



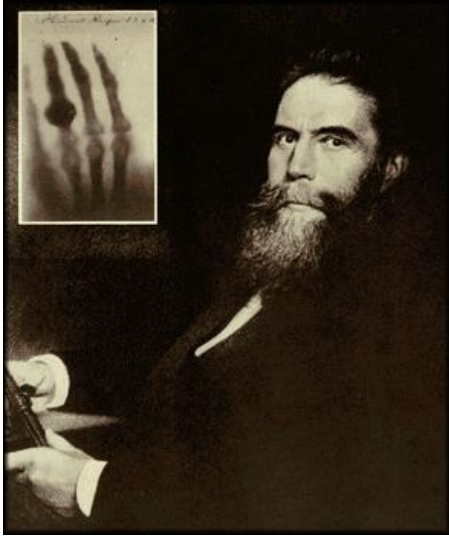
Fisica Medica:

Uso dei radionuclidi in medicina



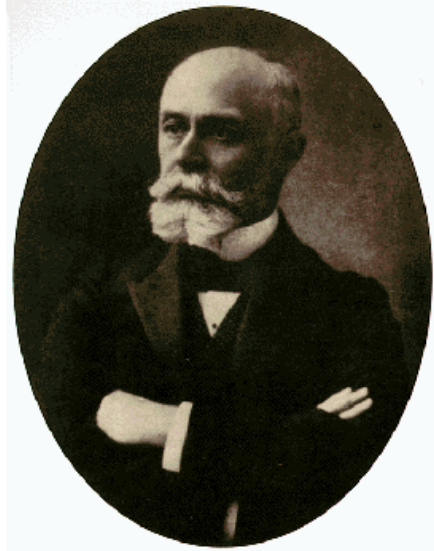
Liliana Mou
liliana.mou@lnl.infn.it

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

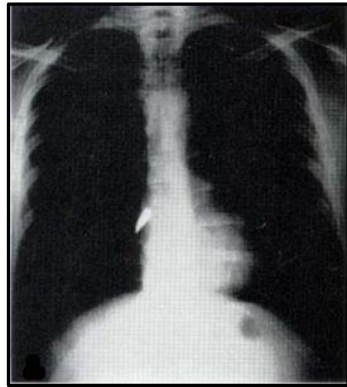
Scoprì il radio e il polonio

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.



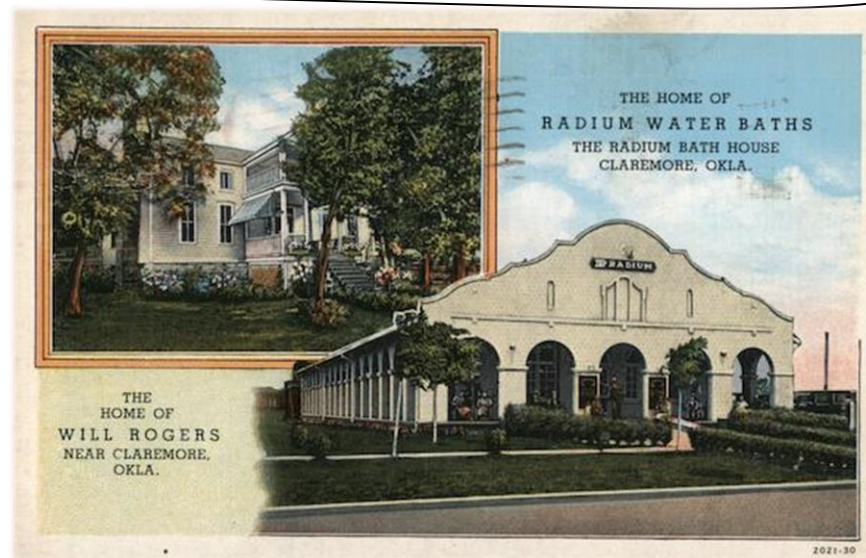
M.me Curie nella I Guerra Mondiale alla guida di una petit-Curie

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 si occupavano degli effetti che le radiazioni avevano sul vivente arrivando alla conclusione che avessero un effetto benefico sulla salute.

Nel febbraio **1921** il dottor Charles G. Davis di Chicago scriveva sull'*American Journal of Clinical Medicine*:
“La radioattività è l'essenza stessa della vita [...] previene la pazzia, stimola le emozioni nobili, ritarda la vecchiaia e crea una splendida, lieta vita giovanile”.



12 New York Tribune November 16, 1918

Radium and Beauty

HERE are the first toilet preparations to embody Actual Radium, an astonishing new force for betterment, applied as an aid to Beauty. Learn how the amazing Energy of Radium has proved a boon to the human skin. Learn what Radium actually means to Beauty and how its power is employed in "Radium" Preparations. Study our \$5,000 guarantee. Then turn to "Radium" Toilet Requisites. When you have used, enjoyed and tested them you will adopt them as your own first aid to Beauty.

PHYSICIAN'S WARNING: Beware of cheap imitations. The only genuine Radium is that which is obtained from the decay of Uranium. The only genuine Radium is that which is obtained from the decay of Uranium. The only genuine Radium is that which is obtained from the decay of Uranium.

Radium Toilet Requisites

Radium Antiseptic	\$2
Radium Cream	\$2
Radium Lotion	\$2
Radium Soap	\$2
Radium Toiletries	\$2
Radium Water	\$2
Radium Powder	\$2
Radium Perfume	\$2
Radium Cologne	\$2
Radium Hair Oil	\$2
Radium Face Powder	\$2
Radium Eye Drops	\$2
Radium Ear Drops	\$2
Radium Mouth Wash	\$2
Radium Throat Lozenges	\$2
Radium Cough Syrup	\$2
Radium Stomach Tablets	\$2
Radium Kidney Pills	\$2
Radium Liver Pills	\$2
Radium Blood Purifier	\$2
Radium Skin Tonic	\$2
Radium Hair Restorer	\$2
Radium Nail Polish	\$2
Radium Lipstick	\$2
Radium Blush	\$2
Radium Eye Cream	\$2
Radium Face Cream	\$2
Radium Body Lotion	\$2
Radium Hand Lotion	\$2
Radium Foot Lotion	\$2
Radium Bathing Soap	\$2
Radium Toilet Paper	\$2
Radium Toilet Tissue	\$2
Radium Toilet Brush	\$2
Radium Toilet Bag	\$2
Radium Toilet Case	\$2
Radium Toilet Kit	\$2

Radium
Toilet Requisites

Radium Co., Ltd., of London
235 Fifth Avenue, New York, U.S.A.

L'utilizzo della radioattività nella storia (2)

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



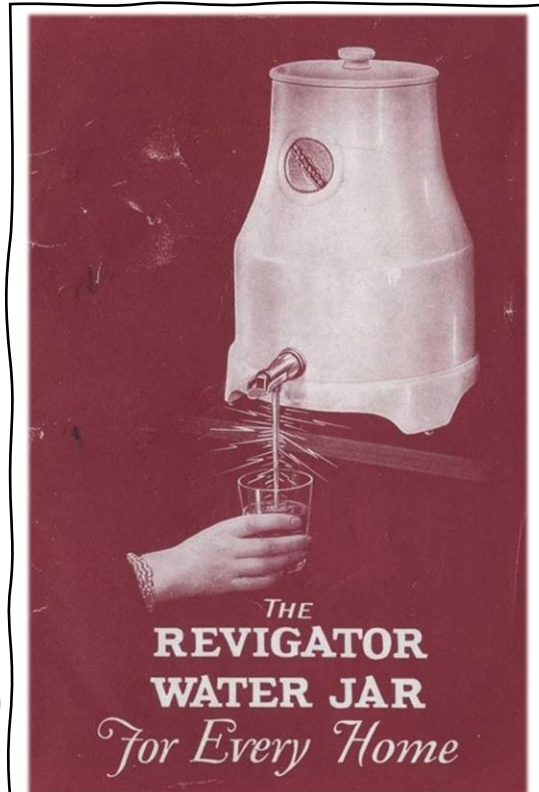
Il dentifricio radioattivo Doramad (Doramad **Radioaktive Zahncreme**) era un marchio di dentifricio prodotto in Germania dalla Auergesellschaft di Berlino dagli anni '20 fino alla seconda guerra mondiale



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!



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



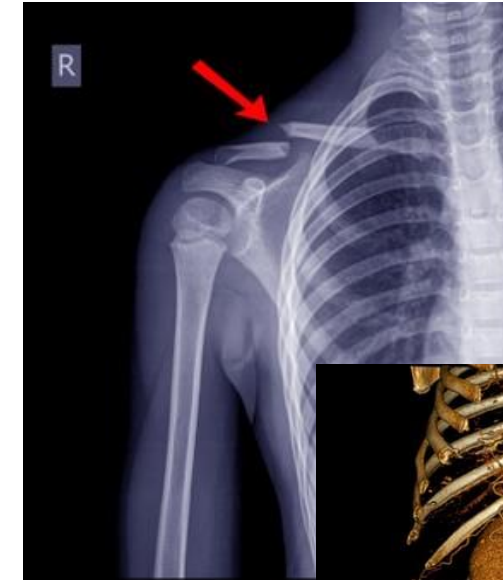
La foto mostra la brochure (1928 copyright) per il Revigator

L'utilizzo della radioattività nella storia (3)

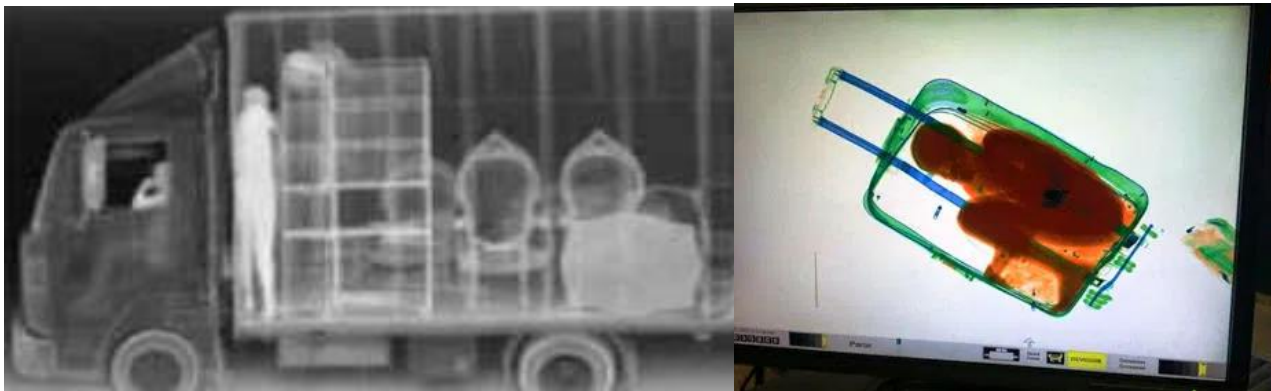
Applicazioni industriali



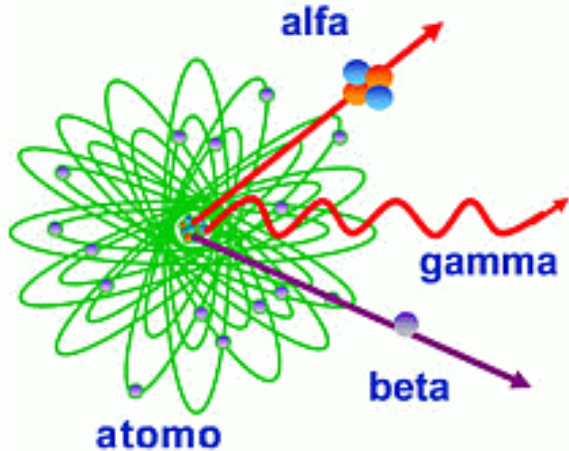
Numerose applicazioni medicali



Applicazioni relative alla sicurezza

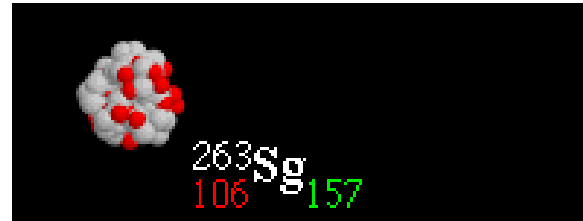


I decadimenti radioattivi



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



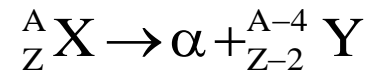
Emissione α

Particella: $2p + 2n$

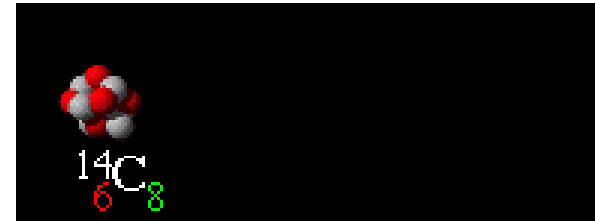
Massa: $6.68 \cdot 10^{-27}$ Kg

Carica: positiva

Reazione:



Decadimento Beta



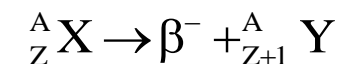
Emissione β

Particella: e

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

Carica: negativa/positiva

Reazione:



Decadimento Gamma



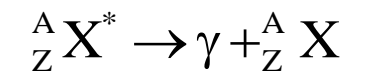
Emissione γ

Particella: fotone

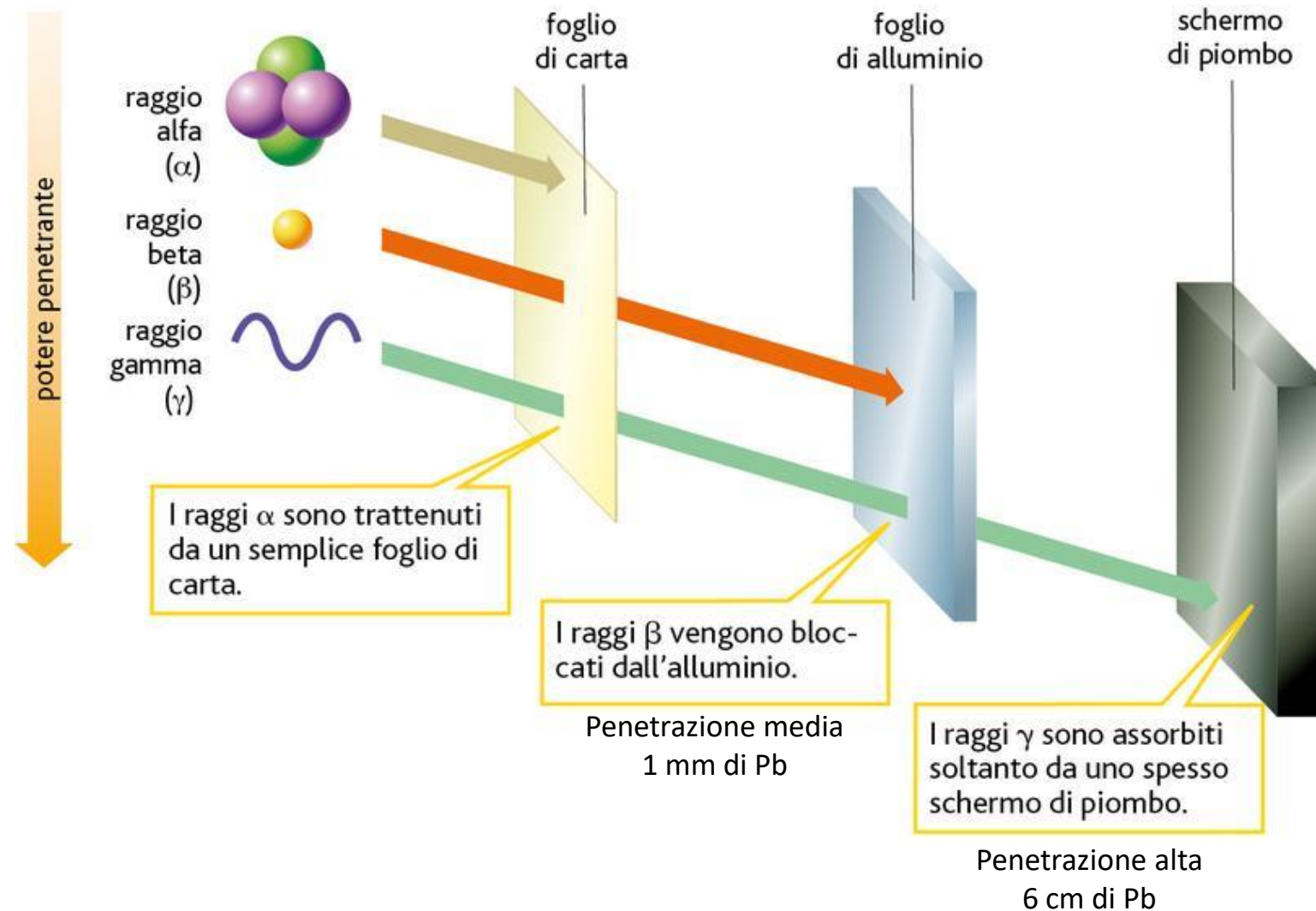
Massa: 0

Carica: neutra

Reazione:



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.

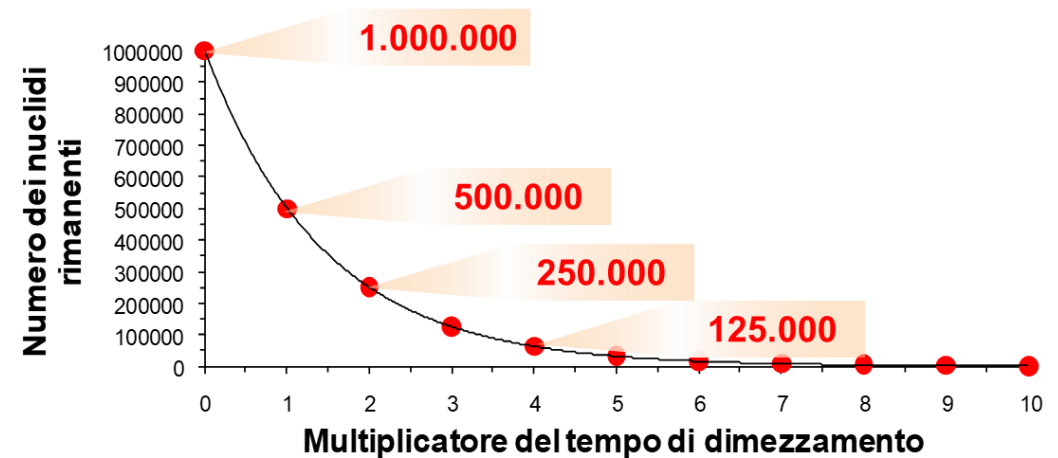
La radioattività viene quantificata in termini di disintegrazione per unità di tempo.

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

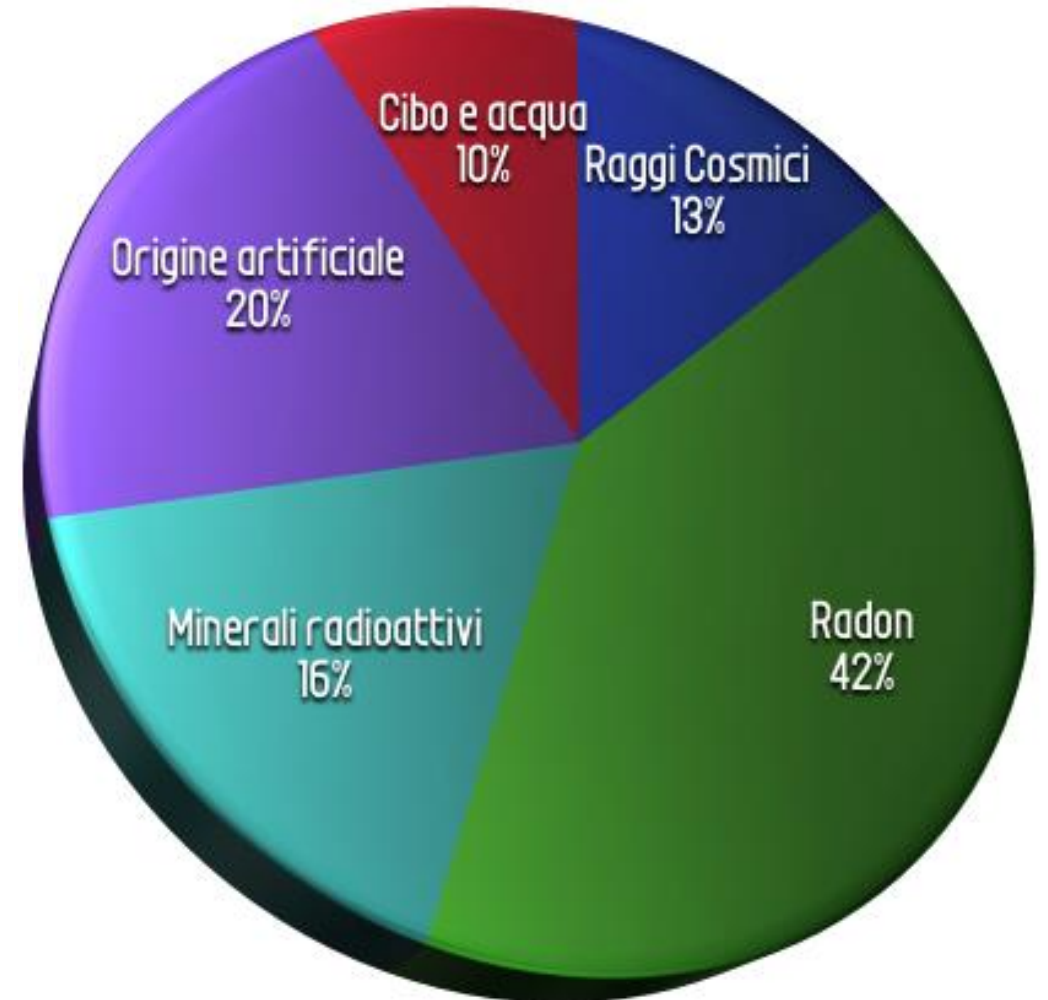
Organi	w_T
Gonadi	0.20
Midollo osseo, colon, stomaco, polmone	0.12
Vescica, mammella, fegato, esofago, tiroide, altri organi	0.05
Pelle, superfici ossa	0.01

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

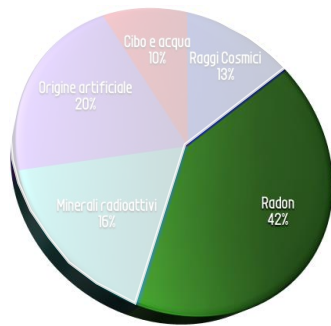
In media, l'80% delle radiazioni che assorbiamo sono di origine naturale!



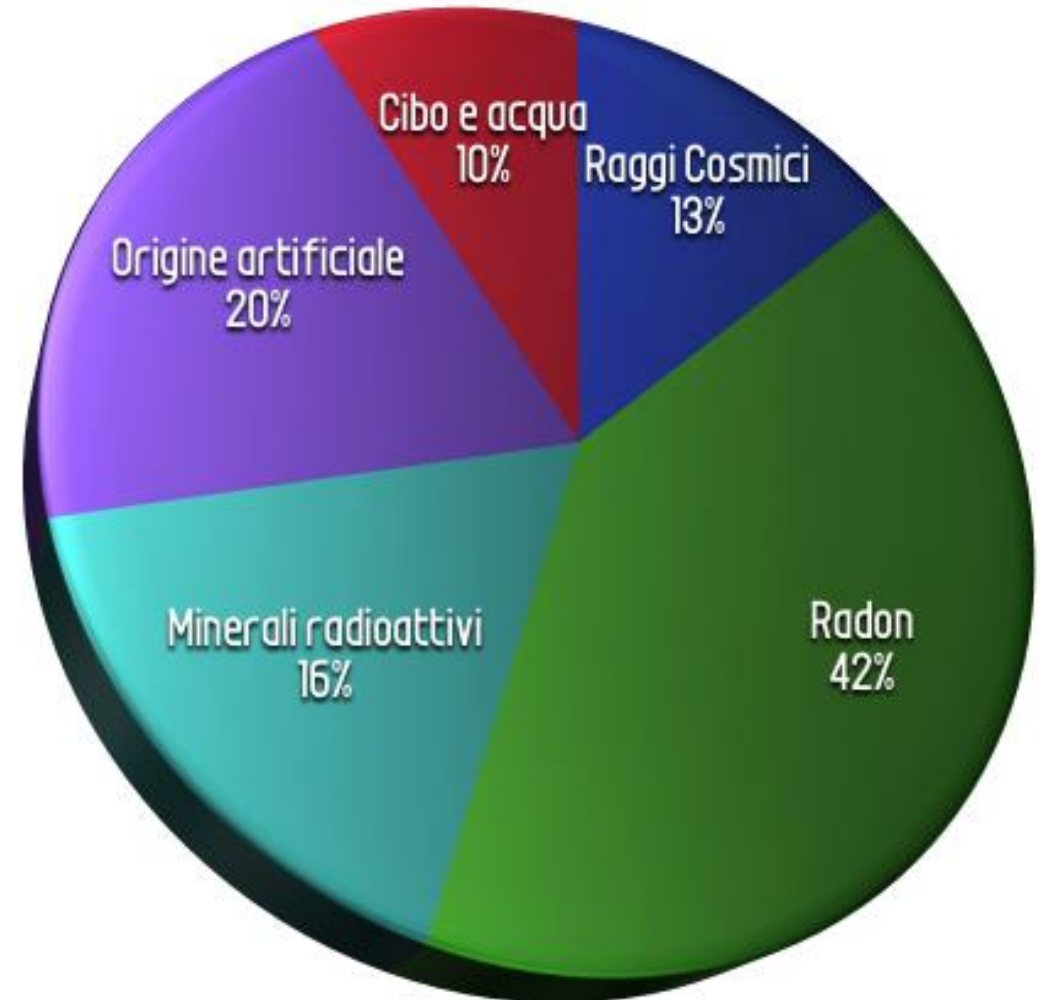
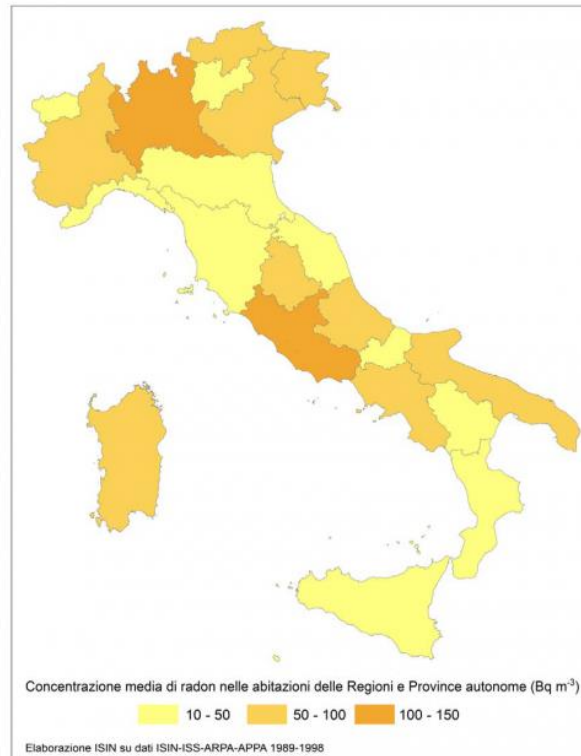
Dose efficace assorbita in un anno...

