



IFIN-HH



UPB



ELI-NP

UNIVERSITATEA POLITEHNICA din BUCUREȘTI
Școala Doctorală de Ingineria și Aplicațiile Laserilor și Acceleratorilor

TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

Optimizarea reacțiilor nucleare ca sursă de producere a radioizotopilor de interes medical

Coordonator
CS I. Dr. Călin Alexandru UR

Student Doctorand
Simona Ionela ILIE (BĂRUȚĂ)

București 2022

Mulțumiri

În primul rând, doresc să-mi exprim recunoștința conducătorului meu, domnului Dr. Călin Alexandru Ur pentru că mi-a oferit oportunitatea de a face parte din acest program de doctorat. Vreau să-i mulțumesc pentru răbdarea sa continuă, pentru comentariile sale detaliate și constructive, pentru sprijinul cercetării mele și pentru corectarea atentă a acestei lucrări.

Mulțumiri speciale doamnei Dr. Maria Sahagia și domnului Prof. Octavian Sima pentru sprijinul, încurajarea și răbdarea lor de a discuta problemele științifice ale muncii mele. Mulțumirile mele pentru sugestiile lor valoroase și pentru încurajarea continuă.

Mulțumiri speciale doamnei Dr. Dana Niculae pentru ajutorul acordat în rezolvarea numeroaselor probleme mici și mari deopotrivă, pentru răbdarea, sentimentele de încurajare, discuția progresivă, îndrumarea prietenoasă și pentru menținerea planului de studiu realizabil.

Mulțumesc mult colegilor din cadrul și GSD și CCR, pentru ajutor, sprijin și discuții utile.

Secțiunea de mulțumiri nu este suficientă pentru a exprima cât de mult apreciez sprijinul lor.

Cuprins

Introducere	9
1 Aspecte teoretice.....	10
1.1 Noțiuni teoretice.....	10
1.1.1 Radioactivitatea.....	10
1.1.2 Reacții nucleare.....	11
1.1.3 Interacția radiațiilor gama cu materia	11
1.1.4 Detecția și măsurarea radiațiilor nucleare.....	12
1.2 Noțiuni de Medicina Nucleară	12
1.2.1 Disponibilitatea radioizotopilor medicali și caracteristicile acestora	12
1.2.2 Imagistica Medicală utilizând tehnicile SPECT și PET	13
2 Echipamente experimentale și măsurători utilizând detectori de HPGe	13
2.1 Detectori semiconductori	13
2.2 Spectrometria radiațiilor gama cu detectori de germaniu hiperpur (HPGe)	14
2.3 Detectorii de HPGe utilizați în această lucrare	14
2.4 Calibrarea detectorilor de HPGe	14
2.4.1 Calibrarea în energie	15
2.4.2 Calibrarea în eficacitate	15
2.5 Determinarea activității utilizând metoda spectrometriei gama.....	15
3 Principiul de funcționare al ciclotronului și producția de radioizotopi	16
3.1 Descrierea ciclotronului TR-19.....	17
4 Producerea radioizotopului medical ^{64}Cu prin iradierea cu protoni a țintelor de ^{64}Ni îmbogățit	17
4.1 Simulări în GEANT4 pentru producerea ^{64}Cu	18
4.2 Producția experimentală la ciclotron a radioizotopului ^{64}Cu utilizând ținte de ^{64}Ni îmbogățit și sistemul automat de ținte solide	21
4.2.1 Caracterizarea soluției $^{64}\text{CuCl}_2$ utilizând metoda spectrometriei gama.....	23
4.2.2 Utilizarea soluției ^{64}Cu ca radiotrasor pentru imagistica PET/CT.....	24
4.2.2.1 Pregătirea animalului și a achiziției	25
4.2.2.2 Reconstrucția datelor achiziționate	25
4.2.2.3 Procesarea imaginilor reconstruite	26

5	Simulări Monte Carlo pentru producerea radioizotopilor medicali utilizând reacțiile fotonucleare cu fascicule gama la ELI-NP	27
5.1	Producția fasciculelor gama prin împrăștierea Compton inversă la ELI-NP	28
5.2	Cazul $^{65}\text{Cu}(\gamma,n)^{64}\text{Cu}$	29
5.3	Cazul $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$	31
6	Rezultate și discuții cu privire la producția radioizotopului ^{64}Cu	33
6.1	Rezultatele activităților obținute pentru radioizotopul ^{64}Cu utilizând reacțiile fotonucleare vs rezultatele activității obținute utilizând reacțiile nucleare	33
7	Concluzii.....	35
8	Referințe	41

Lista Figurilor

Figura 1. Activitatea ^{64}Cu la EOB în funcție de energia fasciculului de protoni pentru diferite grosimi ale foliei de Al.....	19
Figura 2. Activitatea ^{64}Cu la EOB utilizând diferite grade de îmbogățire ale țintelor de ^{64}Ni	20
Figura 3. Spectrul gama achiziționat înainte de purificare.	23
Figura 4. Spectrul gama achiziționat după purificare, timp de achiziție de 30 de minute. Liniile gama corespunzătoare izotopului ^{64}Cu sunt marcate pe figură.	24
Figura 5. Imaginile PET/CT pentru șoarecele purtător al unei tumori de cancer de prostată (DU-145) scanat imediat după injectare.	26
Figura 6. Imagine PET / CT pentru șoarecele purtător de tumoare DU-145, scanat la 2 ore după injectare.	27
Figura 7. Energia radiațiilor gama în funcție de energia fasciculului de electroni.	28
Figura 8. Activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu în funcție de energia radiațiilor γ	30
Figura 9. Activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu în funcție de grosimea țintei; Raza țintei de 2 mm. Datele sunt reprezentate grafic pentru diferite energii ale fasciculului de electroni utilizate pentru generarea fasciculelor gama.	30
Figura 10. Activitatea specifică a radioizotopului $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ în funcție de energia radiațiilor γ	32
Figura 11. Activitate specifică a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ în funcție de grosimea țintei la diferite energii ale fasciculului de electroni. Timpul de iradiere 100 h și raza țintei 2.00 mm.	32

Lista Tabelelor

Tabel 1. Compoziția izotopică a țintelor de ^{64}Ni îmbogățit	20
Tabel 2. Parametrii de intrare și ieșire folosiți în experiment pentru a obține ^{64}Cu	22

Lista de Acronime si Abrevieri

A	Amplificator
ADC	Convertor Analog Digital
CCR	Centru Cercetare Radiofarmaceutice
CT	Computer Tomograf
EDS	Electrodepunere
ELI-NP	Infrastructura de Lumina Extrema – Fizica Nucleara
EOB	Sfârșit Bombardament
HV	Înaltă Tensiune
HPGe	Germaniu Hiper-Pur
ICS	Împrăștiere Compton Inversă
IFIN-HH	Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei”
MCA	Analizor Multi-Canal
PA	Preamplificator
PET	Tomografie cu Emisie de Pozitroni
PTS	Sistem Pneumatic de Transfer
SPECT	Tomografia Computerizată prin Emisia de Fotoni Individuali
TADDEO-PRF	Modul de Purificare
VEGA	Sistem Gama cu Energie Variabilă

Cuvinte cheie: *Producția de radioizotopi, reacții nucleare și fotonucleare, detectori HPGe, simulare vs experiment*

Introducere

Metodele de obținere a radioizotopilor medicali prin iradierea diferitelor tipuri de ținte folosind particule încărcate la ciclotron, este o modalitate importantă pentru producerea acestora. Rezultatele obținute depind de caracteristicile țintelor și de parametrii tehnici ai ciclotronului.

În această lucrare, accentul a fost pus pe metodele de optimizare a reacțiilor nucleare ca sursă de obținere a radioizotopilor medicali, cu un accent special pe obținerea și caracterizarea radioizotopului ^{64}Cu , precum și investigarea altor căi de producție a radioizotopilor, subliniind avantajele și dezavantajele utilizării diferitelor metode de producție.

Primul capitol prezintă aspectele teoretice necesare înțelegerii metodelor de obținere a izotopilor, pornind de la noțiunile de fizică nucleară, radioactivitate, interacțiunea fotonilor cu materia, urmată de o scurtă descriere a metodelor de detecție și măsurare a radiației nucleare. Tehnica tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia cu emisie de fotoni unici (SPECT) este, de asemenea, prezentată în această lucrare.

Al doilea capitol conține informații despre detectorii semiconductori de HPGe utilizați în această lucrare pentru analize cantitative și calitative ale radioizotopilor obținuți în urma iradierilor la ciclotron.

Capitolul trei detaliază principiul de funcționare al ciclotronului TR-19 și obținerea radioizotopilor la ciclotron care implică utilizarea sistemului automat de ținte solide.

Capitolul patru se concentrează pe producerea radioizotopului ^{64}Cu prin iradierea la ciclotron a țintelor îmbogățite de ^{64}Ni . În prima parte a capitolului sunt descrise simulările efectuate în Geant4 pentru a obține radioizotopul ^{64}Cu prin utilizarea diferiților parametri de iradiere (timp, curent, energia fasciculului de protoni, ținte cu diferite grade de îmbogățire). A doua parte a capitolului patru descrie experimentul efectuat la ciclotronul TR-19 pentru validarea rezultatelor simulării efectuate pentru a obține radioizotopul ^{64}Cu . De asemenea, în acest capitol sunt descrise etapele și metodele pentru caracterizarea soluției obținute după iradierea țintei ^{64}Ni și a etapelor de purificare. Ultima parte a capitolului își propune să evalueze calitatea radionuclidului ^{64}Cu obținut folosind reacția nucleară (p,n) la ciclotronul TR-19 și sistemul automat de ținte solide utilizând soluția ^{64}Cu ca radiotrasor pentru imagistica PET/CT.

Capitolul cinci prezintă metodele de obținere a radioizotopilor de interes medical folosind reacții fotonucleare, luând în considerare evoluția semnificativă a caracteristicilor fasciculelor gama obținute prin împrăștierea Compton inversă a fasciculelor laser pe fascicule de electroni și, de asemenea, luând în considerare faptul că un astfel de sistem este implementat la Infrastructura de lumină extremă - Fizică nucleară (ELI-NP) în România. Sistemul de raze gama cu energie variabilă (VEGA) va genera fascicule de radiații gama monocromatice și va avea caracteristici speciale în ceea ce privește lățimea de bandă relativă mică ($\leq 0,5\%$), densitatea spectrală mare (≥ 500 fotoni / s / eV) și va prezenta un grad ridicat de polarizare liniară ($\geq 95\%$).

Luând în considerare aceste caracteristici ale fasciculelor gama, au fost investigate metodele pentru obținerea radionuclidului ^{64}Cu și ^{99}Mo utilizând reacția fotonucleară (γ, n) folosind ținte de ^{65}Cu și de ^{100}Mo .

Capitolul șase prezintă rezultatele și discuțiile privind obținerea radioizotopului ^{64}Cu atât prin utilizarea reacțiilor nucleare cât și prin utilizarea reacțiilor fotonucleare, fiind prezentate avantajele și dezavantajele utilizării celor două metode de producție.

Teza se încheie cu **concluziile** generale ale experimentelor și simulărilor efectuate și cu prezentarea perspectivelor pentru dezvoltarea ulterioară.

1 Aspecte teoretice

1.1 Noțiuni teoretice

Noțiunile introductive prezentate pe scurt în acest capitol sunt necesare pentru a înțelege metodele de obținere a izotopilor, pornind de la noțiunile de fizică nucleară, radioactivitate, moduri de dezintegrare, interacțiunea fotonilor cu materia, urmată de o scurtă descriere a metodelor de detecție și măsurare a radiațiilor.

1.1.1 Radioactivitatea

Radioactivitatea este un fenomen fizic prin care un nucleu instabil, numit radionuclid (radioizotop), se transformă spontan (se dezintegrează) într-unul mai stabil, eliberând energie sub formă de radiații (alfa, beta, gama).

Substanțele radioactive emit trei tipuri de radiații care sunt, în ordinea crescătoare a puterii lor de penetrare: radiația alfa (α), radiația beta (β^+ , β^-) și radiația gama (γ) direct din nucleu.

În plus față de acest tip de radiații, în procesul de dezintegrare radioactivă se emit și următoarele: neutrini și antineutrini care însoțesc dezintegrarea β^+ și respectiv β^- și radiațiile emise în procesul de relaxare atomică prin tranziții între nivelele electronice: radiații X, electroni Auger și Koster Kronig, electroni de conversie internă, ulterior proceselor de dezintegrare radioactivă.

Nucleele care emit radiații alfa sau beta, rămân în majoritatea cazurilor, într-o stare energetică excitată. Emisia spontană sau întârziată a radiației gama are loc ca urmare a dezexcitației nucleelor, în urma proceselor de dezintegrare α , β sau captura electronică.

Conversia internă este un proces competitiv cu cel al dezintegrării gama și are loc atunci când un nucleu excitat interacționează electromagnetic cu un electron orbital.

