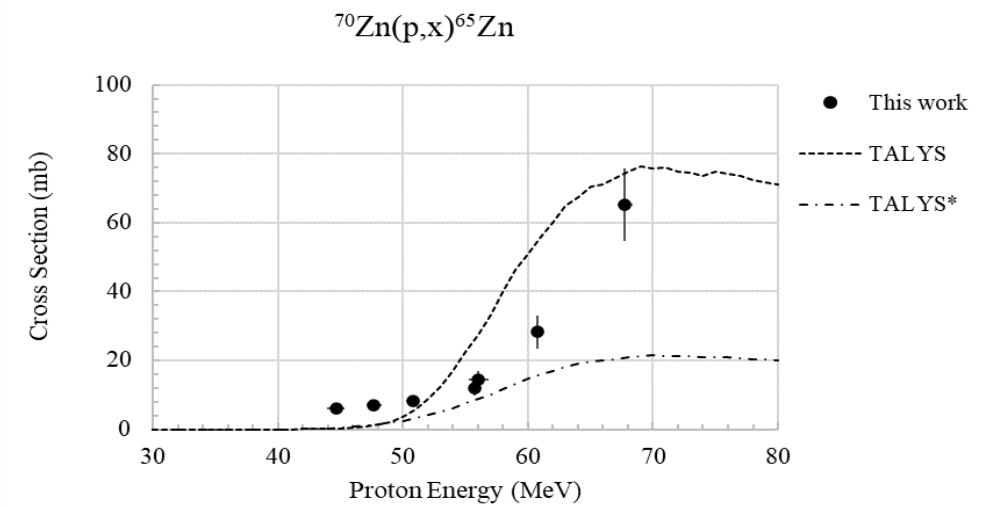
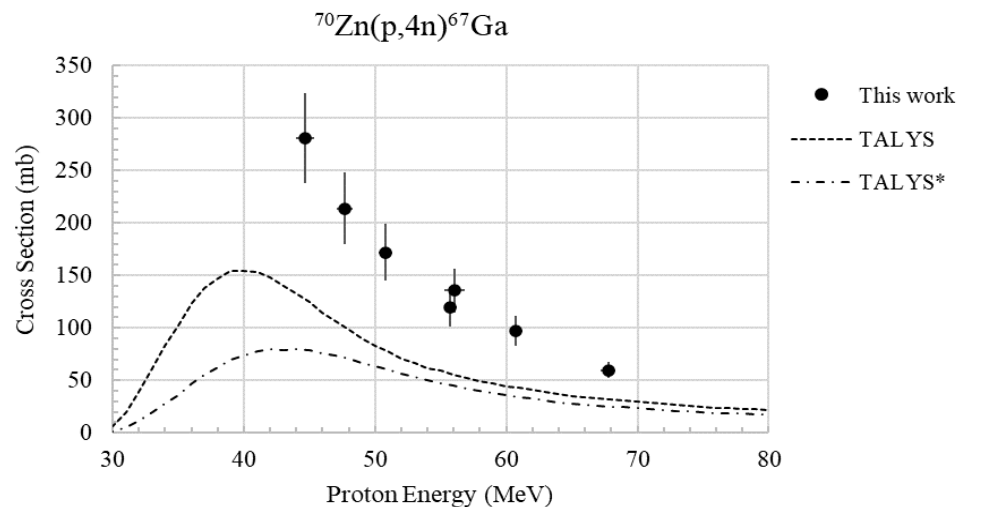
xCu-Aliquot



xZn-Aliquot

Risultati del progetto COME

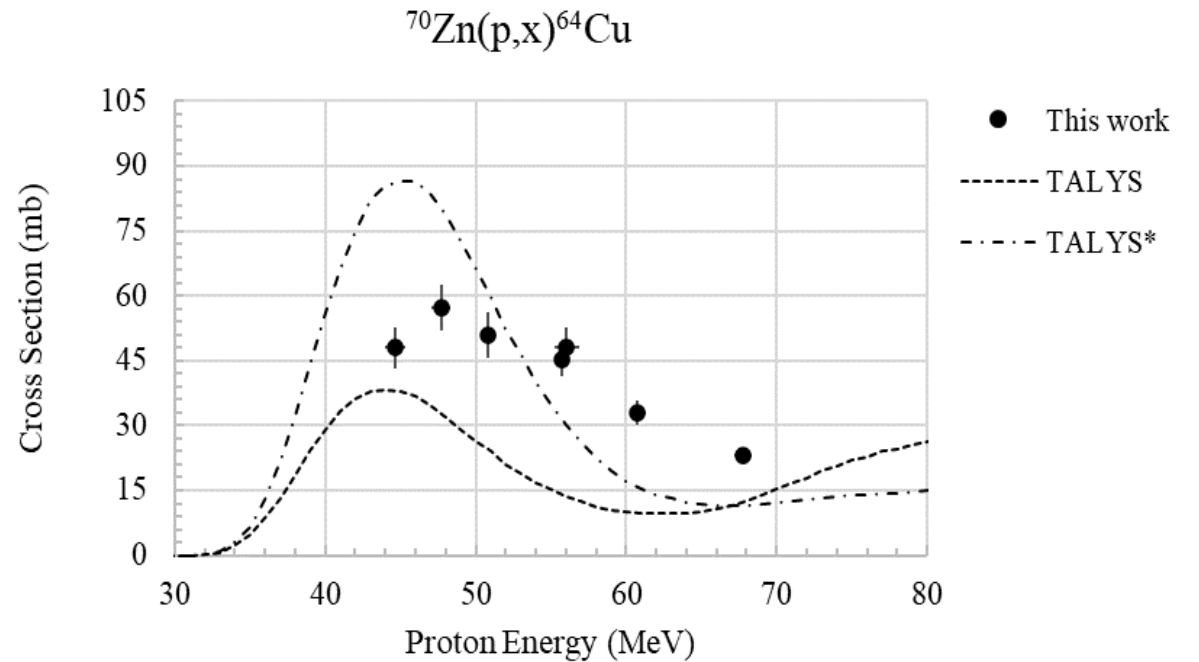
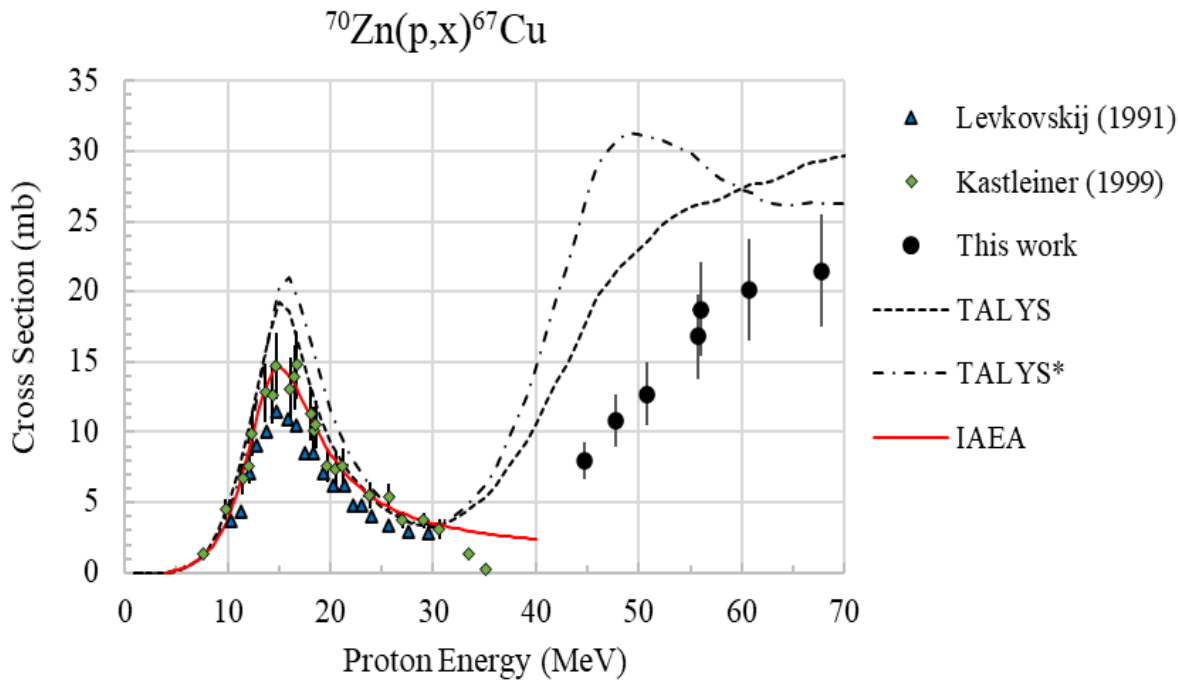
Gallio (^{67}Ga , ^{66}Ga)