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



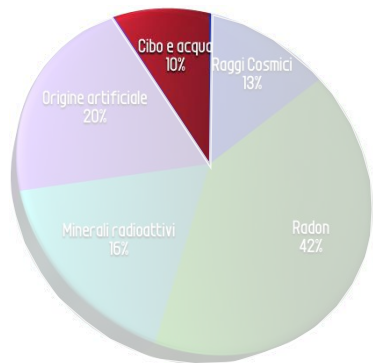
N.b. la concentrazione varia da regione a regione!



Radioattività naturale interna

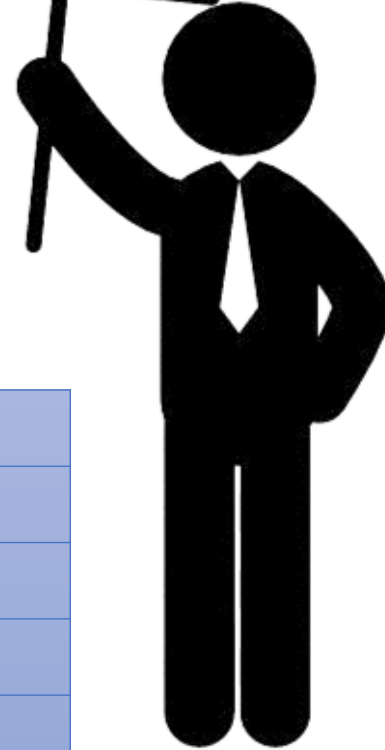
La radioattività si trova nel corpo umano e più in generale nella materia biologica

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 !**

Sono naturalmente radioattivo!

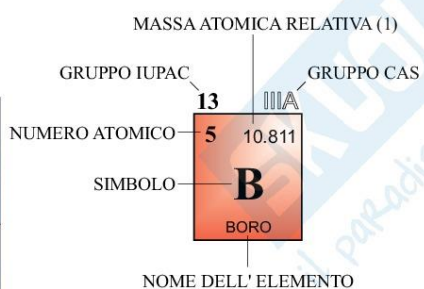


Fenomeno	Banane equivalenti
Un'ora di fondo naturale	3 banane
Un'ora di fondo artificiale	0,5 banane
Un'ora su un aereo ad alta quota	50 banane
Radiografia ad un braccio	10 banane
Radiografia toracica	1000 banane
TAC a basso dosaggio	150000 banane
Mammografia	4000 banane

TAVOLA PERIODICA DEGLI ELEMENTI

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

PERIODO	GRUPPO																		
	1 IA	2 IIA	GRUPPO IUPAC										13 IIIA	14 IVA	15 VA	16 VIA	17 VIIA	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												5 10.811 B BORO					10 20.180 Ne NEO
3	11 22.990 Na SODIO	12 24.305 Mg MAGNESIO												13 26.982 Al ALLUMINIO	14 28.086 Si SILICIO	15 30.974 P FOSFORO	16 32.065 S SOLFO	17 35.453 Cl CLORO	18 39.948 Ar ARGO
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

115 elementi!

LANTANIDI

Copyright © 1998-2002 EniG. (eni@ktf-split.hr)

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

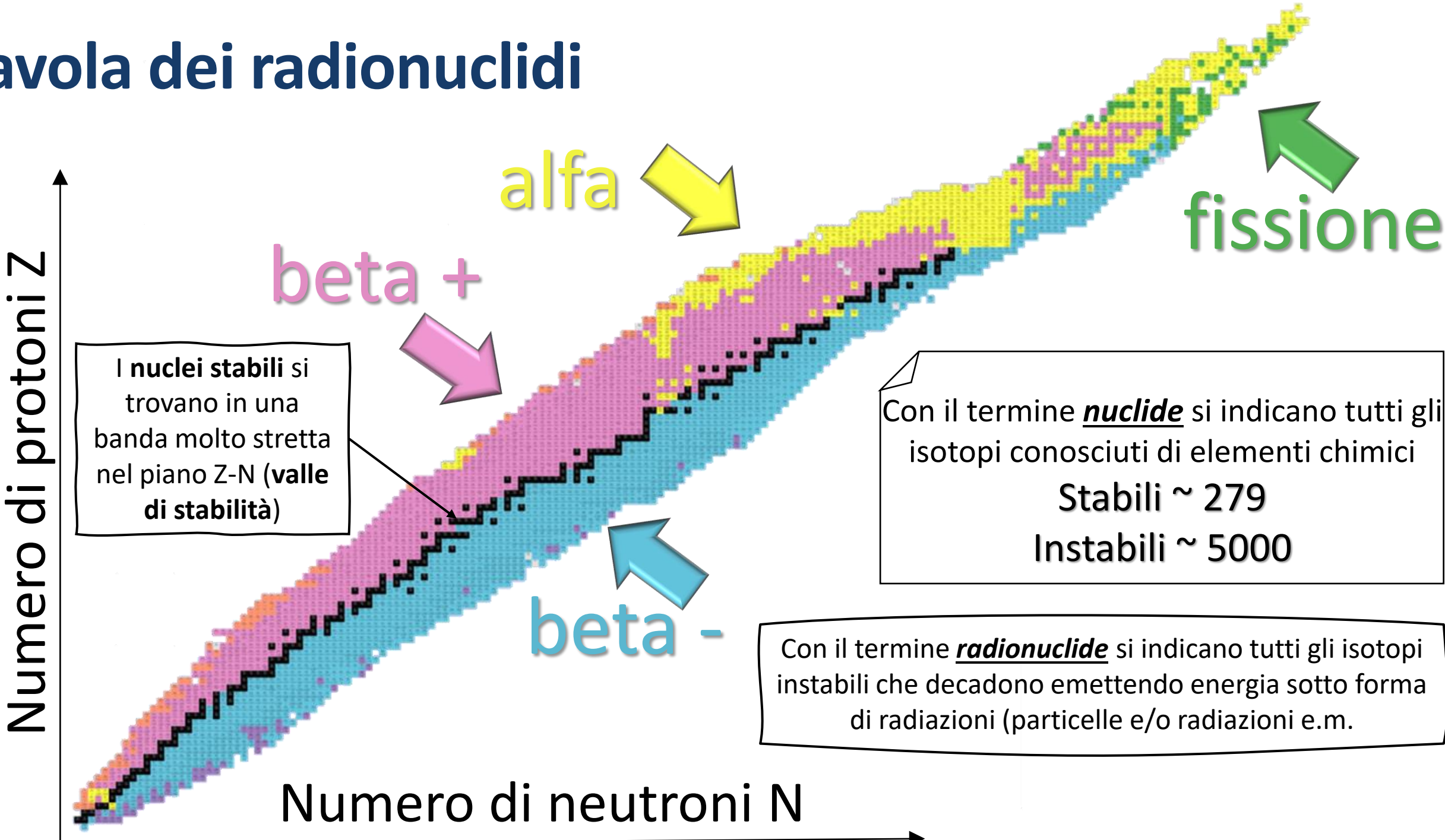
89 (227) Ac ATTINIO	90 232.04 Th TORIO	91 231.04 Pa PROTOATTINIO	92 238.03 U URANIO	93 (237) Np NETTUNIO	94 (244) Pu PLUTONIO	95 (243) Am AMERICIO	96 (247) Cm CURIO	97 (247) Bk BERKELIO	98 (251) Cf CALIFORNIO	99 (252) Es EINSTEINIO	100 (257) Fm FERMIO	101 (258) Md MENDELEVIO	102 (259) No NOBELIO	103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



Numero di protoni Z

Numero di neutroni N

alfa

beta +

beta -

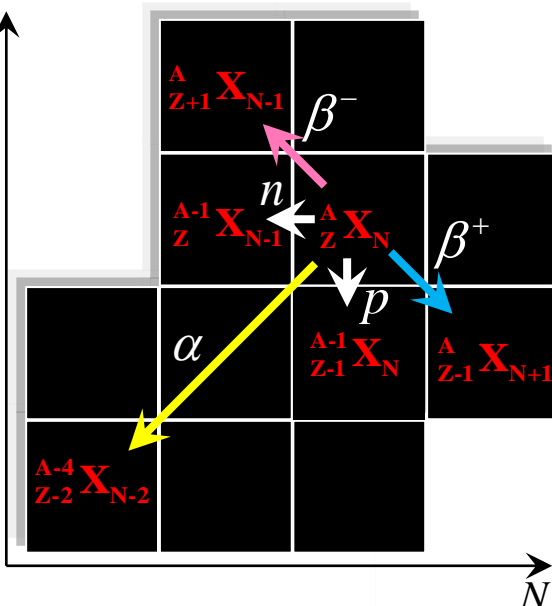
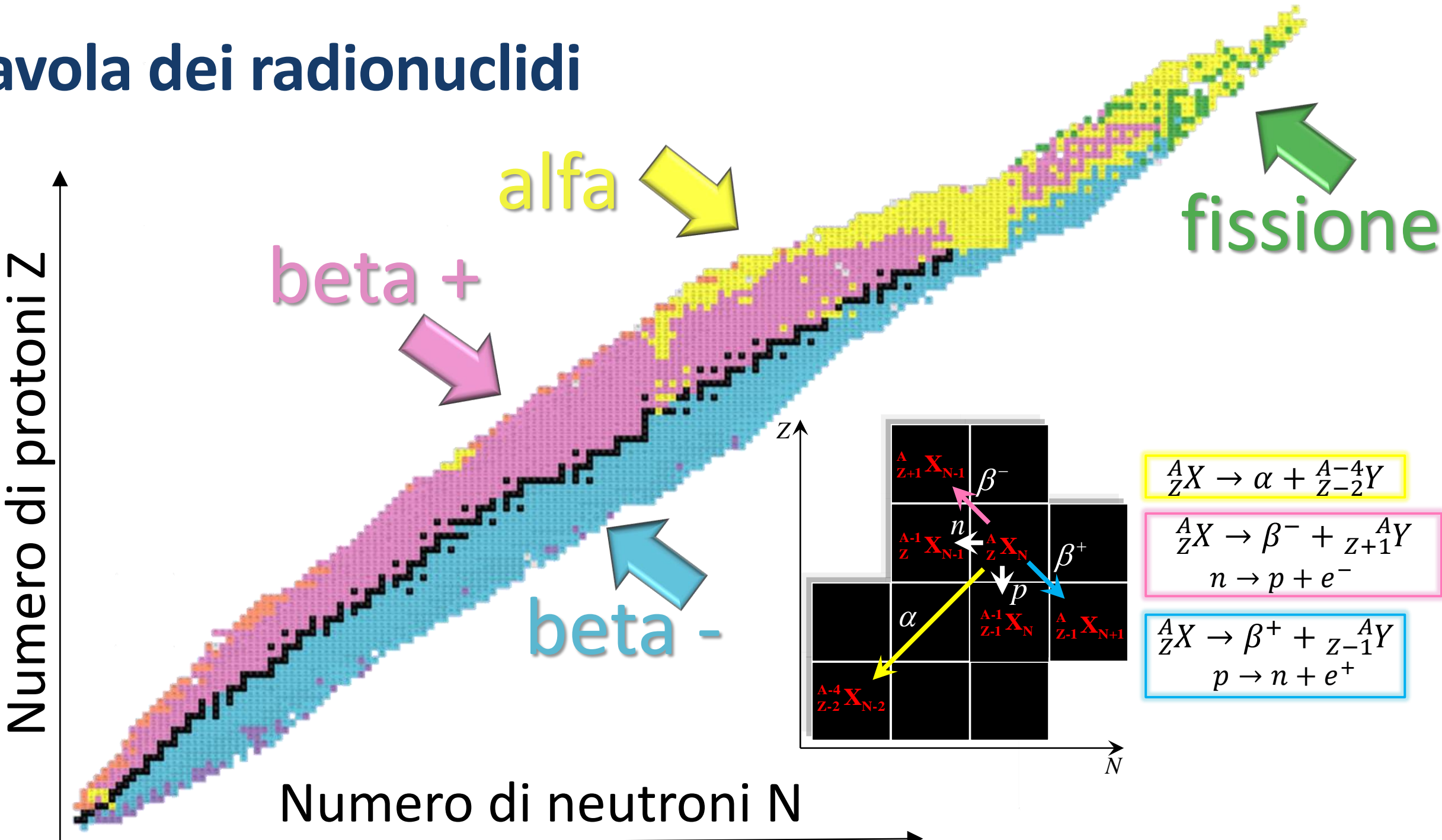
fissione

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

Con il termine **nuclide** si indicano tutti gli isotopi conosciuti di elementi chimici
Stabili ~ 279
Instabili ~ 5000

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

Tavola dei radionuclidi



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

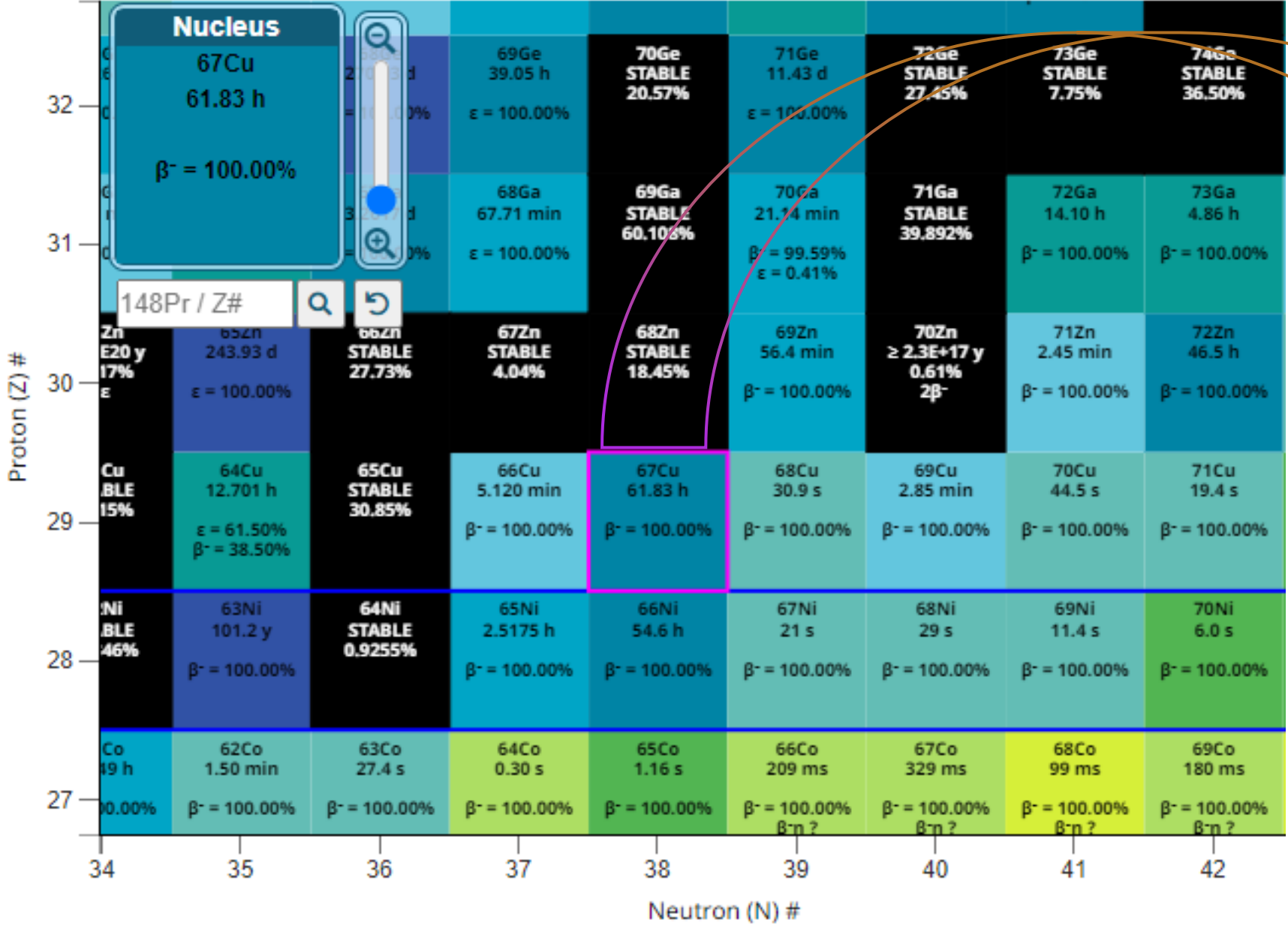
$${}^A_ZX \rightarrow \beta^- + {}^A_{Z+1}Y$$

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

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

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

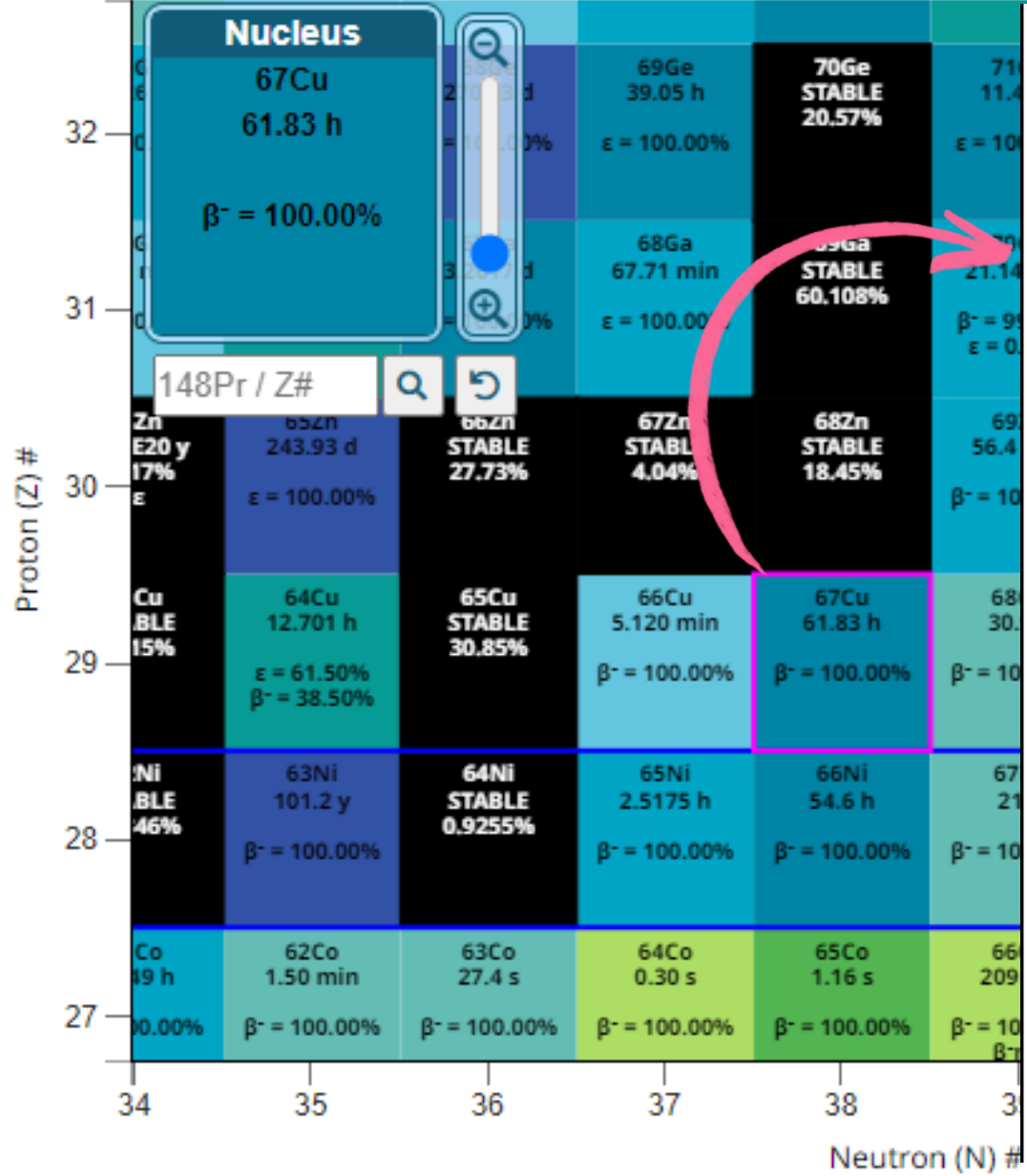
Tavola dei radionuclidi



Tempo di dimezzamento:
 61.83 ore

Radiazione emessa:
 β^-

Tavola dei radionuclidi



Results: 2 different decay possibilities were found

Dataset #1:

Authors: Huo Junde, Huang Xiaolong, J.K. Tuli Citation: Nuclear Data Sheets 106, 159 (2005)

Parent Nucleus	Parent E(level)	Parent J π	Parent T _{1/2}	Decay Mode	GS-GS Q-value (keV)	Daughter Nucleus	Decay Scheme	ENSDF file
⁶⁷ ₂₉ Cu	3463.6	15/2+	< 2.4 ns	IT: 100 %		⁶⁷ ₂₉ Cu		

Electrons:

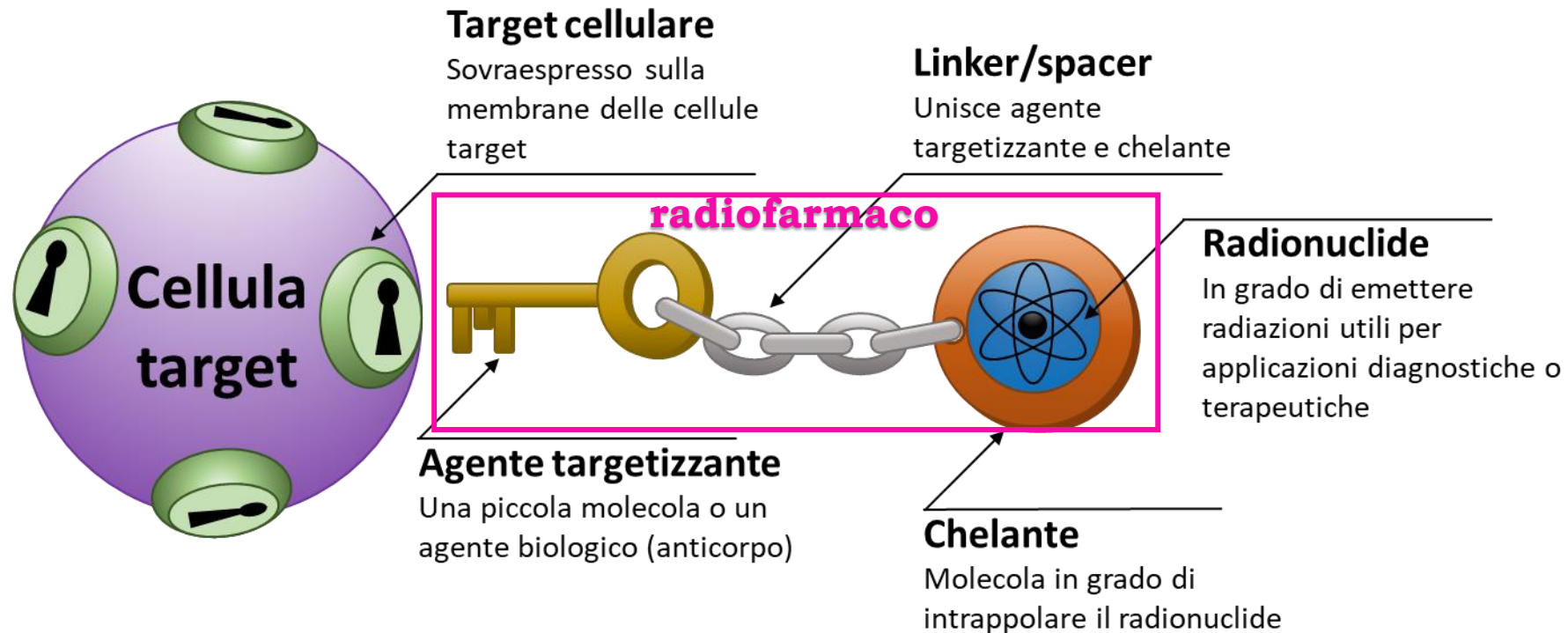
	Energy (keV)	Intensity (%)	Dose (MeV/Bq-s)
Auger L	0.92	5.1 % 8	4.7E-5 7
Auger K	7.03	1.9 % 3	1.34E-4 23
CE K	90.9 5	3.4 % 6	0.0031 5
CE L	98.8 5	0.36 % 6	3.5E-4 6
CE K	545.2 3	0.0177 % 22	9.7E-5 12
CE K	824.1 3	0.0072 % 8	5.9E-5 6
CE K	851.9 3	0.035 % 3	2.98E-4 23
CE K	1106.4 3	0.0046 % 7	5.1E-5 8
CE K	1378.7 5	0.0013 % 4	1.7E-5 6

