



UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI  
Facultatea de Fizică  
Școala Doctorală de Fizică



Silvia-Diana COCIOABĂ

---

METODE NUCLEARE DE OBȚINERE A RADIOIZOTOPILOR MEDICALI LA  
CICLOTRONUL TR-19, UTILIZÂND ȚINTE SOLIDE

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific  
Prof. Univ. Dr. Alexandru JIPA

București, 2024



## **Mulțumiri**

Această teză reprezintă rezultatul unei munci susținute de-a lungul ultimilor cinci ani, o perioadă de aprofundare, descoperire și dezvoltare academică și personală. Finalizarea acestui proiect nu ar fi fost posibilă fără sprijinul, îndrumarea și încurajările primite de la numeroase persoane și instituții. În această secțiune, doresc să-mi exprim recunoștința față de toți cei care au contribuit la realizarea acestei lucrări.

În primul rând, doresc să-mi exprim profunda recunoștință față de coordonatorul științific al acestei lucrări, domnul Prof. Univ. Dr. Alexandru Jipa, pentru ghidarea sa neîntreruptă, pentru sfaturile valoroase și pentru încrederea acordată pe tot parcursul acestui proiect de cercetare. Sprijinul său intelectual și încurajările constante au fost esențiale pentru finalizarea acestei teze.

Doresc să adresez mulțumiri speciale doamnei Dr. Dana Niculae, șef Centru de Cercetare Radiofarmaceutică (CCR) din cadrul IFIN-HH, care a coordonat întreaga lucrare. Profesionalismul său, dedicarea și îndrumarea riguroasă au fost fundamentale pentru succesul acestui proiect. Îndrumarea și sfaturile prețioase în tehnica abordării tematicii lucrării alese, precum și în metoda experimentală au făcut ca această cercetare să fie posibilă.

În mod special, îi sunt recunoscătoare domnului Dr. Liviu Crăciun pentru răbdarea și claritatea cu care mi-a explicat principiile de funcționare ale ciclotronului. Înțelegerea acestor principii a fost fundamentală pentru succesul proiectului meu de cercetare, iar îndrumarea sa riguroasă a fost neprețuită.

Aș dori să adresez mulțumiri deosebite domnului Lect. Univ. Dr. Marius Călin, care mi-a deschis porțile fascinantei lumi a fizicii nucleare experimentale încă din anul al doilea al studiilor de licență.

Mulțumiri deosebite se îndreaptă către directorul științific al Institutului de Fizică și Inginerie Nucleară Horia Hulubei (IFIN-HH), Dr. Mihai Radu, cu care am avut onoarea de a colabora încă din perioada lucrării mele de licență. Acceptarea desfășurării experimentelor în cadrul acestui institut a fost un moment esențial în formarea mea academică. Mai mult decât atât, datorită acceptării în Programul de Dezvoltare Instituțională IFIN-HH, am avut ocazia de a desfășura experimente la Institutul de Științe Nucleare Aplicate în Sănătate, Universitatea din Coimbra (ICNAS-UC), experiență care a avut un impact major asupra realizării acestei teze. Îi sunt profund recunoscătoare pentru această oportunitate și pentru încrederea acordată.

Doresc să exprim mulțumiri sincere directorului ICNAS, Coimbra, Prof. Dr. Antero Abrunhosa, pentru oportunitatea de a efectua experimentele comparative esențiale pentru această lucrare. Sprijinul și ospitalitatea sa au fost neprețuite în desfășurarea acestei cercetări. De asemenea, sunt recunoscătoare colectivului condus de acesta pentru colaborarea fructuoasă, profesionalismul și suportul oferit pe parcursul șederii mele la ICNAS.

De asemenea, vreau să mulțumesc colegilor și prietenilor mei din cadrul Centrului de Cercetare Radiofarmaceutică pentru sprijinul lor moral, colaborările fructuoase și atmosfera prietenoasă care a făcut munca de cercetare mai plăcută.