Zinco (^{65}Zn , ^{69m}Zn)

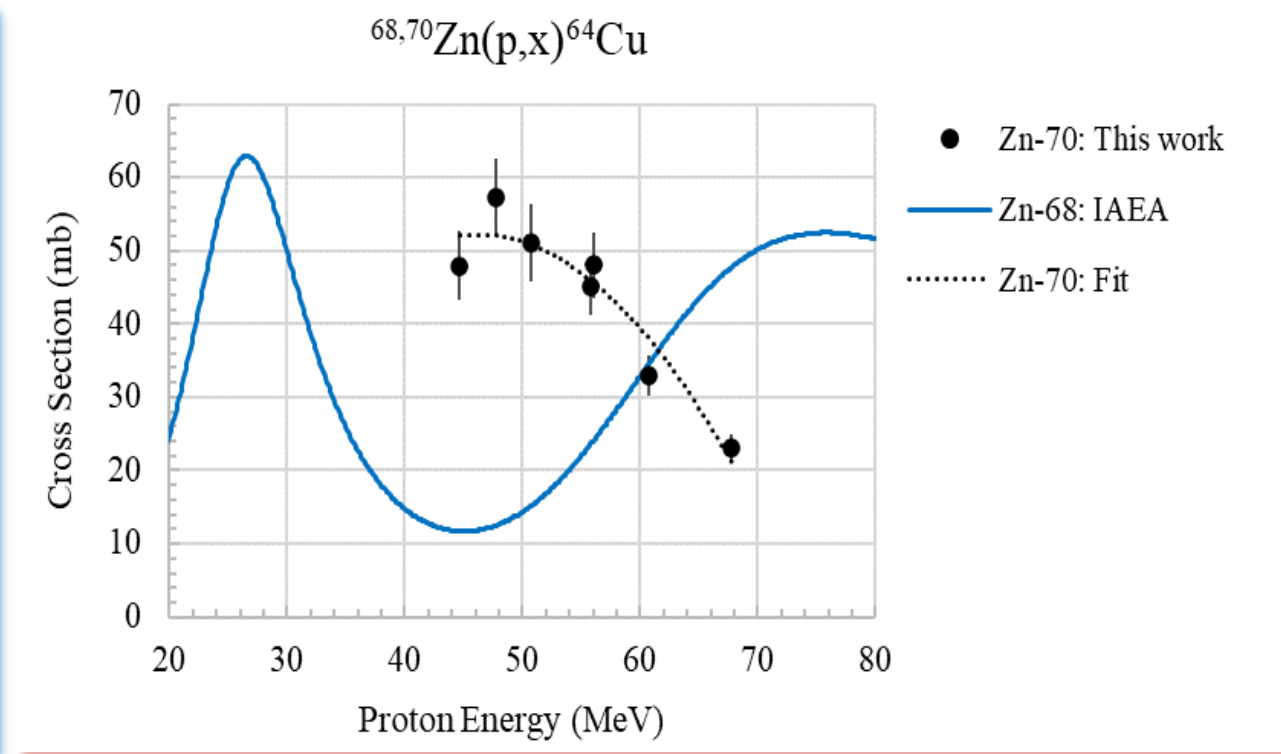
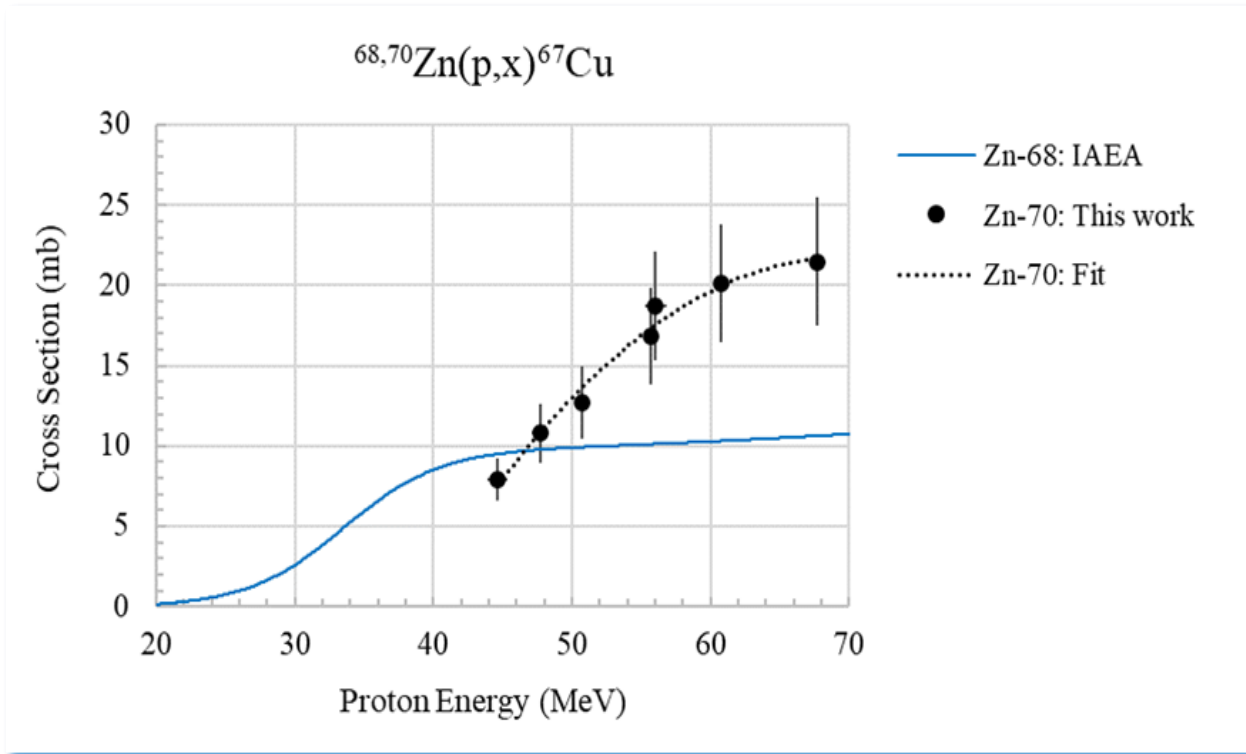
Risultati del progetto COME

Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)

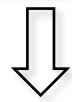
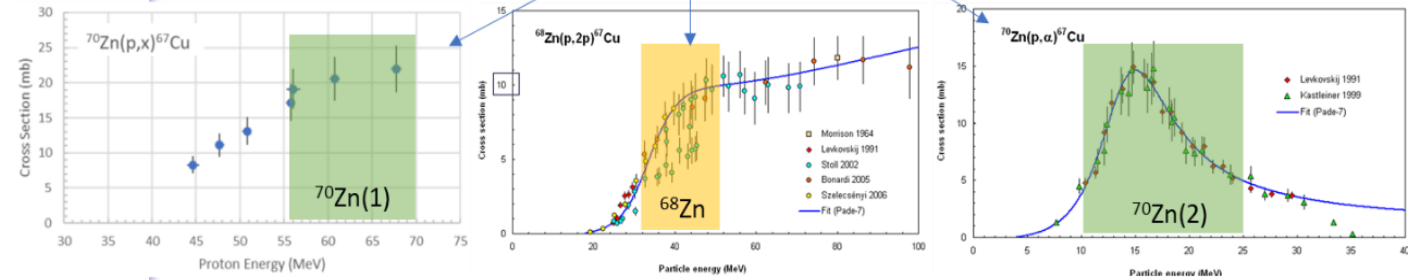
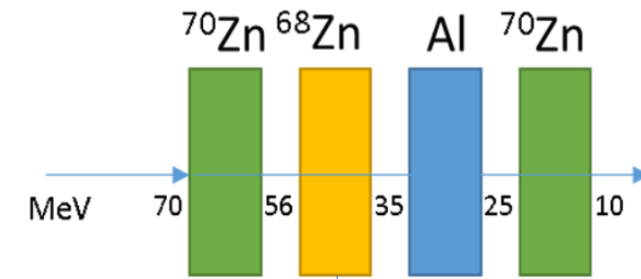
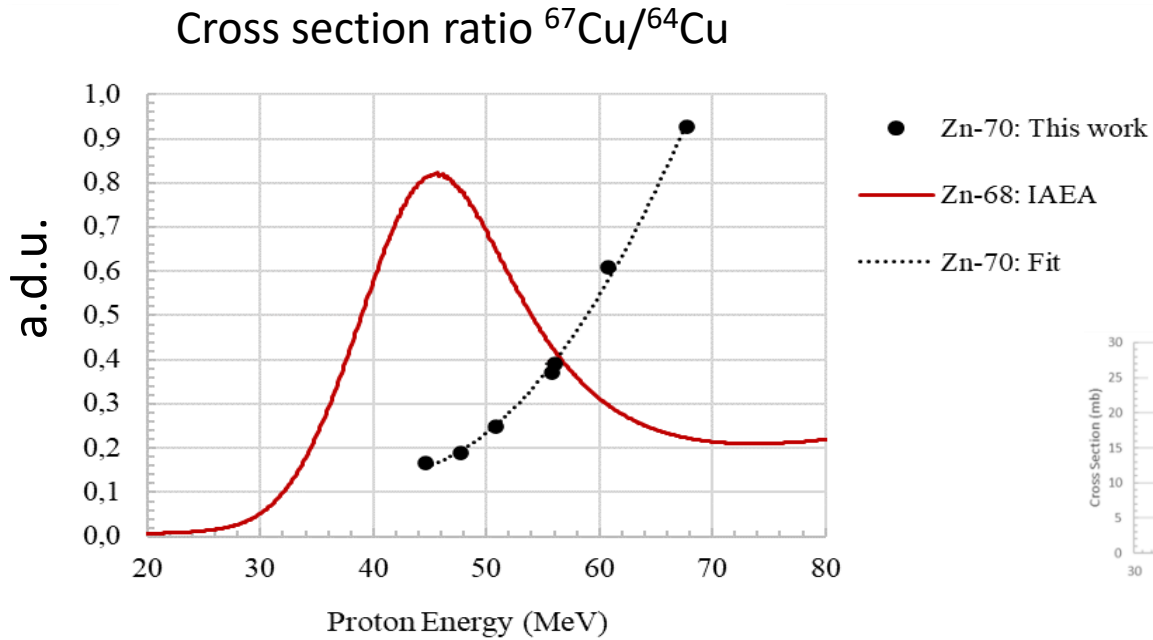


Confronto tra le reazioni indotte da protoni su bersagli di ^{68}Zn e ^{70}Zn

Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)



Risultati del progetto COME: brevetto INFN



$^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$ ratio favourable from ^{70}Zn target above 56 MeV

“A method and a target for the production of ^{67}Cu ”

Mou, Pupillo, Martini, Pasquali

International Patent
N° WO 2019/220224 A1

November 2019



Il radionuclide teranostico Scandio-47 (^{47}Sc)

SPECT

γ -ray [keV] SPECT	γ -ray [%]
159.381	68.3

THERAPY

β^- energy [keV]	β^- int [%]	Auger β^- [keV]	Auger β^- [%]
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

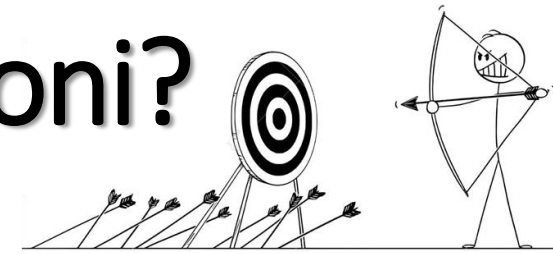
Come per il ^{67}Cu , il fattore limitante per lo studio di radiofarmaci marcati con ^{47}Sc è la sua scarsa disponibilità

Nuclear Data Sheets 108, 923 (2007) - NNDC

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



È possibile produrre ^{47}Sc con fasci di protoni?



24	46Cr 0.26 S ε: 100.00%	47Cr 500 MS ε: 100.00%	48Cr 21.56 H ε: 100.00%	49Cr 42.3 M ε: 100.00%	50Cr >1.3E+18 Y 4.345% 2ε	51Cr 27.7025 D ε: 100.00%	52Cr STABLE 83.789%	53Cr STABLE 9.501%	54Cr STABLE 2.365%
23	45V 547 MS ε: 100.00%	46V 422.50 MS ε: 100.00%	47V 32.6 M ε: 100.00%	48V 15.9735 D ε: 100.00%	49V 330 D ε: 100.00%	50V >2.1E+17 Y 0.250% ε: > 57.90% β: < 1.10%	51V STABLE 99.750%	52V 3.743 M β: 100.00%	53V 1.543 M β: 100.00%
22	44Ti 60.0 Y ε: 100.00%	45Ti 184.8 M ε: 100.00%	46Ti STABLE 8.25%	47Ti STABLE 7.44%	48Ti STABLE 73.72%	49Ti STABLE 5.41%	50Ti STABLE 5.18%	51Ti 5.76 M β: 100.00%	52Ti 1.7 M β: 100.00%
21	43Sc 3.891 H ε: 100.00%	44Sc 3.97 H ε: 100.00%	45Sc STABLE 100%	46Sc 83.79 D β: 100.00%	47Sc 3.3492 D β: 100.00%	48Sc 43.67 H β: 100.00%	49Sc 57.18 M β: 100.00%	50Sc 102.5 S β: 100.00%	51Sc 12400 MS β: 100.00%
20	42Ca STABLE 0.647%	43Ca STABLE 0.135%	44Ca STABLE 2.09%	45Ca 162.61 D β: 100.00%	46Ca >0.28E+16 Y 0.004% 2β-	47Ca 4.536 D β: 100.00%	48Ca >5.8E22 Y 0.187% 2β: 75.00%	49Ca 8.718 M β: 100.00%	50Ca 13.9 S β: 100.00%
19	41K STABLE 6.7302%	42K 12.355 H β: 100.00%	43K 22.3 H β: 100.00%	44K 22.13 M β: 100.00%	45K 17.81 M β: 100.00%	46K 105 S β: 100.00%	47K 17.50 S β: 100.00%	48K 6830 MS β: 100.00% β-n: 1.14%	49K 1263 MS β: 100.00% β-n: 86.00%
	22	23	24	25	26	27	28	29	N



Abbondanze naturali
del materiale bersaglio

73.72 %

5.41 %

5.18 %

99.75 %

450 mg totali tra ^{50}Ti e
 ^{49}Ti sono costati quasi
30.000 € !!!