Gamma and X-ray radiation:

	Energy (keV)	Intensity (%)	Dose (MeV/Bq-s)
XR 1	0.93	0.050 % 8	4.6E-7 7
XR K α 2	8.028	0.47 % 8	3.7E-5 7

Radionuclidi e radiofarmaci

I radionuclidi in medicina: Radiofarmaci



Tecniche diagnostiche funzionali

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

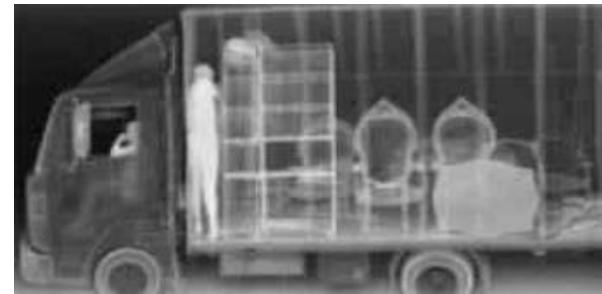
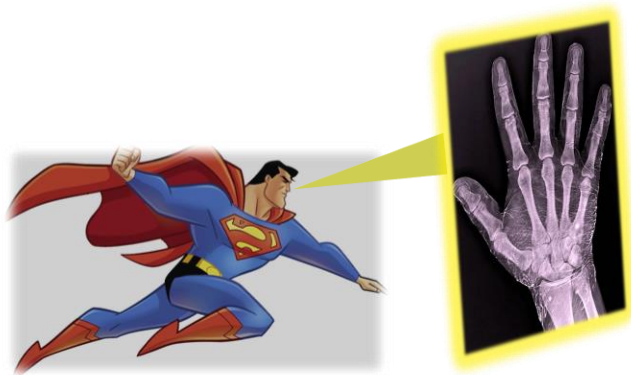
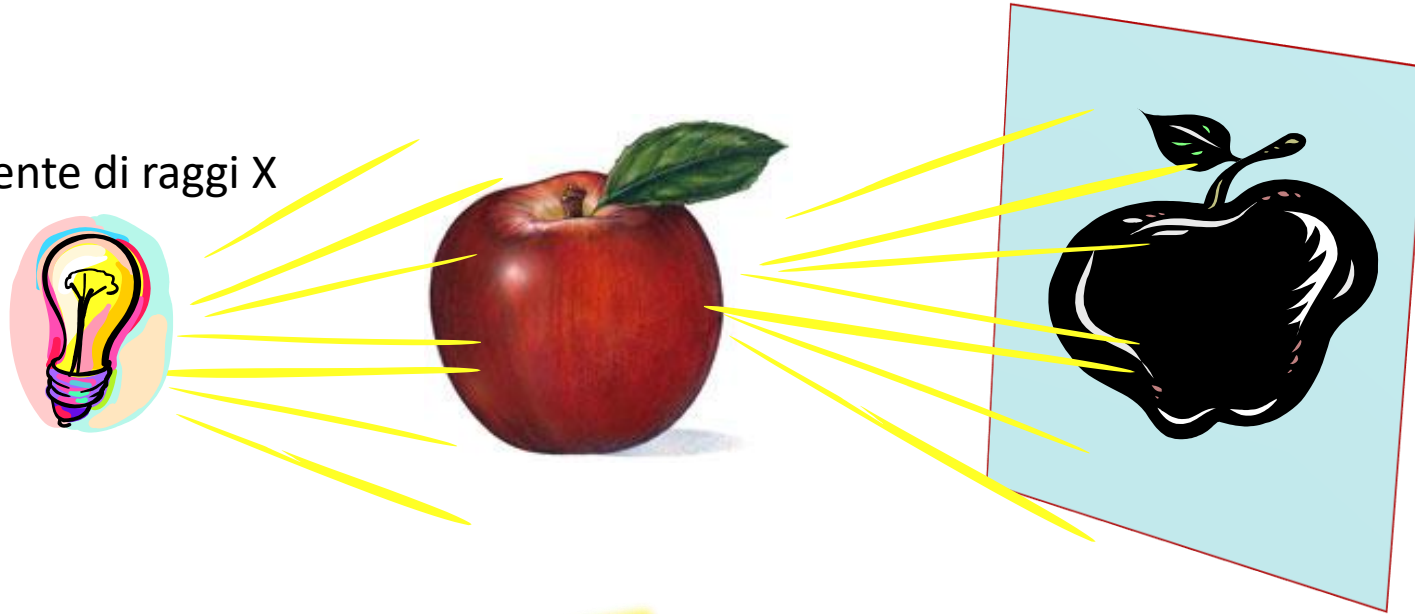
PET – Positron Emission Tomography

Sono come le radiografie?



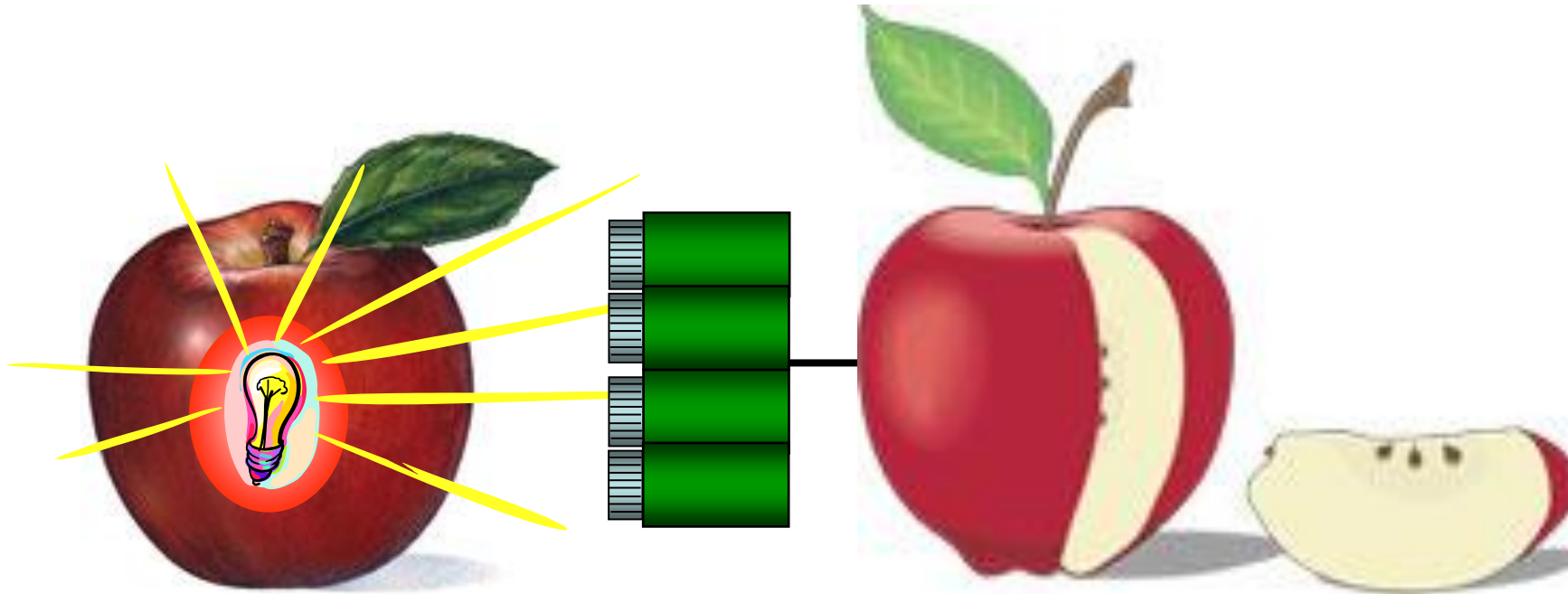
Radiografie (TAC o CT)

Sorgente di raggi X



Informazioni strutturali, morfologiche!

Immagine scintigrafica (SPECT o PET)



Radiazione emessa
nel decadimento utile
per la diagnosi:

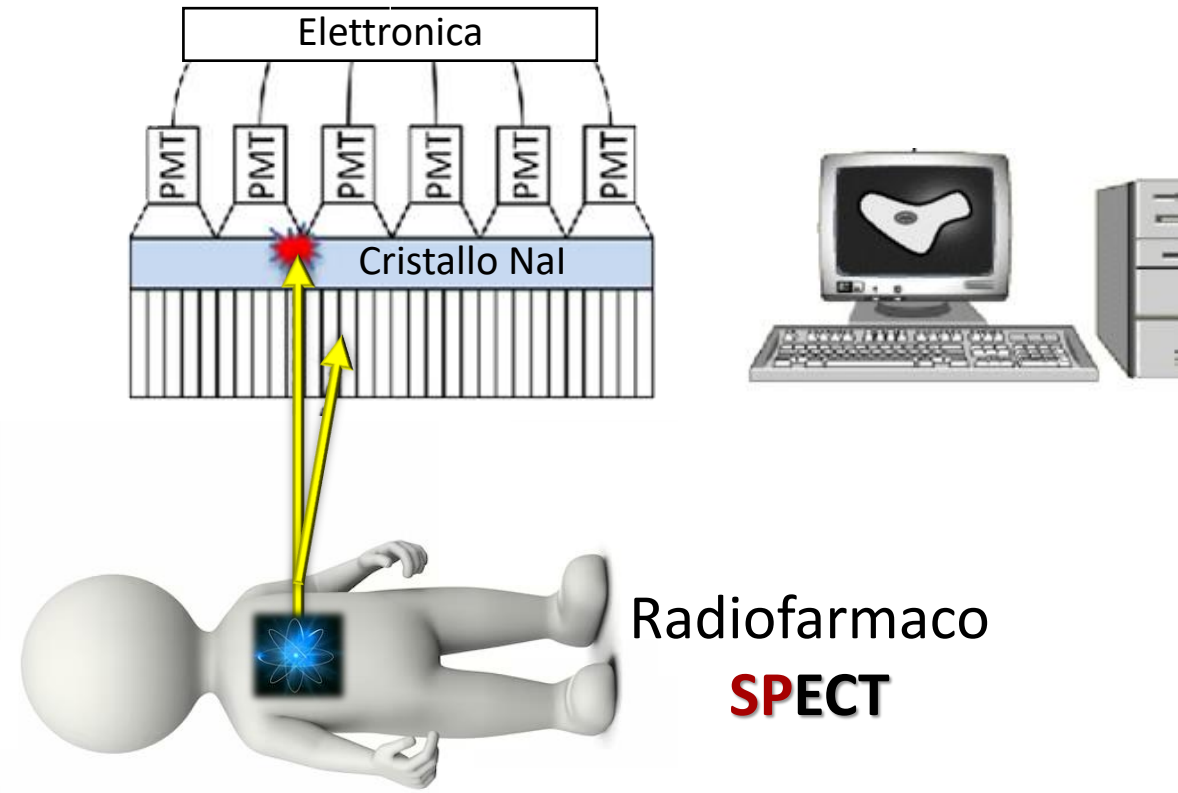
- raggi- γ (fotoni) per SPECT
- positroni β^+ per PET

Funzionalità

→ Informazioni sul funzionamento degli organi!

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography



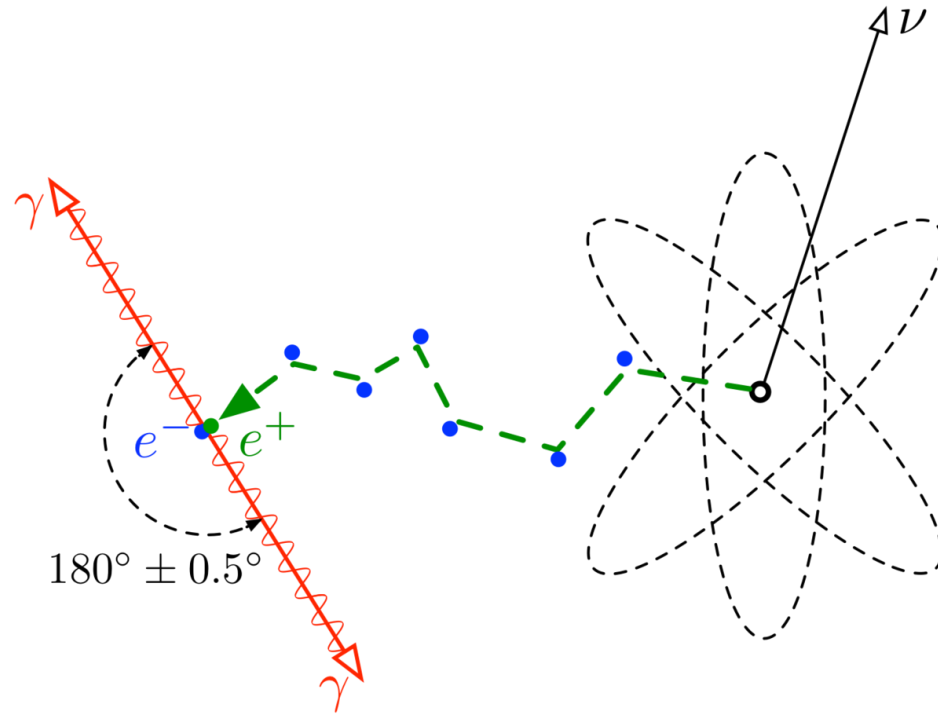
PET

Positron Emission Tomography

Annichilazione elettrone-positrone:
avviene quando un e^- incontra un e^+



il susseguente processo di collisione
innesca la produzione di **2 fotoni** di
annichilazione che vengono emessi a
 180°



e^+ positron
 e^- electron
 ν neutrino
 γ quantum/photon
(511 keV)

PET

Positron Emission Tomography

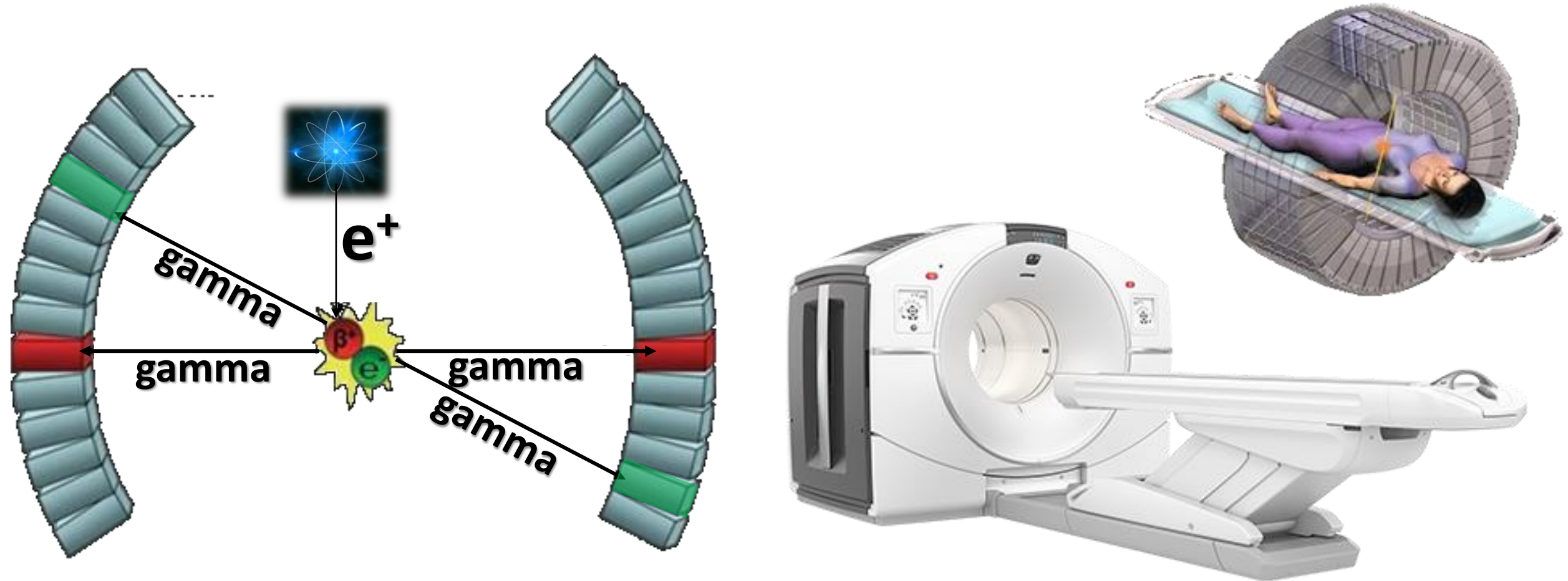


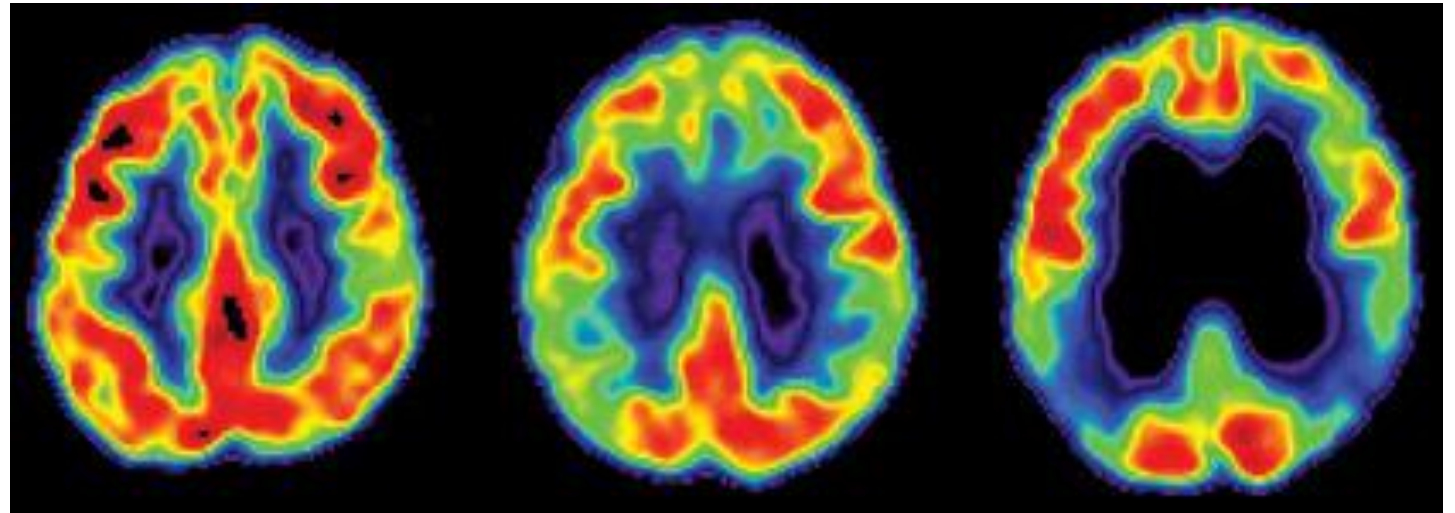
Immagine scintigrafica (SPECT o PET)

Le informazioni dipendono dal radiofarmaco specifico!

Paziente Normale

Paziente con lieve invalidità cognitiva

Paziente con Alzheimer

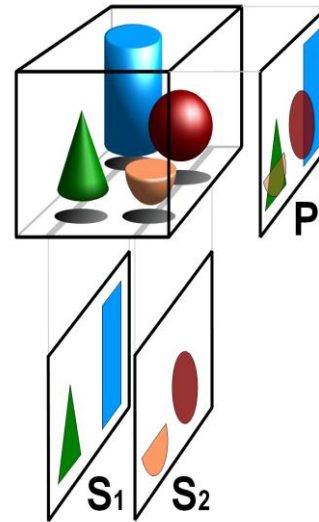
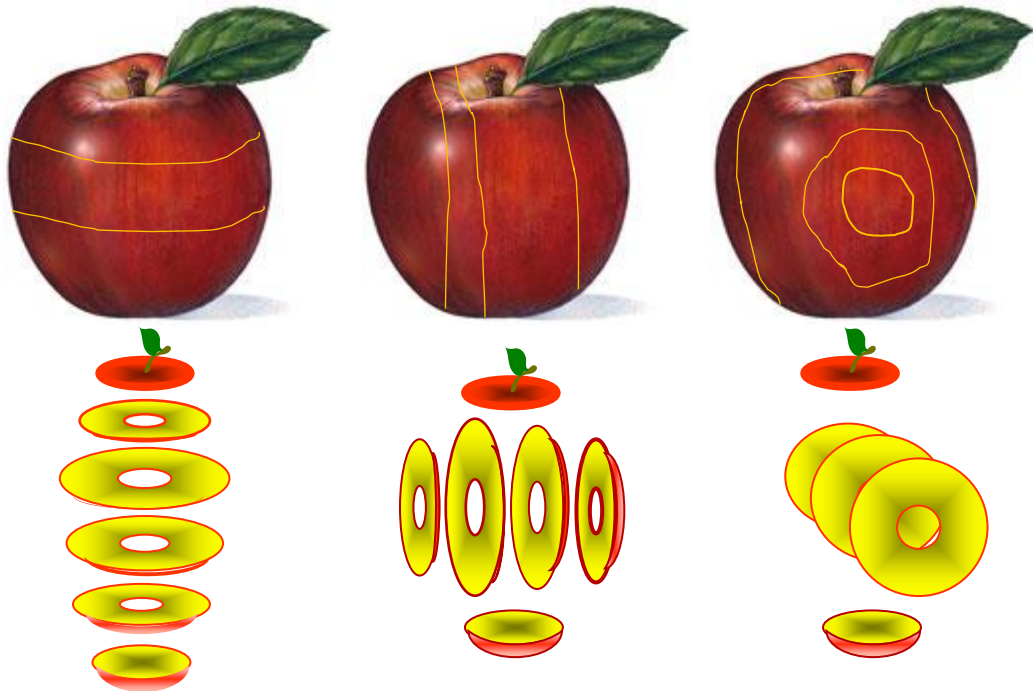


Funzionalità

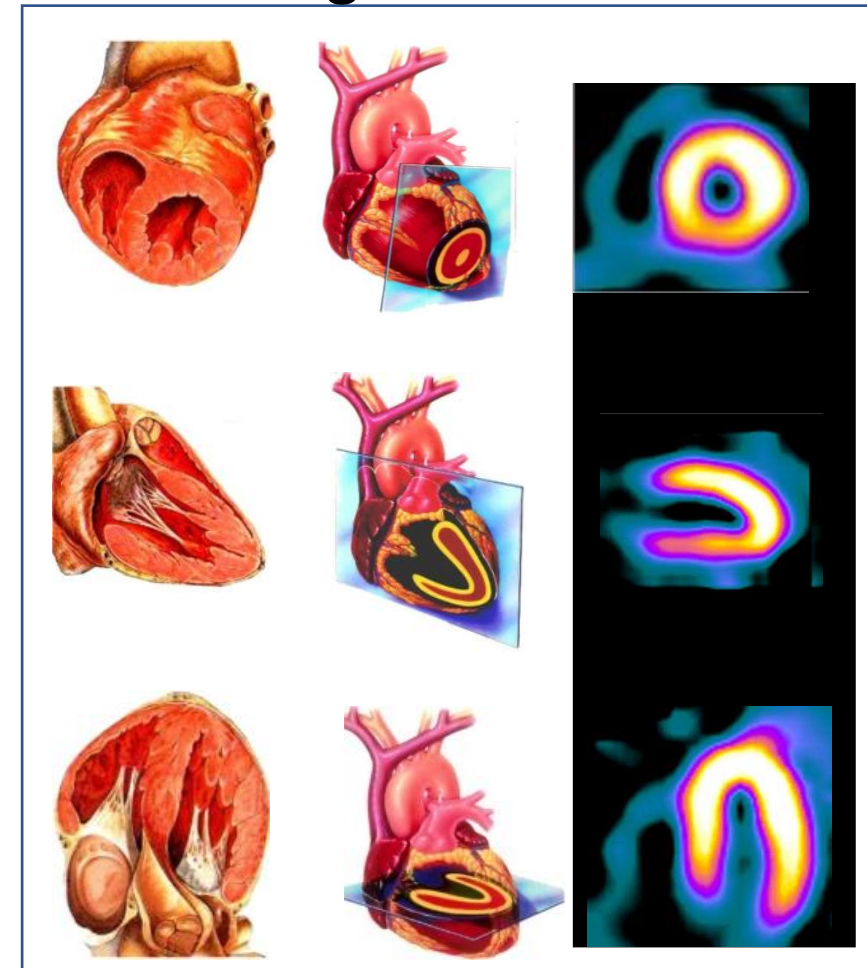
→ Informazioni sul funzionamento degli organi!

