



Produzione di Tecnezio-99m da ciclotron

Anastasi Michele

Maggioni Gaia

Melita Federico

Tommasini Beatrice

Torlai Giacomo

A.A. 2022-2023

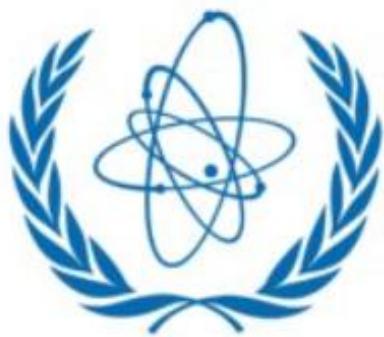
Relatore: prof.re Pola Andrea

INTRODUZIONE

La seguente ricerca si propone di studiare la produzione di Tecnezio-99 metastabile da ciclotrone andandone ad approfondire i seguenti aspetti:

- proprietà della reazione nucleare
- caratteristiche del target di Molibdeno
- campo neutronico originato
- schermature necessarie a garantire il rispetto dei limiti di dose efficace in un contesto ospedaliero.

Tecnezio 99-m: uso in diagnostica e problematiche relative al suo approvvigionamento



IAEA
International Atomic Energy Agency



Produzione di Tecnezio 99-m sfruttando reazioni nucleari

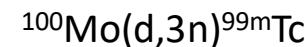
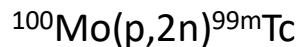
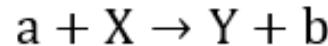
Le reazioni nucleari che portano alla formazione di Tc-99m si dividono in due categorie:

Dirette	Indirette
$^{100}\text{Mo}(\text{p},2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{100}\text{Mo}(\text{p},x)^{99}\text{Mo}$
$^{100}\text{Mo}(\text{d},3\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{100}\text{Mo}(\text{d},x)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(\gamma,\text{n})^{99}\text{Mo}$
	$^{98}\text{Mo}(\text{n},\gamma)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(\text{n},2\text{n})^{99}\text{Mo}$
	$^{238}\text{U}(\gamma,\text{f})^{99}\text{Mo}$

Fonte: (Gamma Emitters s.d.)

- **Dirette:** il prodotto desiderato è l'immediato figlio della reazione
- **Indirette:** il prodotto finale è raggiunto dopo una serie di decadimenti successivi alla reazione

Protoni vs Deutoni



Risultati

Q value = -7,719 MeV

Energia di soglia = 7,797 MeV

Risultati

Q value = -9,944 MeV

En. di soglia = 10,144 MeV

Q<0 indica che le reazioni sono endotermiche: le energie cinetiche delle particelle incidenti devono superare una soglia.

$$T_{soglia} = -Q \cdot \frac{m_Y + m_b}{m_Y + m_b - m_a}$$

Protoni vs Deutoni

Essendo la massa del deutone circa **doppia** di quella del protone, un eventuale ciclotrone in grado di accelerare quest'ultimi fino ad una energia massima di 20 MeV non sarebbe in grado di fare la stessa cosa con i deutoni se non fino a circa 10 MeV, esigendo quindi un **macchinario più potente e dunque più costoso**.

Dimostrazione semplificata

- *Imponendo l'equilibrio sulla particella soggetta sia alla forza di Lorentz che alla centrifuga:*

$$|F_c| = |F_L| \rightarrow \frac{mv^2}{r} = qvB$$

- *Poiché si ha: $T_k = \frac{1}{2}mv^2$, da entrambe si ricavi v^2 :*

$$v = \frac{qBr}{m} \rightarrow v^2 = \frac{(qBr)^2}{m^2} = \frac{2T_k}{m}$$

- *Da cui (tutto uguale tranne le masse):*

$$T_k = \frac{q^2 r^2 B^2}{2m}$$

- *Considerando il rapporto tra le energie del protone e del deutone*

$$\frac{T_{k,pro}}{T_{k,deu}} = \frac{m_{deu}}{m_{pro}} \cong 2$$

Protoni vs Deutoni: confronto Yield

Da tale grafico si evince come, dal punto di vista di resa teorica di reazione, la $^{100}\text{Mo}(\text{p},2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$ sia la favorita in tutto l'intervallo soprattutto fino a circa 25 MeV.

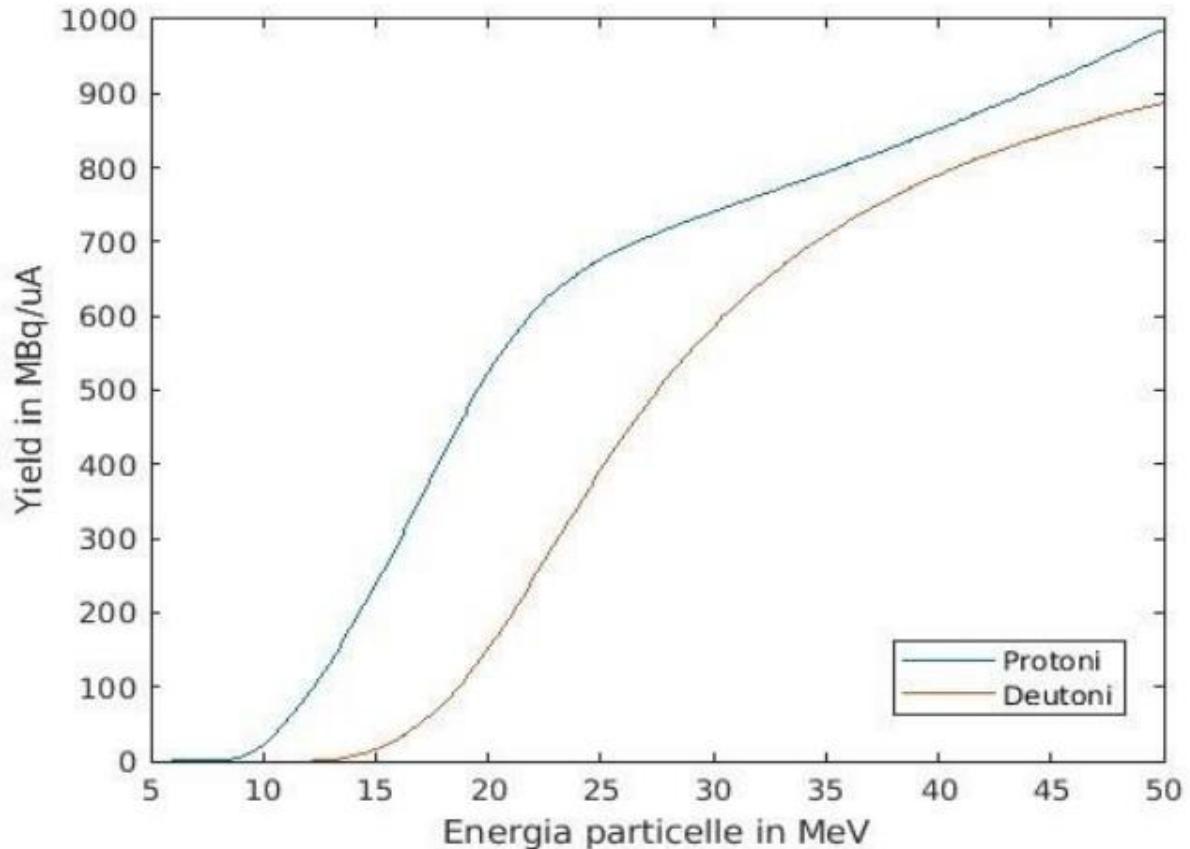
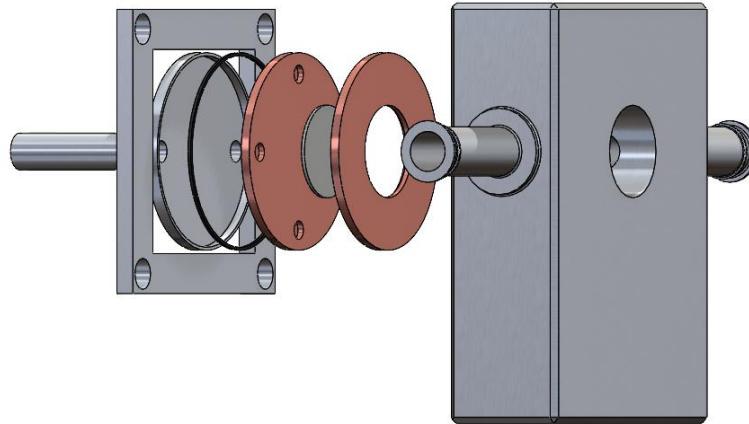