La scelta delle reazioni nucleari

Richieste:

- Reazioni indotte da fasci di **protoni**, in modo da poter sfruttare i risultati ottenuti con PASTA anche a LNL, in futuro
- Bersagli non troppo costosi o impossibili da realizzare

Target	Abundance (%)
^{51}V	99.750 2
^{50}Ti	5.18 2
^{49}Ti	5.41 2
^{48}Ti	73.72 3
^{48}Ca	0.187 21

Con PASTA siamo riusciti a studiare le reazioni indotte da protoni sui bersagli di $^{\text{nat}}\text{V}$ e ^{48}Ti

N.B. I foglietti sottili di $^{\text{nat}}\text{V}$ si possono acquistare ed è facile

Come realizzare i bersagli per PASTA

- ✓ Comprare bersagli metallici sottili ed omogenei di ^{48}Ti non è possibile, si può acquistare la polvere metallica e poi cercare una tecnica per ottenere i bersagli

Target	Abundance (%)
^{51}V	99.750 2
^{50}Ti	5.18 2
^{49}Ti	5.41 2
^{48}Ti	73.72 3
^{48}Ca	0.187 21

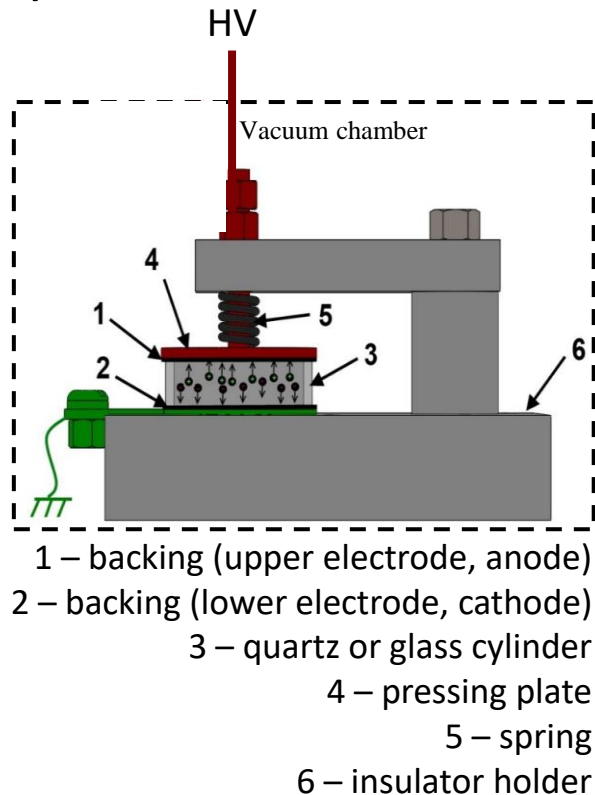
Richieste:

- Utilizzare polveri arricchite (molto costose)
- Ottenere bersagli metallici sottili ed omogenei, meccanicamente stabili



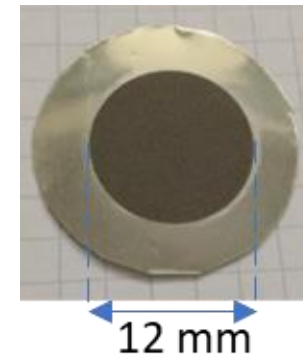
La tecnica HIVIPP per i bersagli di PASTA

Grazie al progetto E_PLATE (2018/2019) ed alle competenze in scienze dei materiali del team LARAMED, siamo riusciti a realizzare un sistema di deposizione che sfrutta la tecnica *HIVIPP* - *High Intensity Vibrational Powder Plating*, utile per realizzare bersagli con polveri metalliche, incluse quelle isotopicamente arricchite (e molto costose!)

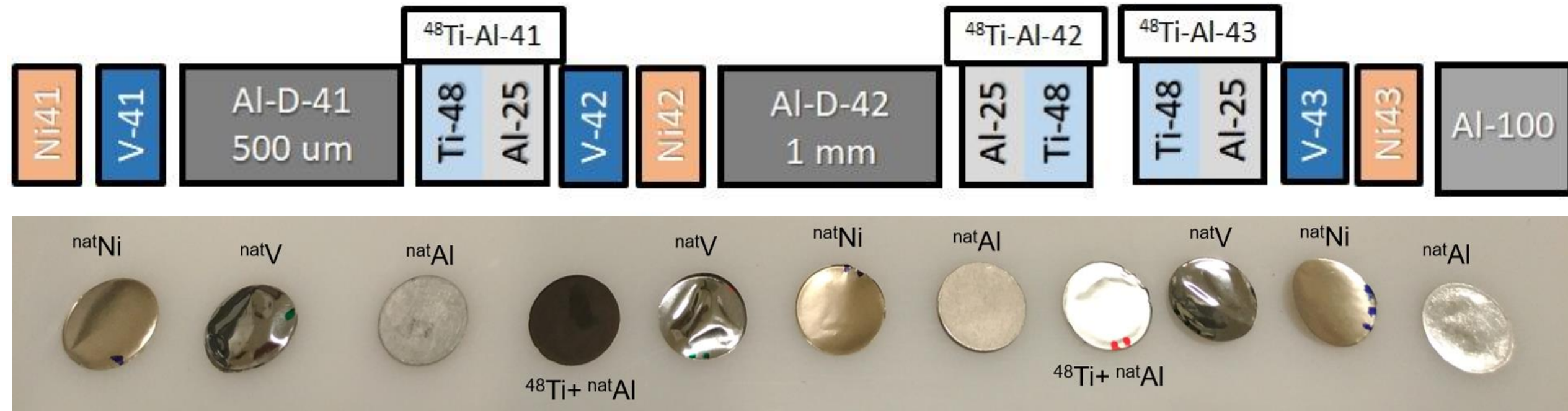


Vantaggi HIVIPP:

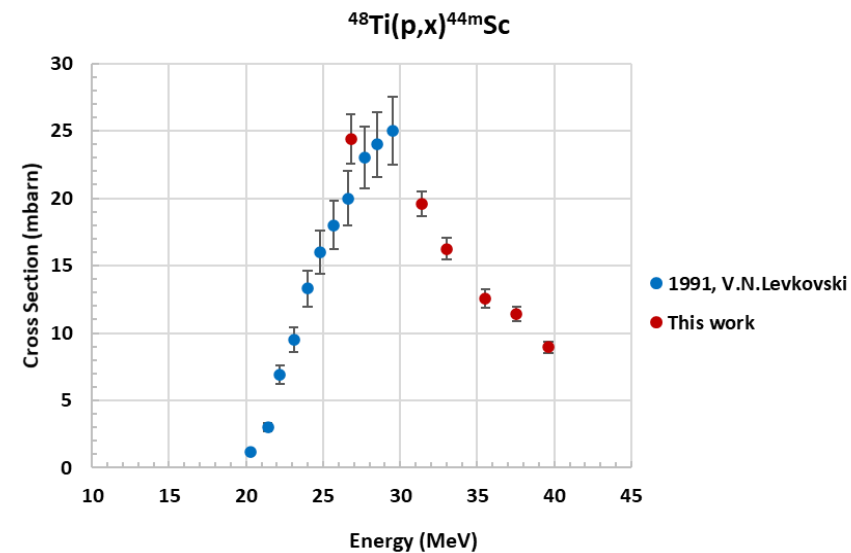
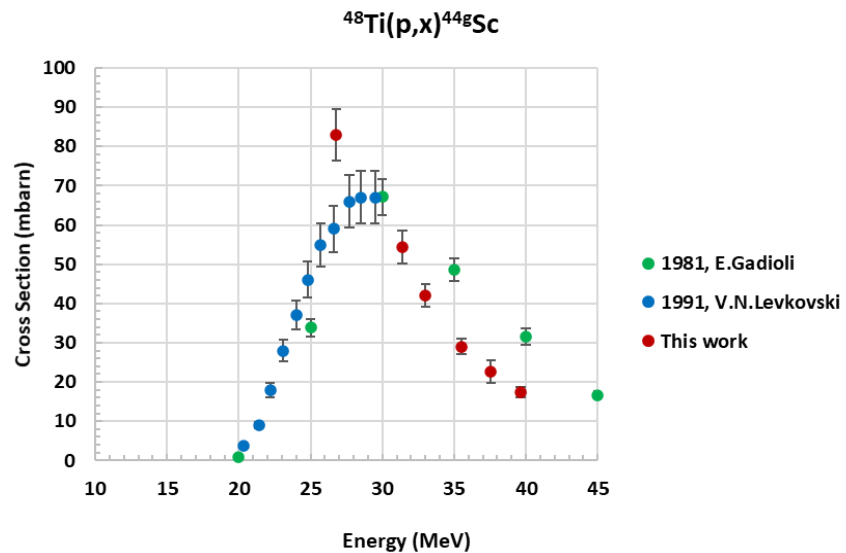
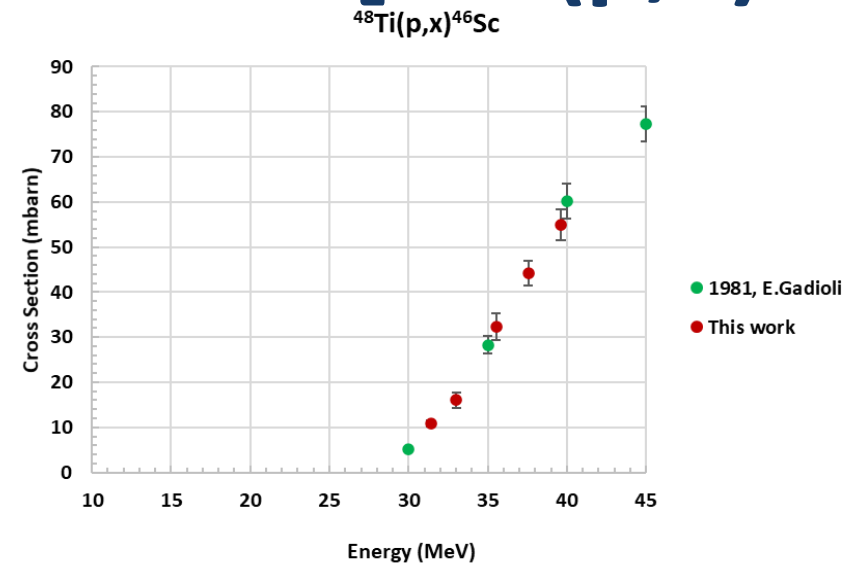
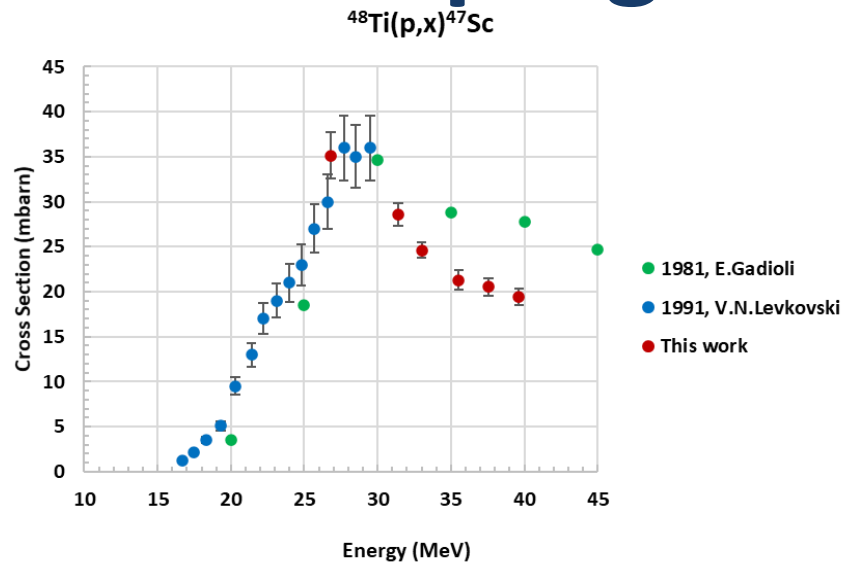
- Due bersagli depositati contemporaneamente
- Alta efficienza: 95-98%!
- Alta uniformità
- Necessità di utilizzare piccole quantità di materiale (circa 50 mg)