Cosa significa tomografia?

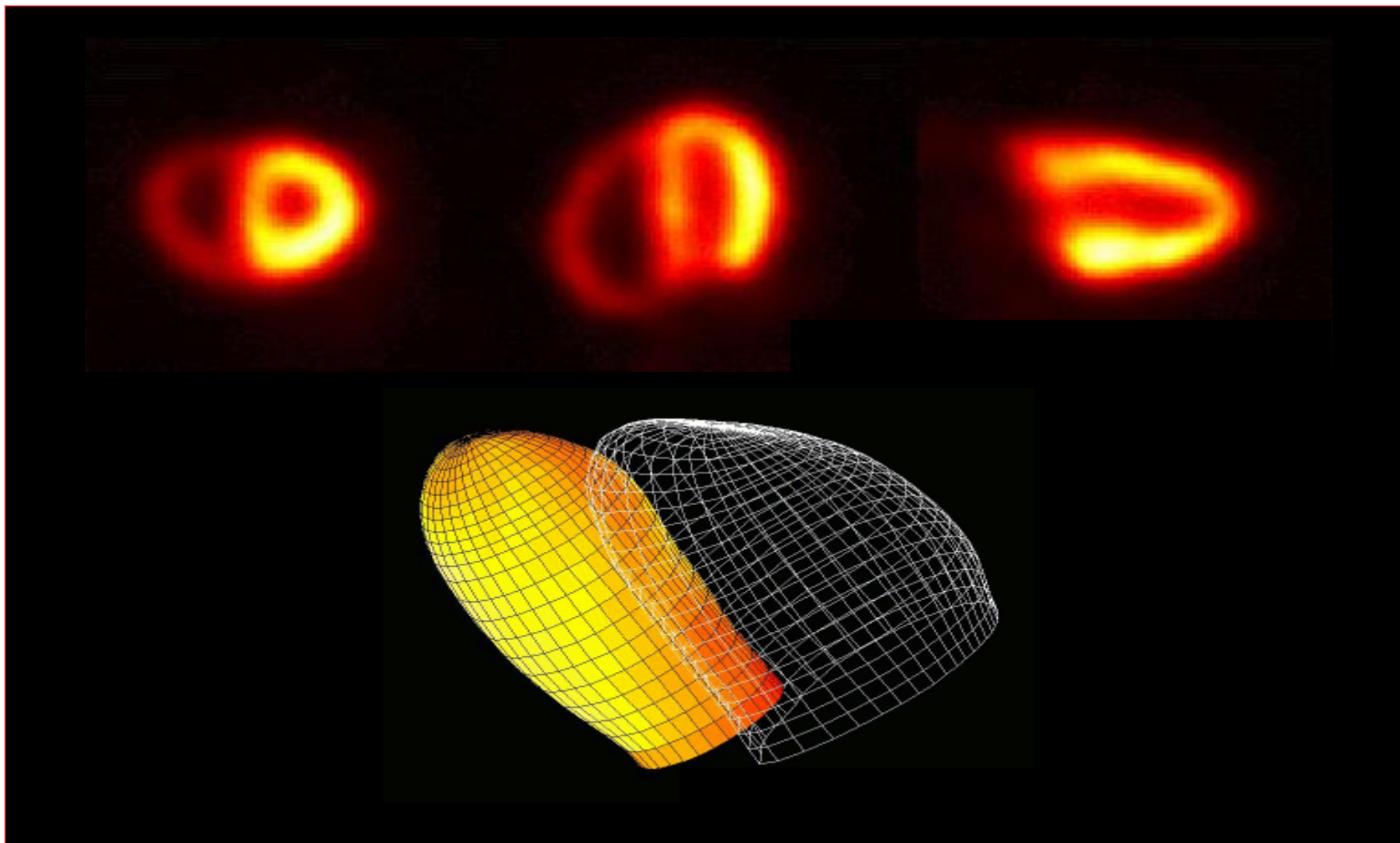
Acquisendo tante immagini è possibile ottenere una ricostruzione 3D



Esempio:
scintigrafia cardiaca

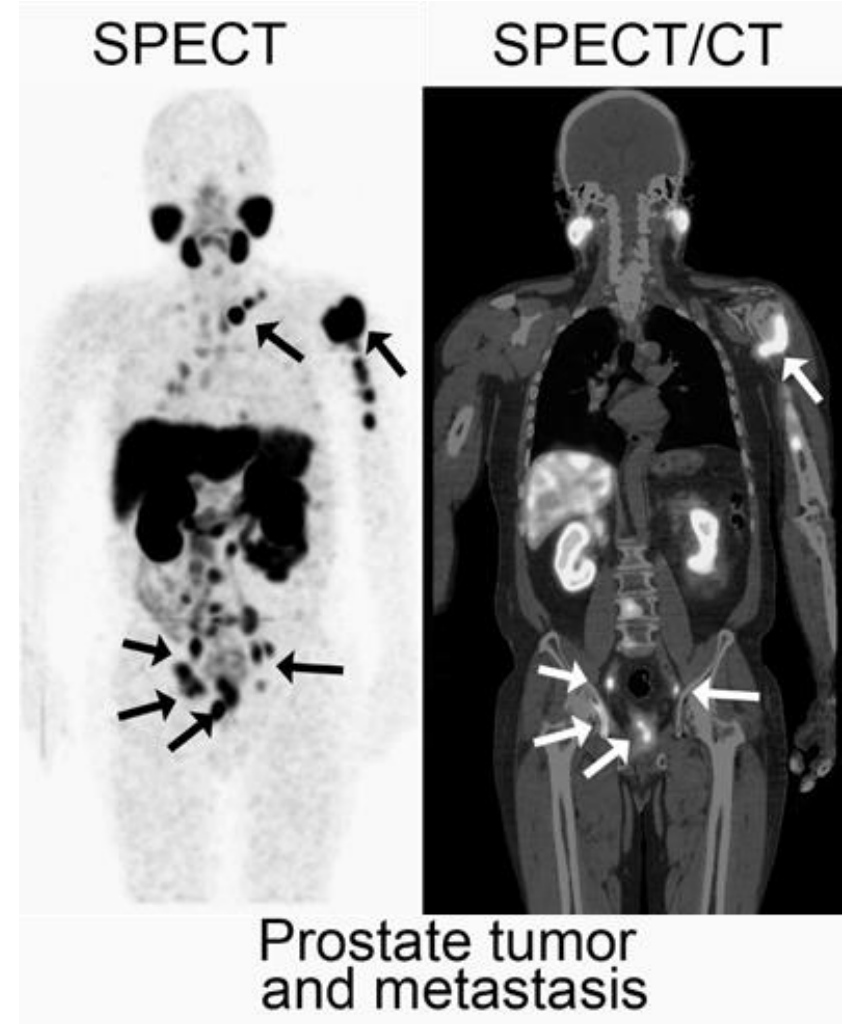


Esempio di scintigrafia cardiaca



Diagnostiche multimodali

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

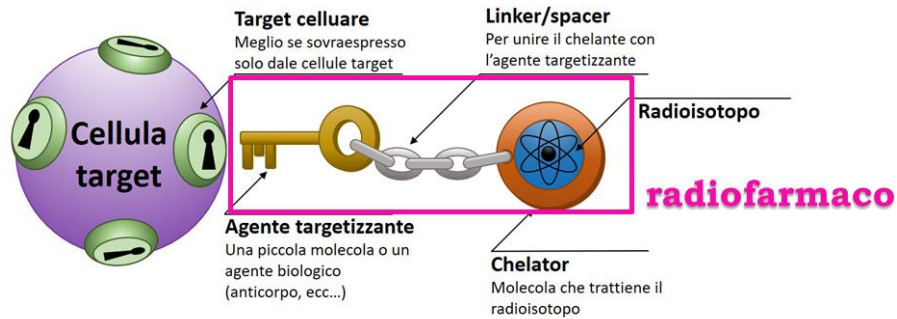


E la terapia?

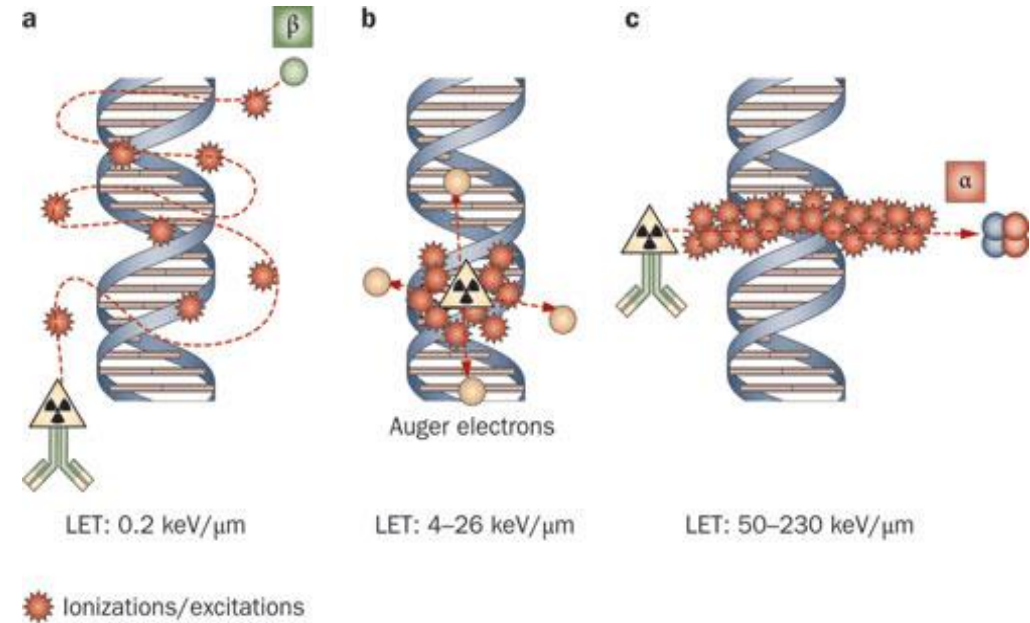
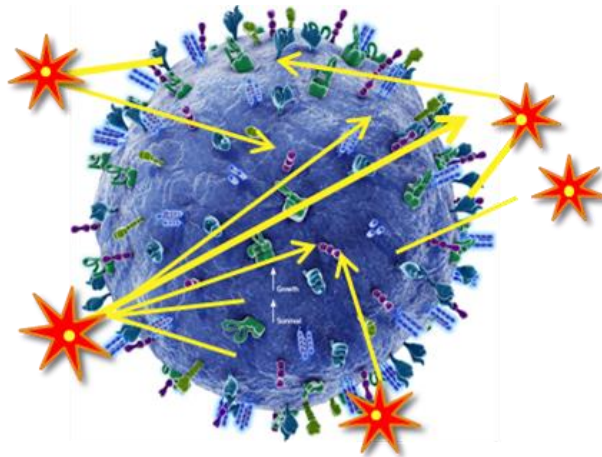
Che c'entrano i radionuclidi?



Radionuclidi per la terapia



Cellula tumorale «attaccata»
dalla radiazione emessa dai
radionuclidi



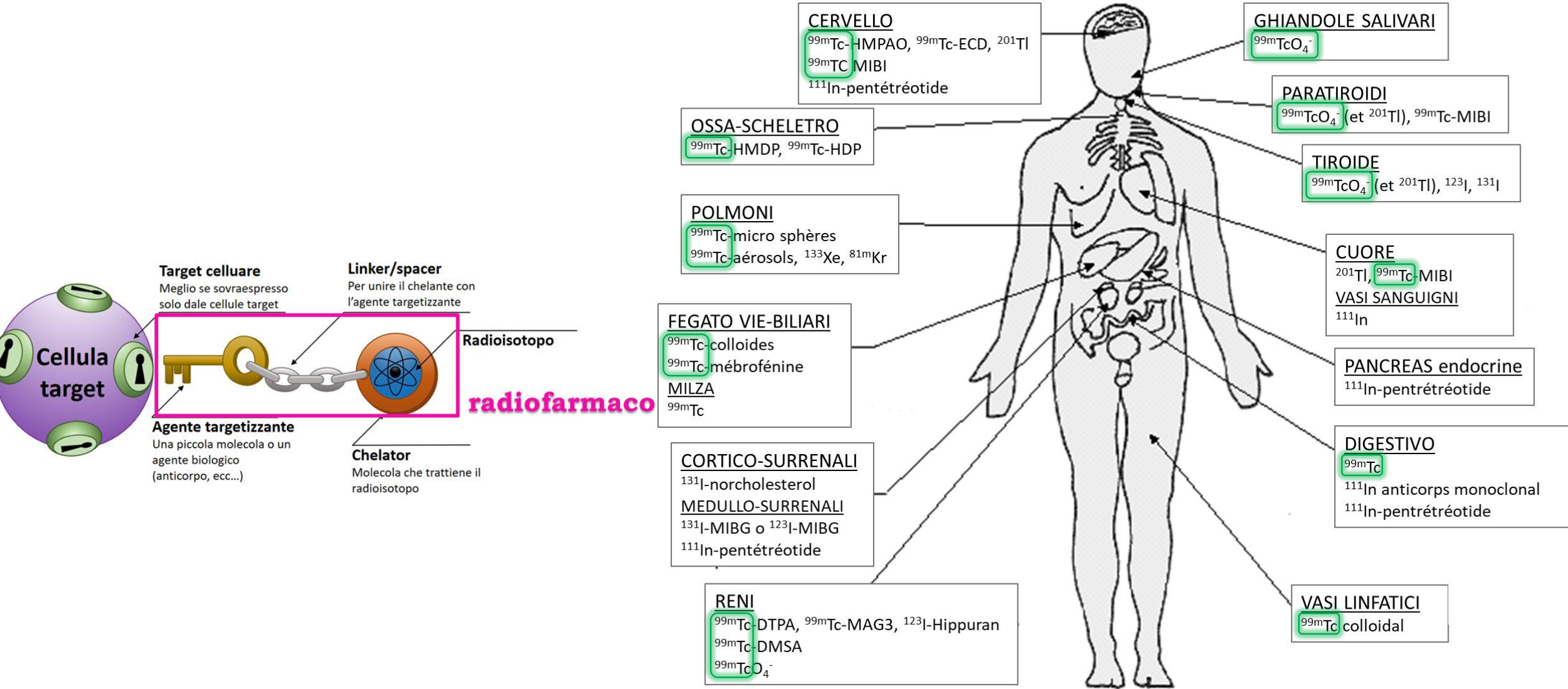
Radiazione emessa nel decadimento utile per la terapia:



- Elettroni (β^- , Auger e^-)
- particelle α (nuclei He)

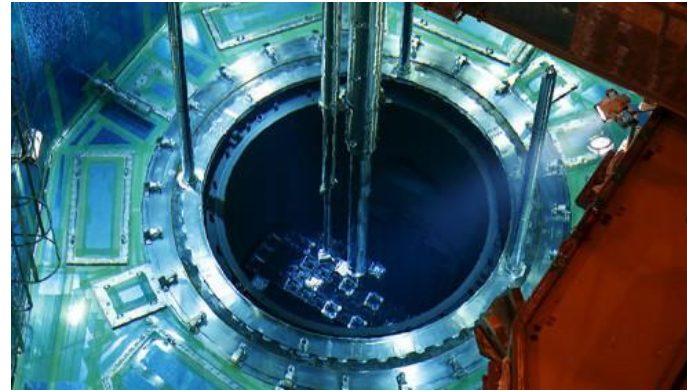
Il radiofarmaco trasporta il radionuclide in prossimità o all'interno delle cellule tumorali → se la radiazione riesce a danneggiare irreparabilmente il DNA, la cellula non sarà in grado di riprodursi!

Quanti radiofarmaci esistono?



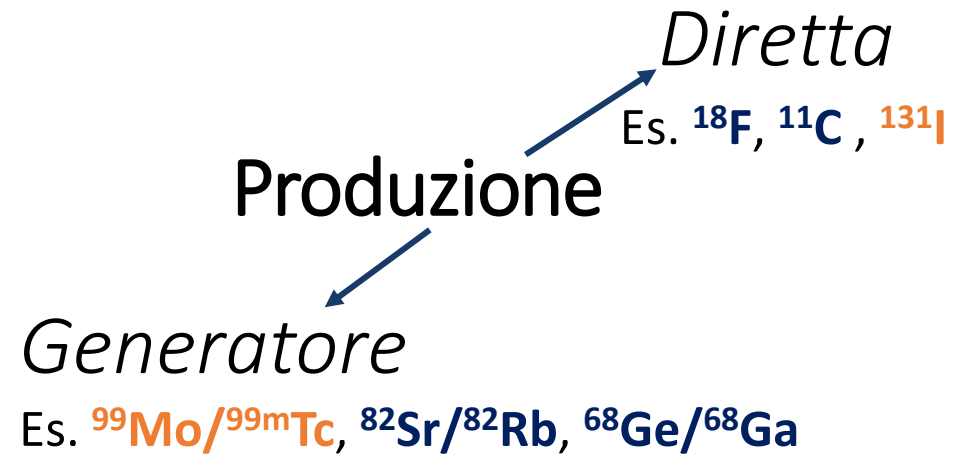
Come si producono i radionuclidi medicali?

- Reattori nucleari



- Acceleratori di particelle

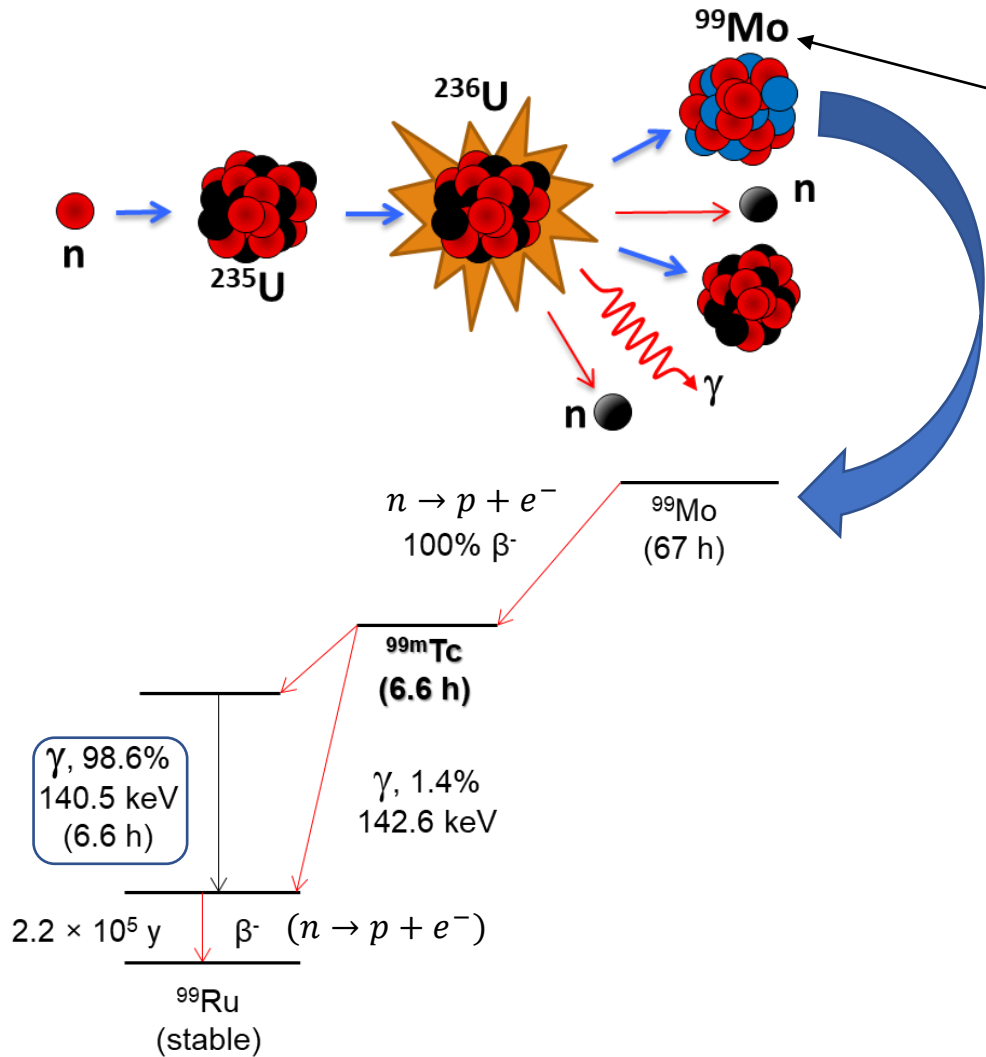
Possono essere accelerati ioni positivi e negativi (protoni, particelle α , deutoni, ecc)



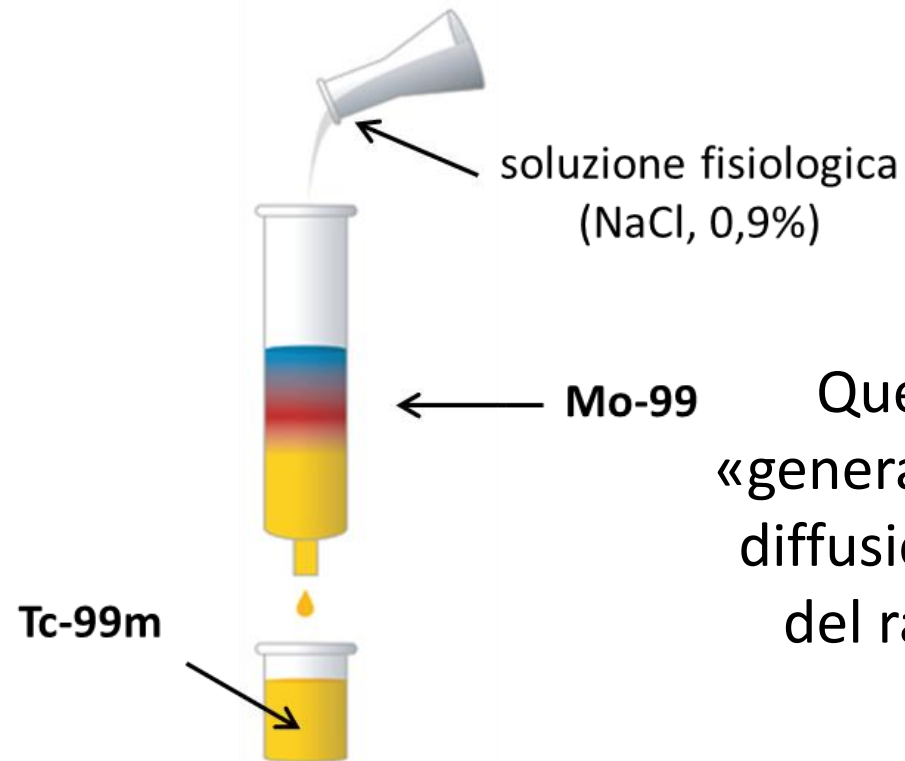
La produzione di radionuclidi

Il caso del ^{99m}Tc *

*radionuclide più utilizzato al mondo per le diagnosi SPECT



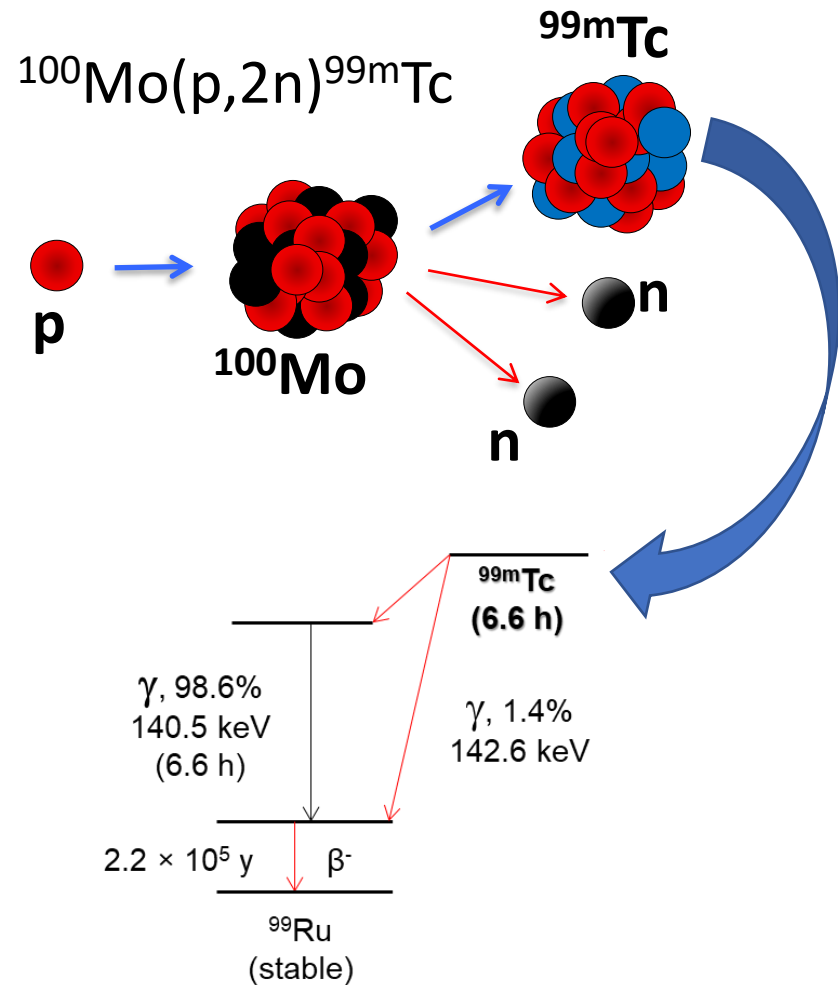
Il Mo-99 viene attualmente prodotto nei **reattori nucleari**, attraverso la fissione di Uranio-235