Un loc aparte în inima mea îl ocupă familia mea, căreia îi datorez cele mai profunde mulțumiri, pentru dragostea, înțelegerea și răbdarea lor de-a lungul acestor ani de studiu. Ei au fost sursa mea de inspirație și motivație în momentele dificile. Părinților mei le sunt recunoscătoare pentru iubirea necondiționată, răbdarea infinită și sacrificiile personale făcute pentru ca eu să-mi pot urmări visurile. Fără sprijinul lor moral și financiar, fără încurajările și încrederea lor, acest drum ar fi fost mult mai dificil de parcurs. Fratelui meu îi mulțumesc pentru înțelegerea și susținerea constantă, care mi-au oferit puterea de a persevera în momentele dificile. De asemenea, iubitului meu îi sunt recunoscătoare pentru sprijinul emoțional, încurajările neconținute și răbdarea de care a dat dovadă pe parcursul acestei călătorii.

În final, aș dori să îmi mulțumesc și mie însămi, pentru că am reușit să mă mențin motivată, pentru nenumăratele nopți nedormite, pentru zecile de cești de cafea care mi-au ținut companie și pentru faptul că nu am renunțat, chiar și atunci când părea că totul este împotriva mea. Bravo, Diana, ai reușit!

Mulțumesc tuturor celor care, direct sau indirect, au contribuit la realizarea acestei teze.

# Cuprins

Introducere .....	3
I. Metode nucleare în Medicină și Științele vieții.....	4
1. Tehnici de imagistică utilizate în Medicina Nucleară .....	4
2. Metode terapeutice .....	4
3. Theranostică .....	5
II. Radioizotopi utilizați în medicină și metode de producere prin metode nucleare. Radiofarmaceutice și aplicabilitatea acestora .....	5
1. Metode de producere a radioizotopilor medicali - Ciclotronul .....	5
2. Radiofarmaceutice și caracteristicile acestora .....	6
3. Radioizotopi medicali.....	6
III. Posibilități de obținere a radiofarmaceuticelor în IFIN-HH.....	8
Ciclotronul TR-19 .....	8
IV. Metode de obținere a radioizotopilor emițători de pozitroni la ciclotronul TR-19 de la IFIN-HH	10
1. Obținerea radioizotopului medical $^{64}\text{Cu}$ .....	10
1.1. Secțiunea eficace de producere a radioizotopului $^{64}\text{Cu}$ – simulări TALYS.....	10
1.2. Alegerea degradorului pentru obținerea $^{64}\text{Cu}$ , rezultate simulări SRIM/TRIM.....	11
1.3. Condiții experimentale ale procesului de obținere a $^{64}\text{Cu}$ , prin iradierea țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotronul TR-19 .....	12
1.3.1. Electrodepunerea țintei de $^{64}\text{Ni}$ .....	12
1.3.1.1. Rezultate electrodepunere .....	13
1.3.1.2. Dependența de cantitatea de $^{64}\text{Ni}$ – rezultate simulări SRIM/TRIM .....	13
1.3.2. Iradierea țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotron .....	14
1.3.3. Procesarea prost iradiere a țintei – dizolvare și purificare.....	15
1.4. Rezultate.....	15
1.4.1. Obținerea $^{64}\text{Cu}$ prin iradierea țintelor de $^{64}\text{Ni}$ electrodepus la ciclotronul TR-19, prin reacția nucleară (p,n).....	15
1.4.2. Caracterizarea fizico-chimică a soluției de $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ .....	16
1.4.3. Aplicații ale radioizotopului $^{64}\text{Cu}$ obținut în urma iradierii țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotronul TR-19 .....	17
2. Obținerea izotopului medical $^{89}\text{Zr}$ .....	18
2.1. Secțiunea eficace de producere a radioizotopului medical $^{89}\text{Zr}$ – simulări TALYS .....	18