Figura 3 Yield delle reazioni dirette prese in considerazione

Modellizzazione Target



Composizione isotopica

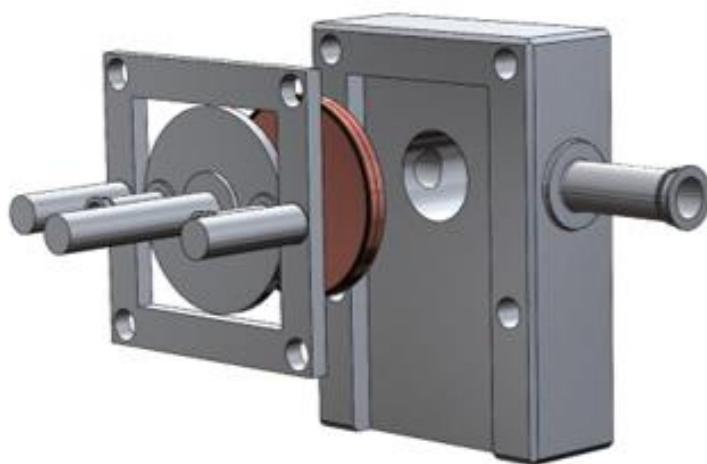
Mo-100	99,86 %
Mo-98	0,0115 %
Mo-97, Mo-96, Mo-95, Mo-94, Mo-92	0,005 % (ciascuno)

Impiantistica del target

Sistema holder-target-pistone

A fine processo lascia cadere il target in un recipiente sottostante.

O-ring di argento, presente tra pistone e rame, assicura un corretto raffreddamento di quest'ultimo evitando perdite di fluido.



Il problema dell'ottimizzazione dello spessore

$$Yield = \frac{\text{Attività radionuclide}}{\text{Carica totale irradiata}} \left[\frac{MBq}{\mu Ah} \right]$$

Nell'ambito delle reazioni nucleari, soprattutto quelle indotte da particelle accelerate tramite ciclotroni, lo Yield, per motivi pratici è definito come il rapporto tra attività rilevata del radionuclide e la corrente protonica.

Si evidenzia un andamento monotono crescente dello yield rispetto all'energia dei protoni incidenti.

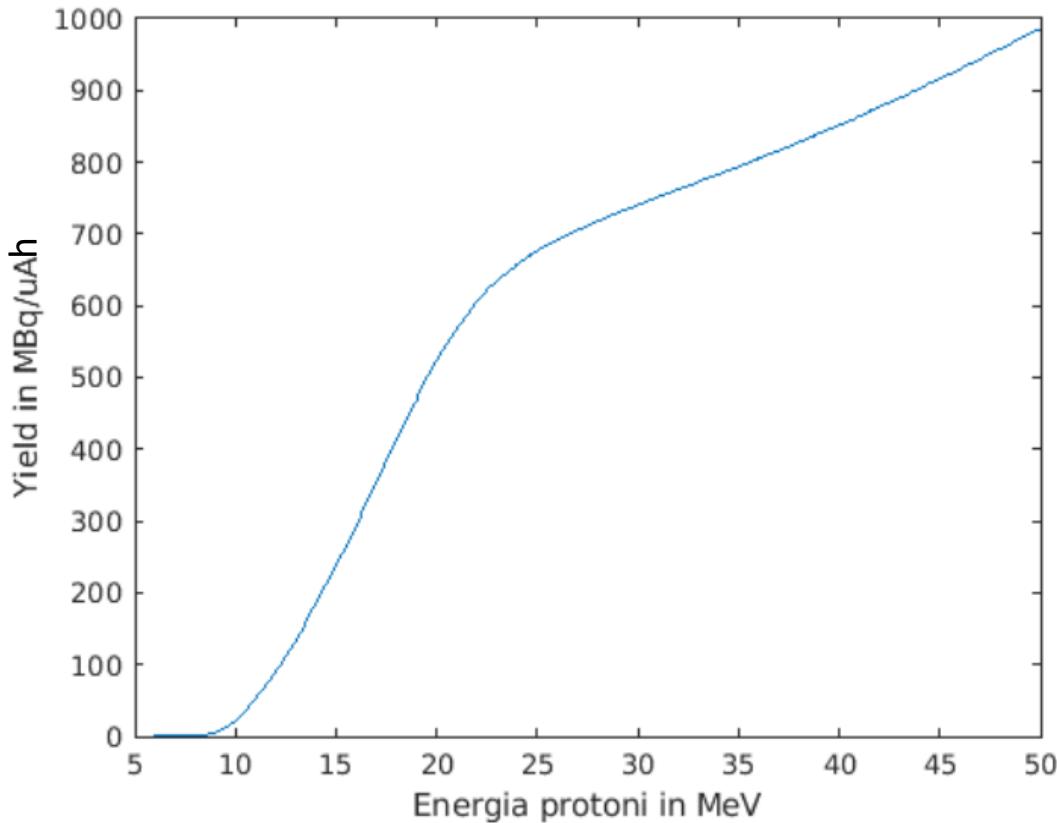


Figura 4 Yield della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Gamma Emitters s.d.)

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore

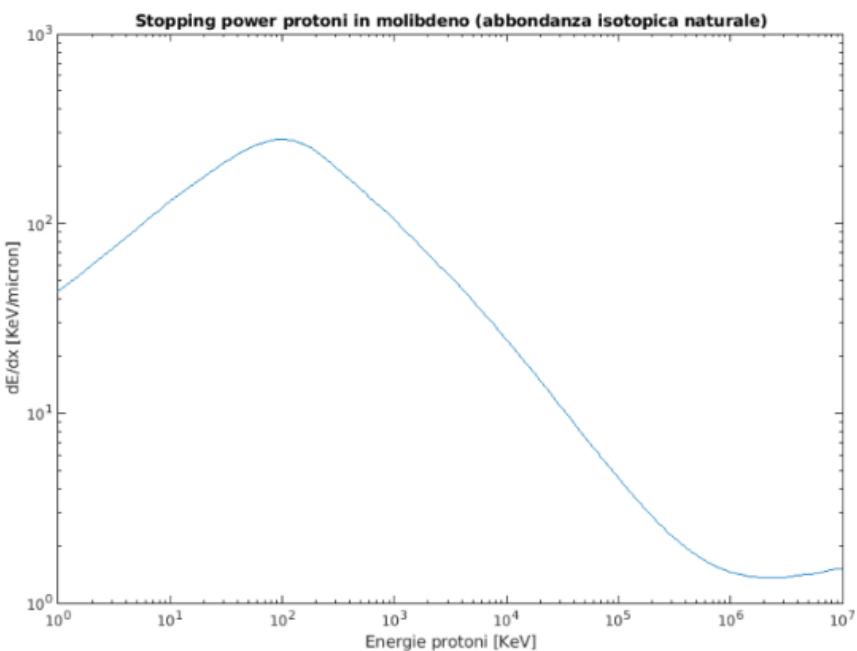
Assunzioni:

l'energia dei protoni uscenti dal bersaglio deve essere al più pari all'energia di soglia.

Energia di soglia = 7,797 MeV

Osservazioni:

il database PSTAR fornisce il **potere frenante massico** in riferimento al molibdeno con **abbondanza isotopica naturale**, quando invece il target è costituito da un mix isotopico.



Rappresentazione in scala logaritmica del potere frenante a cui la particella è soggetta in base alla sua energia; fonte PSTAR Database s.d.

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore

Si è implementato uno script **Matlab** che, tenendo conto dell'energia in ingresso e di quella in uscita desiderata dei protoni, (ovvero l'energia di soglia sopra menzionata), calcola in modo discreto lo **spessore** necessario, sottraendo ad ogni passo della particella (ovvero ad ogni micron di materiale) il dE/dx associato alla sua **energia**.