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 *

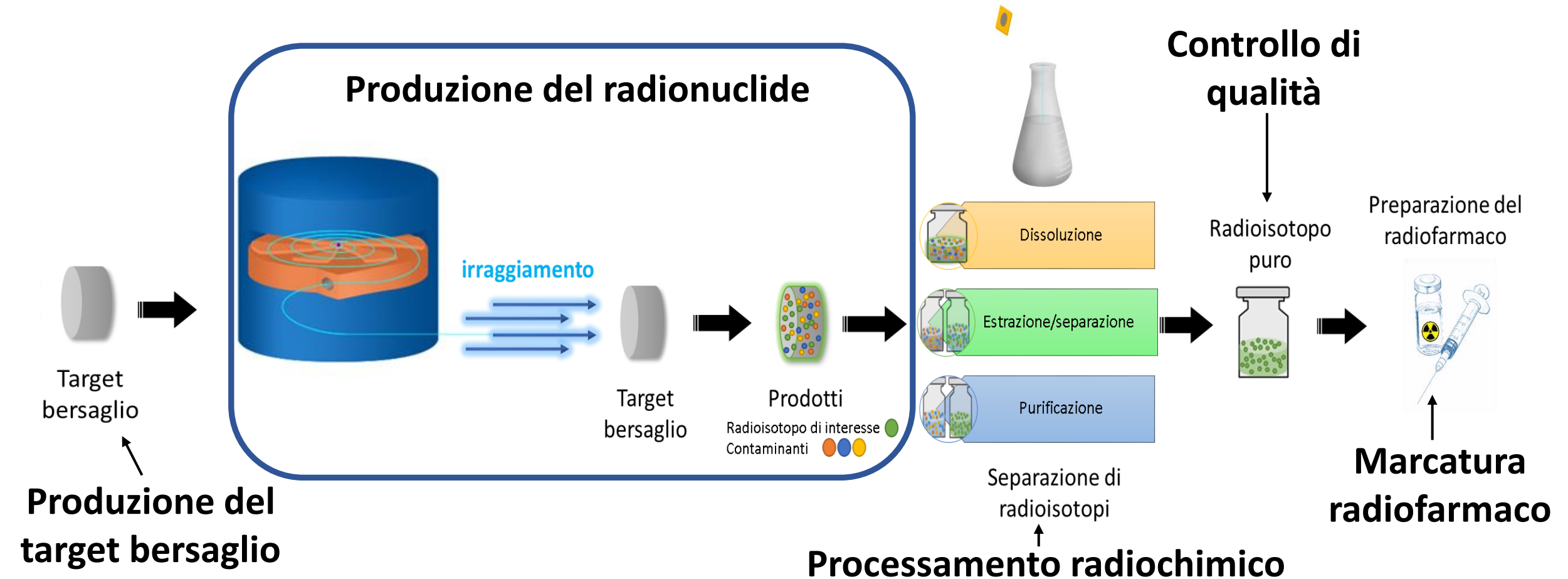


Il ^{99m}Tc può essere prodotto direttamente con acceleratori di particelle



Cosa si fa ai Laboratori di Legnaro?

Schema di produzione di un radiofarmaco



Laboratori Nazionali di Legnaro (LNL)

Progetto SPES

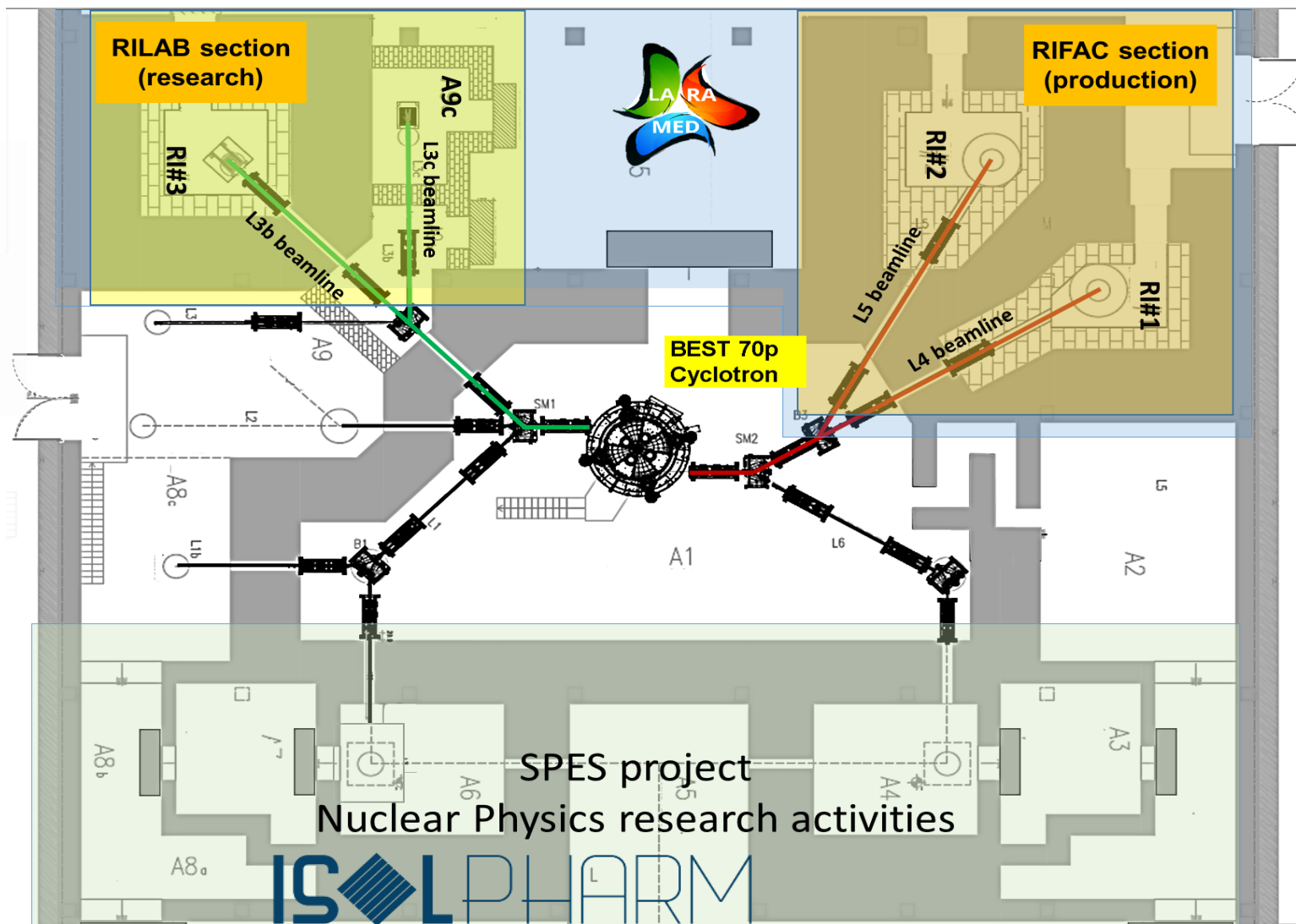


Ciclotrone a doppia estrazione ($E_p = 35-70$ MeV):
1° - ricerca in fisica nucleare RIBs (SPES project);
2° - ricerca in fisica applicata alla medicina e ricerca con sorgenti di neutroni

La facility SPES



SPES- γ
Radionuclides
production for
applications

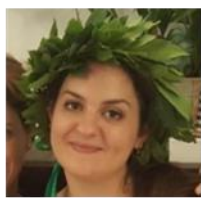


LARAMED:
Laboratorio per
la produzione
di **RA**dionuclidi
per la **MED**icina

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

Il progetto **LARAMED**

- 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



Il progetto LARAMED

SCOPO: trovare la via di produzione più promettente e determinare le migliori condizioni di irraggiamento (tempo di irraggiamento, intervallo di energia/spessore del bersaglio) per la produzione del radionuclide di interesse.

**Come si raggiunge
questo scopo?**



Misure di sezioni
d'urto nucleari

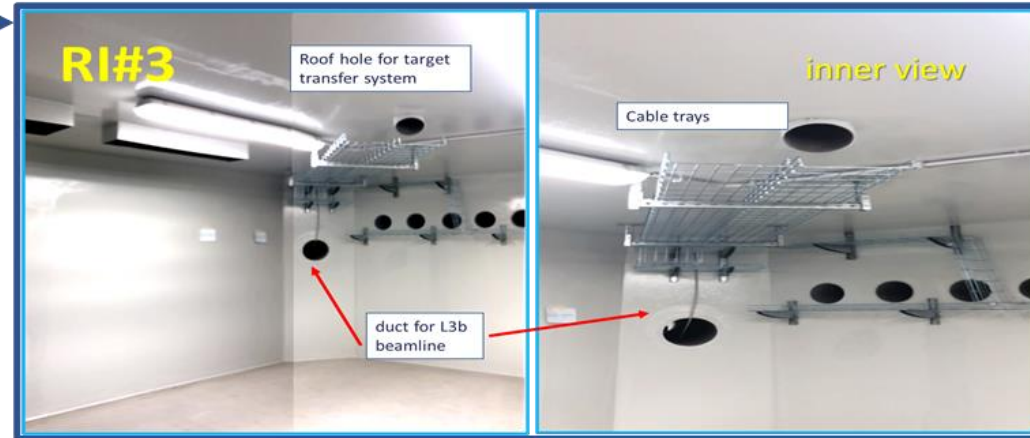
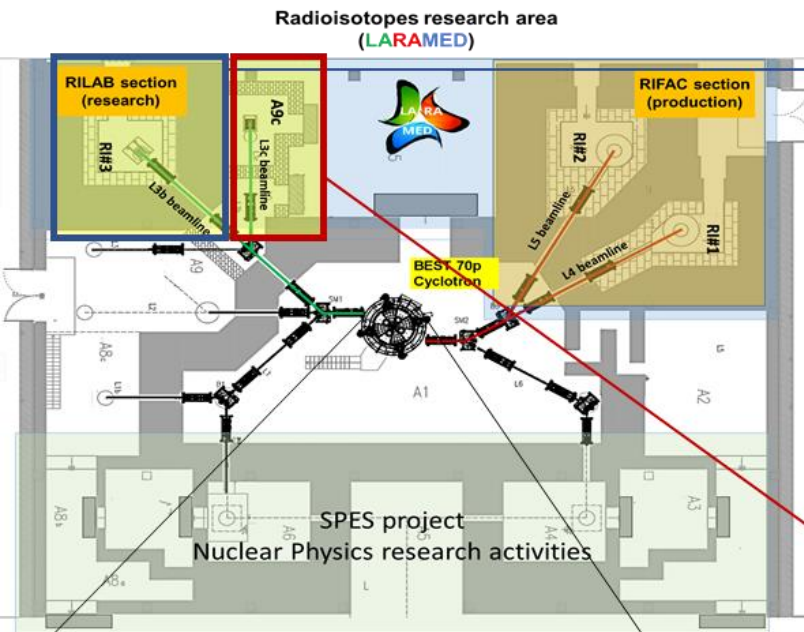
Yield di produzione del radionuclide di
interesse e dei suoi contaminanti per diversi
scenari di irraggiamento

Valiutazioni
dosimetriche

Dose data agli organi del paziente per uno
specific radiofarmaco marcato con il
radionuclide di interesse e tenendo in conto
della eventuale presenza di contaminanti

LARAMED facility @ LNL

Laboratory of Radionuclides for Medicine



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

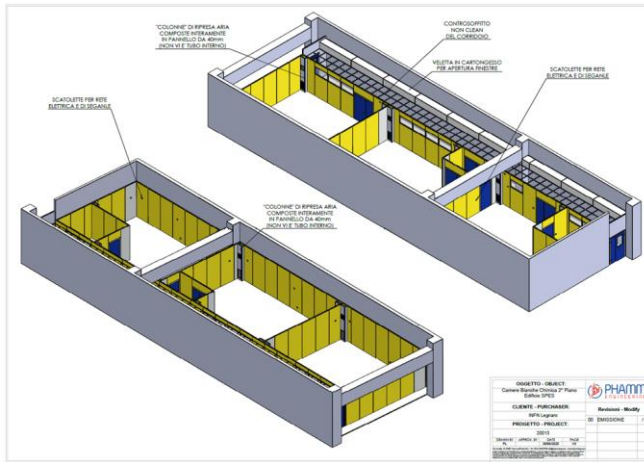
- Produzioni di radionuclidi medicali innovativi:
 - **RI#3**. alta intensità (100 μ A)
- Misure di reazioni nucleari per la produzione di radionuclidi medicali innovativi:
 - **A9c**. bassa intensità (100 nA)

LARAMED facility @ LNL

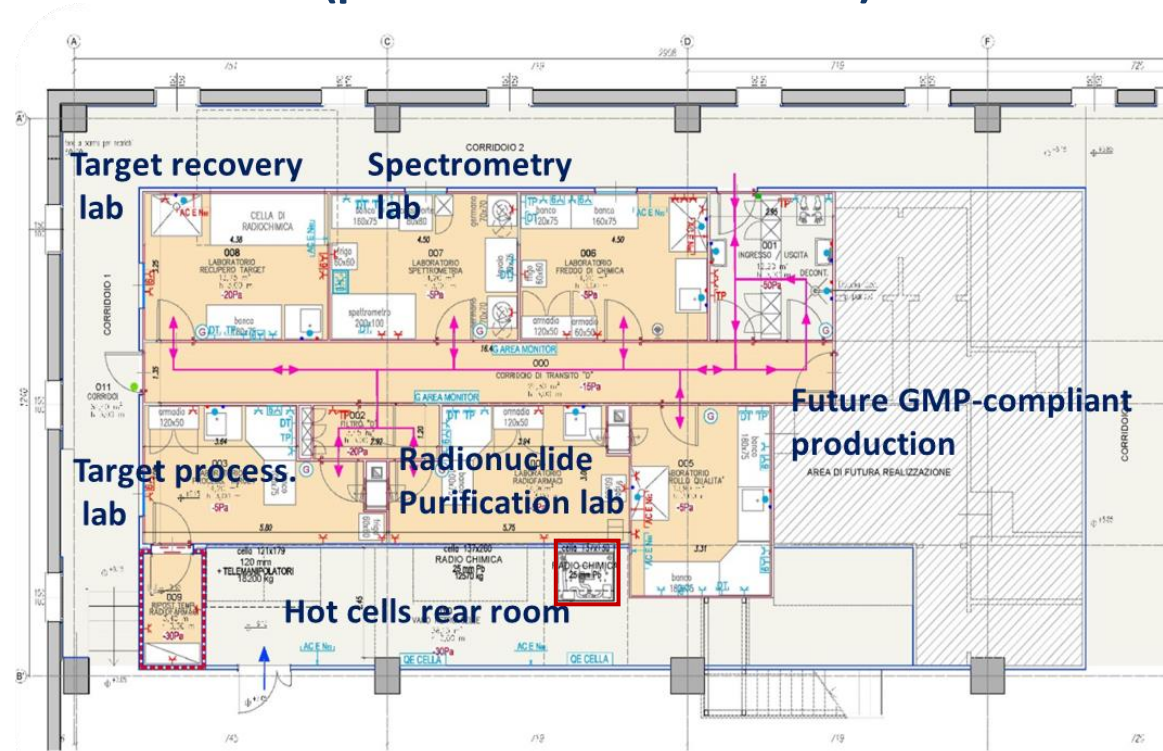
Laboratory of Radionuclides for Medicine



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

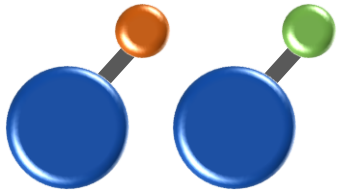
Radionuclidi teranostici

- 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**

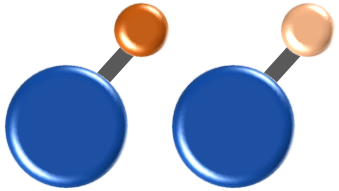
VANTAGGIO: **PERSONALIZZAZIONE della CURA**

- 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

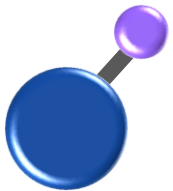
Radiofarmaci teranostici



1 molecola – 2 radionuclidi

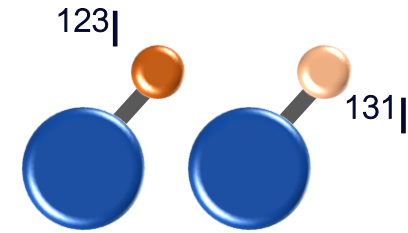
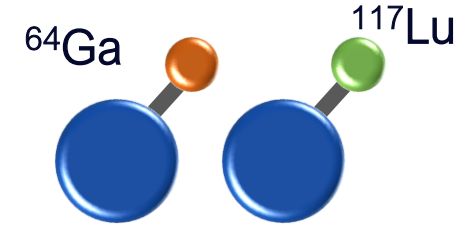


1 molecola – 2 radioisotopi



1 molecola – 1 radionuclide

Therapy



Diagnostics

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



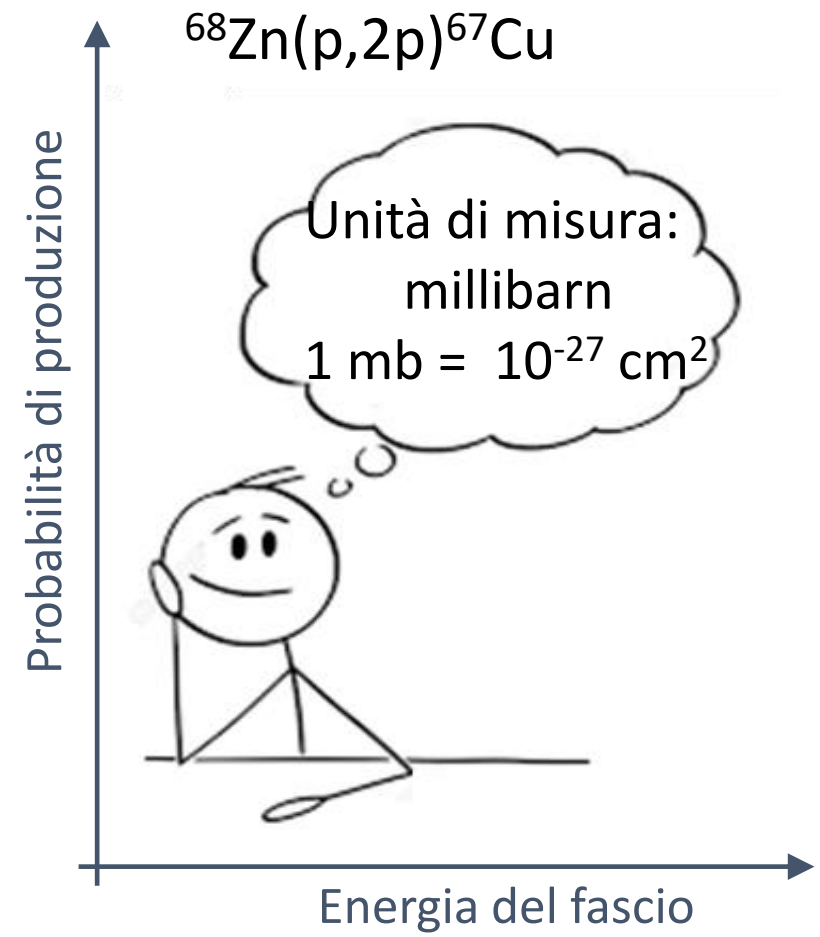
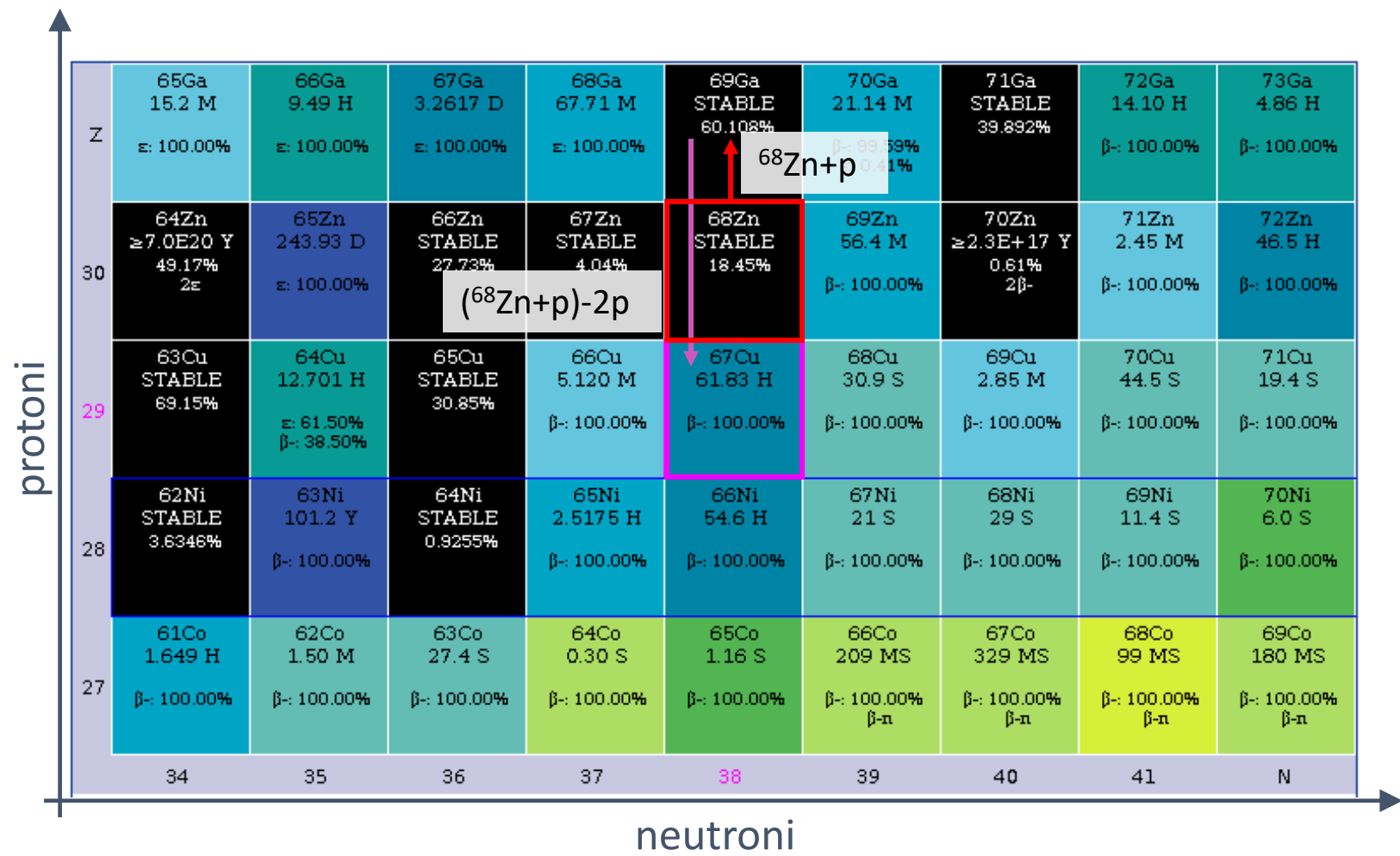
1 molecola – 1 radionuclide

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



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

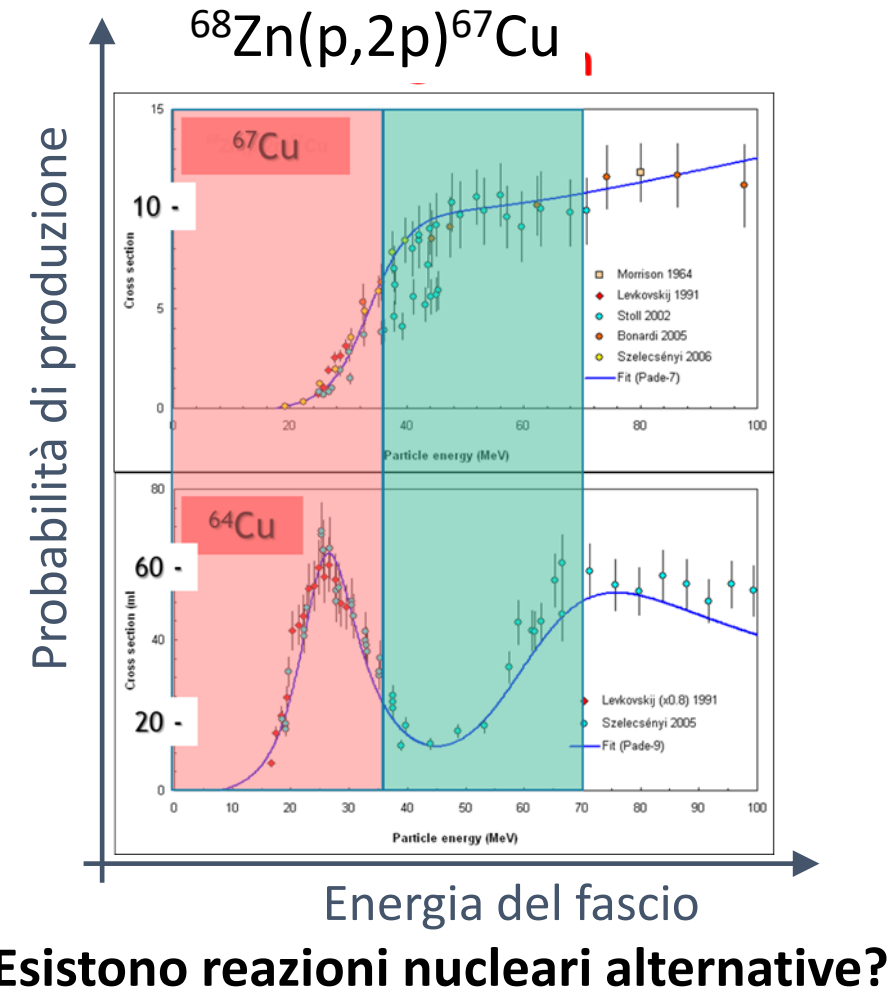
È possibile produrre ^{67}Cu con fasci di protoni?