2.2.	Pregătirea și iradierea țintelor de $^{89}\text{Y}$ .....	19
2.2.1.	Pregătirea și iradierea țintelor de $^{89}\text{Y}$ pe suportul de ținte solide ACSI.....	19
2.2.2.	Pregătirea și iradierea țintei pe sistemul de ținte solide COMECER.....	20
2.3.	Procesarea post-iradiere a țintelor de $^{89}\text{Y}$ .....	21
2.4.	Rezultate.....	21
2.4.1.	Obținerea $^{89}\text{Zr}$ prin iradierea foliilor de $^{89}\text{Y}$ la ciclotronul TR-19, prin reacția nucleară (p,n).....	21
2.4.2.	Caracterizarea soluției [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat .....	22
2.4.3.	Aplicații ale soluției de [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat.....	23
V.	Compararea producerii de radiofarmaceutice folosind ținte solide și ținte lichide la acceleratori de tip ciclotron .....	24
1.	Ciclotronul KIUBE .....	25
2.	Obținerea radioizotopului medical $^{64}\text{Cu}$ prin iradierea de ținte lichide la ciclotronul KIUBE 25	
2.1.	Pregătirea și iradierea țintei .....	25
2.2.	Procesarea post-iradiere a țintei .....	25
2.3.	Rezultate.....	26
3.	Obținerea radioizotopului medical $^{89}\text{Zr}$ prin iradierea de ținte lichide la ciclotronul KIUBE 27	
3.1.	Pregătirea țintei lichide de $^{89}\text{Y}$ și procesarea post-iradiere a acesteia .....	27
3.2.	Rezultate.....	27
VI.	Concluzii generale și perspective .....	28
	Bibliografie .....	31
	<b>Lista contribuțiilor proprii</b> .....	33
	Lucrări publicate în reviste.....	33
	Reviste cotate ISI .....	33
	Reviste indexate ISI .....	34
	Lucrări prezentate la conferințe.....	34
	Conferințe internaționale.....	34
	Conferințe naționale .....	36

## Introducere

Descoperirile din Fizica nucleară au permis dezvoltarea tehnologiei nucleare. Se poate considera că este una dintre cele mai semnificative realizări ale secolului al XX-lea. Fizica nucleară este utilizată în prezent în aproape fiecare domeniu și aspect al vieții noastre, de la medicină, la producție industrială și construcții, la alimentarea articolelor de uz casnic și la producerea de energie electrică, pentru peste 16% din nevoile mondiale.

În ciuda progreselor în Medicina Nucleară, producerea eficientă și fiabilă de radioizotopi medicali rămâne o provocare esențială. Metodele tradiționale de producere implică adesea reactoare nucleare, care au limitări în ceea ce privește disponibilitatea, producția de radioizotopi medicali fiind dependentă de utilizarea acestor reactoare în alte scopuri, costurile asociate fiind de asemenea codependente. Ciclotroanele, pe de altă parte, oferă o soluție mai accesibilă și mai rentabilă pentru producerea de radioizotopi de înaltă puritate.

Dintre radioizotopii folosiți în aplicații medicale, cuprul cu număr de masă  $A = 64$  ( $^{64}\text{Cu}$ ), precum și zirconiu – cu număr de masă  $A = 89$  ( $^{89}\text{Zr}$ ) au devenit semnificativi datorită proprietăților lor favorabile pentru tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și radioterapie. Acești radioizotopi oferă posibilități de investigare și tratare pentru procese fiziologice esențiale și permit tratamentul țintit al unor boli, așa cum este cancerul.

Lucrarea de față își propune să contribuie la dezvoltarea imagisticii medicale și a teranosticii medicale, a radioterapiei moleculare ș.a. prin optimizarea proceselor de obținere a medicamentelor radiofarmaceutice ce au în componența lor radioizotopi obținuți prin iradierea țintelor solide la ciclotron. Obiectivul principal al tezei de doctorat este dezvoltarea și optimizarea metodelor de producere la ciclotron pentru izotopii radioactivi de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$ , obținând un randament ridicat și purități adecvate aplicațiilor medicale.

Prin acest studiu s-a avut în vedere sporirea disponibilității și creșterea calității izotopilor radioactivi de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$  pentru uz medical, contribuind astfel la îmbunătățirea imagisticii de diagnostic și a rezultatelor terapeutice în medicină.

Problemele abordate în această teză de doctorat permit realizarea unor progrese în domeniul Medicinii Nucleare, prin îmbunătățirea metodelor de producere pentru radioizotopii de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$ , oferind noi perspective și contribuind la eforturile continue de îmbunătățire a tehnicilor de diagnostic și tratament.