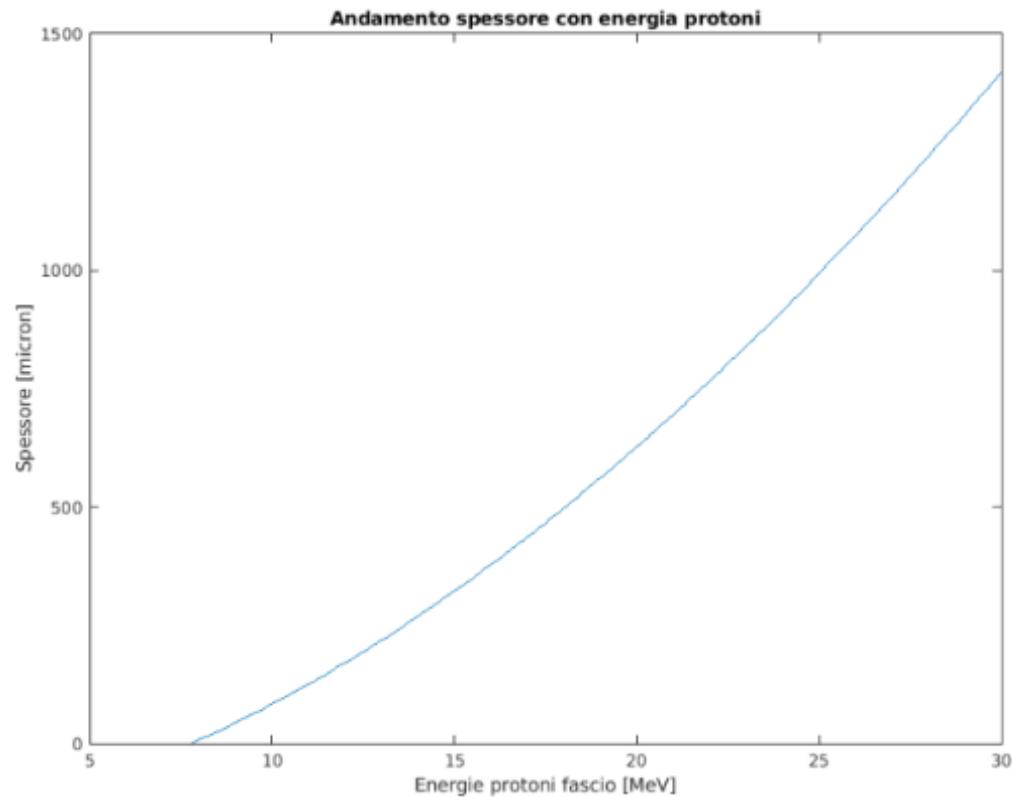


Figura 6 Dato ottenuto dallo script Matlab prima citato che fornisce una stima dello spessore ideale del target in funzione dell'energia in input

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: trade off

Aumento energia protoni incidenti:

Diminuzione energia protoni incidenti:

- **Vantaggio:** incremento dello yield e quindi della resa;
- **Svantaggio:** uso di una quantità superiore di molibdeno, con conseguente aumento dei costi di fabbricazione del bersaglio.

- **Vantaggio:** uso di una minore quantità di molibdeno e conseguente risparmio economico;
- **Svantaggio:** diminuzione dello yield e quindi della resa.

Il problema dell' ottimizzazione dello spessore: idea di soluzione

Normalizzando lo yield rispetto allo **spessore** si ottiene un **massimo** in corrispondenza di una energia dei protoni prossima a **19,2 MeV**, a cui corrisponde uno spessore ottimo:

ENERGIA PROTONI	SPESSORE TARGET
19,2 MeV	574 μm

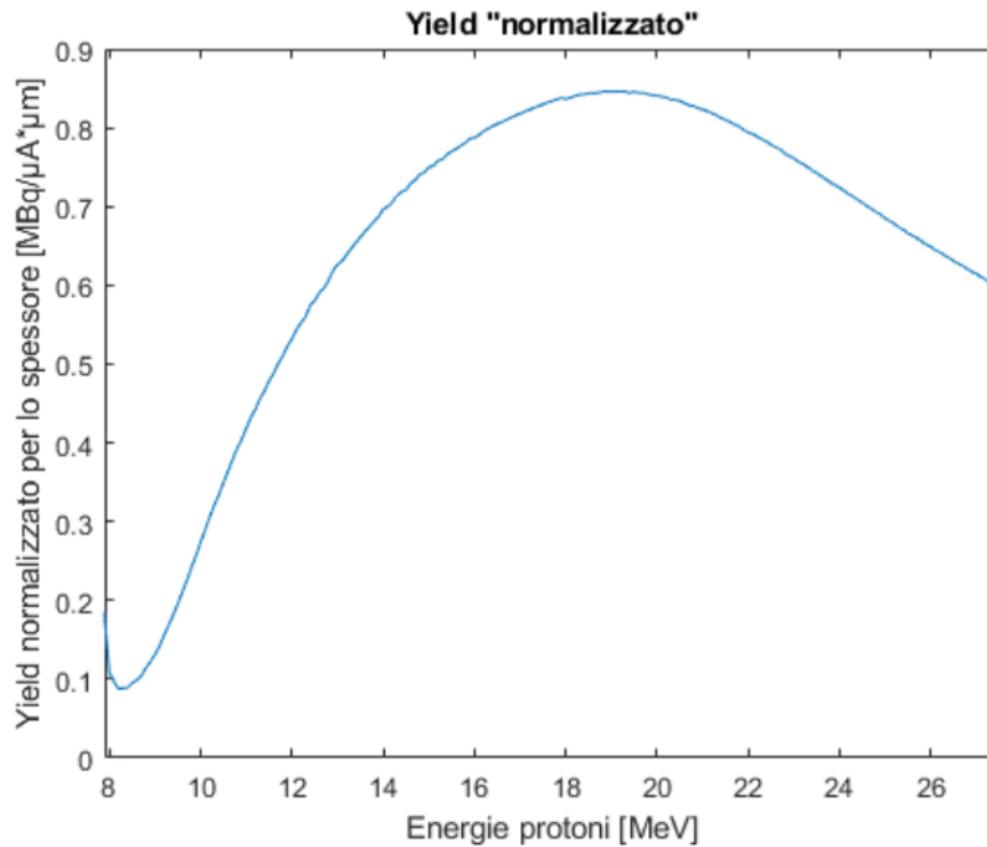


Figura 7 Grafico estratto dallo script Matlab che calcola il rapporto tra Yield ed andamento degli spessori

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: riscontro “sperimentale” con Fluka

Energia [MeV]	Spessore associato [μm]
10	83
12,5	193
15	320
17,5	464
20	623
22,5	798
25	987
27,5	1192

Il grafico riportato è stato costruito interpolando con il comando *spline* (*Matlab*) i dati ottenuti con le otto simulazioni **FLUKA**. Anche in questo caso il valore di energia per cui lo **yield normalizzato sullo spessore** è ottimo risulta essere circa 19,2 MeV.

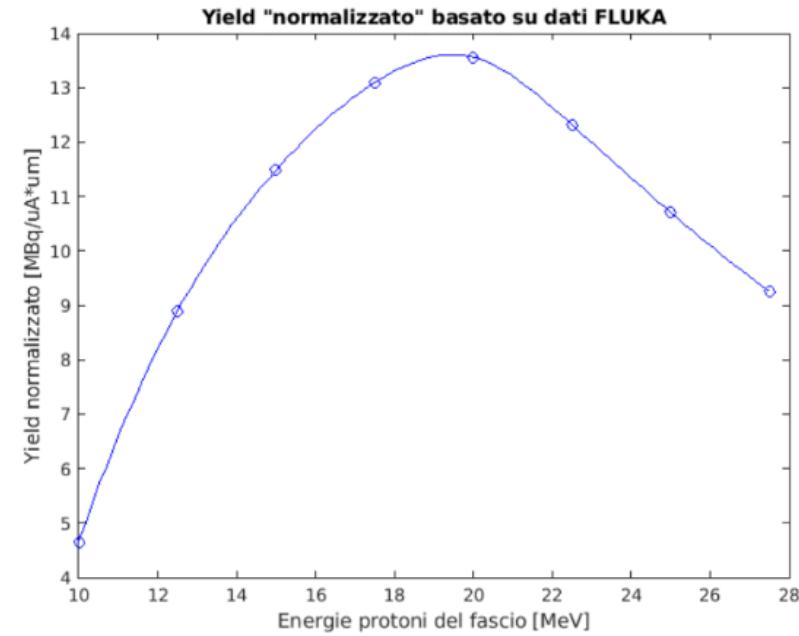


Figura 8 Yield “normalizzato” dividendo i valori interpolati degli Yield ottenuti da FLUKA e lo spessore ottimale precedentemente trovato

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: PSTAR vs FLUKA

Analizzando la fluenza di protoni uscenti dal bersaglio nelle simulazioni **FLUKA**, basate sulle coppie spessore-energia precedentemente citate, si è osservato che l'energia di quest'ultimi è leggermente superiore a quella di soglia per cui era stato ottimizzato lo spessore.