Radionuclidul ^{64}Cu se dezintegrează prin cele trei moduri de dezintegrare, combinând astfel captura electronică, dezintegrarea β^- și β^+ și are ca rezultat emisia de electroni Auger cu potențial terapeutic, fiind în acest fel cel mai versatil dintre toți radionuclizii de cupru.

Dezintegrarea radioactivă are loc conform unei legi statistice, astfel încât reprezintă numărul de nuclee dN care se dezintegrează în intervalul de timp dt și numărul de nuclee N , care nu s-au dezintegrat încă până la timpul t . Activitatea unei surse radioactive este dată de numărul de nuclee care se dezintegrează în unitatea de timp (numărul de dezintegrări pe secundă) și se măsoară în Becquerel [Bq], $1\text{Bq} = 1\text{ s}^{-1}$.

1.1.2 Reacții nucleare

Radioizotopii utilizați în aplicațiile medicale sunt produși prin utilizarea diferitelor tipuri de acceleratoare sau prin utilizarea reactoarelor nucleare, ambele căi de producție implicând reacții nucleare.

Reacția nucleară este un proces în care doi nuclei, sau un nucleu și o particulă subatomică externă, se ciocnesc pentru a produce unul sau mai mulți nuclizi noi. Astfel, o reacție nucleară determină o transformare a cel puțin unui nuclid în altul. [1].

Clasificarea reacțiilor nucleare se face conform următoarelor criterii, în funcție de stările cuantice ale partenerilor de interacțiune în starea inițială și finală, de natura proiectilului, de numărul de masă. Valoarea prin care se caracterizează intensitatea unei reacții nucleare se numește secțiune transversală a reacției.

Reacțiile produse de fotoni, reacțiile fotonucleare, deși cunoscute de zeci de ani, au fost mult mai puțin utilizate. Acest lucru se datorează faptului că nu au existat fascicule de fotoni cu parametri de intensitate și energie corespunzători studiului structurii nucleare. Fotonii oferă o modalitate precisă de a studia proprietățile și procesele nucleare.

Reacțiile fotonucleare au fost folosite de la apariția unor surse γ foarte intense dezvoltate prin utilizarea împrăștierii Compton inverse (ICS) a luminii laser pe fascicule de electroni relativști cu energie mare [2]. Cele mai interesante cazuri pentru producerea izotopilor sunt reacțiile fotonucleare (γ, n) și (γ, p) .

1.1.3 Interacția radiațiilor gama cu materia

Radiațiile gama interacționează cu materia prin cele trei procese principale: efectul fotoelectric, efectul Compton și procesul de producere a perechilor. În cazul efectului fotoelectric, radiația gama își pierde toată energia într-o singură interacțiune. Probabilitatea acestui proces depinde foarte mult de energia radiațiilor gama și de numărul atomic Z . În cazul efectului Compton, fotonul își pierde doar o parte din energie într-o singură interacțiune. Efectul producției de perechi este un proces cu prag. Condiția ca acest proces să aibă loc este aceea că

energia fotonului trebuie să fie cel puțin egală cu dublul energiei corespunzătoare energiei de repaus a electronului (1.022 MeV).

1.1.4 Detecția și măsurarea radiațiilor nucleare

Radiațiile nucleare sunt detectate folosind sisteme care măsoară cantitatea sau numărul de evenimente de ionizare sau excitație produse în volumul sensibil al unui detector.

Detectorul de radiații constă de obicei din corpul de detectare și sistemul de înregistrare al efectului produs de particulă, pentru amplificarea și procesarea semnalului obținut. Tipurile de detectori utilizați pentru detectarea radiațiilor nucleare sunt detectorii gazoși (camere de ionizare, contoare proporționale și contoare Geiger-Muller), detectorii de scintilație cuplați cu fotomultiplicatori și detectorii semiconductori.

1.2 Noțiuni de Medicina Nucleară

Medicina nucleară este o ramură a medicinei care utilizează produse radiofarmaceutice pentru a diagnostica și trata bolile într-un mod neinvaziv și nedureros.

Radioizotopii sunt utilizați în medicina nucleară în scopuri diagnostice și terapeutice, fiind combinați cu compuși sau biomolecule pentru a forma radiofarmaceutice. Produsele radiofarmaceutice sunt introduse în corpul pacientului prin injecție, ingestie sau inhalare și apoi pot fi direcționate către anumite organe sau receptori celulari.

1.2.1 Disponibilitatea radioizotopilor medicali și caracteristicile acestora

În prezent, majoritatea radioizotopilor de interes medical sunt produși implicând reacții nucleare folosind acceleratoare de particule, reactoare nucleare, generatoare dar, de asemenea, reacțiile fotonucleare reprezintă o cale alternativă pentru a produce acest tip de radioizotopi utilizați în procedurile de diagnostic și terapie.

În această lucrare ne vom concentra pe producerea de radioizotopi prin utilizarea reacțiilor nucleare și fotonucleare.

Selecția radioizotopilor utilizați în procedurile de diagnostic și terapie reprezintă un pas foarte important fiind făcut în funcție de utilitatea și scopul lor.

Printre proprietățile pe care trebuie să le aibă un radioizotop se numără: tipul de radiații emise (trebuie să fie adecvat scopului medical propus, altfel poate crește doza), timpul de înjumătățire (potrivit pentru tipul de aplicație), puritate radionuclidică și radiochimică, afinitate biologică ridicată, metodă de producție fezabilă și sigură, precum și metoda de producție care să fie rentabilă.

1.2.2 Imagistica Medicală utilizând tehnicile SPECT și PET

Cele mai frecvente metode utilizate în imagistica nucleară sunt tomografia cu emisie de pozitroni, de obicei combinată cu o tomografie computerizată, PET/CT și tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT), alegerea lor făcându-se în funcție de radionuclidul utilizat [3].

SPECT este o tehnică imagistică care se bazează pe detectarea fotonilor individuali utilizând un compus farmaceutic marcat cu un radioizotop care emite radiații gama care este injectat în pacient/animal [4]. Cei mai utilizați radionuclizi în imagistica SPECT sunt ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{123,131}\text{I}$, ^{201}Tl .

Procedurile PET implică utilizarea izotopilor cu timpi de înjumătățire scurți obținuți la ciclotron și marcați cu molecule biologice care sunt injectate pacienților. Cei mai utilizați radionuclizi folosiți în imagistica PET sunt: ^{11}C , ^{18}F , $^{60,61,64}\text{Cu}$, $^{66,68}\text{Ga}$, ^{124}I , ^{52}Mn .

2 Echipamente experimentale și măsurători utilizând detectori de HPGe

2.1 Detectori semiconductori

În spectrometria radiațiilor gama, detectori semiconductori cu cristale de germaniu au multe aplicații, fiind cei mai utilizați pentru aplicații precum identificarea și cuantificarea radionuclizilor care emit radiații gama cu energii necunoscute, analiza materialului radioactiv prezent în ținta iradiată și, de exemplu, analiza produșilor radioactivi obținuți prin diferite metode, cum ar fi iradierea protonilor. De asemenea, detectori de HPGe sunt folosiți pentru determinări ale activităților probelor radioactive și determinarea purității radionuclidice.

Având în vedere că marea majoritate a radioizotopilor de interes medical sunt emițători de radiații gama cu diferite energii și intensități, detectori de germaniu sunt printre cei mai adecvați pentru caracterizarea acestora, datorită rezoluției energetice ridicate a detectorilor de HPGe.

Caracteristica principală a detectorilor semiconductori de HPGe este rezoluția energetică ridicată, deoarece pentru a produce o pereche electron-gol energia necesară este de doar 3 eV, ceea ce duce la o bună statistică a numărului de perechi electron-gol create și o rezoluție excelentă.

Funcționarea normală a detectorilor de germaniu trebuie să asigure mai multe condiții, inclusiv răcirea detectorului cu azot lichid (77 K), temperatura și umiditatea constante și, de asemenea, fereastra adecvată pentru energia fotonilor care urmează să fie măsurată.

2.2 Spectrometria radiațiilor gama cu detectori de germaniu hiperpur (HPGe)

Folosind spectrometria radiațiilor gama, radiațiile gama prezente în probele analizate sunt determinate cantitativ și calitativ.

Detectarea radiației gama se bazează pe cele trei procese de interacție principale: efect fotoelectric, împrăștiere Compton și producerea de perechi pozitron - electron.

Fotonii interacționează cu volumul sensibil al detectorului, generând un puls de curent care este preluat de un preamplificator, transformându-l într-un semnal de tensiune, pe care îl transmite apoi unui amplificator care îl formează și îl amplifică.

O configurație standard pentru un sistem gama spectrometric este alcătuită dintr-un detector semiconductor de HPGe cu preamplificator (PA) și sursă de înaltă tensiune (HV), amplificator (A), analizor multicanal (MCA) cu convertor analog-digital (ADC) și un software de achiziție și prelucrare a datelor [5] [6].

2.3 Detectorii de HPGe utilizați în această lucrare

În această lucrare au fost folosiți doi detectori semiconductori de HPGe, cu eficiențe relative diferite.

Unul dintre detectorii de HPGe utilizați pentru măsurători cantitative și calitative este un detector HPGe cu o eficiență relativă de 25%, localizat în Laboratorul de Spectrometrie din Centrul de Cercetare Radiofarmaceutică (CCR) din cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare în Fizică și Inginerie Nucleară- Horia Hulubei (IFIN-HH). Detectorul este utilizat pentru identificarea radionuclizilor, determinarea activităților și calculul purității radionuclidice.

Celălalt detector utilizat în măsurătorile care vor fi prezentate în cele ce urmează este un detector HPGe cu o eficiență relativă de 150% din Laboratorul de spectroscopie din cadrul ELI-NP. Eficiența relativă ridicată a acestui detector îl face adecvat pentru măsurători privind caracterizarea fasciculelor gama la energii mari.

2.4 Calibrarea detectorilor de HPGe

Calibrările în energie și eficiență ale sistemului spectrometric permit analiza cantitativă și calitativă a radiațiilor gama din probele analizate.

Calibrarea în energie determină valorile energetice ale radiației gama emise de o anumită probă, identificarea radionuclizilor prezenți în acea probă, în timp ce după calibrarea în eficacitate a sistemului se pot calcula valorile activităților radionuclizilor prezente în probă, precum și incertitudinile asociate [7].

2.4.1 Calibrarea în energie

Calibrarea în energie a detectorilor HPGe constă în stabilirea unei relații între energia fotonilor incidenți captată de detector și canalul de energie în care sunt înregistrate impulsurile [8]. Pentru a stabili această relație, se măsoară spectrul unei surse radioactive care emite radiații gama cu energii bine cunoscute.

2.4.2 Calibrarea în eficacitate

După identificarea radionuclizilor emițători gama prezenți în probă, următorul pas este calcularea activității radionuclizilor identificați. Pentru a efectua acest pas, sistemul spectrometric trebuie calibrat în eficacitate. Această calibrare constă în stabilirea unei funcții care descrie dependența de energie a eficacității totale de absorbție.

2.5 Determinarea activității utilizând metoda spectrometriei gama

Activitatea unei surse radioactive este dată de numărul de nuclee care se dezintegrează în unitatea de timp (numărul de dezintegrări pe secundă) și se măsoară în Becquerel [Bq].

Din punct de vedere metrologic, măsurarea activității unui radionuclid nu este suficientă, fiind necesară și calcularea incertitudinii asociate, care depinde în principal de incertitudinea ariei nete și de cea corespunzătoare valorii eficacității de detecție.

De obicei, eficacitatea detectorilor este evaluată prin efectuarea unor măsurători bine controlate ale surselor standard radioactive, măsurate prin metode absolute sau relative într-un laborator de metrologie a radionuclizilor, cu o activitate cunoscută și certificată. Pot apărea situații când activitatea sursei radioactive este necunoscută, astfel încât în aceste situații, o alternativă constă în determinarea activității sursei radioactive cu schemă simplă de dezintegrare utilizând doar datele spectrale și, urmând ca apoi să se determine eficacitatea detectorului.

Pentru a determina activitatea necunoscută a unei surse radioactive utilizând metoda spectrometriei radiațiilor gama, metoda picului sumă poate fi aplicată pentru radionuclizi specifici, cu schema simplă de dezintegrare, similară cu cea a radionuclidului ^{60}Co care emite doi fotoni în coincidență.

Principiul de funcționare al acestei metode constă în faptul că atunci când doi fotoni interacționează cu detectorul de radiații, la un interval de timp mai scurt decât timpul de răspuns al detectorului (resolving time), fiecare transferând întreaga energie către detector, răspunsul detectorului este proporțional cu energia totală depusă și în spectru apare picul sumă.

Ratele de numărare corespunzătoare picurilor caracteristice radionuclidului ^{60}Co (1173.2 keV și 1332.5 keV) împreună cu rata de numărare corespunzătoare picului sumă (2505.7 keV) și rata de numărare totală a spectrului de radiații achiziționat pot fi utilizate pentru evaluare activității sursei sau a eficienței absolute a detectorilor.