# I. Metode nucleare în Medicină și Științele vieții

Din perspectivă istorică, se poate spune că Medicina Nucleară a fost rezultatul direct al progreselor din fizica nucleară și al translatării acestora în medicină. Fizica a condus la crearea acestui domeniu, inclusiv la dezvoltarea obținerii de radioizotopi adecvați pentru uz uman, aceștia oferind posibilitatea de a furniza date cantitative și/sau imagini și de a estima cantitatea de material radioactiv care ar putea fi administrată eficient și sigur pacienților, pentru diagnostic și tratament. Progresele obținute în urma cercetării privind producerea de radioizotopi și detecția radiațiilor au condus la determinarea unor aspecte importante în cercetarea și dezvoltarea medicinei nucleare, cum ar fi: tipul de radiofarmaceutic folosit, metodele de achiziție și analiză a imaginilor pentru diagnoză, posibilitatea de a trata anumite afecțiuni cu ajutorul radioizotopilor. Progresele fizicii au contribuit la crearea Medicinei Nucleare, aducând domeniul în prim-plan în medicină, fiind o specialitate bazată pe inovația tehnologică și știința fizică [1,2].

## 1. Tehnici de imagistică utilizate în Medicina Nucleară

Există trei tehnici diferite de imagistică funcțională sub cupola medicinei nucleare [3]. Tehnica fundamentală este scintigrafia plană, care oferă informații despre distribuția materialului radioactiv într-o imagine bidimensională singulară, analog unei radiografii plane cu raze X. În timp ce tomografia computerizată oferă imagini anatomice tridimensionale, tomografia computerizată cu emisie de fotoni singulari (SPECT) utilizează o serie de imagini bidimensionale realizate în puncte învecinate ale distribuției radiotrasorului folosind aceiași agenți ca și scintigrafia plană, pentru a oferi o distribuție tridimensională a radiotrasorilor. Cea mai sensibilă metodă, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), necesită radionuclizi care emit pozitroni și utilizează radiațiile  $\gamma$  produse în procesul de anihilare pozitron-electron. Ambele tehnici de imagistică, PET și SPECT, au o sensibilitate foarte mare, deoarece permit detectarea moleculelor țintă radiomarcate în intervalul  $10^{-11}$ - $10^{-12}$  și, respectiv,  $10^{-10}$ - $10^{-11}$ . Această sensibilitate ridicată permite obținerea de imagini tridimensionale de înaltă calitate, deosebit de utile pentru detectarea și caracterizarea neoplasmului. Tehnicile de imagistică moleculară non-invazive completează studiile *ex vivo* deja recunoscute, cum ar fi imunohistochimia, hibridizarea fluorescentă in situ sau imuno-testul enzimatic, care necesită proceduri invazive de prelevare a probelor și, din cauza heterogenității tisulare, este posibil să nu reprezinte întotdeauna în mod adecvat procesul biochimic sau patologic [3].

## 2. Metode terapeutice

**Radioterapia** are ca scop furnizarea de doze curative de radiații ionizante pentru a distruge tumorile maligne (prin stoparea creșterilor și a diviziunilor celulelor canceroase), minimizând în același timp riscul de efecte secundare în țesuturile sănătoase [4].



La nivelul celulelor, radiațiile generează particule încărcate și radicali liberi, care distrug structuri sensibile, cum ar fi ADN-ul sau proteinele. Eficiența terapiei este dată de apariția unui număr cât mai mare de scindări ale ambelor catene de ADN. Sensibilitatea țesuturilor este influențată de capacitatea celulelor de a repara leziunile la nivelul materialului genetic [6].