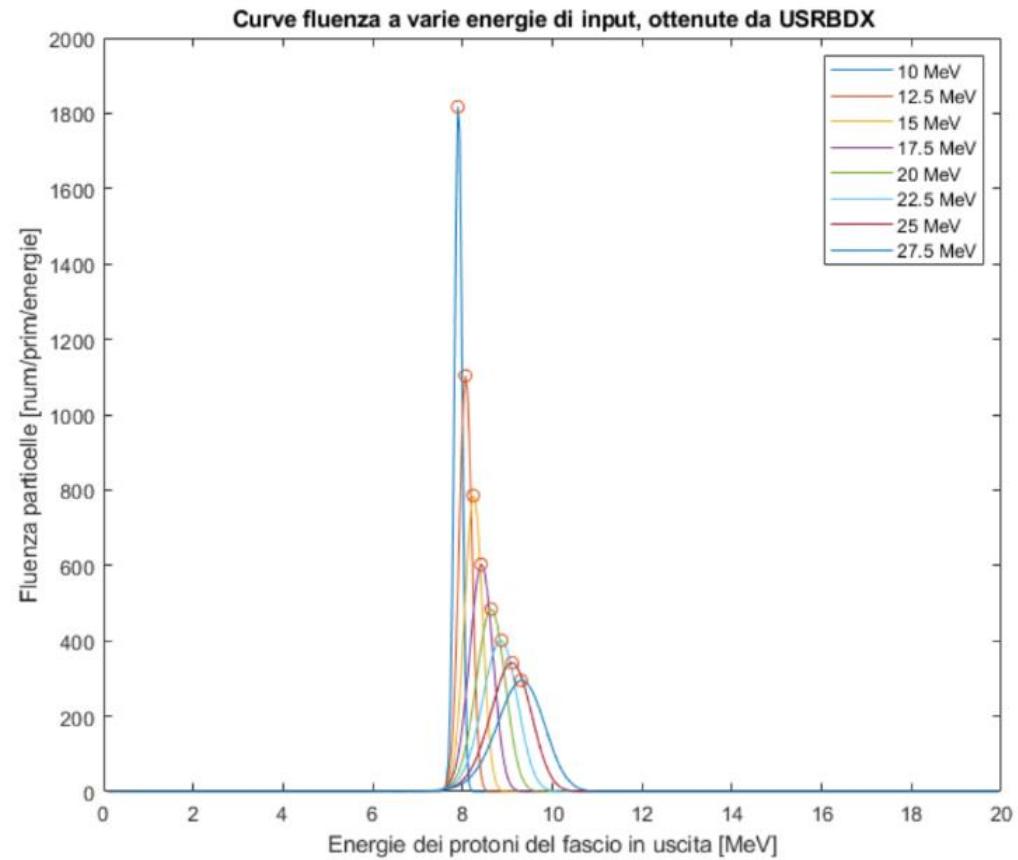


Figura 9 Energia dei protoni in uscita da bersaglio con spessore precedentemente ottimizzato, alle energie indicate nella legenda;

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: ricerca tramite FLUKA dell'ottimo

Al fine di ricalcolare uno spessore ottimizzato in modo tale da avere protoni in uscita a 7,8 MeV, si sono eseguite otto simulazioni per cinque valori arbitrari di energia: 10, 15, 20, 25 e 30 MeV.

Procedura (esempio):

1. Per l'energia di 15 MeV, avente ottimizzazione MATLAB a 322 μm , sono state eseguite simulazioni con bersagli spessi 312, 322, 332 e così via fino a 382. Ad ogni simulazione è stata estratta l'energia associata al picco di fluenza di protoni uscenti dal bersaglio, con cui è stato ricavato il grafico in figura.

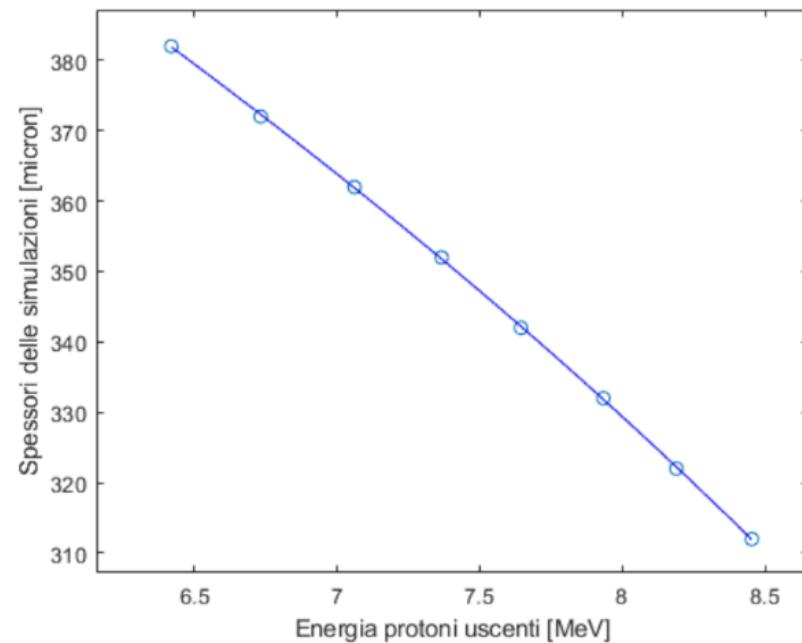
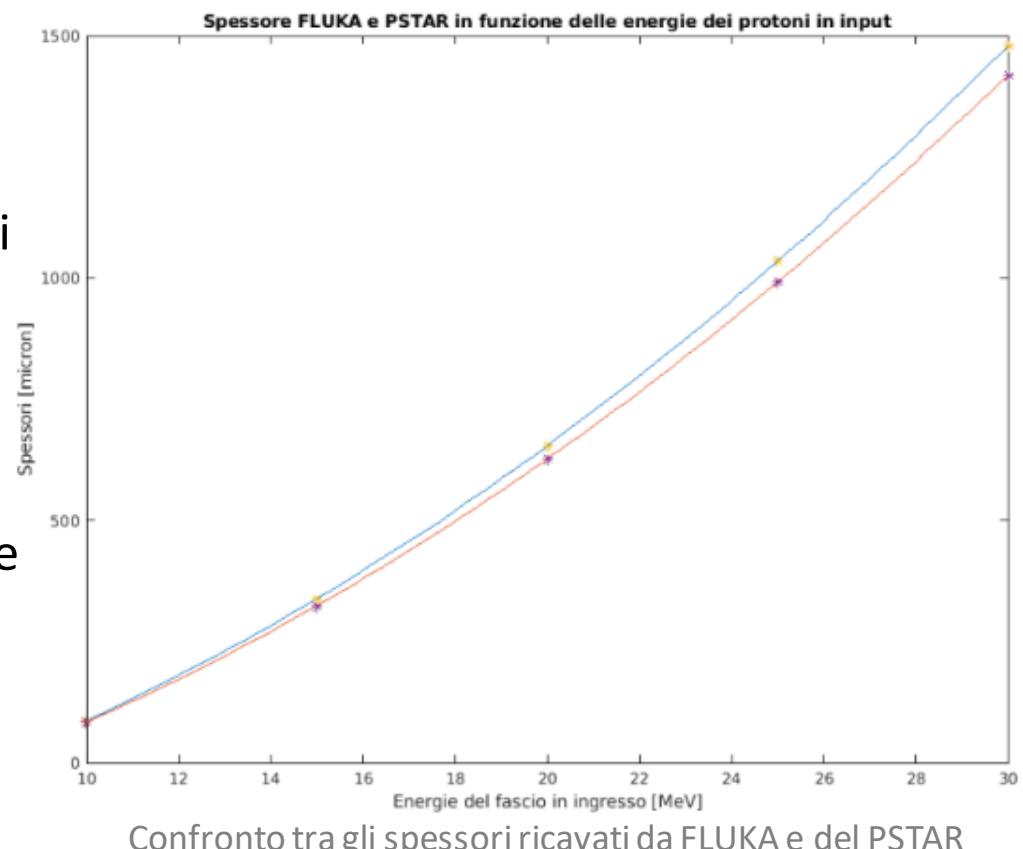


Figura 10 Andamento degli spessori delle simulazioni
in funzione dell'energia dei protoni uscenti

Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: ricerca tramite FLUKA dell'ottimo