Avantajul acestei metode constă în faptul că activitatea surselor radioactive emițătoare de radiații gama poate fi determinată utilizând doar datele spectrale, nefiind necesară cunoașterea eficacității detectorului. Această metodă a fost aplicată pentru determinarea activității unei surse radioactive de ^{60}Co , utilizând detectorul coaxial de HPGe cu eficiență relativă 150% din cadrul Laboratorului de Spectroscopie, ELI-NP.

Rezultatele obținute au arătat faptul că activitatea sursei radioactive de ^{60}Co poate fi determinată cu o incertitudine care nu depășește 5% folosind doar detectorul de HPGe, electronica asociată și metoda picului sumă, luând în considerare corecțiile datorate corelațiilor unghiulare și a impulsurile pile-up.

Pe baza acestor rezultate, a fost publicat un articol în Romanian Reports in Physics 71, 211 (2019) [9].

3 Principiul de funcționare al ciclotronului și producția de radioizotopi

Ciclotroanele sunt cele mai utilizate acceleratoare de particule folosite pentru a produce radionuclizi de interes medical, comparativ cu alte acceleratoare de particule, cum ar fi cele liniare.

Principiul de funcționare al unui ciclotron este de a accelera un fascicul de particule încărcate folosind un câmp de înaltă frecvență care se aplică între doi electrozi „D”, numiți „dee” în interiorul unei camere de vid. Particulele încărcate pot fi ioni pozitivi (protoni, deuteroni, particule α) sau ioni negativi (atomi de hidrogen încărcăți negativ, H⁻).

Prin iradierea materialului țintă, particulele interacționează cu nucleele țintă și apar reacții nucleare. Particulele incidente pot fi absorbite în totalitate, depunându-și toată energia sau pot părăsi nucleul după interacțiunea cu unul sau mai mulți nucleoni, lăsând o parte din energia sa în urmă. În ambele cazuri, se formează un nucleu excitat, iar energia de excitație este disipată prin emisia de protoni sau neutroni.

Pentru a preveni generarea de impurități radionuclidice, materialul țintă supus iradierii trebuie să fie pur și mono-izotopic sau cel puțin îmbogățit izotopic. Procesele chimice, cum ar fi extracția solventului, cromatografia, schimbul de ioni, sunt utilizate pentru a separa radionuclizii de materialul țintă [10].

Deoarece radionuclizii produși de ciclotron sunt radionuclizi cu deficit de neutroni, aceștia se descompun prin emisia β^+ sau prin captura electronică. Radionuclizii care diferă de radionuclizii țintă nu au atomi stabili și sunt denumiți radionuclizi fără purtători.

3.1 Descrierea ciclotronului TR-19

Ciclotronul TR-19, instalat în CCR, accelerează ionii negativi de hidrogen (H^-), pe un plan dispus vertical, având o sursă de ioni externă [11].

Două fascicule extrase sunt poziționate pe două laturi opuse ale ciclotronului, fiind configurate după cum urmează:

- Pe partea 1, fasciculul extras este trecut printr-un sistem magnetic deflector (deflector magnetic system) care permite selectarea a două căi de transport:
 - linia fasciculului orizontal cu o lungime de 6 m care transferă fasciculul de protoni din buncărul ciclotronului în sala experimentală.
 - linia fasciculului secundar, montată pe o linie a fasciculului de protoni cu o pantă de 26° în jos față de ciclotron, care este destinată iradierilor pe ținte solide.
- Pe partea a-2-a este un cap selector țintă care are capacitatea de a instala maxim patru ținte (camere de reacție). Sistemul este în esență un dispozitiv motorizat care permite alinierea automată a fasciculului de protoni cu oricare dintre cele patru ținte.

Energia de extracție poate fi variată în intervalul 14-19 MeV, cu pași de 0.1 MeV. Curentul maxim disponibil pe linia orizontală a fasciculului este de $300 \mu A$, în funcție de curentul maxim permis de camera de reacție utilizată. Intensitatea curentului de protoni în linia fasciculului secundar este limitată la maximum

$40 \mu A$ prin proiectarea sistemului de iradiere țintă solidă.

Ciclotronul TR-19, care furnizează protoni accelerați cu energii cuprinse între 14 și 19 MeV, poate fi utilizat pentru a produce radioizotopii PET precum ^{64}Cu , ^{18}F și ^{15}O , precum și alți radioizotopi medicali produși anterior folosind alte metode (^{99m}Tc și ^{68}Ga) [12].

Unul din scopurile acestei teze este de a prezenta producția radioizotopului ^{64}Cu prin reacția nucleară $^{64}Ni(p,n)^{64}Cu$ utilizând ciclotronul TR-19 și sistemul automat de ținte solide așa cum va fi prezentat în cele ce urmează.

4 Producerea radioizotopului medical ^{64}Cu prin iradierea cu protoni a țintelor de ^{64}Ni îmbogățit

În prezent, radioizotopii de interes medical, fiecare cu proprietăți fizice și chimice unice, joacă un rol semnificativ în aplicațiile de medicină nucleară. Criteriile de selecție ale radioizotopilor de uz medical se bazează pe informațiile cunoscute ale radionuclidului de interes, producția și chimia acestuia.

Radionuclidul ^{64}Cu este cel mai versatil dintre toți radionuclizii cuprului datorită schemei sale unice de dezintegrare, care combină captura electronică, dezintegrările β^- și β^+ , dar și emisia

de electroni Auger cu potențial terapeutic. Timpul său de înjumătățire de 12.7 h ore este suficient de lung pentru sinteza radiofarmaceutică a multor compuși, iar proprietățile sale îl fac adecvat pentru aplicații atât în imagistica PET, cât și în radioterapia țintită.

Cererea pentru producția acestui radioizotop de interes medical a început să crească în momentul în care, în condiții de rutină, au fost obținute randamente mari și activități specifice mari prin utilizarea ciclotroanelor medicale, cu un interval energetic situat între 11 și 18 MeV [13]. Printre reacțiile nucleare utilizate, reacția $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ este cea mai utilizată datorită randamentului ridicat de producție [14, 15]. Această metodă de producție este una avantajoasă deoarece nu implică prezența impurităților radionuclidice în produsul final [16, 17, 18].

Dezavantajul acestui proces constă în utilizarea țintelor scumpe de ^{64}Ni îmbogățit, motiv pentru care optimizarea parametrilor de producție, prin efectuarea unor simulări înaintea începerii experimentelor, este esențială pentru maximizarea randamentului de producție.

4.1 Simulări în GEANT4 pentru producerea ^{64}Cu

Înainte de începerea experimentelor au fost folosite coduri de simulare Monte Carlo pentru optimizarea producției de radioizotopi de uz medical. Prin utilizarea acestora au fost modificate parametri de intrare, precum grosimea țintei, curentul de iradiere, energia fasciculului de protoni, materialul țintei iradiate, toți parametri având un rol critic în evaluarea randamentului pentru producția radioizotopilor.

GEANT4 a fost folosit pentru simularea reacțiilor nucleare cu scopul de a obține radioizotopul ^{64}Cu utilizând sistemul de ținte solide instalat pe extensia liniei fasciculului de protoni a ciclotronului TR-19.

Rezultatele obținute în urma simulărilor constau în generare unor fișiere care oferă o listă a radioizotopilor produși în urma iradierii țintelelor de interes. Pentru fiecare izotop lista conține numele izotopului, numărul de izotopi creați în timpul simulării, constanta de dezintegrare a izotopului, timpul de înjumătățire, activitatea izotopului la sfârșitul iradierii.

În cadrul simulării, geometria țintei a fost modificată pentru a imita geometria particulară a stației de iradiere ținte solide, care este un tub înconjurat cu aluminiu, o folie de aluminiu pentru degradarea fasciculului, un volum de heliu plasat între folia de degradare și ținta. Transferul țintei către / de la stația de iradiere a ciclotronului se realizează pneumatic printr-un tub flexibil care conectează modulul de electrodepunere și dizolvare, la stația de iradiere.

Conform secțiunilor de reacție din bazele de date EXFOR pentru reacția $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$, randamentul de producție maxim este așteptat la energia fasciculului de protoni de 11.66 MeV.

Ținând cont de faptul că intervalul energetic al ciclotronului TR-19 este între 14-19 MeV, iar secțiunea maximă a reacției este de aproximativ 11.6 MeV, este necesară degradarea energiei fasciculului de protoni de la 14 MeV la 11.6 MeV folosind folie de aluminiu.

Pentru determinarea grosimii optime a foliei de aluminiu au fost efectuate mai multe simulări, variind grosimea foliei de aluminiu. Au fost alese cazurile în care nu a fost luată în

considerarea nici o folie, dar au fost alese și grosimi ale foliei de aluminiu de 200 μm , 320 μm și 400 μm .

Figura 1 prezintă activitatea radioizotopului ^{64}Cu la sfârșitul iradierii (EOB) reprezentată în funcție de energia fascicului de protoni, prin varierea grosimii degradorului de aluminiu, cu parametrii constanți de iradiere: $t_{\text{irr}} = 4 \text{ h}$ și $I = 20 \mu\text{A}$ (80 μAh). Rezultatele simulării au arătat că grosimea optimă a foliei de aluminiu este de 320 μm . Folosind folia de aluminiu cu grosimea de 320 μm activitatea estimată a crescut de la 177 mCi (6.6 GBq) (2.2 mCi/ μAh) fără folie de aluminiu la aproximativ 277 mCi (10.3 GBq) (3.5 mCi/ μAh).

Valorile randamentului și activitățile au fost calculate conform formulelor utilizate în codul de simulare validat [19] [20].

Valoarea finală a activității specifice este dată în $\text{mCi} \cdot \mu\text{A}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, calculată prin împărțirea activității la curentul fascicului de protoni și timpul de iradiere. În simulări, valorile lui σ_i (E) au fost preluate din baza de date EXFOR.

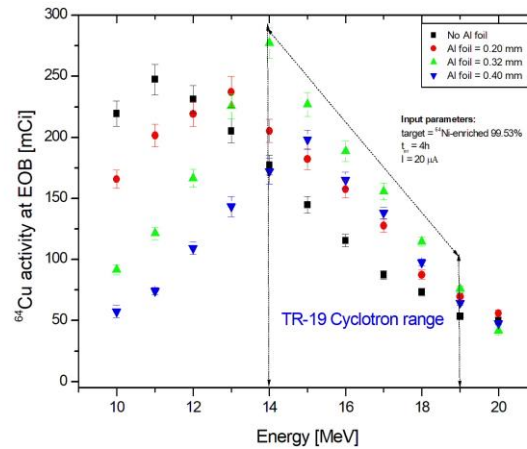


Figura 1. Activitatea ^{64}Cu la EOB în funcție de energia fascicului de protoni pentru diferite grosimi ale foliei de Al.

Pentru a obține valori maxime ale activităților radioizotopului ^{64}Cu în simulare au fost variați parametri precum timpul de iradiere și curentul fascicului de protoni. Rezultatele au arătat că pentru un timp de iradiere de 4 h și un curent de fascicul de 25 μA , activitatea rezultată este de 365 mCi (3.65 mCi/ μAh), cu 12% mai mult decât în cazul iradierii cu un curent de fascicul de protoni de 20 μA . Se observă, de asemenea, că folosind un curent de iradiere de 20 μA , dar un timp de 6 h, activitatea rezultată este de 448 mCi (3.7 mCi/ μAh). Parametrii de intrare precum materialul țintelor ^{64}Ni , cu diferite grade de îmbogățire, au fost de asemenea variați în cadrul simulărilor, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Tabel 1. Compoziția izotopică a țintelor de ^{64}Ni îmbogățit

Izotop	Țintă ^{64}Ni (95%)	Țintă ^{64}Ni (99.53%)
^{58}Ni	2.6	0.04
^{60}Ni	1.72	0.02
^{61}Ni	0.15	0.01
^{62}Ni	0.53	0.40
^{64}Ni	95	99.53

Pentru o țintă cu un grad de îmbogățire de 99.53%, activitatea maximă la EOB obținută în simulare a fost de aproximativ 277 mCi (3.5 mCi/ μAh), pentru următorii parametri de intrare: intensitatea curentului 20 μA , timpul de iradiere 4 h și grosimea foliei de Al 320 μm . În cazul țintei cu grad de îmbogățire 95%, activitatea maximă la EOB pentru ^{64}Cu a fost de aproximativ 255 mCi (3.2 mCi/ μAh), folosind aceiași parametri de intrare.

Figura 2 prezintă comparația între activitatea radioizotopului ^{64}Cu la EOB folosind țintele de ^{64}Ni cu cele 2 grade de îmbogățire.