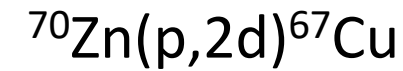
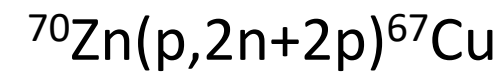
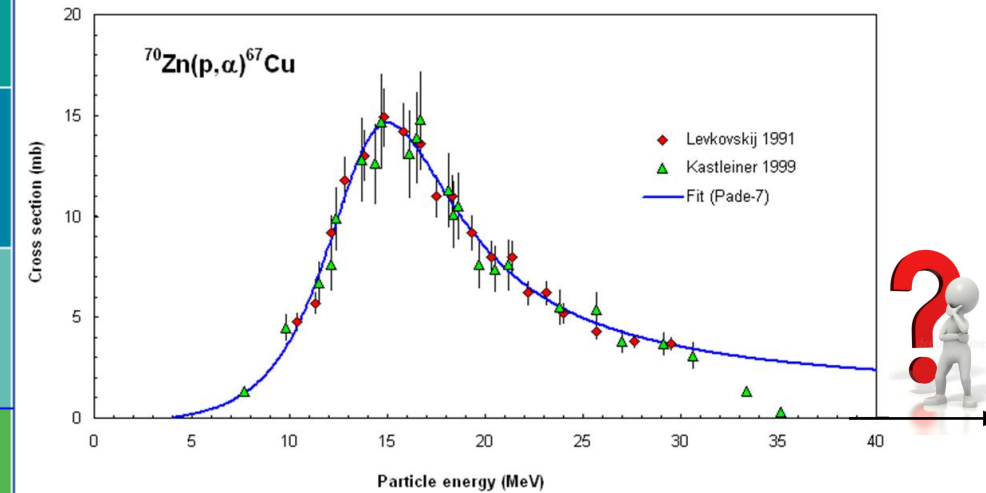
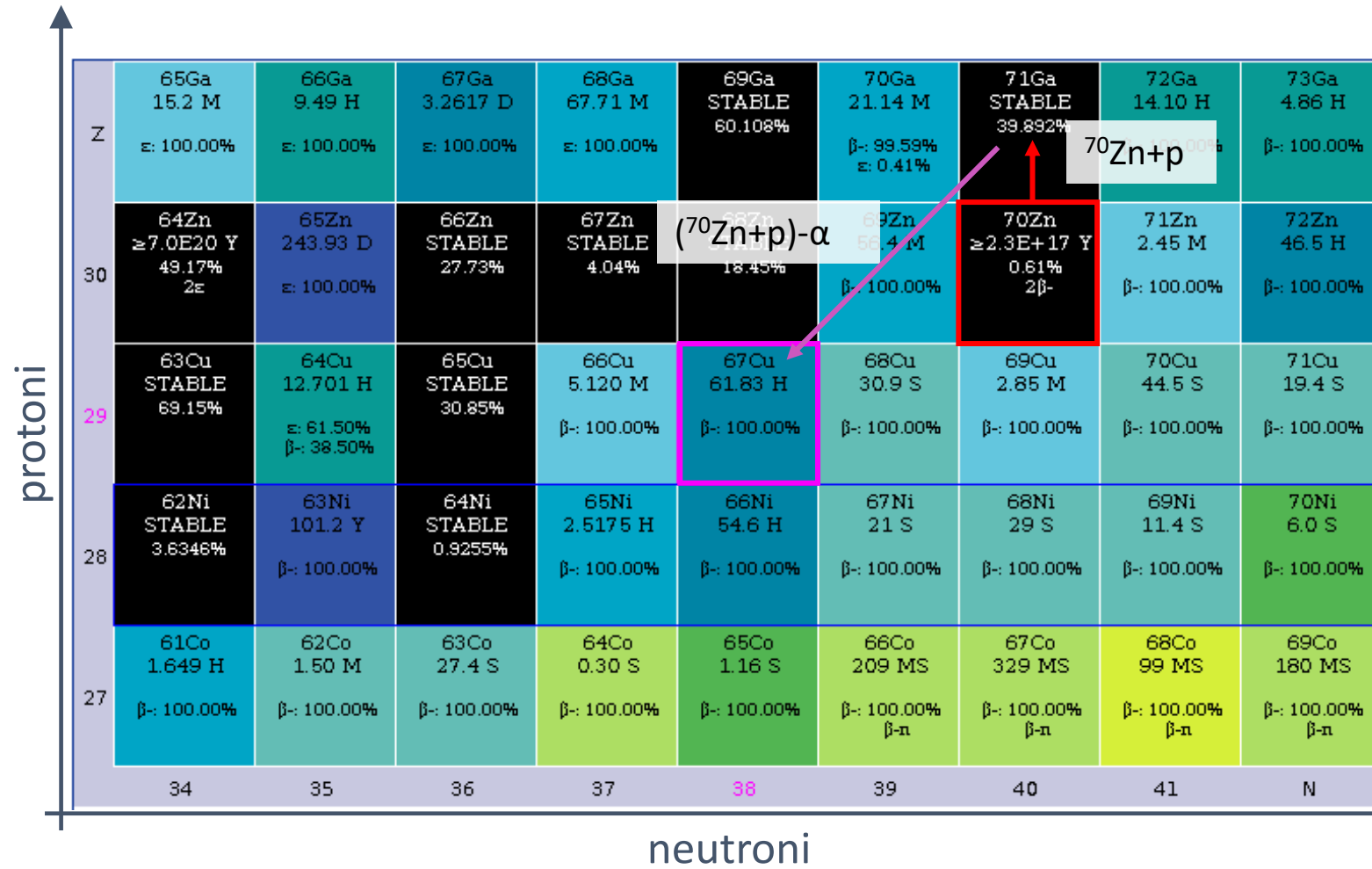
È possibile produrre ^{67}Cu con fasci di protoni?



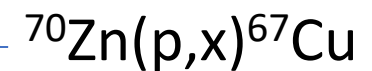
protoni	30	65Ga 15.2 M ϵ : 100.00%	66Ga 9.49 H ϵ : 100.00%	67Ga 3.2617 D ϵ : 100.00%	68Ga 67.71 M ϵ : 100.00%	69Ga STABLE 60.108%	70Ga 21.14 M β^- : 99.59% 0.41%	71Ga STABLE 39.892%	72Ga 14.10 H β^- : 100.00%	73Ga 4.86 H β^- : 100.00%
	29	64Zn $\geq 7.0E20$ Y 49.17% 2 ϵ	65Zn 243.93 D ϵ : 100.00%	66Zn 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%
	28	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%
	27	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									



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



⋮

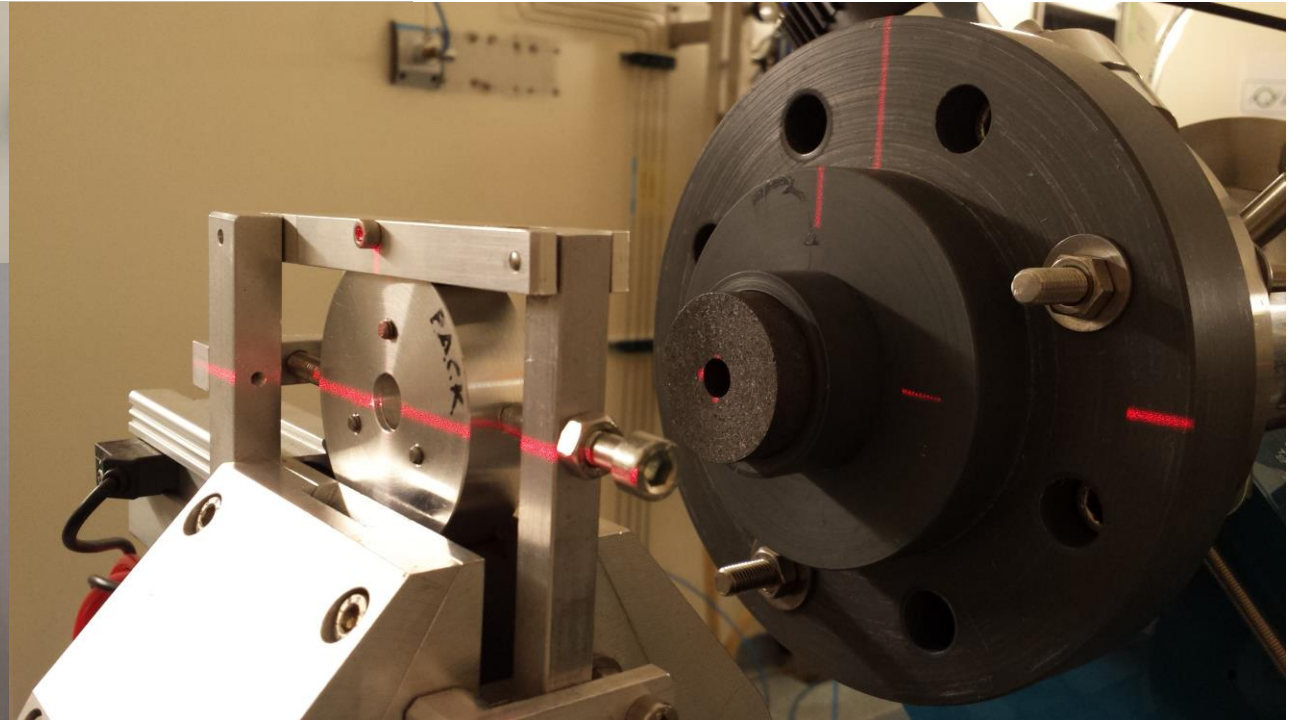


Deutone (d): nucleo di deuterio (p+n)

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



Preparazione del
bersaglio

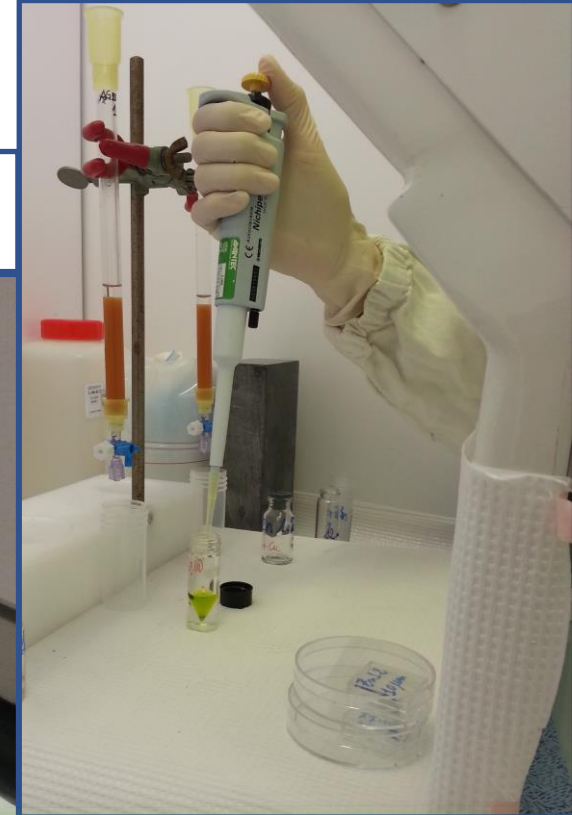
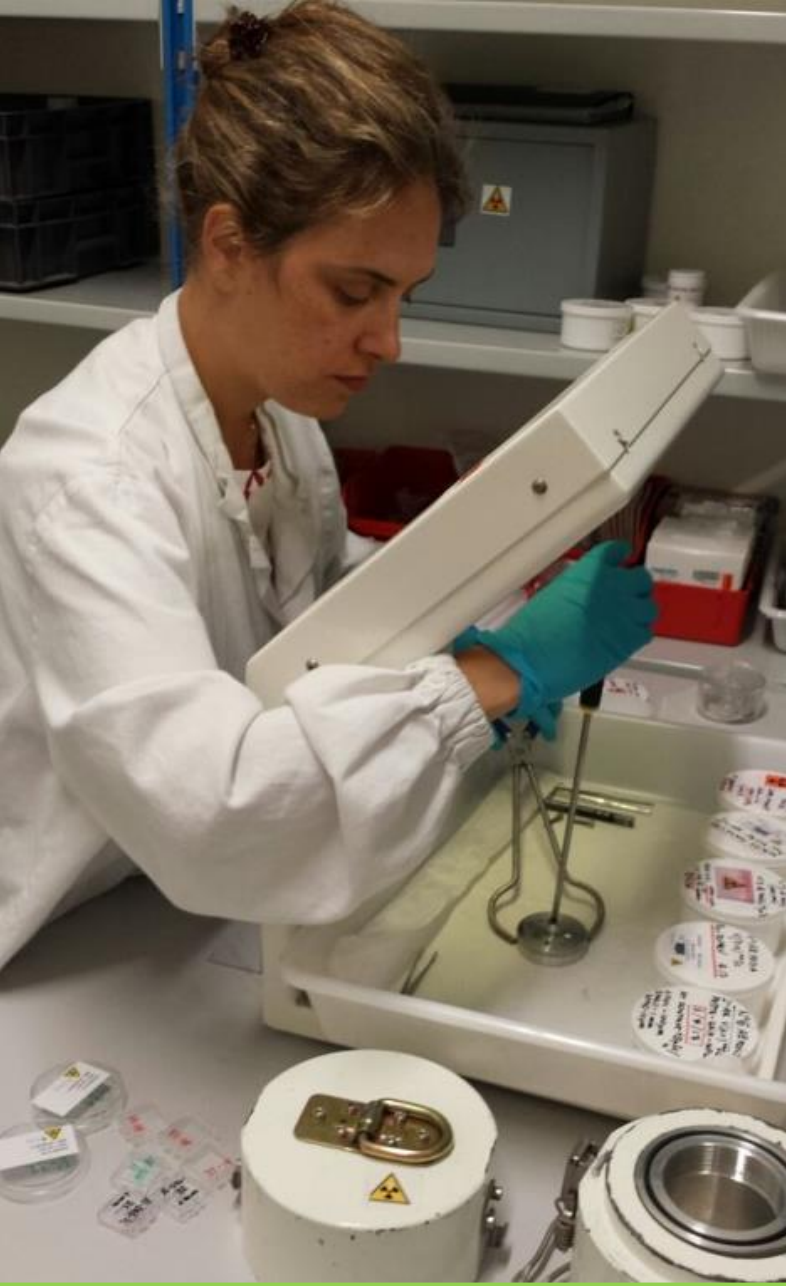


Irraggiamento presso
ARRONAX (Nantes, Francia)



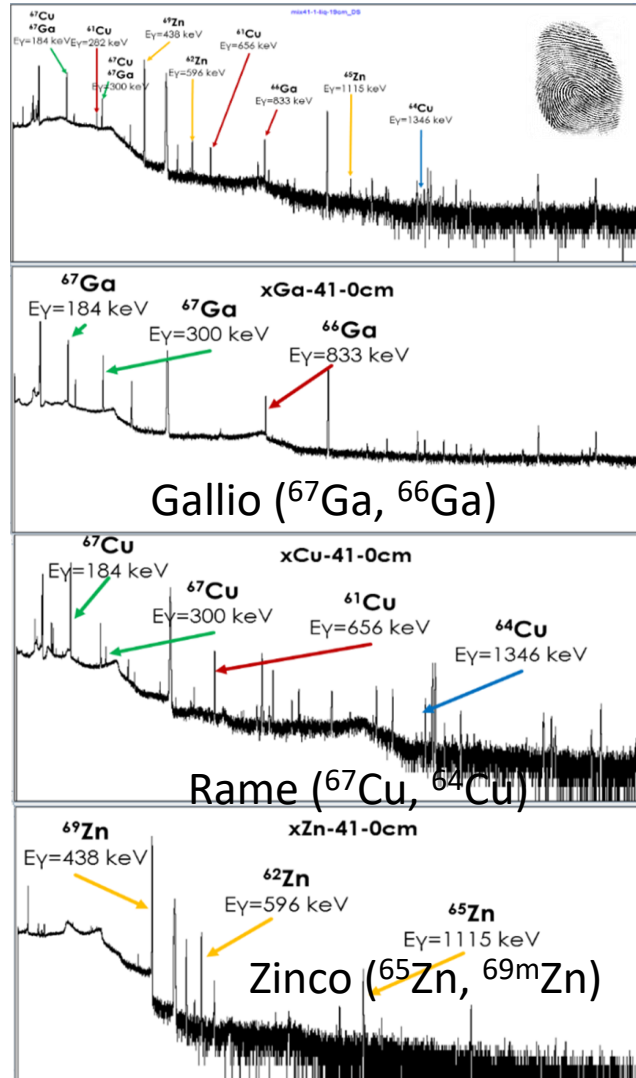
Apertura del bersaglio

Processamento radiochimico



Misura della radiazione γ con un rivelatore

Rivelatore HPGe
@ ARRONAX



Activity at the End of Instantaneous Bombardment (EOIB)

$$Act_{EOIB} = \frac{C}{\epsilon_d(E_\gamma) I(E_\gamma) t_l} \cdot e^{\lambda t_D} \cdot \left(\frac{\lambda t_{irr}}{1 - e^{-\lambda t_{irr}}} \right) \left(\frac{\lambda t_r}{1 - e^{-\lambda t_r}} \right)$$

Activity measured

Correction for the decay during the time between the end of irradiation and the start of the measurement with HPGe

Correction for the decay during the irradiation

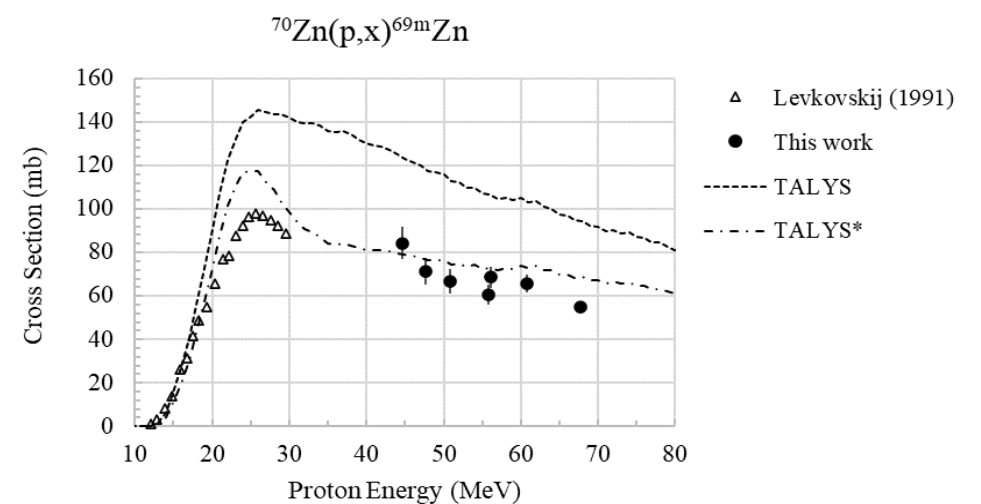
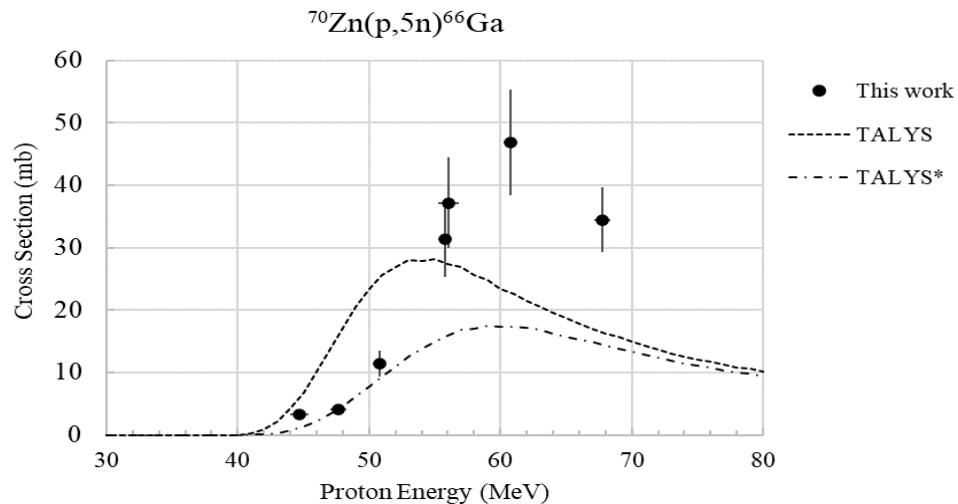
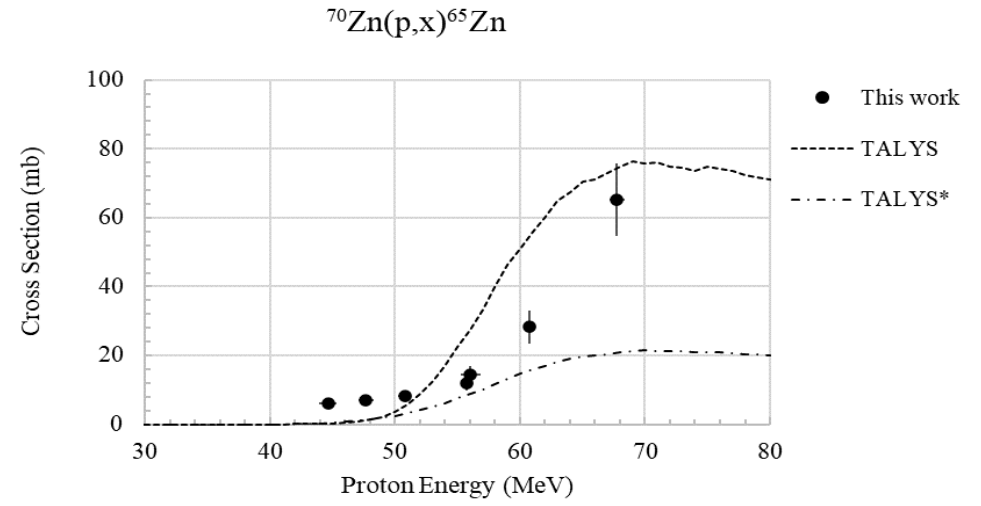
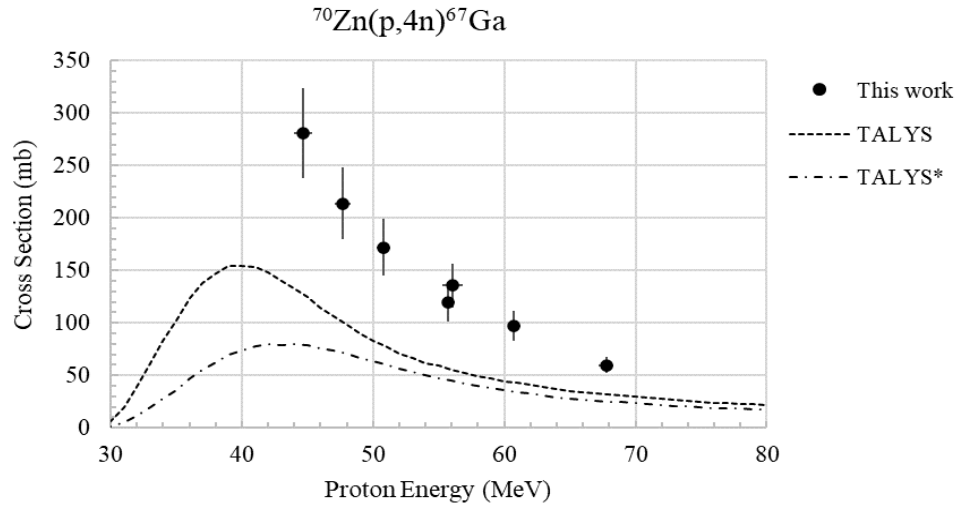
Correction for the decay during the measurement with HPGe

$$\sigma_x(E) = \sigma_r(E) \frac{Act_{EOIB_x} A_x \rho_r P_r x_r \lambda_r}{Act_{EOIB_r} A_r \rho_x P_x X_x \lambda_x}$$