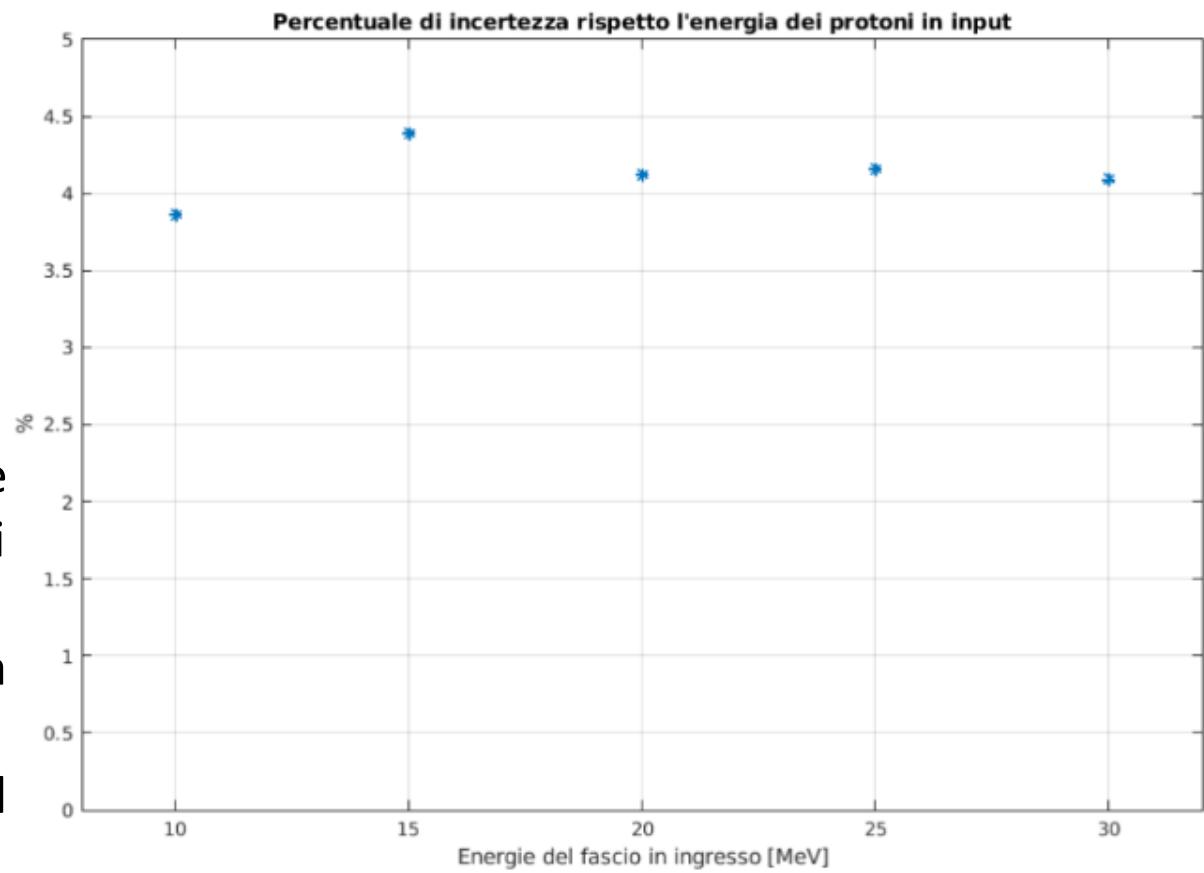
2. Si è estratto (interpolazione) lo spessore corrispondente a quello dell'energia dei protoni uscenti imposta, pari al valore di soglia della reazione (7,8 MeV).
3. Il ragionamento è stato ripetuto per tutti i valori di energia presi in esame. Le coppie spessore-energia protoni incidenti sono state dunque usate per costruire una curva «empirica» confrontabile con quella analitica ricavata tramite PSTAR.



Il problema dell'ottimizzazione dello spessore: conclusioni

Infine si è potuto stabilire che lo scostamento medio tra spessore **PSTAR** e spessore **FLUKA** calcolato nei punti discreti analizzati è di circa 4,13%.

Una differenza di tale magnitudine è da ritenersi accettabile e in linea con l'**incertezza** che caratterizza i dati alla radice (Yield, sezioni d'urto ecc.) ed il Codice Montecarlo stesso.



Verifica termodinamica:

Assunzioni:

- Diametro target : 1,5cm
- Corrente del fascio di protoni: 50 μ A

Ipotesi semplificative del modello termodinamico semplificato di diffusione del calore:

- Variazione di temperatura lungo variabile spaziale trascurabile;
- Prese in analisi solo conduzione e convezione;
- Scambio termico relativo a due corpi: target di Molibdeno e supporto di rame
- Temperature di elio e acqua di raffreddamento costanti.

Alcuni dati utilizzati:

- Distanza pistone-rame : 1,5 mm
- Sezione equivalente: 37,31 mm^2
- Flusso di acqua: 0,06 l/min
- Diametro area bagnata rame: 3,2 cm

Verifica termodinamica:

Correlazione ed equazioni:

$$Nu = 0,332 \cdot Re^{\frac{1}{2}} \cdot Pr^{\frac{1}{3}}$$

$$m_{Mo} \cdot c_{Mo} \cdot \frac{dT_{Mo}}{dt} = Q_{pro,Mo} - h_{He} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{He}) - \frac{k_{Cu}}{S_{Cu}} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{Cu})$$
$$m_{Cu} \cdot c_{Cu} \cdot \frac{dT_{Cu}}{dt} = Q_{pro,Cu} - h_{H_2O} \cdot A_{Cu} \cdot (T_{Cu} - T_{H_2O}) + \frac{k_{Cu}}{S_{Cu}} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{Cu})$$

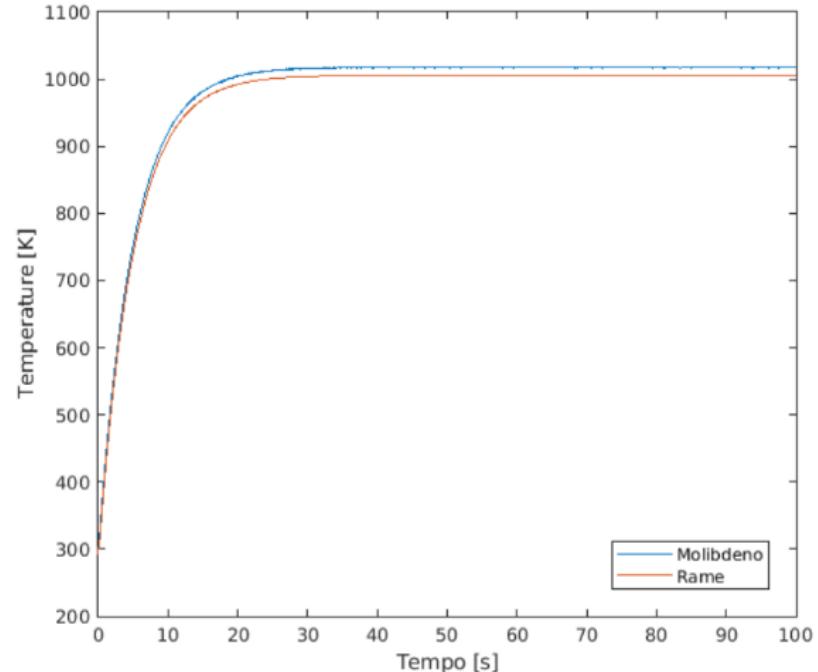
- c_x capacità termiche specifiche;
- h_x coefficienti di scambio termico;
- A_x superfici o a contatto con i fluidi o di conduzione tra i due corpi;
- S_x spessore dei due corpi;
- k_x conduttanze termiche dei due materiali.
- T_x temperature dei corpi e dei fluidi (queste ultime costanti per ipotesi).

$$h_{H_2O} \approx 1180 \text{ W/m}^2\text{K}$$
$$h_{He} \approx 60 \text{ W/m}^2\text{K}$$

Verifica termodinamica:

- Temperatura fusione del molibdeno: 2896 K
- Temperatura fusione del rame: 1358 K

Le condizioni termodinamiche raggiunte durante le simulazioni sono compatibili con il dimensionamento del target e la struttura di supporto.



Andamento nel tempo delle temperature del target e del rame; calcolo effettuato tramite risoluzione delle precedenti equazioni differenziali

Radionuclidi prodotti e attività gamma:

Parametri responsabili della formazione di isotopi inquinanti:

- Energia fascio protoni incidenti;
- Tempo di irradiazione;
- Intensità del fascio di protoni;
- Purezza del materiale target;
- Spessore target.

Tabella 1 Dati alla base della simulazione

Intensità del fascio	6,24*10^12 particelle/secondo
Tempo di irraggiamento	1h
Corrente	1 μ A
Volume target	0,10143417 cm ³

Le attività restituite dal simulatore FLUKA possono essere espresse sia in $\frac{Bq}{cm^3}$, sia in $\frac{\text{numero particelle}}{cm^3 * \text{primario}}$

A	Z	Nome	Emivita	Bq	% su attività totale	incertezza
99	43	Tc-99	6,006 h	9,708E+08	98,97708%	trascurabile
97	41	Nb-97	58,7 s	3,377E+06	0,344298%	1,3%
100	41	Nb-100	2,99 s	2,595E+03	0,000264%	73,2%

Radionuclidi prodotti e attività gamma: spettro gamma uscente

Diseccitazione Gamma: meccanismo mediante il quale un nucleo che si trova ad un livello energetico eccitato E_i , decade verso un livello energetico inferiore E_f emettendo una radiazione elettromagnetica gamma corrispondente in prima approssimazione al salto energetico.