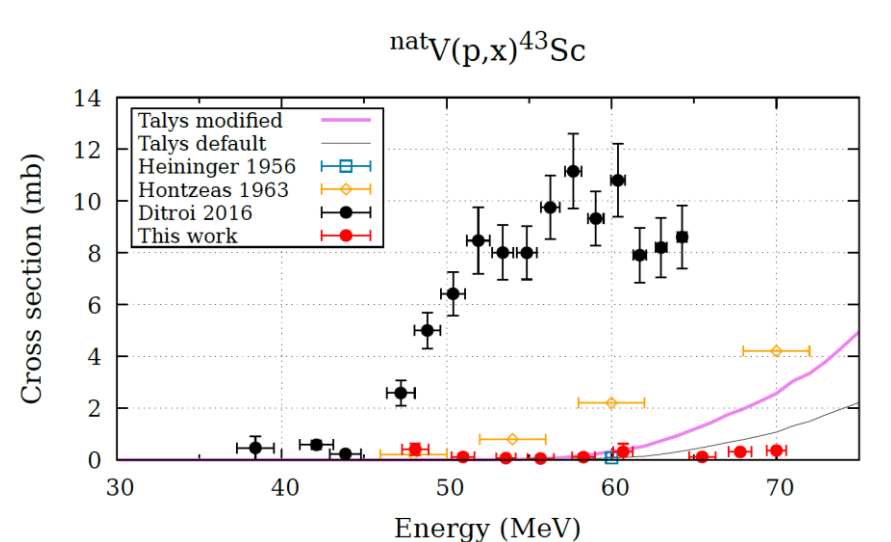
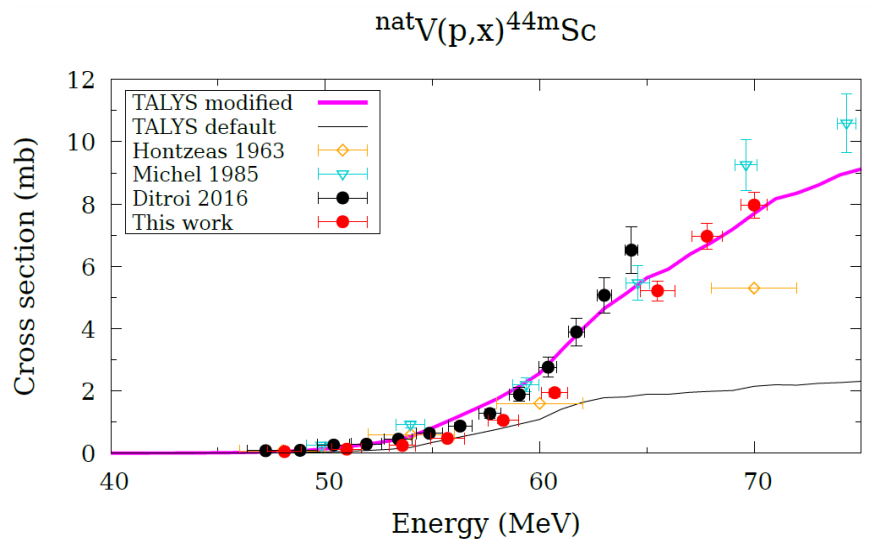
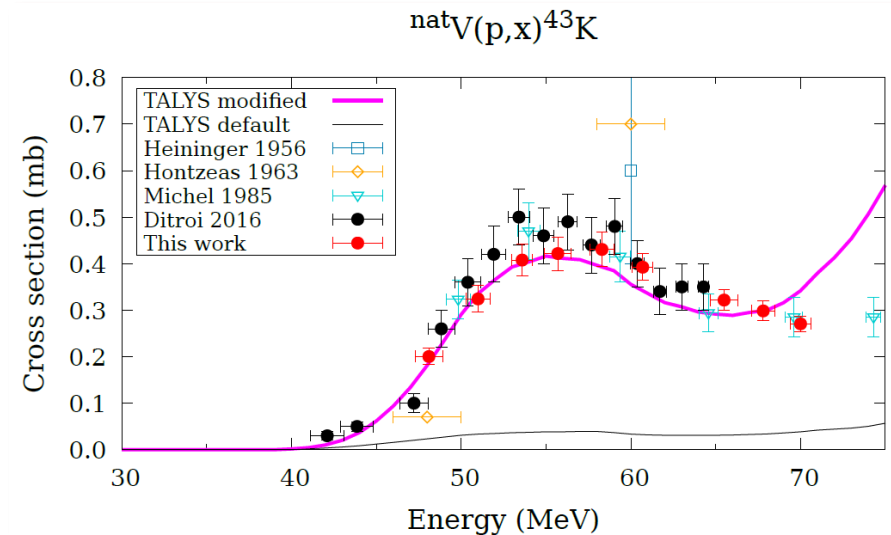
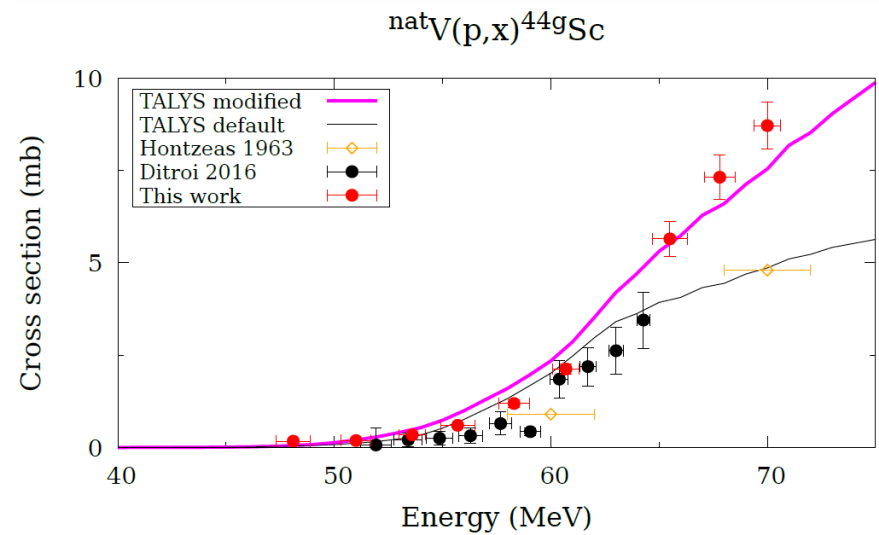
Stacked-foils target del progetto PASTA