Risultati del progetto COME

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

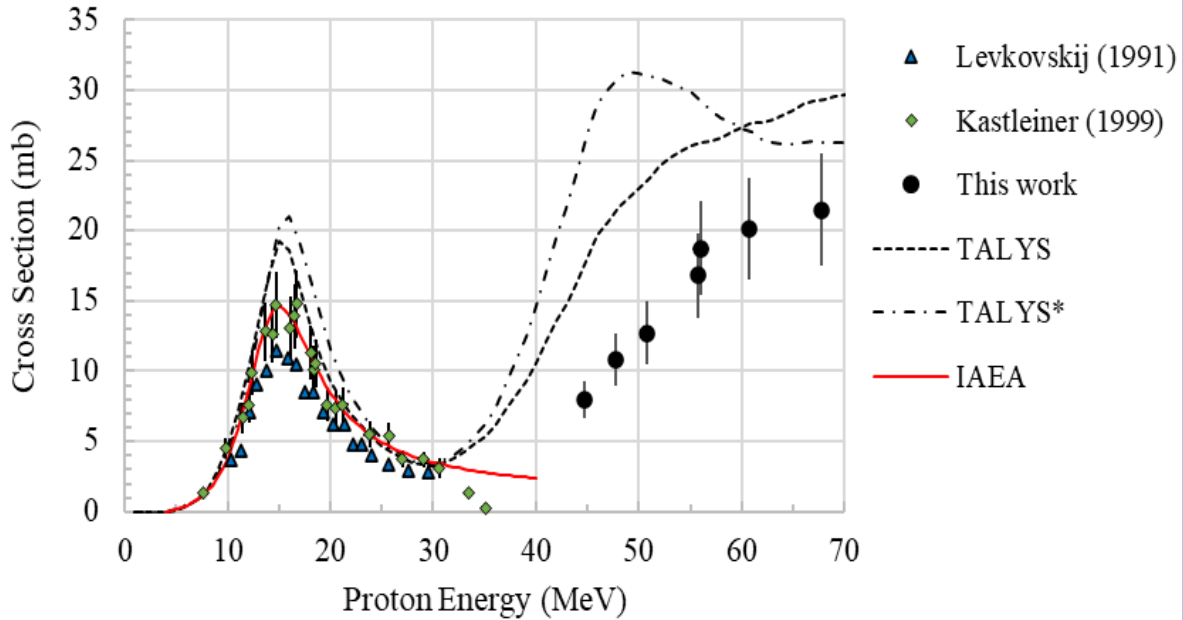
Zinco (^{65}Zn , $^{69\text{m}}\text{Zn}$)



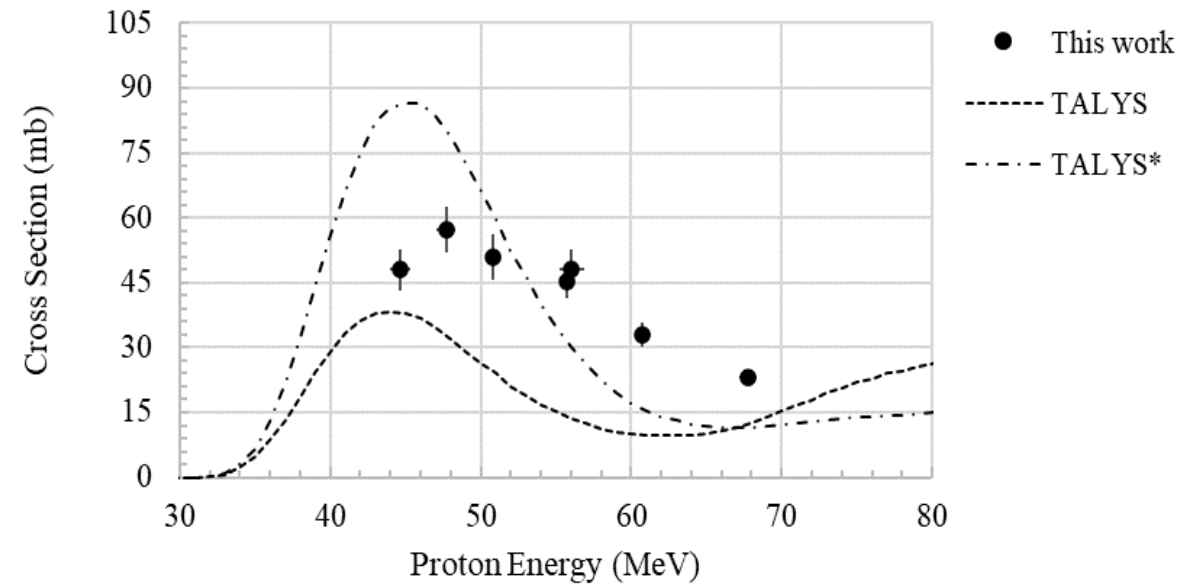
Risultati del progetto COME

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

$^{70}\text{Zn}(p,x)^{67}\text{Cu}$

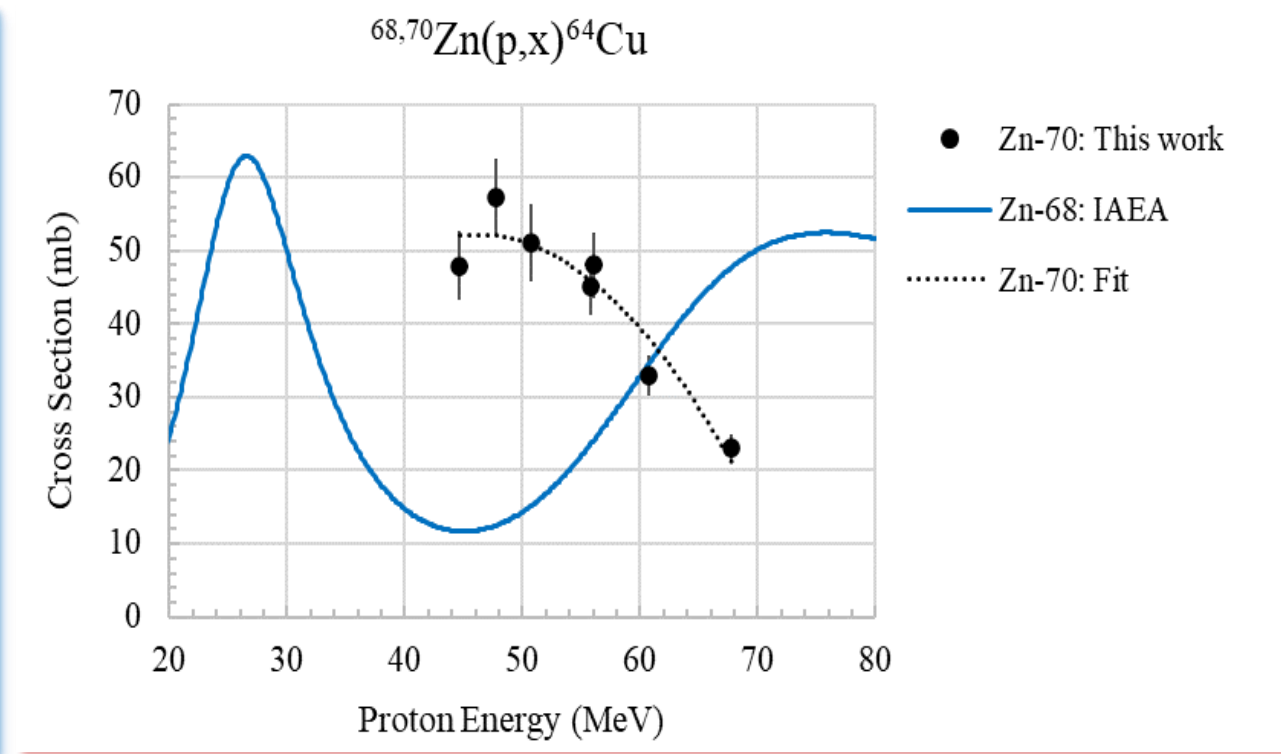
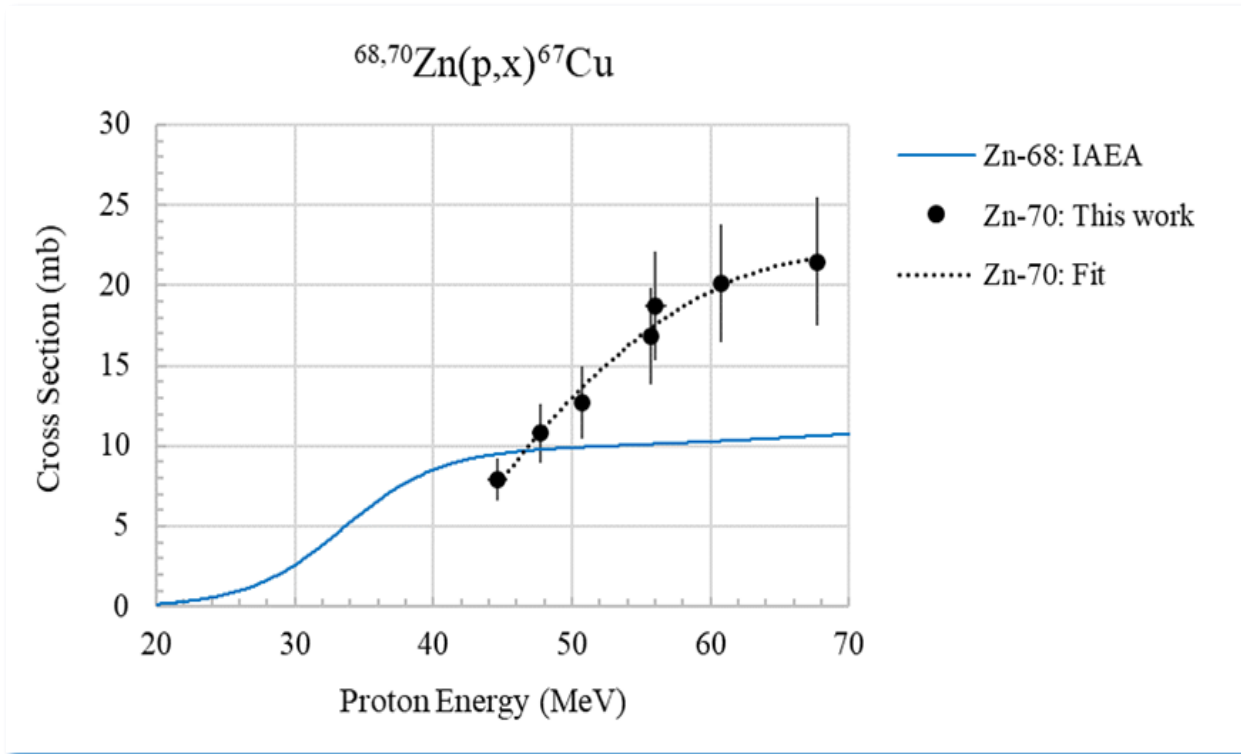


$^{70}\text{Zn}(p,x)^{64}\text{Cu}$

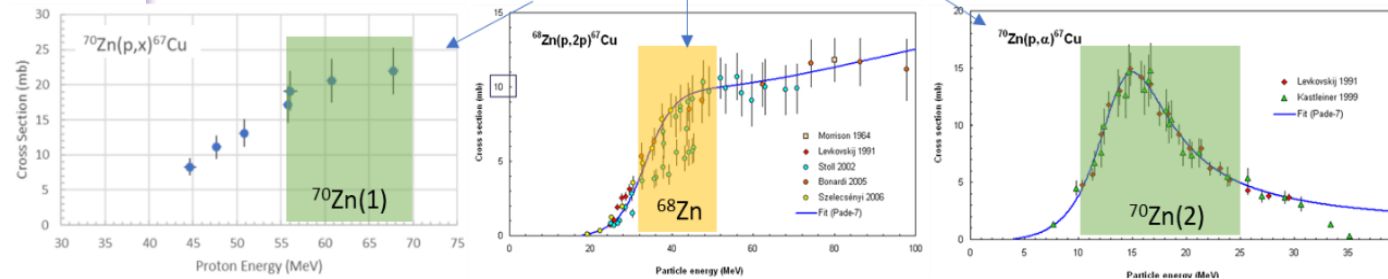
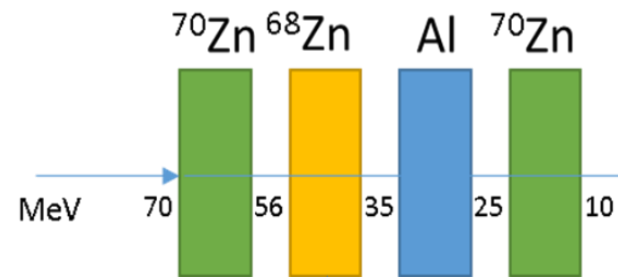
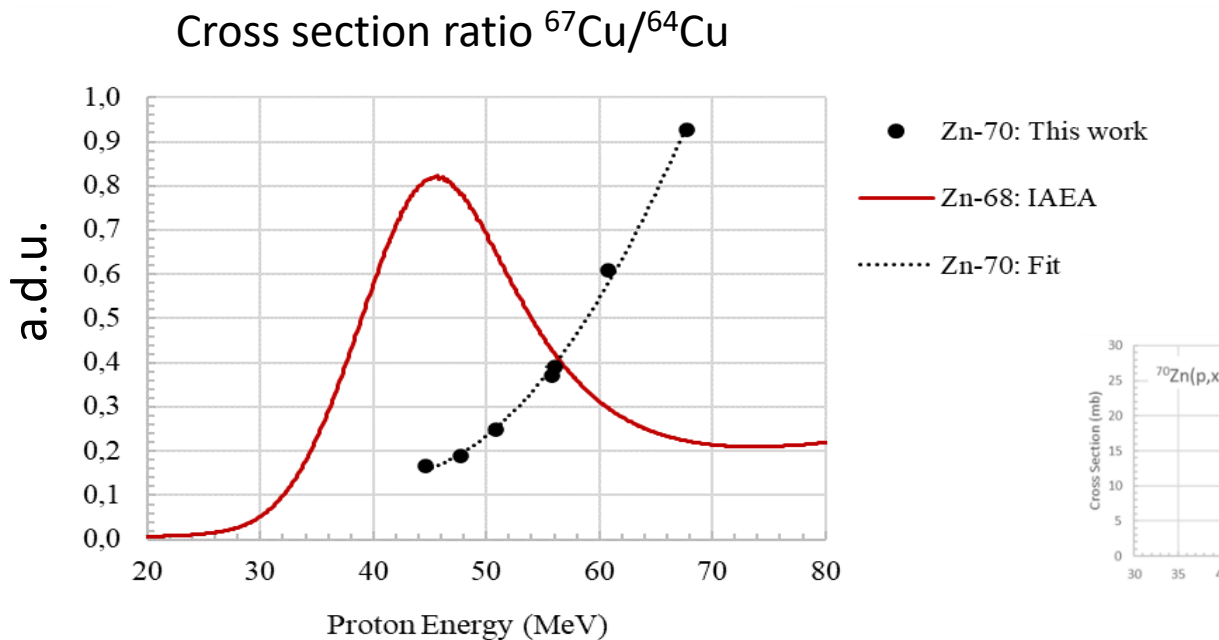


Confronto tra le reazioni indotte da protoni su bersagli di ^{68}Zn e ^{70}Zn

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

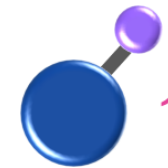
γ -ray [keV] SPECT	γ -ray [%]
159.381	68.3

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



1 molecola – 1 radionuclide

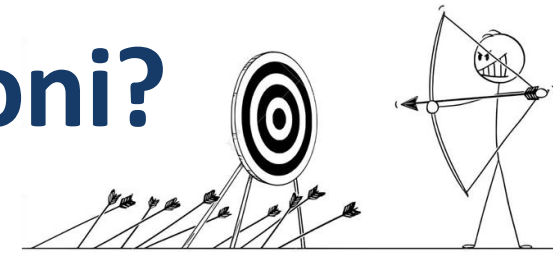
PASTA

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

REMIX

Research on Emerging Medical radlonuclides
from X-sections
2021-2023

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% ε: 100.00%	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: 97.90% 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 %

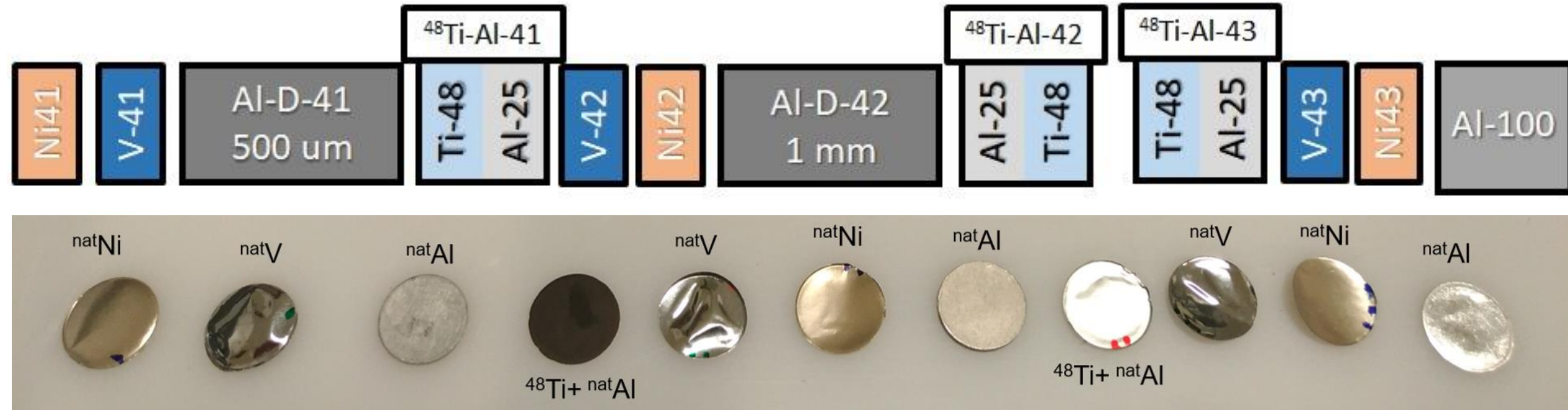
5.18 %

99.75 %

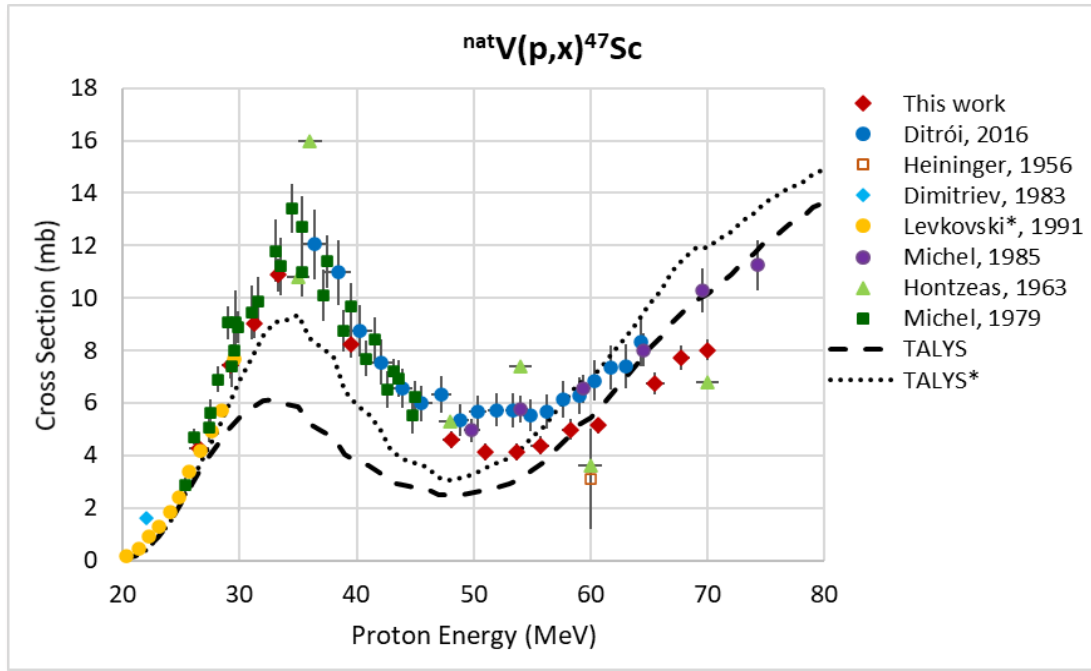
450 mg totali tra ^{50}Ti e ^{49}Ti sono costati quasi 30.000 € !!!