**Esempi notevoli di picchi
relativi all'emissione gamma:**

Nome nucleo	Energia del fotone [KeV]
Tecnezio 99 metastabile	142,68
Niobio 97	743,35

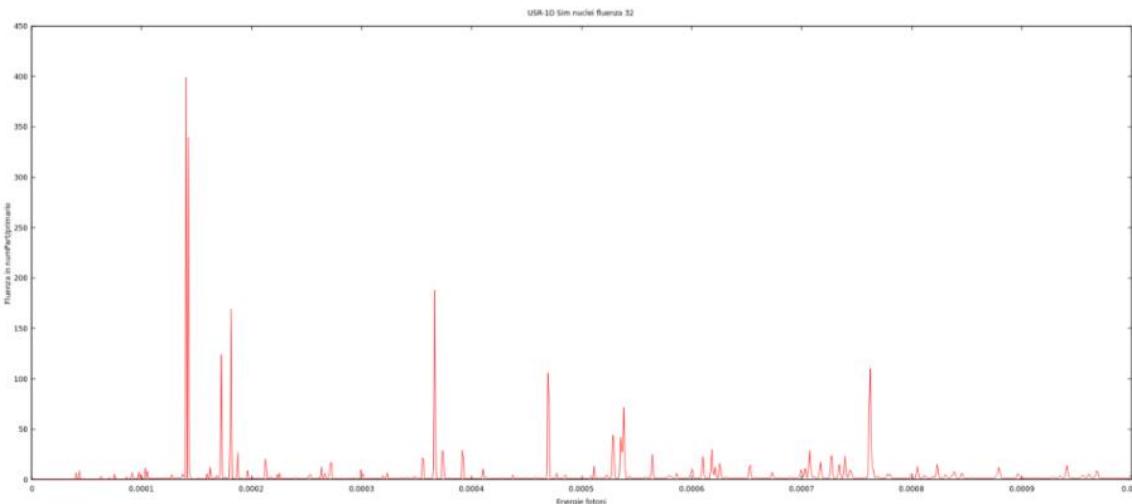


Figura 16 Fluenza fotoni uscenti dal bersaglio a fine bombardamento; energie in GeV e fluenza in particelle/ $(cm^2 * \text{primario})$

Radionuclidi prodotti e attività gamma: studio del 97Nb

La produzione del Nb97 è dannosa, in quanto va ad alterare la composizione isotopica del prodotto finale e di conseguenza la purezza del prodotto finale.

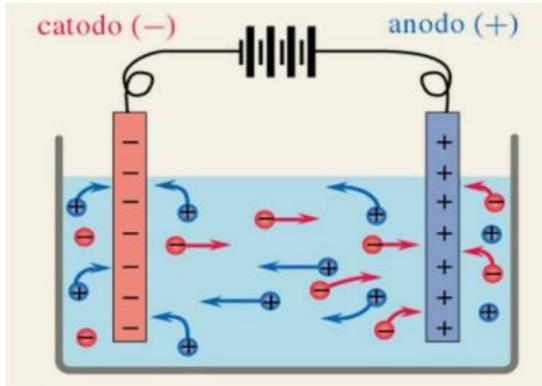
Reazioni e loro parametri: si osservi che Q value ed energie di soglia sono stati calcolati analiticamente su script MATLAB; le sezioni d'urto provengono dal database "Janis"

Reazione	Q value (MeV)	Energia di soglia (MeV)	Sezione d'urto (b)
97Nb + α	4274	0	0,00677
97Nb + p + t	-15540	15697	4×10^{-18}
97Nb + NN + 3He	-16304	16468	1×10^{-16}

Metodologie di estrazione

Per ottenere il tecnezio 99m puro, pronto per essere utilizzato per la produzione di un radiofarmaco, a partire da molibdeno irradiato, sono necessari i seguenti step:

Dissoluzione



Molibdeno → anodo

Platino → catodo

Sottoposti ad una carica elettrica continua, gli ioni positivi di molibdeno vengono attratti dal catodo (platino), recuperando Mo.

Separazione

Le tecniche di separazione servono per separare il Tc dal Mo:

- Estrazione mediante solvente;
- Cromatografia a colonna;
- Termocromatografia;
- Precipitazione chimica.

Controllo purezza

La purezza del radionuclido è determinata mediante una spettroscopia gamma: lo spettro del ^{99m}Tc prodotto da ciclotrone viene comparato con quello di un ^{99m}Tc campione/standard.

Analisi radioprotezionistica: analisi dei neutroni prodotti dalla reazione

La reazione $^{100}\text{Mo}(\text{p},2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$ produce due **neutroni** per ogni protone incidente. Diventa quindi rilevante analizzare **l'energia**, la **fluenza** e la **dose associata** a tali particelle anche in ottica **radioprotezionistica**.

Analisi energetica

$$T_b^{\frac{1}{2}} = \frac{(m_a m_b T_a)^{\frac{1}{2}} \cos \theta + \{m_a m_b T_a (\cos \theta)^2 + (m_Y + m_b)[m_Y Q + (m_Y - m_a)T_a]\}^{\frac{1}{2}}}{m_Y + m_b}$$

- m_a massa protone;
- m_b massa neutrone (due volte);
- m_Y massa Molibdeno-100;
- Q indica il Q -value;
- T_a energia cinetica protone;
- T_b energia cinetica sistema neutroni;
- Θ angolo di uscita sistema neutroni.

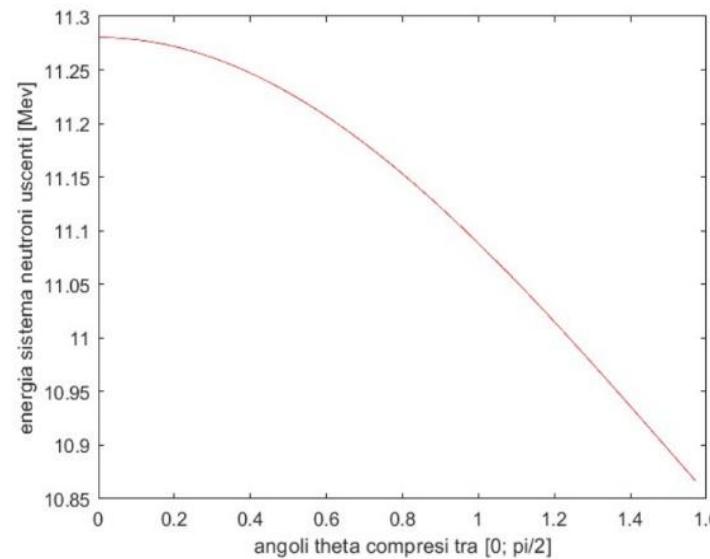


Figura 20 Variazione energia cinetica del sistema neutroni in funzione dell'angolo

analisi dei neutroni prodotti dalla reazione: implementazione modello Fluka

Utilizzando **FLUKA** per studiare il campo neutronico, è stata realizzata una simulazione che, prendendo in input un fascio di protoni accelerato fino a 19,2 MeV, restituisce l'energia e la fluenza dei neutroni incidenti su due rivelatori di forma sferica posti agli angoli $\theta=0$ e $\theta = \pi/2$.