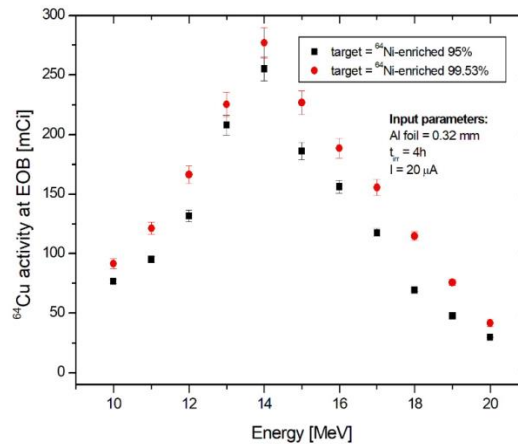


Figura 2. Activitatea ^{64}Cu la EOB utilizând diferite grade de îmbogățire ale țintelor de ^{64}Ni .

Parametrii utilizați în simulare au fost implementați în cadrul unui experiment, urmărind compararea rezultatelor și validarea rezultatelor simulării prin datele experimentale obținute.

4.2 Producția experimentală la ciclotron a radioizotopului ^{64}Cu utilizând ținte de ^{64}Ni îmbogățit și sistemul automat de ținte solide

Partea experimentală a fost efectuată la CCR, unde radioizotopul ^{64}Cu a fost produs prin reacția nucleară $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ utilizând ciclotronul TR-19 și sistemul automat de ținte solide (ALCEO, Comecer S.p.A, Italy) [21].

Sistemul automat de ținte solide utilizat în proces include modulul de electrodepunere (EDS), sistemul pneumatic de transfer (PTS) și modulul de purificare (TADEO-PRF).

Operațiile automatizate ale modului EDS constau în stocarea a maximum trei ținte, electrodepunerea în interiorul shuttle-ului a izotopului ce trebuie iradiat, trimiterea țintei iradiate la ciclotron, recuperarea țintei iradiate și dizolvarea izotopului iradiat.

Sistemul PTS (unitatea de iradiere) este fixat direct la ciclotron și conectat la modul prin tubul de transfer care are funcția de a recepționa și poziționa corect ținta pe aceeași axă cu linia fasciculului de protoni. O altă funcție a unității de iradiere este de a trimite la sfârșitul iradierii țintele iradiate înapoi la modulul EDS.

Modulul TADEO-PRF este un sistem compact conceput pentru purificarea automată a izotopului ^{64}Cu . Modulul se bazează pe tehnologia „casetă de unică folosință”, iar toate componentele care vin în contact cu produsul radioactiv sau diferiți reactivi fac parte din kitul steril de unică folosință. Această construcție elimină etapa de decontaminare a modulului la sfârșitul sintezei și evită problemele care pot apărea legate de sterilitatea produsului.

Ținta este produsă în modulul EDS, care conține piesele și comenzile necesare pentru procesul de electrodepunere. Partea detașabilă a celei electrolitice este așa numitul shuttle, care este un cilindru din aluminiu cu diametru de 28 mm și lungime 35 mm, având o cupă de platină care reprezintă baza pentru electrodepunerea țintei de ^{64}Ni . Cupa de platină este plasată pe catodul de aur. Anodul, constând dintr-un fir de platină, este plasat într-un tub de plastic, conectat la flaconul care conține soluția ^{64}Ni .

O masă de 47.47 mg de ^{64}Ni îmbogățit (99.53%), formă metalică, a fost dizolvat în HNO_3 (60%) rezultând azotat de nichel, $^{64}\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$. pH-ul a fost ajustat la 9.3 cu soluție tampon $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$. Electrodepunerea a fost realizată prin recircularea soluției ^{64}Ni cu un debit de 2-3 mL/min, la o tensiune de 2.7 – 2.9 V și un curent de 37 mA timp de aproximativ 15 ore, până când culoarea soluției se schimbă și din albastru devine incolor, indicând astfel finalizarea procesului de electrodepunere. La sfârșitul etapei de electrodepunere a rezultat o țintă compactă, fără stalagmite sau fisuri vizibile, depusă în centrul cupei de platină, într-o formă circulară cu un diametru de 6 mm și o grosime de 600 μm .

După electrodepunere, ținta este transferată de la modulul EDS la unitatea de iradiere printr-un tub flexibil, utilizând sistemul pneumatic. Energia fasciculului de protoni a fost degradată de la 14 MeV la 11.7 MeV folosind o folie de Al de grosime 320 μm , grosime aleasă pe baza rezultatelor simulării prezentate mai sus. Ținta a fost iradiată timp de 4 ore la un curent al fasciculului de protoni de 20 μA . Înainte de a trece fasciculul pe țintă, profilul fasciculului a fost evaluat prin testul „clasic” paper burn, care a furnizat informații despre forma și diametrul

fasciculului. Shuttle-ul a fost trimis înapoi la EDS, unde ținta iradiată a fost dizolvată cu HCl 6M.

Pentru a elimina contaminanții metalici (Co, Ni, Fe, Zn), soluția care conține $^{64}\text{CuCl}_2$ a fost purificată prin tehnica de schimb cationic în modulul de purificare. Soluția acidă obținută după dizolvarea țintei în HCl a fost transferată în coloana de purificare încărcată cu 9 g de rășină AG1 X8. Nichelul din țintă a fost recuperat cu 40 ml de HCl 6M sub formă de clorură de nichel (NiCl_2) urmată de separarea impurităților metalice prin spălarea cu HCl 4M. ^{64}Cu a fost eluat cu HCl 0.5 M sub formă de $^{64}\text{CuCl}_2$.

Parametrii experimentali și cei folosiți în cadrul simulărilor sunt prezentați în Tabelul 2.

A fost observată o bună corelație între rezultatele simulării și cele obținute experimental, activitatea estimată în condițiile date a fost de 277 mCi fiind în concordanță cu valoarea obținută experimental care a fost de 236 mCi. Diferența de doar 14% este una acceptabilă și poate fi atribuită pierderilor de activitate din proces, în principal în etapa de purificare și conține, de asemenea incertitudinea asupra valorilor secțiunilor de reacție, geometria și distribuția inegală a masei în ținta reală.

De asemenea, în viitorul apropiat sunt propuse experimente în care parametrii precum curentul și timpul de iradiere vor fi variați, urmând ca rezultatele experimentale să fie comparate cu cele obținute în urma simulărilor prezentate mai sus.

Tabel 2. Parametrii de intrare și ieșire folosiți în experiment pentru a obține ^{64}Cu .

	Parametrii de intrare	Simulare	Experiment
Parametrii fasciculului	Energia incidentă	14 MeV, degradată la 11.66 MeV folosind folie Al cu grosime 320 μm	14 MeV, degradată la 11.66 MeV folosind folie Al cu grosime 320 μm
	Curent	20 μA	20 μA
	Timp de iradiere	4h	4h
Parametrii țintei	Material	^{64}Ni îmbogățit (99.53%)	^{64}Ni îmbogățit (99.53%)
	Masa după electrodepunere	47.4 mg	47.4 mg
	Randament electrodepunere	-	99.83 %
	Grosime	600 μm	~ 600 μm
	Diametru	6 mm	~ 6 mm
Rezultate	Activitate la EOB	277 mCi (10.3 GBq)	236 mCi (8.73 GBq)

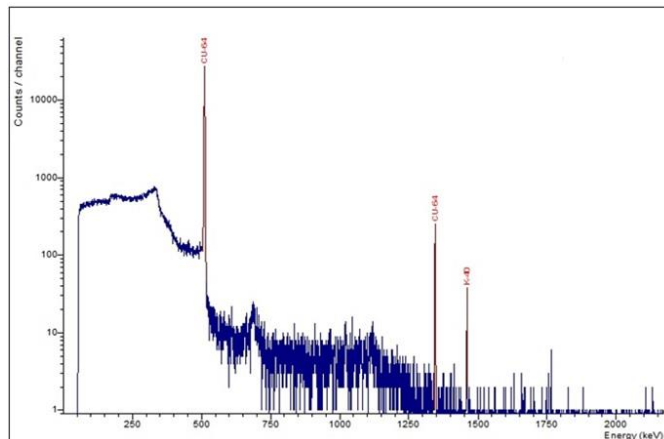


Figura 4. Spectrul gama achiziționat după purificare, timp de achiziție de 30 de minute. Liniile gama corespunzătoare izotopului ^{64}Cu sunt marcate pe figură.

Spectrul gama prezentat în Figura 4 arată că numai picul caracteristic al ^{64}Cu (1345 keV) și picul de anihilare (511 keV) au fost identificate, confirmând randamentul ridicat de separare și puritatea radionuclidică excelentă $> 99,99\%$ din soluția purificată de $^{64}\text{CuCl}_2$.

Aceași probă de 2 μl de $^{64}\text{CuCl}_2$ a fost analizată pentru un timp de achiziție de 12 ore pentru a verifica în detaliu prezența unor posibili radionuclizi contaminanți.

A fost observat faptul că în spectrul achiziționat pentru un timp mai lung de achiziție nu există alți contaminanți, fiind identificat doar radionuclidul de interes ^{64}Cu . Celelalte picuri identificate în spectru provin din fondul natural de radiații.

Un alt test de calitate al soluției finale este determinarea identității radionuclidice prin măsurarea timpului de înjumătățire. Timpul de înjumătățire măsurat al soluției finale a fost determinat prin măsurarea succesivă a activității utilizând calibratorul de doză.

Valoarea măsurată a timpului de înjumătățire a fost de 12.43 h, 2.1% sub valoarea de referință de 12.7 h, fiind în intervalul acceptat de $\pm 5\%$.

4.2.2 Utilizarea soluției ^{64}Cu ca radiotrasor pentru imagistica PET/CT

Evaluarea calității radionuclidului ^{64}Cu produs la ciclotronul TR-19 prin utilizarea țintei de ^{64}Ni îmbogățit 99,53% și a sistemului automat de ținte solide, atingând o activitate totală mai mare de 200 mCi, a fost efectuată pentru o investigație ulterioară prin imagistica PET/CT.

Utilizând sistemul MicroPET de la MILabs instalat la CCR au fost efectuate scanări PET / CT pentru un șoarece purtător al unei tumori de cancer de prostată (DU-145), injectat cu soluția $^{64}\text{CuCl}_2$.

4.2.2.1 Pregătirea animalului și a achiziției

Sistemul MicroPET are două paturi, unul pentru scanarea șoarecilor și celălalt pentru șobolani, similare în ceea ce privește modalitate de montare, diferența principală constând în câmpul vizual. În cazul discutat în această teză, a fost folosit patul de șoarece. Așezarea animalului în pat trebuie să fie completă, deoarece orice parte care se extinde dincolo de contururile patului se pot ciocni cu colimatorul și, prin urmare, pot perturba măsurătorile, rezultând artefacte în imaginile PET reconstituite.

Parametrii esențiali, cum ar fi cadrele (numărul de cadre de timp și timpul pe cadru), modul de scanare (multi-plan, spirală), step mode (fin, normal, rapid) și modul de achiziție (modul listă, izotop) au fost setați înainte de efectuare scanărilor PET-CT.

Pregătirea CT constă în calibrarea și încălzirea CT-ului, ținând cont de faptul că sursa de raze X are nevoie de un timp de încălzire atunci când nu este utilizată mai mult de 2 ore.

Odată ce animalul ce trebuie scanat este fixat în poziție și parametrii de scanare prezențați mai sus sunt stabiliți, se începe achiziția.

Șoarecele purtător al unei tumori de cancer de prostată (DU-145) a fost scanat timp de aproximativ 40 de minute, imediat după injectare și la 2 ore după injectare. Șoarecele a fost injectat cu 11,3 MBq $^{64}\text{CuCl}_2$.

4.2.2.2 Reconstrucția datelor achiziționate

Pentru reconstrucția datelor achiziționate a fost utilizat software-ul furnizat de MILabs-Rec. Software-ul permite transferul automat de date de la computerul de achiziție la computerul de reconstrucție. Pentru a transfera datele este necesar ca atât computerul de achiziție, cât și cel de reconstrucție să fie operat și conectat.

Pentru a obține detalii mai mari în imaginea reconstituită, dimensiunea voxelului trebuie să fie cât mai mică (de exemplu, 0.2 mm), dar și timpul pentru efectuarea reconstrucției va fi mai lung. Pașii care trebuie urmați pentru a crea o imagine reconstituită constau în selectarea datelor achiziționate, reconstrucția PET / CT, prelucrarea datelor și cuantificarea imaginii PET/CT.

Alegerea numărului de subseturi și a iterației este legată de cantitatea de semnale achiziționate: pentru un număr mic de semnale achiziționate sunt alese 4 subseturi, în timp ce pentru un număr mediu de count-uri sunt alese 16 subseturi, iar pentru un număr ridicat de count-uri se recomandă alegerea a 32 de subseturi. Alegând un număr mare de iterații se obține o rezoluție bună, dar și zgomotul este mai mare în imaginea reconstituită. Pentru alegerea optimă a numărului de iterații, trebuie luate în considerare atât rezoluția, cât și zgomotul rezultat. Trebuie găsit cel mai bun compromis pentru obținerea celor mai bune rezultate.