Stacked-foils target del progetto PASTA



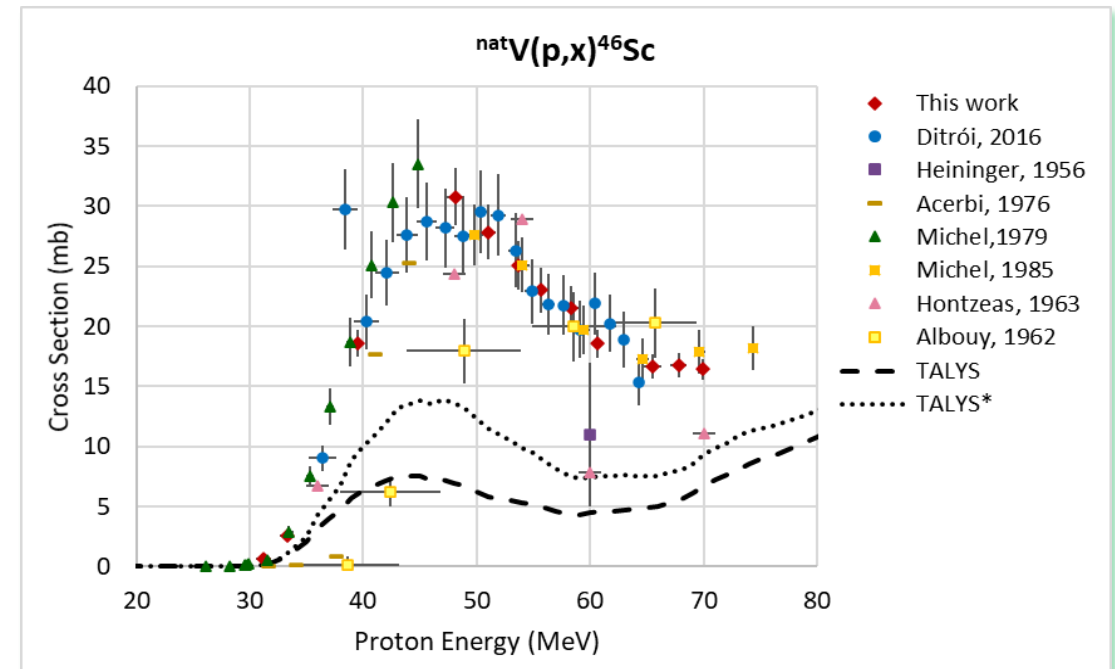
${}^{\text{nat}}V(p,x){}^{47}\text{Sc}$ e ${}^{\text{nat}}V(p,x){}^{46}\text{Sc}$



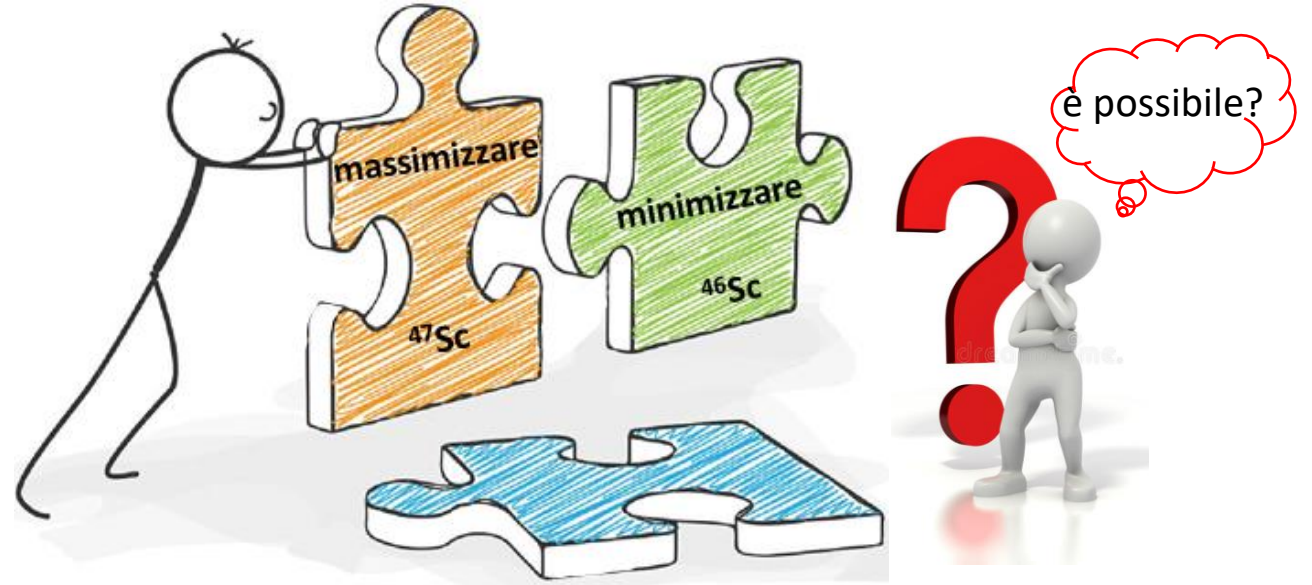
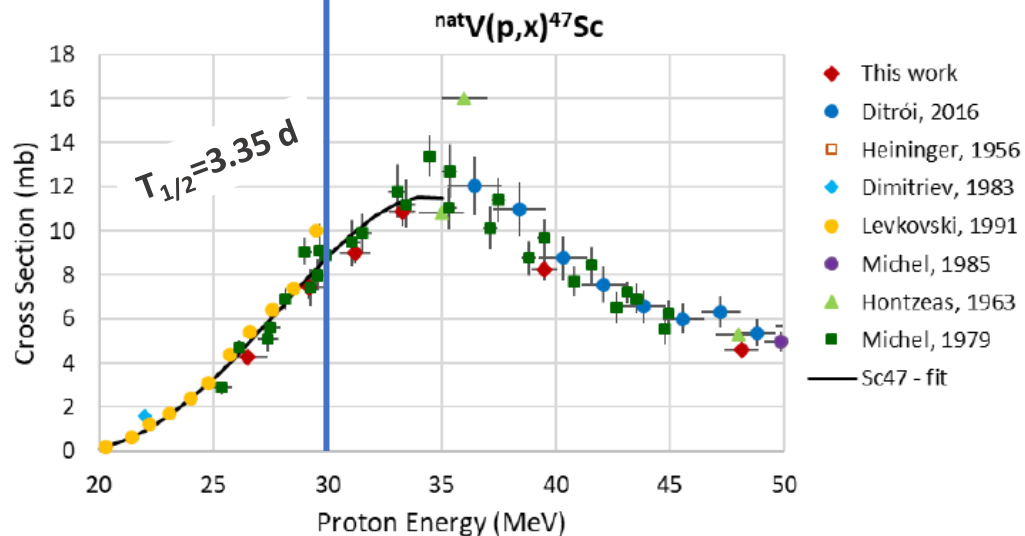
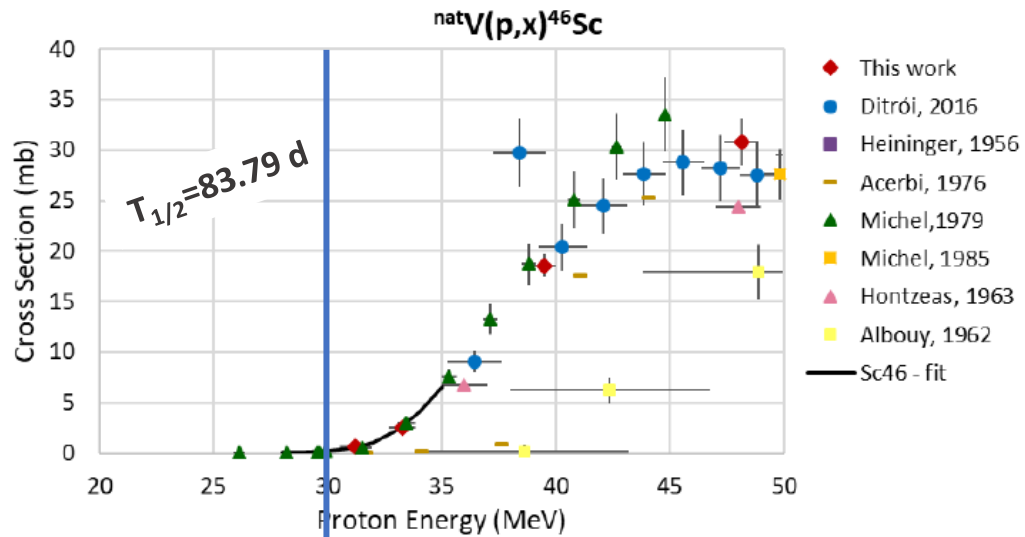
${}^{47}\text{Sc}$

E_{γ} (keV)	I_{γ} (%)	E_{β^-} (keV)
159.381 15	68.3 4	162.0 21

	${}^{46}\text{Sc}$	${}^{47}\text{Sc}$
$T_{1/2}$	83.79 d	3.3492 d



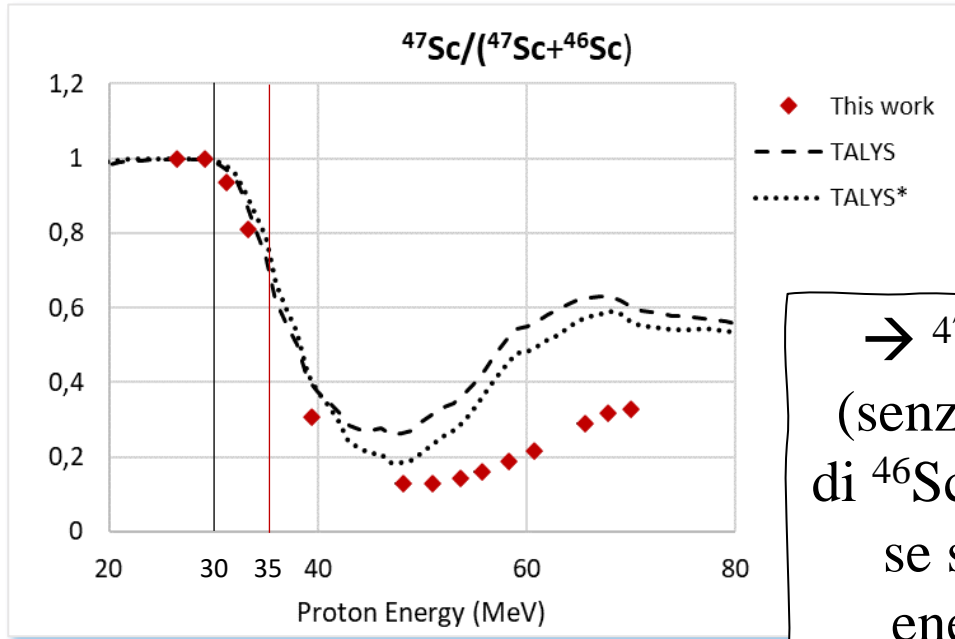
Studio della reazione ${}^{\text{nat}}\text{V}(p,x){}^{47}\text{Sc}$



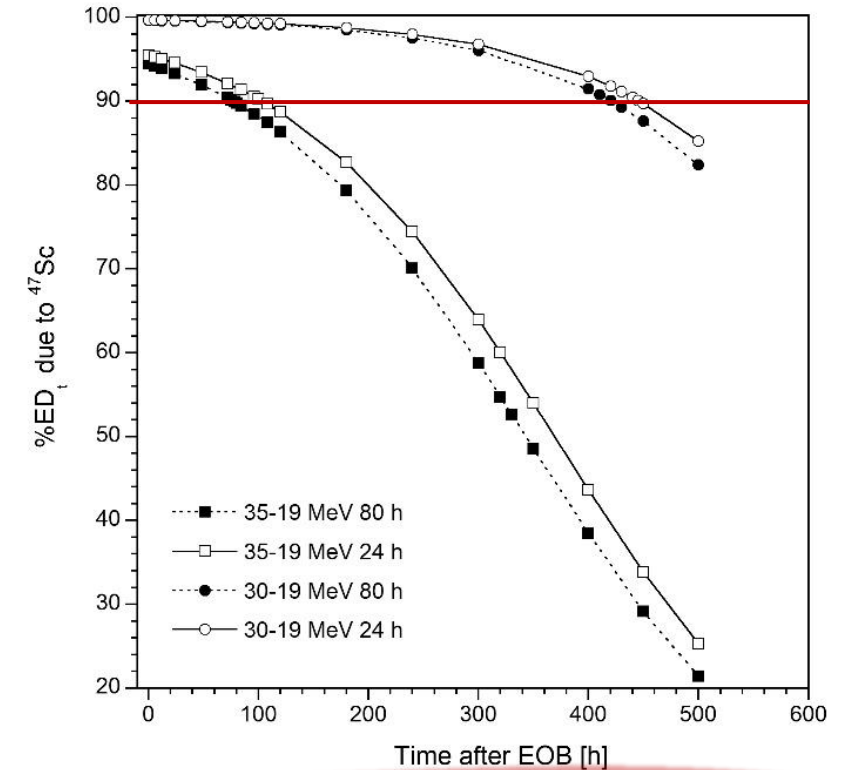
Per $E_p < 30$ MeV si produce solo ${}^{47}\text{Sc}$!!!



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



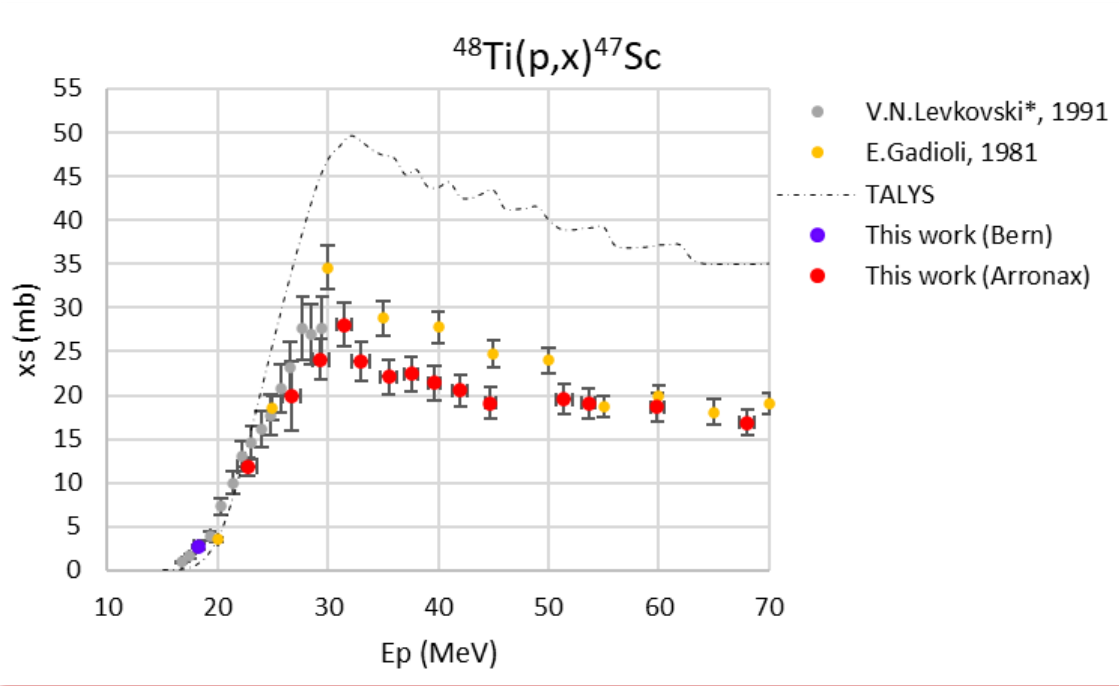
→ ${}^{47}\text{Sc}$ si può produrre (senza la contaminazione di ${}^{46}\text{Sc}$) con bersagli di ${}^{\text{nat}}\text{V}$ se si usano protoni di energia $E_p < 30 \text{ MeV}$



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 $E_p < 35 \text{ MeV}$

Studio della reazione $^{48}\text{Ti}(p,x)^{47}\text{Sc}$

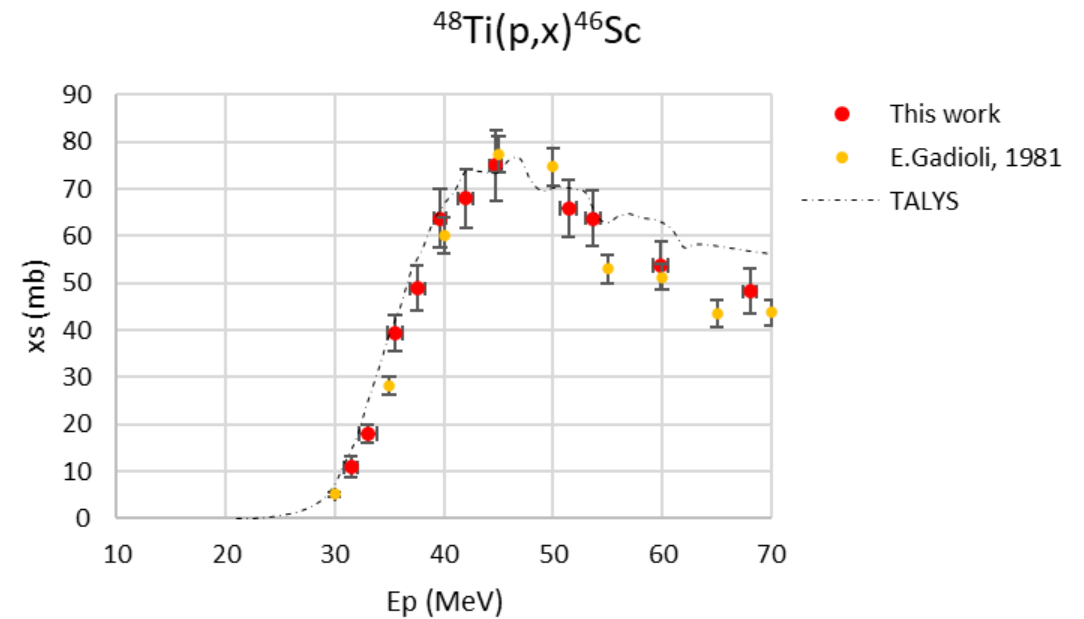


^{47}Sc

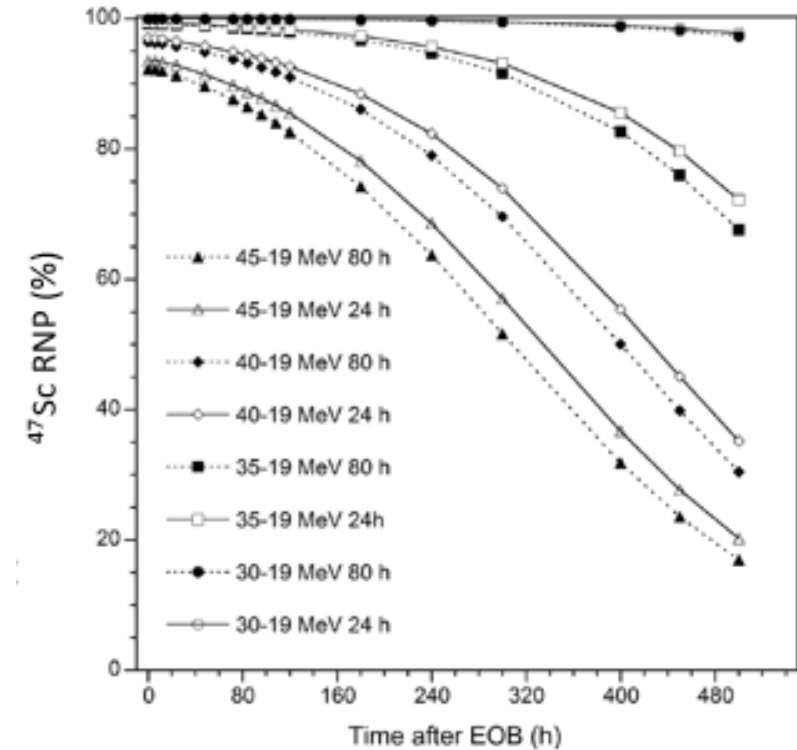
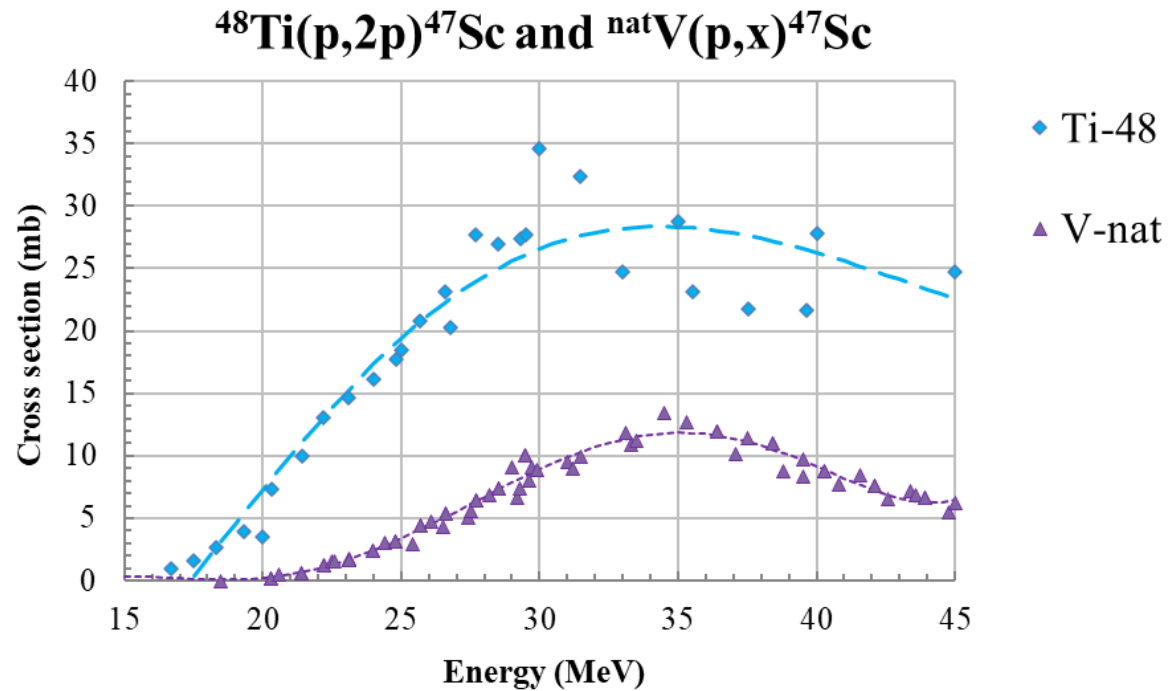
E_γ (keV)	I_γ (%)	E_{β^-} (keV)
159.381 15	68.3 4	162.0 21

$T_{1/2}$

^{46}Sc	^{47}Sc
83.79 d	3.3492 d



Confronto della produzione di ^{47}Sc da target di $^{\text{nat}}\text{V}$ e ^{48}Ti

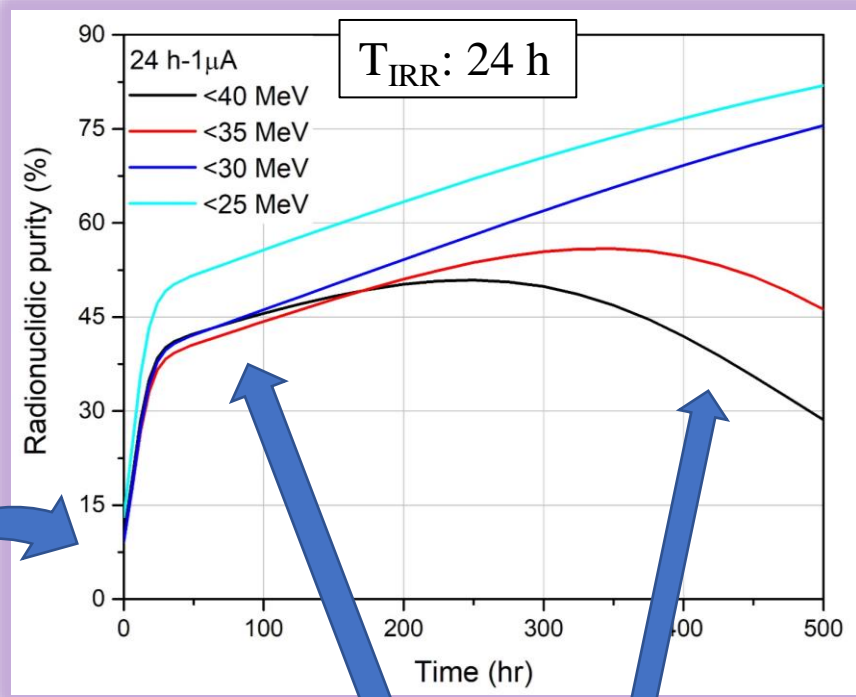


Il target di ^{48}Ti permette di produrre una quantità di ^{47}Sc molto maggiore in confronto a quanto si ottiene usando $^{\text{nat}}\text{V}$

^{47}Sc prodotto con $^{\text{nat}}\text{V}$ (100 μA , 80 h) **RNP > 99%** :
 $E_p = 35\text{-}19$ MeV ; $t_{\text{MAX}} = 30$ h ; ca. 28 GBq
 $E_p = 30\text{-}19$ MeV ; $t_{\text{MAX}} = 375$ h ; ca. 11 GBq

Confronto della produzione di ^{47}Sc da target di $^{\text{nat}}\text{V}$ e ^{48}Ti

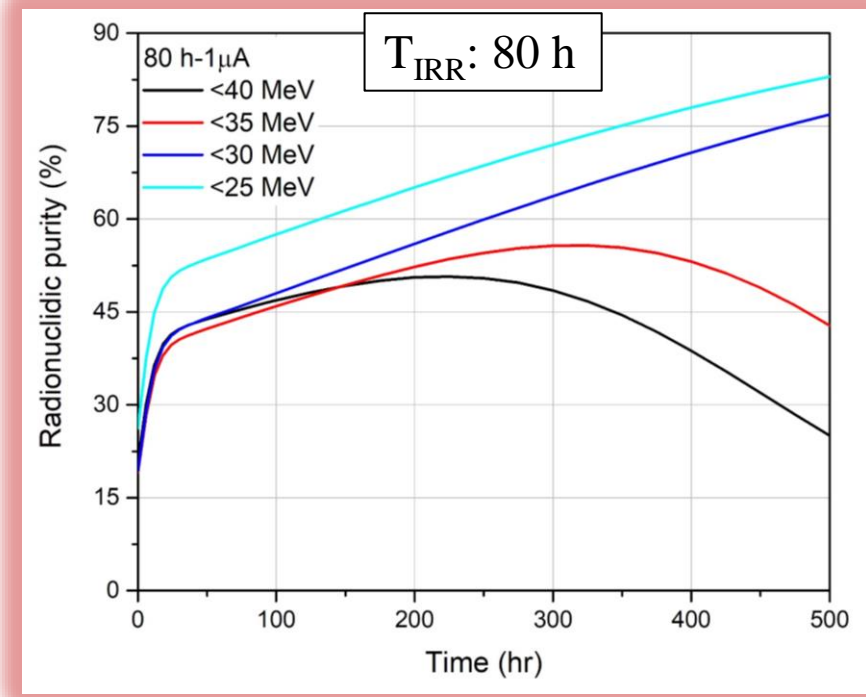
$E_p < 30 \text{ MeV}$, co-produzione di $^{44\text{m}}\text{Sc}$ e ^{44}Sc ; $E_p > 30 \text{ MeV}$ co-produzione di ^{43}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$, $^{44\text{g}}\text{Sc}$ and ^{46}Sc



Decadimento delle impurezze di corta vita media: ^{43}Sc and $^{44\text{g}}\text{Sc}$

Decadimento dello $^{44\text{m}}\text{Sc}$

^{46}Sc



L'uso del target di ^{48}Ti purtroppo **NON** è adatto per la produzione co-fasci di protoni di ^{47}Sc per applicazioni mediche!



Grazie per la vostra attenzione!