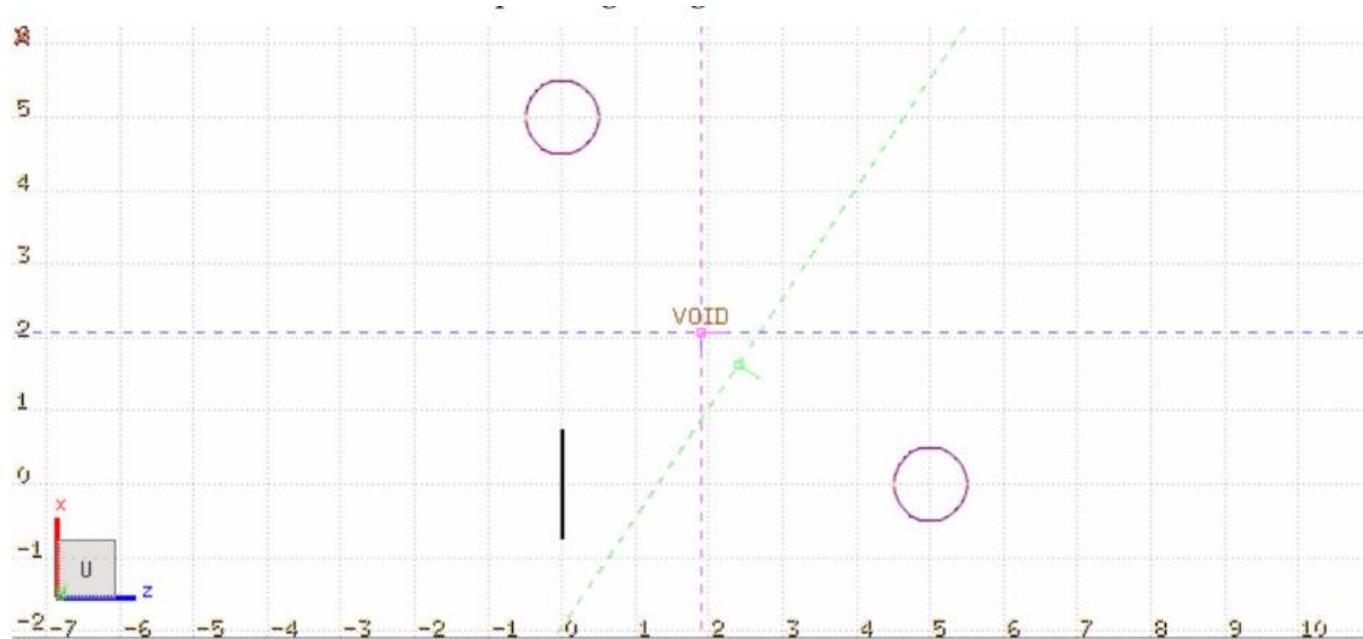


Figura 21 Immagine raffigurante il setup usato per l'analisi di fluenza dei neutroni su FLUKA

analisi dei neutroni prodotti dalla reazione: implementazione modello Fluka

Rappresentazione grafici

- Asse delle ascisse in scala logaritmica;
- Asse delle ordinate opportunamente modificato secondo la rappresentazione in letargia.

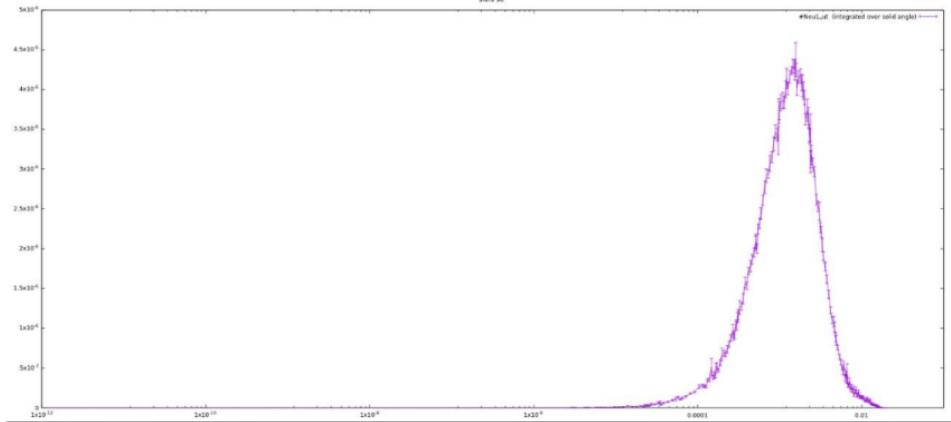


Figura 22 fluenza dei neutroni [neutroni/cm²·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta = \pi/2$

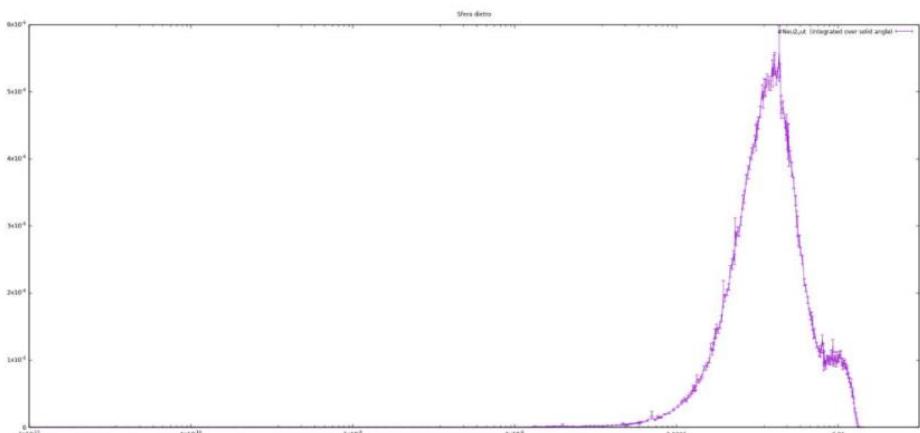


Figura 23 fluenza dei neutroni [neutroni/cm²·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta=0$

analisi dei neutroni prodotti dalla reazione: analisi risultati Fluka

Quando i protoni interagiscono con il target possono dare origine a due differenti tipi di reazione in base alla loro energia.

Reazioni dirette

I nucleoni superficiali (neutroni) vengono espulsi, piccati in avanti, come prodotti di reazione.

Nel grafico tale comportamento è evidente solo nel rilevatore posto in $\theta=0$ (picco di fluenza più basso) dove l'energia ha valori dell'ordine dei 10 MeV comparabili ai risultati ottenuti con MATLAB.

Reazioni di nucleo composto

Subiscono tale reazione i neutroni aventi energie comprese tra 500 keV e 2 MeV.

A questo range di energia corrisponde un picco di fluenza che, data l'isotropia del fenomeno fisico, è analogo in entrambi i grafici. È stato possibile rilevare tale comportamento grazie all'attivazione della card PHYSICS EVAPORATE su FLUKA.

Modellizzazione del bunker

La disposizione dell'impianto in un contesto ospedaliero comporta necessariamente la schermatura della sala in cui è posto il ciclotrone in modo da garantire il rispetto dei limiti di dose stabiliti dalla legge.

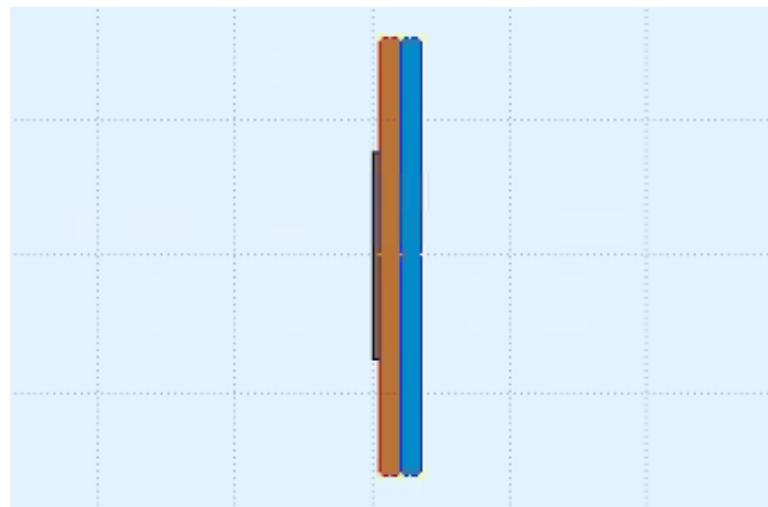
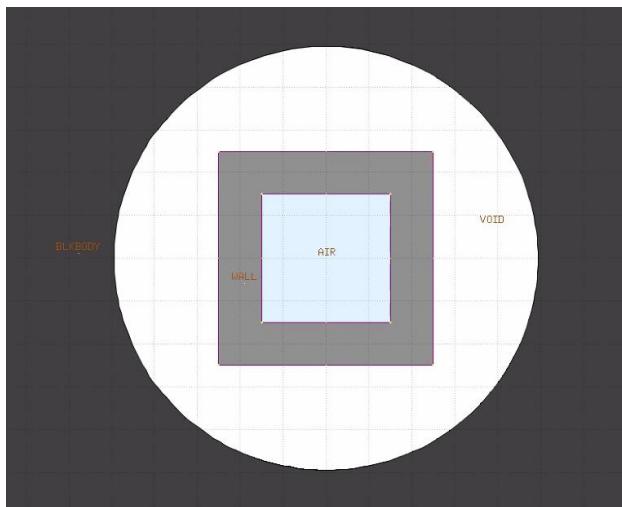
Ai fini delle simulazioni si è scelto di confrontare i valori di dose efficace ottenuti con il limite per la popolazione pari a un 1 mSv/anno.



Figura 25 Ciclotrone per sintesi di radionuclidi installato in
un reparto oncologico di Sofia, Bulgaria

Modellizzazione del bunker: Fluka

Struttura sala dove è collocato il ciclotrone: stanza di $3m \times 3m \times 3m$ con uno spessore delle pareti di cemento Portland pari ad 1 metro.