4.2.2.3 Procesarea imaginilor reconstruite

Procesarea imaginilor reconstituite a fost efectuată utilizând software-ul PMOD [22] util pentru încărcarea imaginilor în diferite formate, pentru vizualizarea imaginilor folosind diferite culori, pentru a efectua diferite procesări de imagini și afișarea imaginilor de fuziune (de la PET / CT) ale seturi de date potrivite.

În figura 5 sunt prezentate scanarea CT, scanarea PET și fuziunea PET/CT pentru șoarecele injectat cu 11.3 MBq de $^{64}\text{CuCl}_2$, scanat imediat după injectare. S-a observat că soluția radioactivă este prezentă numai la locul injectării.

Figura 6 prezintă fuziunea PET/CT pentru același șoarece, scanat la 2 ore după injectare.

Din Figura 6 se poate observa că la 2 ore după injectare, soluția radioactivă a migrat de la locul injectării către organe precum rinichi, ficat, stomac, vezică. Acest lucru a fost observat și din valorile activităților după biodistribuție măsurate folosind un calibrator de doză.

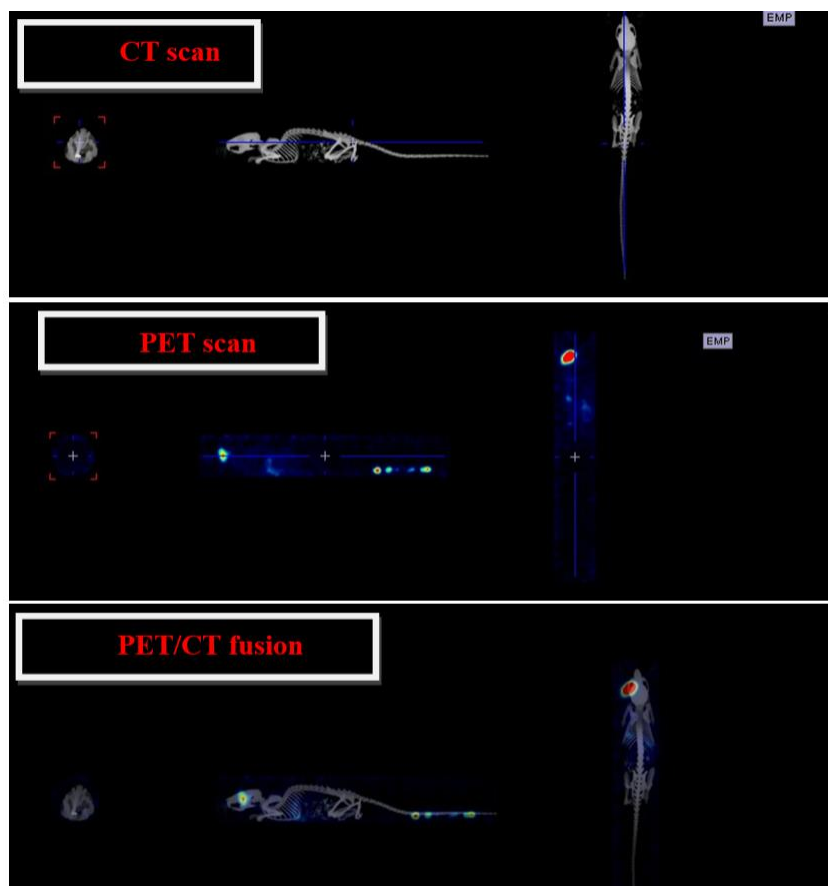


Figura 5. Imaginile PET/CT pentru șoarecele purtător al unei tumori de cancer de prostată (DU-145) scanat imediat după injectare.

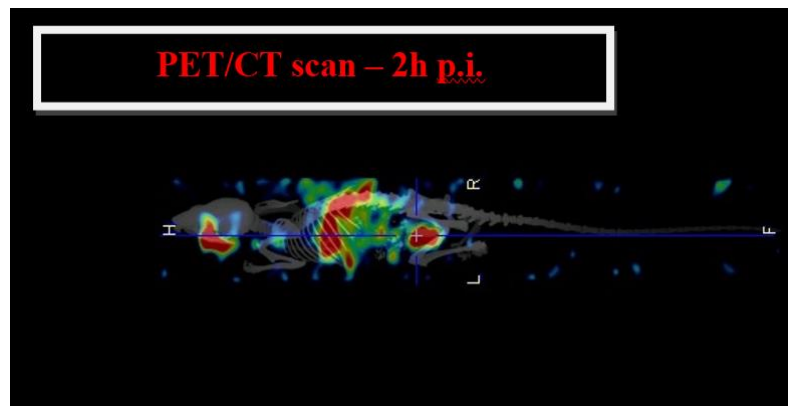


Figura 6. Imagine PET / CT pentru șoarecele purtător de tumoare DU-145, scanat la 2 ore după injectare.

5 Simulări Monte Carlo pentru producerea radioizotopilor medicali utilizând reacțiile fotonucleare cu fascicule gama la ELI-NP

În prezent, acești radioizotopi sunt produși în marea majoritate a cazurilor prin reacții nucleare care implică reactoare nucleare sau prin utilizarea particulelor încărcate folosind ciclotroane sau alte tipuri de acceleratoare liniare.

Un exemplu a fost prezentat deja în secțiunea 4.2., unde radioizotopul ^{64}Cu , cu un timp de înjumătățire relativ lung, a fost produs prin cea mai utilizată metodă, și anume prin iradierea țintelor de ^{64}Ni îmbogățit utilizând reacție nucleară (p, n).

Cealaltă opțiune pentru a produce radioizotopi de interes medical pot fi fasciculele gama care pot excita neutroni sau protoni într-o stare nelegată cauzând foto-disociere rezultând astfel un nou izotop.

De exemplu, radioizotopul ^{64}Cu poate fi produs prin reacție fotonucleară (γ , n) folosind ținta de iradiere ^{65}Cu .

Sistemul VEGA de la ELI-NP va furniza un fascicul intens de fotoni, cu specificații în ceea ce privește fluxul de fotoni, strălucirea și lățimea de bandă a energiei, și va avea o energie maximă a fotonilor de 19.5 MeV, toți acești parametri fiind adecvați pentru producerea de radioizotopi.

Sistemul Gama cu Energie Variabilă (VEGA) se bazează pe împrăștierea Compton inversă (ICS), unde fotonii sunt generați prin împrăștierea fotonilor laser pe un fascicul de electroni relativști.

Toți parametrii care vor deveni disponibili pentru fasciculele gama la ELI-NP sunt adecvați pentru producerea radioizotopilor, motiv pentru care s-au efectuat simulări Monte Carlo pentru a obține radioizotopi precum ^{64}Cu și ^{99}Mo folosind reacții fotonucleare (γ, n) [23].

5.1 Producția fasciculelor gama prin împrăștierea Compton inversă la ELI-NP

Denumirea de împrăștiere Compton inversă provine din faptul că prin acest proces fotonii sunt cei care capătă energie în comparație cu efectul Compton clasic în care electronii sunt cei care câștigă energie.

În procesul de împrăștiere Compton inversă, energia fotonilor împrăștiați depinde de energia fasciculului de electroni, de energia fotonilor laser, de unghiul incident al fotonilor laser și de unghiul polar de împrăștiere al fotonilor împrăștiați în raport cu direcția electronilor.

Energia radiațiilor gama produse la ELI-NP este de la 1 MeV la 19.5 MeV, cu energia fasciculului de electroni de la 250 la 750 MeV.

Energia radiațiilor gama în funcție de energia fasciculului de electroni este prezentată în Figura 7.

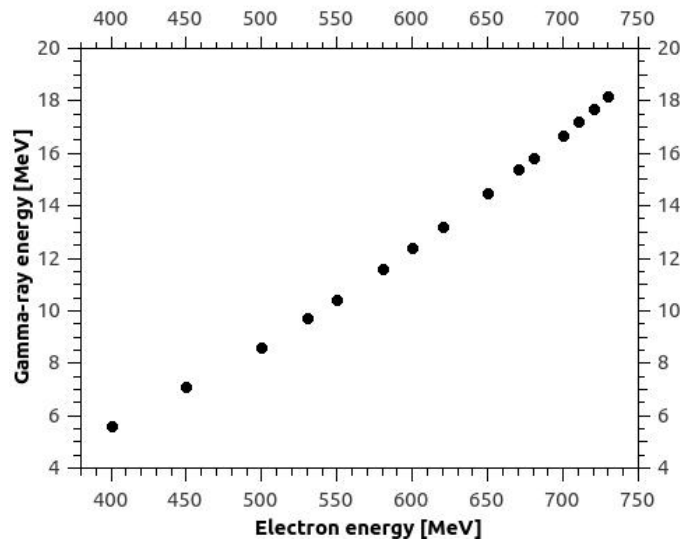


Figura 7. Energia radiațiilor gama în funcție de energia fasciculului de electroni.

5.2 Cazul $^{65}\text{Cu}(\gamma,n)^{64}\text{Cu}$

Studiul de caz pentru producția radioizotopului ^{64}Cu utilizând reacția fotonucleară (γ,n) și ținta de ^{65}Cu a fost selectat pentru a compara rezultatele activităților obținute utilizând atât reacția nucleară indusă de protoni, cât și reacțiile fotonucleare.

Un rezultat al acestui studiu comparativ constă în evidențierea avantajelor și dezavantajelor folosirii celor două tipuri de reacții pentru producerea de radioizotopilor utilizați pentru tratamentele medicale.

Unul dintre avantajele este legat de materialele țintă utilizate pentru cele două tipuri de reacții. În comparație cu ^{64}Ni (pentru reacția indusă de protoni) cu o abundență naturală foarte mică de 0.93%, ^{65}Cu (pentru reacția fotonucleară) are o abundență naturală relativ mare de 30.85%.

Pentru a simula obținerea radioizotopilor medicali, codul de simulare pentru obținerea fasciculelor gama [24] a fost combinat cu platforma de simulare GEANT4 [25] pentru a modela producția fasciculelor gama și pentru a studia distribuțiile spectrale și fluxul fasciculelor gama în timpul transportului de la punctul de interacție laser-electron la țintă.

Codul combinat include geometria unei ținte subțiri plasată în fața fasciculului de fotoni pentru generarea radioizotopilor de interes.

Similar cu cazul de producție al ^{64}Cu prin reacția nucleară (p,n), randamentul de reacție pentru radioizotopul ^{64}Cu obținut prin utilizarea reacției fotonucleare (γ,n) trebuie calculat și utilizat ulterior determinarea activității specifice a acestuia.

Pentru a obține activitatea specifică radioizotopului ^{64}Cu , a fost utilizată o țintă cilindrică de ^{65}Cu cu densitate de 8.96 g/cm^3 și un flux total al fasciculului gama de $10^{11} \gamma / \text{s}$ (corespunzător unui flux de fascicul gama colimat de aproximativ $10^9 \gamma/\text{s}$).

Ceilalți parametri de intrare utilizați în simulare au fost grosimea țintei de 1 cm, rază de 2 mm și timpul de iradiere de 80 h.

Figura 8 prezintă activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu obținută prin reacția fotonucleară (γ,n) în funcție de energia incidentă a fasciculului gama, unde timpul de iradiere a fost de 80 h. Rezultatele simulării au arătat faptul că pentru o țintă cu o dimensiune dată, energia finală a fasciculului gama de 17.2 MeV, corespunzând energiei fasciculului de electroni de 710 MeV a fost obținută valoarea maximă a activității radioizotopului ^{64}Cu .

Activitatea specifică a ^{64}Cu a fost calculată ca funcție de grosimea țintei pentru diferite energii ale fasciculelor gama, obținute prin varierea energiei fasciculului de electroni.

Din Figura 9 se poate observa cu cât ținta este mai subțire, cu atât se obține o activitate specifică mai mare, activitatea specifică scăzând rapid odată cu creșterea grosimii țintei.

Cea mai mare valoare a activității specifice a fost de 1.2 mCi/g obținută pentru o țintă cu grosimea de 1 cm și rază 2.

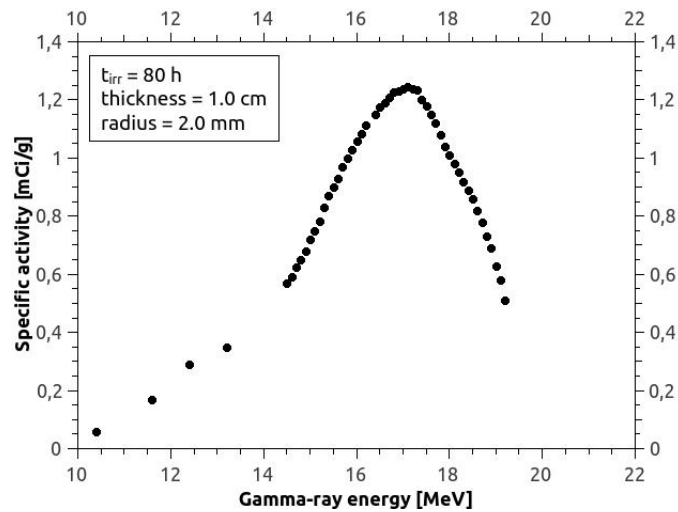


Figura 8. Activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu în funcție de energia radiațiilor γ .