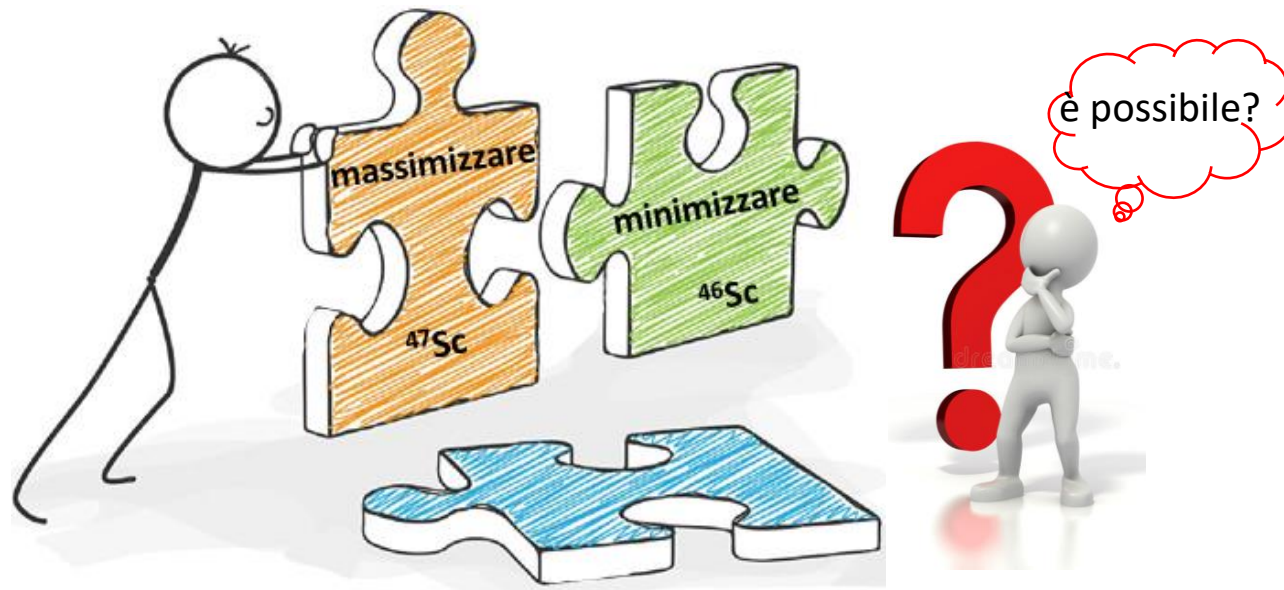
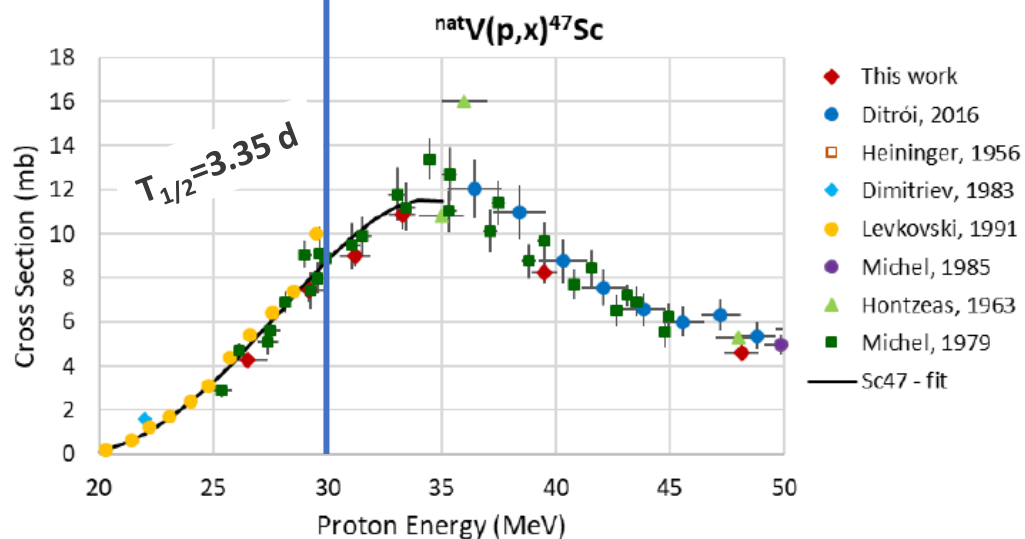
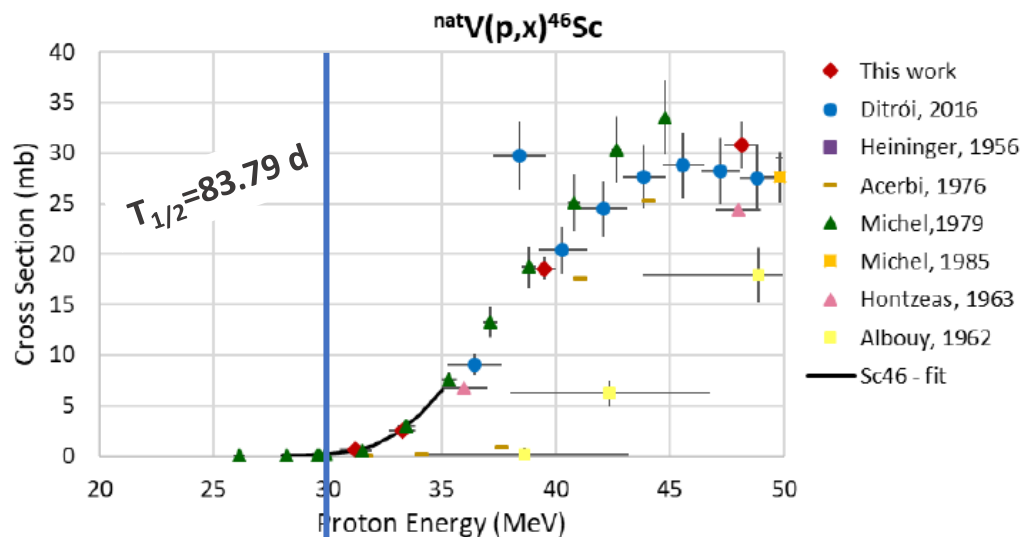
Risultati del progetto PASTA [$^{48}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Sc}$]



Risultati del progetto PASTA [$^{nat}V(p,x)^{47}Sc$]



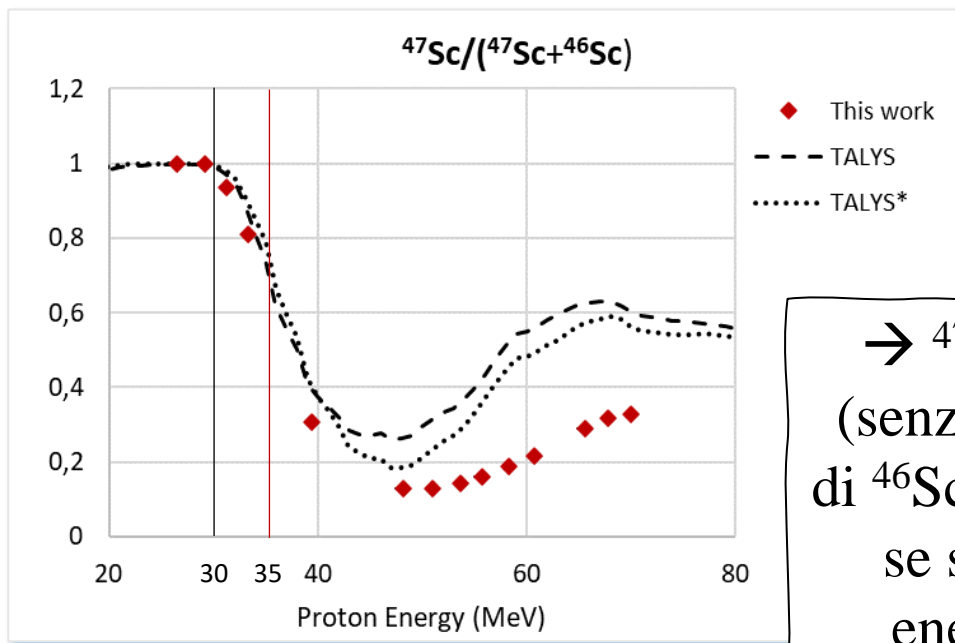
Studio della reazione ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{47}\text{Sc}$



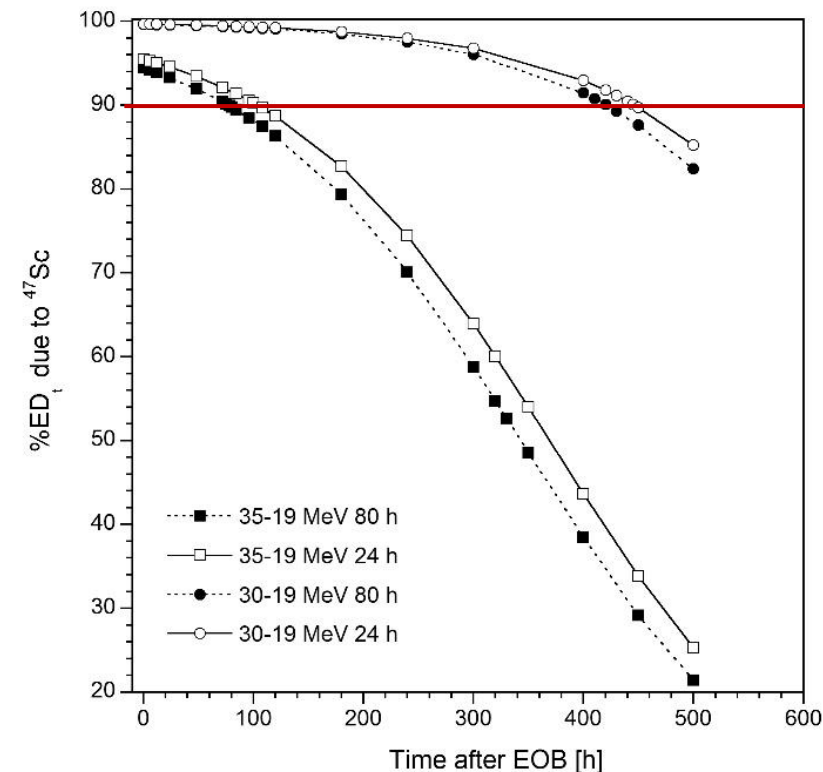
Per $E_p < 30\text{ MeV}$ si produce solo ${}^{47}\text{Sc}$!!!