Il target è stato posto ad un'altezza di 1,2 metri dal pavimento e la struttura reale del ciclotrone è stata ridotta al solo fascio di protoni. Per semplificare ulteriormente la simulazione il supporto del target è stato considerato come realizzato in solo rame dietro al quale è stato posto un volume d'acqua finalizzato a simulare il sistema di raffreddamento.

Modellizzazione del bunker: risultati simulazione

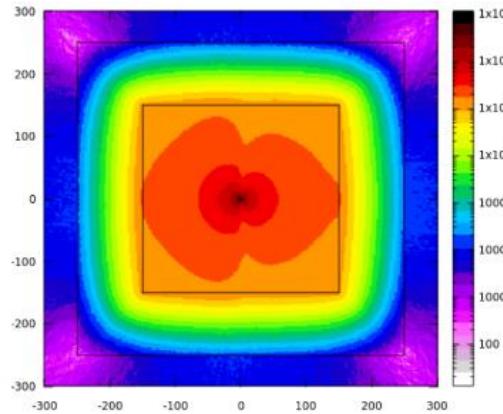


Figura 26 Mappa dei fotoni;
fluenza in $\frac{\text{particelle}}{\text{cm}^2\text{s}}$

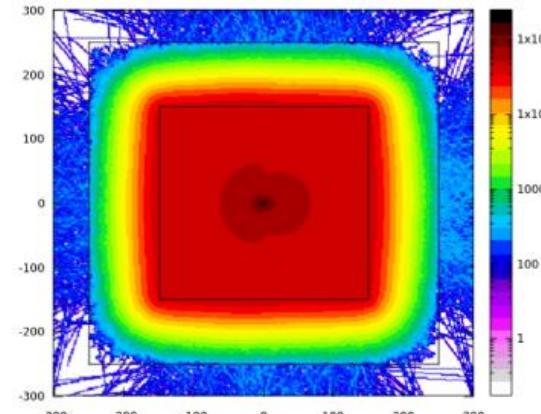


Figura 27 Mappa dei neutroni:
fluenza in $\frac{\text{particelle}}{\text{cm}^2\text{s}}$

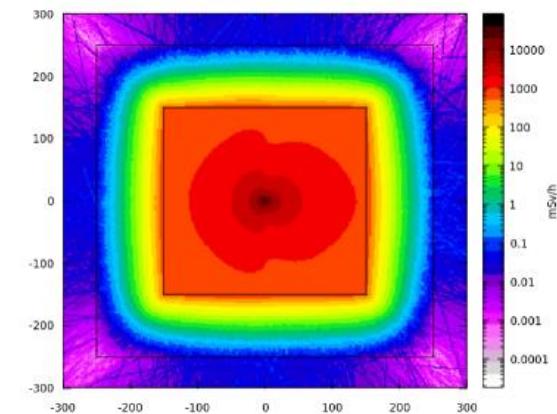
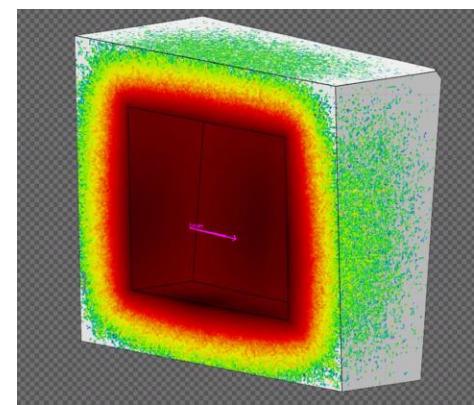


Figura 28 Mappa della
distribuzione di dose
equivalente: misura in $\frac{\text{mSv}}{\text{h}}$

Il campo neutronico e gamma risultante è diffuso in tutte le direzioni seppur non possa essere definito isotropo. A causa di tale caratteristica si è scelto di mantenere cautelativamente uno spessore di schermatura sufficiente in tutte le direzioni.



Modellizzazione del bunker: andamento della dose equivalente nella parete

Dai grafici è possibile osservare che la dose equivalente all'esterno del bunker viene considerevolmente ridotta grazie al cemento, con una stima di circa 0.022 msV/h a ridosso della parete a destra perpendicolare al fascio di protoni. Si noti che la stima di dose si riferisce ad un fascio a 50 μA in quanto si cerca di modellizzare un contesto reale di produzione anche in termini di richiesta di radiofarmaco.

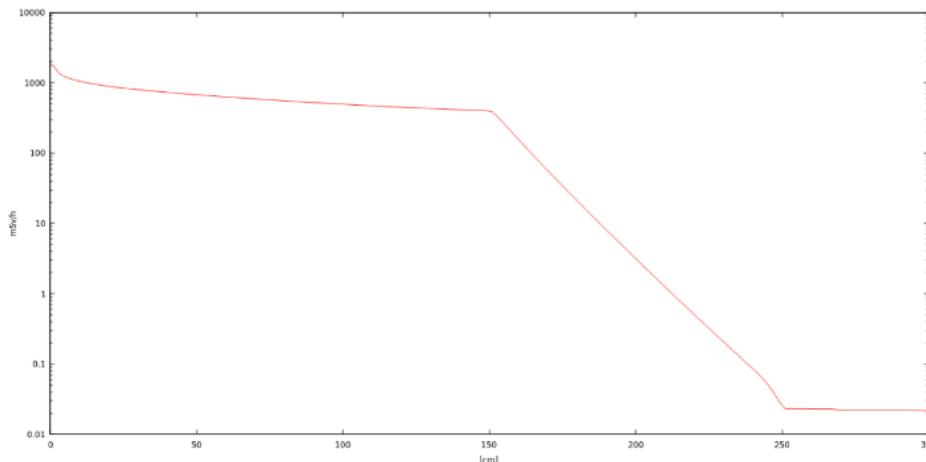


Figura 29 Andamento della dose equivalente lungo la sezione passante a metà del bunker; scala logaritmica e misure in $\frac{\text{mSv}}{\text{h}}$.

$$0,022 \frac{\text{mSv}}{\text{h}} \cdot 52,17 \frac{\text{settimane}}{\text{anno}} \cdot 5 \frac{\text{giorni}}{\text{settimana}} \cdot 1 \frac{\text{h}}{\text{giorno}} = 5,74 \frac{\text{mSv}}{\text{anno}}$$

Modellizzazione del bunker: stima di produzione ospedaliera

Decadimento del tecnezio con costante

$$\lambda = 3,21 * 10^{-5} s^{-1}$$

Dati

- Attività totale prodotta: 48,54 GBq
- Attività disponibile: 38,832 GBq ($\eta=0,8$)
- Dose media per singolo trattamento: 0,555 GBq
- Intervallo tra i trattamenti: 30 minuti

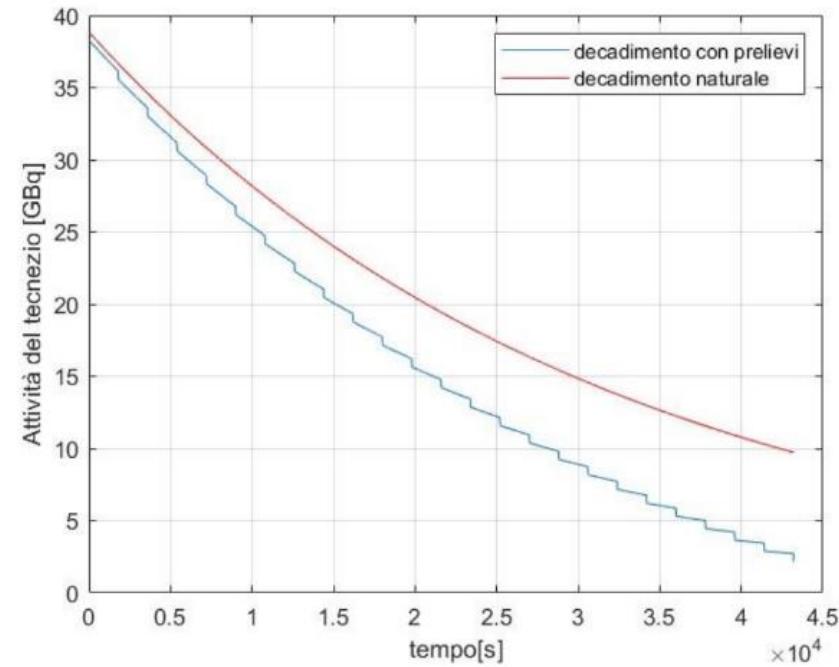


Figura 30 Andamento del tecnezio soggetto a ripetuti prelievi nel tempo

Risultato:

È possibile trattare al limite 25 pazienti con la quantità di tecnezio prodotta