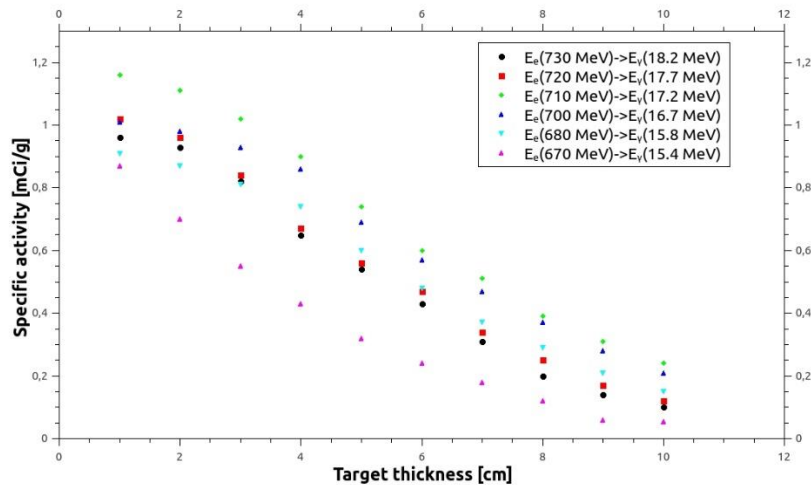


Figura 9. Activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu în funcție de grosimea țintei; Raza țintei de 2 mm. Datele sunt reprezentate grafic pentru diferite energii ale fasciculului de electroni utilizate pentru generarea fasciculelor gama.

Diferite valori ale timpului de iradiere au fost de asemenea utilizate în simulare pentru obținerea activității de saturatie. S-a observat că, folosind o energie optimă a fasciculului gama (17.2 MeV) și o țintă subțire (raza 2.0 mm și grosime 1.0 cm), activitatea specifică a radioizotopului ^{64}Cu ajunge la 0.88 mCi/g după o zi de iradiere, în timp ce activitatea specifică are o valoare de saturatie care depășește 1.2 mCi/g care poate fi atinsă după 5-6 timpi de înjumătățire ai ^{64}Cu (aproximativ 80 h).

Au fost efectuate simulări similare celor efectuate în cazul producției utilizând ținta ^{65}Cu , în care materialul țintă a fost modificat pentru a determina dacă activitatea specifică maximă

poate fi îmbunătățită. Pentru obținerea radioizotopului ^{64}Cu , ținta ^{65}Cu a fost înlocuită cu o țintă ^{65}CuO , cu o densitate de 6.31g/cm^3 .

Prin compararea rezultatelor obținute pentru iradierea țintei ^{65}CuO cu rezultatele anterioare obținute pentru iradierea țintei ^{65}Cu , s-a observat faptul că utilizarea țintei ^{65}Cu conduce la activități specifice mai mari, diferența dintre activitățile specifice obținute fiind de aproximativ 17%.

Pe baza simulărilor efectuate pentru producerea radioizotopului ^{64}Cu utilizând reacțiile fotonucleare se poate concluziona că, din cauza activităților specifice foarte scăzute care pot fi obținute, reacțiile fotonucleare nu sunt momentan potrivite pentru generarea radioizotopului ^{64}Cu în scopul utilizării acestuia ca radiofarmaceutic.

5.3 Cazul $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$

Studiul de caz pentru producția radioizotopului $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ utilizând reacțiile fotonucleare a fost selectat deoarece secțiunea transversală pentru reacția $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)$ este foarte bine cunoscută și procesele sale de separare și tehnologia asociată sunt bine definite. Producerea acestui radioizotop prin reacție fotonucleară (γ,n) a fost considerată de mare interes pentru posibilele aplicații care pot fi dezvoltate la ELI-NP.

În prezent, cea mai răspândită metodă la nivel mondial pentru a produce $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ este prin utilizarea reacțiilor induse de neutroni în reactoarele nucleare. Una dintre metodele alternative pentru producerea acestui radioizotop constă în utilizarea reacției fotonucleare (γ, n) care implică ținte ^{100}Mo .

Pentru a estima activitatea specifică a $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ folosind fasciculele gama au fost efectuate simulări similare cu cele efectuate în cazul producției radioizotopului ^{64}Cu .

Pentru a obține activitatea specifică a $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, în simulare a fost considerate o țintă de oxid de molibden, $^{100}\text{MoO}_3$, cu o densitate de 4.7g/cm^3 .

Figura 10 prezintă activitatea specifică a radioizotopului $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ produse prin reacțiile fotonucleare în funcție de energia radiațiilor γ incidente, unde timpul de iradiere a fost de 100 de ore. A fost utilizată o țintă de $^{100}\text{MoO}_3$ cu raza de 2.0 mm și grosimea de 1.0 cm.

Rezultatele prezentate în Figura 10 confirmă că cea mai mare valoare a activității a fost obținută pentru energia fasciculului gama de 14.5 MeV obținută pentru o energie a fasciculului de electroni de 650 MeV.

În simulări, dimensiunea țintei a fost variată, la un interval de timp de iradiere definit (100 h) astfel încât să maximizeze activitatea radioizotopului.

Figura 11 prezintă activitățile simulate ale $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ în funcție de grosimea țintei, cu o valoare fixă a razei de 2.0 mm.

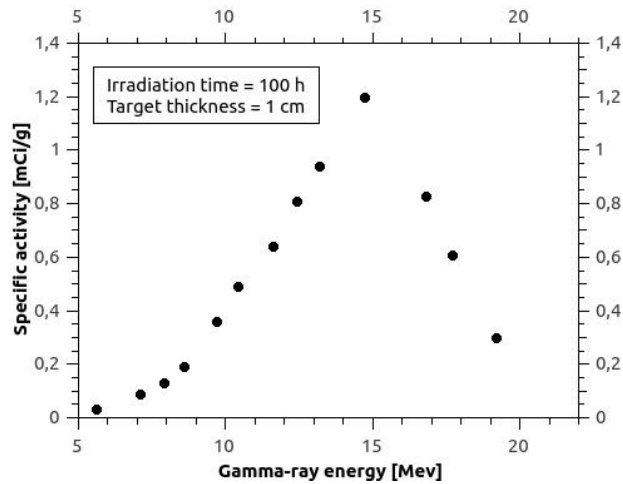


Figura 10. Activitatea specifică a radioizotopului $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ în funcție de energia radiațiilor γ .

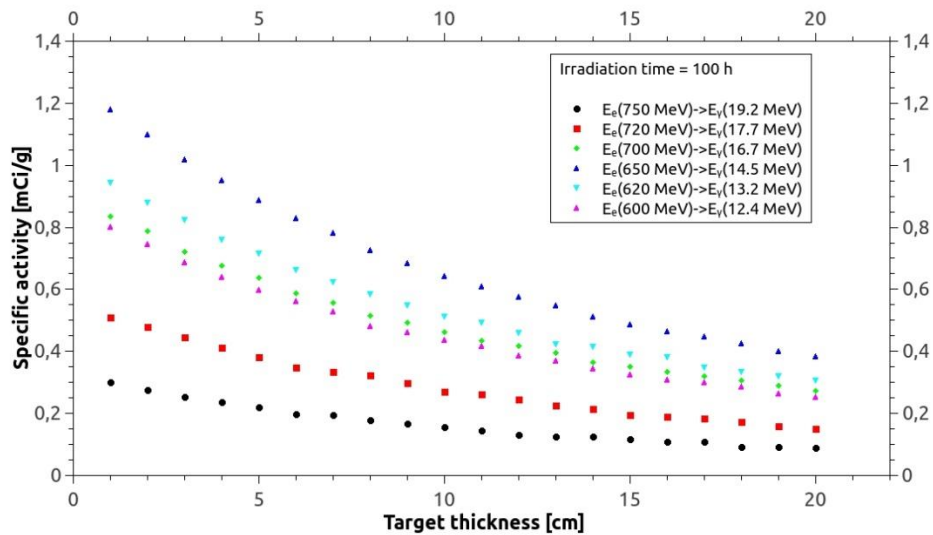


Figura 11. Activitate specifică a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ în funcție de grosimea țintei la diferite energii ale fascicului de electroni. Timpul de iradiere 100 h și raza țintei 2.00 mm.

Activitatea obținută pentru energia fascicului γ de 14.5 MeV a fost de 1.2 mCi/g utilizând ca parametri de intrare o țintă subțire cu raza de 2.0 mm și grosimea de 1.0 cm.

De asemenea, s-a observat că folosind o energie a fascicului γ de 14.5 MeV și o țintă subțire (rază 2 mm și grosime 1 cm), activitatea specifică a radioizotopului ^{99}Mo atinge o valoare de 0.56 mCi/g după o zi de iradiere, în timp ce activitatea are o valoare de saturare care depășește 1.2 mCi/g după 100 h de iradiere și 2.4 mCi/g după aproximativ 5-6 timpi de înjumătățire (aproximativ 300 h).

De asemenea, în cazul utilizării radioizotopului $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ pentru medicina nucleară, pe baza activităților specifice prezise în cadrul simulărilor efectuate, producția acestuia prin reacțiile fotonucleare nu pare a fi atractivă pentru scopurile practice.

6 Rezultate și discuții cu privire la producția radioizotopului ^{64}Cu

6.1 Rezultatele activităților obținute pentru radioizotopul ^{64}Cu utilizând reacțiile fotonucleare vs rezultatele activităților obținute utilizând reacțiile nucleare

În cadrul acestei lucrări au fost prezentate simulări pentru producerea radioizotopului de interes medical ^{64}Cu utilizând reacțiile fotonucleare cu fasciculul gama cvasi-monocromatic de mare intensitate de la ELI-NP.

Simulările procesului de împrăștiere Compton inversă au fost efectuate prin modificarea energiei fasciculului de electroni pentru a obține energia fasciculelor gama de diferite energii și apoi a fost identificată energia optimă pentru a produce radioizotopul ^{64}Cu .

Energia optimă pentru producerea radioizotopului de interes a fost aleasă în conformitate cu valorile maxime ale secțiunilor transversale de reacție din bazele de date existente, maximizând astfel activitatea specifică calculată pentru radioizotopul ^{64}Cu .

Activitatea specifică a ^{64}Cu prin utilizarea reacției $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)$ a fost calculată în funcție de geometria țintei, timpul de iradiere și energia fasciculului gama.

Ca metodă alternativă, activitatea specifică a ^{64}Cu a fost estimată prin utilizarea țintelor de oxid de cupru ^{65}CuO în funcție de geometria țintei, timpul de iradiere și energia fasciculului gama pentru a observa diferența atunci când se utilizează diferite tipuri de ținte pentru iradiere. Rezultatele activității specifice obținute au fost mai bune folosind ținta metalică de ^{65}Cu , rezultând o activitate specifică mai mare cu 17% comparativ cu ținta de oxid.

Folosind simulările Monte Carlo, am estimat că după timpi de iradiere de ordinul a 5-6 timpi de înjumătățire (300 h), se poate atinge o activitate specifică de ordinul a 1.2 mCi/g pentru o țintă subțire (raza 1-2 mm, grosime 1 cm), având în vedere un flux total al fasciculului gama de 10^{11} fotoni/s.

Pentru a obține activitatea specifică de saturație, timpul de iradiere a fost variat de la 1 h la 80 h.

Având în vedere posibilitatea producerii radioizotopului ^{64}Cu , precum și a altor radioizotopi de interes pentru medicina nucleară, se poate concluziona că, în comparație cu metodele actuale de producere a radioizotopilor, o instalație cu fascicule gama intense nu ar genera aproape nici un deșeu nuclear și că, prin folosind fasciculelor gama cvasi-monocromatice de mare intensitate de la ELI-NP, reacțiile fotonucleare pot fi privite ca o nouă metoda pentru producerea radioizotopilor de interes medical.

În mod similar, s-au efectuat simulări pentru a produce radioizotopul ^{64}Cu la ciclotron utilizând reacția nucleară $^{64}\text{Ni}(p,n)$. În acest caz au fost efectuate și măsurători experimentale pentru validarea simulărilor.

Simulările efectuate au vizat optimizarea parametrilor de iradiere, cum ar fi energia fasciculului de protoni, timpul și curentul de iradiere cu scopul de a obține un randament maxim de producție.