Studio della reazione ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{47}\text{Sc}$



→ ${}^{47}\text{Sc}$ si può produrre (senza la contaminazione di ${}^{46}\text{Sc}$) con bersagli di ${}^{\text{nat}}\text{V}$ se si usano protoni di energia $E_p < 30 \text{ MeV}$



E' in corso una collaborazione con esperti in **dosimetria** dell'Università di Padova e dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV), per capire quanta dose dovuta allo ${}^{46}\text{Sc}$ sia accettabile per specifici radiofarmaci marcati con ${}^{47}\text{Sc}$

Considerando il complesso [${}^{47}\text{Sc}$]-cm10 è stato trovato che l'Incremento di Dose (DI) dovuto alla presenza del ${}^{46}\text{Sc}$ resta entro il 10% (limite richiesto per un uso clinic) per $E_p < 35 \text{ MeV}$

Il progetto REMIX (2021/2023)

Research on Emerging Medical radionuclides from the X-sections

Isotope	Half-life	IMAGING		THERAPY		
		β^+ E_{average} [keV] (I)	x and γ with I > 10% E [keV] (I)	β^- E_{average} [keV] (I)	Conv. & Auger electrons (>1 keV) E_{average} [keV] (I)	α E [keV] (I)
^{43}Sc	3.9 h	476 (88%)	372 (23%)	–	–	–
^{44}Sc	4.0 h	632 (94%)	1157 (100%)	–	–	–
^{47}Sc	3.35 d	–	159 (68%)	162 (100%)	–	–
^{149}Tb	4.1 h	730 (7%)	42–50 (69%), 165 (26%), 352 (29%), etc.	–	32 (85%)	3967 (17%)
^{152}Tb	17.5 h	1140 (20%)	42–50 (65%), 344 (64%)	–	36 (69%)	–
^{155}Tb	5.32 d	–	42–50 (108%), 87 (32%), 105 (25%)	–	19 (204%)	–
^{161}Tb	6.89 d	–	45–53 (39%), 75 (10%)	154 (100%)	19 (227%)	–

I problemi con i bersagli di ^{49}Ti e ^{50}Ti

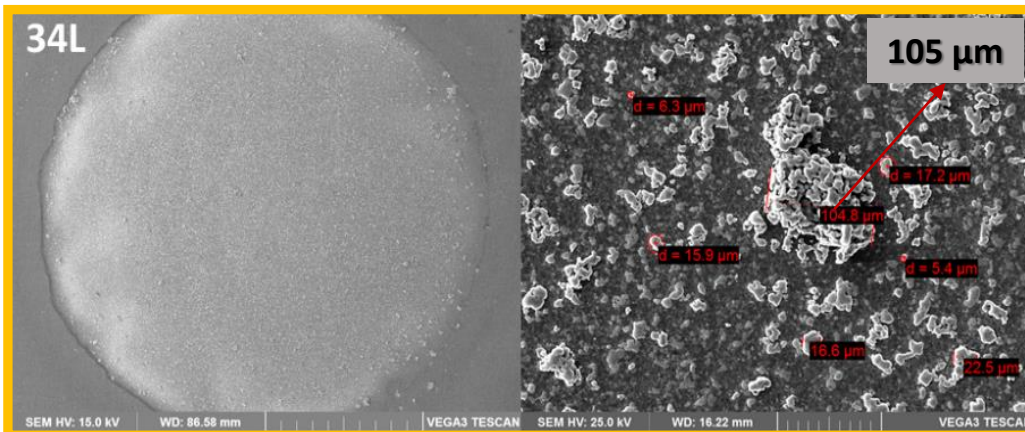
Purtroppo, l'unico fornitore mondiale di ^{49}Ti e ^{50}Ti ha fornito il materiale acquistato (300 mg di ^{49}Ti e 150 mg ^{50}Ti per circa 27000€!) in forma di **spugne metalliche** anziché polveri!



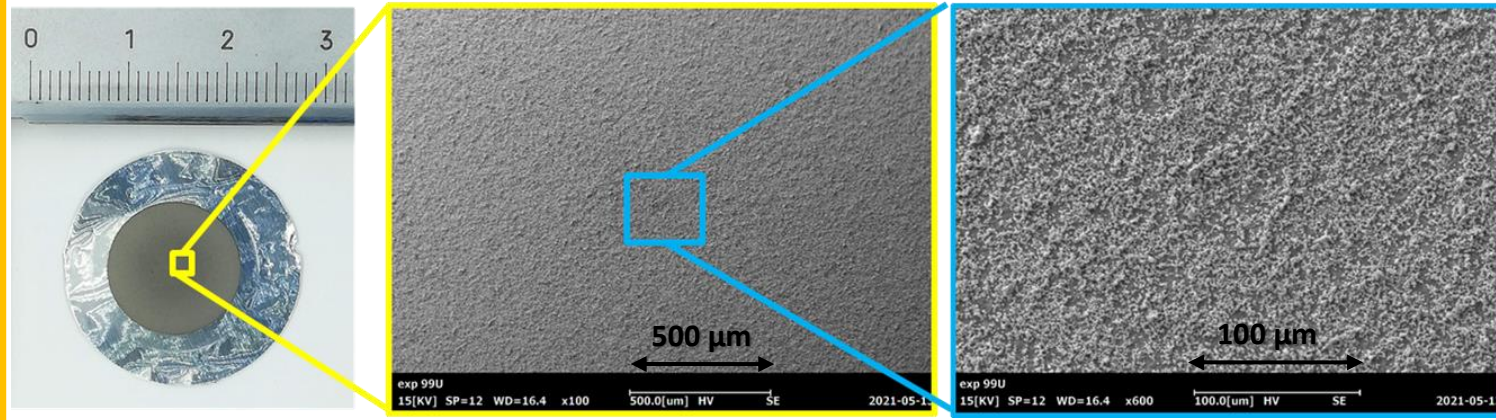
Grazie alle competenze in scienze dei materiali del team LARAMED, si è studiata la tecnica della **criomacinazione** delle spugne metalliche, per ottenere polveri adeguate per le deposizioni HIVIPP



Immagini al microscopio elettronico (Scanning Electron Microscope – SEM)



Bersaglio HIVIPP realizzato selezionando la polvere dalla grana più fine



Bersaglio HIVIPP con polvere macinata

Il progetto REMIX (2021/2023)



WP4. Codici nucleari

Luciano Canton (PD), Andrea Fontana (PV)



WP3. Misure con ^{nat}Dy , ^{159}Tb , ^{nat}Eu
Simone Manenti (MI)



WP5. Calcoli dosimetrici

Laura De Nardo (PD),
Laura Melendez-Alafort (IOV)



WP2. Misure con ^{49}Ti e ^{50}Ti
Liliana Mou (LNL)



WP6. Studio produzione ^{155}Tb in ospedale
Petra Martini (UniFe)



WP1. Produzione dei bersagli ^{49}Ti e ^{50}Ti
Sara Cisternino (LNL)



WP7. Apparato LARAMED per misure xs
Gabriele Sciacca (LNL)



Grazie per la vostra attenzione!