Simulările au fost verificate prin efectuarea unui experiment în care au fost utilizați aceeași parametri de iradiere implicați în simulări. Diferența dintre activitatea obținută din experiment și cea rezultată din simulare a fost de 14%, fiind considerată acceptabilă datorită procesului de purificare, geometriei și distribuției inegale a țintei rezultate în timpul procesului de electrodepunere.

Utilizarea ambelor metode de producție a radioizotopului ^{64}Cu - prin reacție fotonucleară (γ,n) și prin reacție nucleară (p,n) - a permis compararea activităților specifice și pentru a evidenția avantajele și dezavantajele utilizării uneia sau alteia dintre cele două căi de producție.

Prin utilizarea reacției fotonucleare $^{65}\text{Cu}(\gamma,n)^{64}\text{Cu}$ s-a obținut o activitate specifică de 1.22 mCi/g, în timp ce utilizând reacția nucleară $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ a fost obținut ^{64}Cu , cu activitatea simulată de 5.84 mCi/g (277 mCi) și o activitate experimentală obținută de 4.98 mCi/g (236 mCi).

7 Concluzii

Scopul prezentei lucrări a fost studierea posibilității de producere a radioizotopului ^{64}Cu , optimizarea parametrilor de iradiere pentru a maximiza randamentul reacției și implicit activitatea specifică.

Radioizotopul ^{64}Cu este important pentru utilizare ca radiofarmaceutic, dat fiind că este printre singurii radionuclizi cunoscuți din medicina nucleară care prezintă cele trei moduri de dezintegrare, și anume dezintegrarea beta plus, dezintegrarea beta minus și captura electronică.

Această caracteristică fizică a dezintegrării radionuclidului ^{64}Cu care duce la emisia de pozitroni și emisia de particule beta și electroni Auger și, împreună cu timpul de înjumătățire relativ scurt de 12.7 h, îl fac potrivit pentru utilizare atât în scopuri de diagnostic, cât și în cele terapeutice, fiind denumit astfel radioizotop de teranostic.

Studiile anterioare au arătat că radionuclidul ^{64}Cu poate fi produs folosind reactoare nucleare sau ciclotroane, ceea ce duce la o mai mare accesibilitate pentru radioizotopi. Alegerea de a produce ^{64}Cu la reactor duce la valori mari sau scăzute ale activității specifice în funcție de metoda aleasă, prin activare directă (n,γ) sau indirect prin reacția (n,p) pe ținte de Zn.

Metodele fezabile pentru aplicațiile medicinei nucleare au fost dezvoltate relativ recent, ceea ce indică faptul că cea mai mare activitate specifică este atinsă iradiind la ciclotron ținte de ^{64}Ni îmbogățit.

Având în vedere toate aceste aspecte, primele capitole ale lucrării, 1 – 3, prezintă aspectele de bază teoretice și experimentale ale subiectului, așa cum sunt descrise în literatura de specialitate, în timp ce lucrarea originală este prezentată în capitolele 4 – 6, unde a fost investigată posibilitatea de producere a radioizotopului ^{64}Cu . Primul pas în acest studiu a fost estimarea producției radioizotopului ^{64}Cu prin reacția nucleară (p,n) utilizând țintele îmbogățite de ^{64}Ni . În acest scop, s-au efectuat simulări în GEANT4 prin modelarea țintei solide utilizate în experimente și a parametrilor reacției nucleare induse de protoni. Pentru a maximiza randamentul reacției, diverși parametri de iradiere au fost variați, cum ar fi curentul de iradiere și timpul de iradiere.

Ținând cont de faptul că intervalul de energie al protonilor accelerați de ciclotronul TR-19 din cadrul IFIN-HH este între 14 - 19 MeV, a fost folosită o folie de aluminiu de 320 μm grosime pentru a degrada energia protonilor de la 14 MeV la o valoare medie de 11,7 MeV, energia corespunzătoare valorii maxime a secțiunii transversale de reacție și, astfel, conducând la un randament maxim de reacție.

În simulări au fost utilizate două tipuri de ținte ^{64}Ni cu grade diferite de îmbogățire, deoarece acest lucru este relevant din punctul de vedere al costurilor implicate.

Activitățile obținute prin varierea gradului de îmbogățire a țintelor de ^{64}Ni au arătat o creștere de doar 3% în cazul folosirii unei ținte cu un grad de îmbogățire 95% respectiv 99.53%. S-a demonstrat faptul că prin utilizarea unei ținte de ^{64}Ni îmbogățit 99.53% s-a obținut o activitate de 10.3 GBq în comparație cu 9.3 GBq în cazul iradierii unei ținte de ^{64}Ni îmbogățit 95%.

Al doilea pas a constat în realizarea unui experiment menit să producă radioizotopul ^{64}Cu la ciclotronul TR-19 din cadrul IFIN-HH prin utilizarea acelorași condiții pentru reacția nucleară (p, n) ca și cele incluse în simulările efectuate la primul pas, și anume: $t_{\text{irr}} = 4\text{h}$, $I = 20\ \mu\text{A}$, $E_p = 14\ \text{MeV}$ degradat la $11.7\ \text{MeV}$ prin utilizarea foliei de aluminiu de $320\ \mu\text{m}$. Experimentul a fost conceput astfel încât să permită o comparație între rezultatele experimentale și rezultatele obținute în simulare și, astfel, să valideze codul de simulare.

Determinarea purității și a timpului de înjumătățire al radionuclidului ^{64}Cu a fost efectuată utilizând soluția de $^{64}\text{CuCl}_2$. Puritatea probei analizate a fost determinată utilizând detectorul semiconductor HPGe cu o eficiență relativă de 25%, din cadrul Laboratorului de Spectrometrie din Centrul de Cercetare Radiofarmaceutică (CCR) și s-a determinat o puritate mai mare de 99.99%. Calitatea probelor produse a fost validată și prin timpul de înjumătățire măsurat de 12.43 ore, valoare cu 2.1% sub valoarea de referință de 12.7 ore și, astfel, în intervalul acceptat de $\pm 5\%$.

O altă evaluare a calității probei de ^{64}Cu produsă prin iradierea țintei de ^{64}Ni îmbogățit 99.53%, a fost efectuată prin imagistica PET, așa cum s-a discutat în Secțiunea 4.2.2 și s-a observat că în cazul animalului scanat imediat după injectare soluția radioactivă este prezentă doar la locul injectării, în timp ce la 2 ore după injectare soluția radioactivă a migrat de la locul injectării către organe precum rinichi, ficat, stomac, vezică urinară.

Rezultatele obținute în urma simulărilor Monte Carlo pentru producerea radioizotopului ^{64}Cu este în bună concordanță cu rezultatele experimentale obținute prin reacția $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$, la ciclotronul TR-19. Prin compararea activității ^{64}Cu produs experimental față de activitatea simulată a fost observată o diferență de 14%. Acesta este un rezultat foarte bun, deoarece procesul de producție real include efecte care nu sunt incluse în simulare, cum ar fi pierderile de proces în timpul iradierii și transferului țintei, incertitudinii în măsurătorile activității și valorile secțiunii transversale, geometria țintei și distribuția masei țintei, pierderea inevitabilă de activitate în procesarea post-iradiere (dizolvare și purificare).

În concluzie, codul de simulare a fost validat de rezultatele experimentale și se poate considera acest cod ca oferind estimări realiste pentru producerea de radionuclizi în urma reacțiilor nucleare (p,n) la ciclotronul TR-19. Confirmarea rezultatelor simulate cu o eroare atât de restrânsă dă încredere în utilizarea acestui cod de simulare pentru optimizarea proceselor de producție destinate radioizotopilor de interes medical de calitate farmaceutică, cu diferite intervale de energie, pe aceeași configurație a sistemului automat țintă solidă, de ex. $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$, $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$, $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$.

În lucrarea de față a fost studiată și posibilitatea producerii radioizotopilor prin utilizarea reacțiilor fotonucleare cu fascicule gamma cvasimonocromatice intense. Acest studiu a început să prezinte interes datorită disponibilității în viitorul apropiat a unui sistem cu fascicul gama cvasimonocromatic de mare intensitate (Sistemul VEGA) din (ELI-NP). Sistemul VEGA prezintă toate caracteristicile necesare pentru investigarea și optimizarea producției de radioizotopi pentru aplicații medicale.

În cadrul acestei lucrări a fost investigată posibilitatea producerii a doi radioizotopi utilizând reacțiile fotonucleare (γ, n).

Primul caz studiat a fost cel al radioizotopului ^{64}Cu produs prin reacția (γ, n) prin iradierea țintei ^{65}Cu . Producția radioizotopului ^{64}Cu prin reacții fotonucleare a fost aleasă ca mijloc de comparare a rezultatelor activităților obținute prin utilizarea atât a reacțiilor nucleare (p, n) la ciclotron, cât și a reacțiilor fotonucleare (γ, n) la ELI -NP.

Această comparație a fost folosită pentru a evidenția avantajele și dezavantajele folosirii celor două tipuri de reacții în procesul de producere a radioizotopului de interes medical ^{64}Cu , precum și pentru a identifica modalitățile eficiente de îmbunătățire/optimizare a condițiilor de producție.

Valoarea optimă a energiilor fasciculelor gamma utilizate în simulări pentru maximizarea randamentelor de reacție și implicit a activităților specifice au fost alese în funcție de valorile maxime ale secțiunilor transversale de reacție măsurate din bazele de date EXFOR.

În cazul producerii radioizotopului ^{64}Cu prin reacția $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)^{64}\text{Cu}$, valoarea optimă a energiei a fasciculului gama este de 17.2 MeV, unde valoarea maximă a secțiunii transversale din baza de date EXFOR este de 90.1 mb. Activitatea specifică a ^{64}Cu utilizand reacția $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)$ a fost calculată în funcție de geometria țintei, timpul de iradiere și energia fasciculului gama.

Rezultatele obținute au arătat că după 5-6 timpi de înjumătățire pentru iradiere, se poate obține o activitate specifică de aproximativ 1.2 mCi/g pentru o țintă subțire (raza 1-2 mm, grosime 1 cm). Similar cu simulările efectuate pentru $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)^{64}\text{Cu}$, a fost de asemenea interesantă modificarea compoziției chimice a țintei, pentru a observa dacă activitatea specifică maximă poate fi îmbunătățită. S-a demonstrat că atunci când se folosește o țintă de oxid de cupru, ^{65}CuO s-a obținut o activitate specifică mai mică cu aproximativ 17% în comparație cu cazul țintei de ^{65}Cu .

Activitatea specifică foarte scăzută de 1.2 mCi/g estimată în simulare prin utilizarea reacției fotonucleare $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)^{64}\text{Cu}$ arată că fluxul fasciculelor gama trebuie să fie cu două ordine de mărime mai mari pentru a obține activități specifice comparabile cu cele obținute în urma folosirii reacției (p, n).

Dezavantajul utilizării reacției nucleare (p, n) la ciclotron, folosind ținte de Ni îmbogățite este că țintele sunt mai scumpe, în comparație cu utilizarea reacțiilor fotonucleare folosind ținte de ^{65}Cu cu o abundență naturală.

Al doilea caz luat în considerare în simulări a fost cel al producției de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ folosind reacția fotonucleară (γ, n). Motivul studierii acestui caz este justificat de importanța sa bine recunoscută pentru terapia cancerului, de buna cunoaștere a secțiunii transversale pentru reacția $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ și a proceselor de separare a acestuia și a tehnologiei asociate. În acest caz, secțiunea transversală maximă pentru reacția (γ, n) pentru ^{100}Mo este de 150 mb, corespunzând unei energii γ incidente de $E_\gamma = 14.5$ MeV.

Luând în considerare o țintă subțire cu raza de 2 mm și grosimea de 1 cm de oxid $^{100}\text{MoO}_3$, a fost calculată o activitate specifică a radioizotopului ^{99}Mo de 0.56 mCi/g după o zi de iradiere, în timp ce activitatea specifică de saturație are o valoare de 2.4 mCi/g și aceasta se

realizează după un timp de iradiere cu timpul de înjumătățire de aproximativ 5-6 ori (în jur de 300 h).

Similar cu cazul ^{64}Cu , activitatea specifică estimată pentru ^{99}Mo pentru producția $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ pentru medicina nucleară este prea scăzută pentru scopuri practice reale.

Pe viitor, se are în vedere optimizarea parametrilor de iradiere pentru reacțiile fotonucleare pentru a obține activități specifice similare celor obținute prin utilizarea particulelor încărcate și pentru a face reacțiile fotonucleare adecvate pentru producerea de radioizotopi pentru medicina nucleară. Pentru Sistemul VEGA din cadrul ELI-NP se poate folosi codul de simulare discutat în teză pentru a optimiza diferite scheme de producție, pentru a le valida experimental și pentru a propune producția la viitoarele sisteme cu fascicul gama mai intens.

Rezultatele cercetării prezentate în această teză au fost publicate în articole științifice în reviste indexate în sistemul ISI-Clarivate Analytics și/sau comunicate la conferințe internaționale, după cum urmează:

1. *Determination of the ^{60}Co source activity by using the sum-peak method*, **S. Ilie**, C. A. Ur, O. Sima, G. Suliman, A. Pappalardo, Romanian Reports in Physics, Vol. 71, No 4, 211, 2019;
2. *Unfolding of sparse high-energy γ -ray spectra from LaBr₃:Ce detectors*, Capponi, V. Iancu, D. Lattuada, A. Pappalardo, G.V.Turturică, E. Açıksöz, D.L.Balabanski, P.Constantin, G.L. Guardo, M. Ilie, S. Ilie, C. Matei, D. Nichita, T. Petruse, A. Spataru, Journal of Instrumentation, Volume 14, November 2019
3. *Process validation for production of copper radioisotopes in a TR-19 variable energy cyclotron*, R. A. Leonte, D. Cocioabă, L. E. Chilug, **S. I. Bărută (Ilie)**, T. R. Eșanu, B. Burghelea, A. Chiriacescu, L. S. Crăciun, and D. Niculae, Harnessing Isotopes for Improved Quality of Life AIP Conf. Proc. 2295, 020022-1–020022-7, 2019;
4. *Characterization of the segmented high-purity germanium clover detector from the ELIADE array at ELI-NP*, **Simona Bărută (Ilie)**, Călin A. Ur, Octavian Sima, Gabriel Suliman, Gabriel V. Turturică, Violeta Iancu, U.P.B. Sci. Bull., Series A, Vol. 83, Iss. 2, 2021;
5. *Systematic influences on the areas of peaks in gamma-ray spectra that have a large statistical uncertainty*, M. Bruggeman, S.M. Collins, L. Done, M. Durasevic, M.A. Duch, A. Gudelis, M. Hyza, A. Jevremovi, A. Kandi, M. Korun, **S. Ilie**, J.M. Lee, K.B. Lee, A. Luca, R.M. Margineanu, A. Pantelica, I. Serrano, B. Seslak, L.C. Tugulan, L. Verheyen, B. Vodenik, I. Vukanac, Z. Zeng, B. Zorko, Applied Radiation and Isotopes (2017);
6. *High-resolution gamma-ray spectroscopy with eliade at the Extreme Light Infrastructure*, P.-A. Söderström, G. Suliman, C.A. Ur, D. Balabanski, T. Beck, L. Capponi, A. Dhal, V. Iancu, **S. Ilie**, M. Iovea, A. Kusoglu, C. Petcu, N. Pietralla, G.V. Turturica, E. Udup, J. Wilhelmy, A. Zilges, Acta Physica Polonica B, Vol. 50, No. 3, (2019);
7. *Forecasting the production of medical radioisotopes at Extreme Light Infrastructure - Nuclear Physics gamma beam system*, D. Niculae, F. D. Puicea, **S. Ilie**, W. Luo, P. V. Cuong, G. Cata Danil, C. A. Ur, D. Balabanski, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44 (Suppl 2):S119–S956, 2017;
8. *Production of Copper Medical Radioisotopes in a Variable Energy Cyclotron*, Dana Niculae, Radu Leonte, Livia Chilug, Ramona Dusman, **Simona Baruta**, Diana Cocioaba, Liviu Craciun, NUSPRASEN Workshop on Nuclear Science Applications, Helsinki, Finland, November 25-27, 2019;
9. *High energy gamma beam forecasted for production of new and emerging medical radioisotopes by photonuclear reactions, 13th International Symposium on the Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds*, Dana Niculae,

- Simona I. ILIE** , Livia Chilug, Filip D. Puicea, Calin A. Ur , Dimiter L. Balabanski
Czech Republic, Prague, June, 3-7, 2018, (Poster);
10. *Assessment of radioisotopes production for medical applications at ELI-NP*, **Simona Ilie**, Dana Niculae, C. A. Ur, 17th International Balkan Workshop on Applied Physics and Materials Science (IBWAP 2017), Constanta, Romania, July 11-14, 2017, Oral Presentation;
 11. *Development of new production routes, separation and purification methods of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$, New 2nd CRP Meeting on Ways of Producing Tc-99m and Tc-99m Generators (Beyond fission and cyclotron methods)*, Dana Niculae, D. Balabanski, C.A. Ur, **Simona Baruta**, Warsaw, Poland, May 13-17, 2019
 12. *Characterisation of the segmented clover detectors from the ELIADe array at ELI-NP*”, **Simona Ilie**, Sixth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, RAD 2018, June 17-26, 2018, Oral Presentation
 13. *Determination of the ^{60}Co source activity by using the sum-peak method*”, **Simona Ilie**, Seventh International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, RAD 2019, June 09 – 15, 2019, Oral Presentation

8 Referințe

1. B. R. Martin, Nuclear and Particle Physics, John Wiley & Sons, Ltd., 2006, p. 415.
2. H. Becquerel, "Sur les radiations émises par phosphorescence," *Comptes Rendus*, pp. 420-421, 1896.
3. J. J. Thomson, "Cathode Rays," in *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain*, 1897.
4. P. Radvanyi and J. Villain, "The discovery of radioactivity," *Comptes Rendus Physique*, vol. 18, no. 9-10, pp. 544-550, 2017.
5. H. Günther and V. Müller, Einstein 's Energy–Mass Equivalence, Springer, Singapore, 2019.
6. H. Hettema, "Bohr's theory of the atom 1913–1923: A case study in the progress of scientific research programmes," *Studies in History and Philosophy of Science Part B: Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, vol. 26, pp. 307-323, 1995.
7. V. Nesvizhevsky and J. Villain, "The discovery of the neutron and its consequences (1930–1940)," *Comptes Rendus Physique*, vol. 18, pp. 592-600, 2017.
8. E. G. Segrè, "The Discovery of Nuclear Fission," *Nuclear Fission. Physics Today*, vol. 42, no. 7, pp. 38-43, 1989.
9. E. O. Lawrence, "Method and apparatus for the acceleration of ions, filed:". Patent U.S. Patent 1,948,384, 26 January 1932.
10. T. H. Maiman, "RUBY LASER SYSTEMS". 14 November 1967.
11. I. Agarbiceanu, A. Agafitei, L. Blanaru, N. Ionescu-Palla, V. Vasiliu and V. Velculescu, in *The Third International Congress on Quantum Electronics*, Paris, 1963.
12. The White Book of ELI Nuclear Physics Bucharest-Magurele.
13. H. Weller, C. Ur, C. Matei, J. Mueller, M. Sikora, G. Suliman, V. Iancu and Z. Yasin, "Gamma beam delivery and diagnostics," *Romanian Reports in Physics*, vol. 68, pp. 447-481, 2016.
14. G. Knoll, Radiation Detection and Measurement, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc, 2010.
15. A. Rahmim and H. Zaidi, "PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 29, no. 3, pp. 193-207, 2008.
16. W.-H. Wong and J. Uribe, "Principles of Single Photon Emission Computed Tomography and Positron Emission Tomography," *Targeted Molecular Imaging in Oncology*, pp. 19-29, 2001.
17. "Recommended data - LNHB," [Online]. Available: http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm.
18. K. Debertin and R. Helmer, Gamma- and x-ray spectrometry with semiconductor detectors, North-Holland; Amsterdam (Netherlands), 1988, p. 409.
19. A. J. Tavendale and G. T. Ewan, "A high-resolution lithium-drift germanium gamma-ray spectrometer," *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 25, pp. 185-187, 1963.

20. G. Gilmore, Practical Gamma-ray spectrometry, Second ed., John Wiley & Sons, 2008.
21. S. Baruta (Ilie), C. Ur, O. Sima, G. Suliman, G. Turturica and V. Iancu, "Characterisation of the segmented high-purity germanium clover detector from the ELIADE array at ELI-NP," *U.P.B. Sci. Bull., Series A*, vol. 83, no. 2, 2021.
22. A. Luca, B. Neacsu, A. Antohe and M. Sahagia, "Calibration of the high and low resolution gamma-ray spectrometers," *Romanian Reports in Physics*, vol. 64, no. 4, pp. 968-976, 2012.
23. Y. Ogata, H. Miyahara, N. Ishigure, M. Ishihara, M. Nishio and S. Yamamoto, "Development of a modified sum-peak method for activity determination of some gamma emitters," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 775, pp. 34-40, 2015.
24. D. Bazzacco and N. Marginean, "Private Communication, INFN Sezione di Padova, Italy," 1997.
25. S. Ilie, C. A. Ur, O. Sima, G. Suliman and A. Pappalardo, "Determination of the ^{60}Co source activity by using the sum-peak method," *Romanian Reports in Physics*, vol. 71, 2019.
26. B. S. Gopal, Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Seventh Edition ed., p. 430.
27. [Online]. Available: <http://www.advancedcyclotron.com/cyclotron-solutions/tr19>.
28. I. Ursu, L. Craciun, D. Niculae and N. V. Zamfir, "The Radiopharmaceuticals Research Centre of IFIN-HH at Start," *Romanian Journal of Physics*, vol. 58, pp. 1327-1336, 2013.
29. R. A. Leonte, D. Niculae, L. Craciun and G. Cata-Danil, "Medical radioisotopes production at TR-19 cyclotron from IFIN-HH," *UPB Scientific Bulletin Series A: Applied Mathematics and Physics*, pp. 223-236, 2017.
30. B. Mazière, O. Stulzaft, J. M. Verret, D. Comar and A. Syrota, "[^{55}Co]- and [^{64}Cu]DTPA: new radiopharmaceuticals for quantitative tomocisternography," *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, pp. 595-601, 1983.
31. R. A. Leonte, D. Niculae, L. Ș. Crăciun and G. Căta-Danil, "Medical radioisotopes production at TR-19 cyclotron from IFIN-HH," *UPB Scientific Bulletin Series A: Applied Mathematics and Physics*, vol. 79, pp. 223-236, 2017.
32. R. A. Leonte, D. Cocioabă, L. E. Chilug, S. I. Băruță (Ilie), T. R. Eșanu, B. Burghelea, A. Chiriacescu, L. Ș. Crăciun and D. Niculae, "Process Validation for Production of Copper Radioisotopes in a TR-19 Variable Energy Cyclotron," 2020.
33. M. A. Synowiecki, L. R. Perk and J. F. W. Nijsen, "Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons," *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2018.
34. K. Maiko, P. Carey, G. Gaehle, E. Madrid, T. Voller, W. Margenau, M. Welch and S. Lapi, "A semi-automated system for the routine production of copper-64," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 70, pp. 1803-1806, 2012.
35. T. Ohya, K. Nagatsu, H. Suzuki, M. Fukada, K. Minegishi, M. Hanyu, T. Fukumura and . M.-R. Zhang, "Efficient preparation of high-quality ^{64}Cu for routine use," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 43, pp. 685-691, 2016.
36. D. McCarthy, R. Shefer, R. Klinkowstein, L. Bass, W. Margeneau, C. Cutler, C. Anderson and M.

- Welch, "Efficient production of high-specific-activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron," *Nuclear Medicine and Biology*, vol. 24, pp. 35-43, 1997.
37. F. Szelecsényi, G. Blessing and S. Qaim, "Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched ^{61}Ni and ^{64}Ni : possibility of production of No-carrier-added ^{61}Cu and ^{64}Cu at a small cyclotron," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 44, pp. 575-580, 1993.
 38. A. Obata, S. Kasamatsu, D. McCarthy, M. Welch, H. Saji, Y. Yonekura and Y. Fujibayashi, "Production of therapeutic quantities of ^{64}Cu using a 12 MeV cyclotron," *Nuclear Medicine and Biology*, vol. 30, pp. 535-539, 2003.
 39. F. Poignant, S. Penfold, J. Asp, P. Takhar, P. Jackson , "GEANT4 simulation of cyclotron radioisotope production in a solid target,," *Physica Medica* , vol. 32, p. 728–734 , 2016.
 40. "Geant4 10.6 Release Notes," [Online]. Available: <https://geant4-data.web.cern.ch/ReleaseNotes/ReleaseNotes4.10.6.html>.
 41. [Online]. Available: <https://www.comecer.com/alceo-solid-target-processing-system>.
 42. W. Luo, M. Bobeica, D. Filipescu, I. Gheorghe , D. Niculae and D. Balabanski, "Production of radioisotopes of medical interest by photonuclear reaction using ELI-NP γ -ray beam," *Acta Physica Polonica B*, vol. 47, no. 3, 2016.
 43. S. Agostinelli et al. , "Geant4 - a simulation toolkit," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, pp. 250-303, 2003.
 44. W. Luo, M. Bobeica, I. Gheorghe, D. Filipescu, D. Niculae and D. Balabanski, "Estimates for production of radioisotopes of medical interest at Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics facility," *Appl. Phys. B*, 2016.
 45. "Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR)," [Online]. Available: <https://www-nds.iaea.org/exfor/>.
 46. C. K. Ross and T. Diamond, "Predictions regarding the supply of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ when NRU ceases production in 2008," *Physics in Canada*.