### **3. Teranostică**

Importanța medicinei personalizate a crescut, mai ales pentru că evitarea tratamentelor inutile și costisitoare a devenit o problemă substanțială. În medicina nucleară, metoda de teranostic este o tehnologie bine stabilită pentru țintirea moleculară specifică, atât pentru diagnostic, cât și pentru terapie. Această tehnică este o ramură nouă a medicinei nucleare ce îmbină imagistica de diagnoză cu terapia, utilizând aceeași moleculă sau molecule foarte asemănătoare, care fie sunt radiomarcate diferit, fie sunt administrate în doze diferite. Stabilirea unui tratament specific se poate realiza prin vizualizarea potențialelor ținte. Datorită dezvoltării rapide a radiofarmaceuticelor și tehnicilor de diagnosticare, utilizarea agenților teranostici a crescut continuu [7].

## **II. Radioizotopi utilizați în medicină și metode de producere prin metode nucleare. Radiofarmaceutice și aplicabilitatea acestora**

Radionuclizii constituie elementul cheie al aplicațiilor în Medicina Nucleară. Cu excepția câtorva radioizotopi, aceștia nu se regăsesc în lanțurile naturale de dezintegrare și trebuie să fie produși prin transmutații artificiale, cu ajutorul acceleratoarelor de particule sau a reactoarelor nucleare. Majoritatea radionuclizilor sunt produși artificial în ciclotron și reactor. Unii radionuclizi cu viață scurtă sunt disponibili de la așa-numitele generatoare de radionuclizi în care părinții cu viață lungă sunt încărcăți și se degradează la fiice cu viață scurtă [8].

### **1. Metode de producere a radioizotopilor medicali - Ciclotronul**

Câmpul magnetic al ciclotronului face ca particulele să se deplaseze pe orbite circulare. Ionii sunt produși într-o sursă de ioni în centrul echipamentului și sunt accelerați din centru. Particulele încărcate cum ar fi protoni, deuteroni, particule  $\alpha$  sunt accelerate de un câmp electric de înaltă frecvență prin doi sau mai mulți electrozi numiți duanți. Ionii sunt accelerați pe măsură ce trec de la un duant la altul, printr-un spațiu între aceștia. Deoarece frecvența de rotație a particulelor rămâne constantă pe măsură ce energia particulelor crește, diametrul orbitei crește până când particulele pot fi extrase de pe marginea exterioară a echipamentului. Cu alte cuvinte, cu cât raza traiectoriei particulei este mai mare, cu atât energia cinetică a particulei este mai mare. Particulele încărcate sunt deviate de un deflector printr-o fereastră în afara ciclotronului pentru a forma un fascicul extern.

Limita energiei unei particule este determinată practic de diametrul feței polului magnetului. Astfel, aceste particule accelerate pot avea de la câțiva kiloelectron volți (keV) până la câteva miliarde de electroni volți (BeV) de energie cinetică, în funcție de proiectarea ciclotronului [9].

## 2. Radiofarmaceutice și caracteristicile acestora

Pentru ca un radiofarmaceutic (radiotrasor) să fie utilizat în siguranță la om, acesta trebuie să îndeplinească standarde de calitate înaltă care includ puritatea chimică și radiochimică, sterilitatea și lipsa de impurități pirogene [10]. Radiofarmaceuticele sunt compuși biologici activi ce conțin în structura lor un izotop instabil. Printre proprietățile pe care trebuie să le aibă un astfel de compus pentru a putea fi utilizat în medicină, amintim:

- Disponibilitate la un cost redus;
- Tipul radiației adecvat aplicației;
- Energia depozitată să fie mare, parcursul să nu depășească cu mult zona de interes;
- Energia utilă trebuie să aibă un factor de ramificare mare;
- Timpul de înjumătățire efectiv adecvat pentru tipul aplicației (pentru diagnostic - timp de înjumătățire biologic efectiv scurt, astfel încât să fie eliminat din organism cât mai repede posibil);
- Radioizotopul să prezinte puritate radionuclidică;
- Afinitate biologică ridicată pentru ținte moleculare de interes [9, 10].

A doua componentă a medicamentelor radiofarmaceutice, molecula organică vectoare, cu activitate biologică cunoscută, are o structură care permite introducerea unui izotop radioactiv prin sinteză chimică rapidă sau prin schimb izotopic, fără a modifica caracteristicile de legare selectivă a biomoleculii la receptori. Receptorii sunt, de obicei, ținte la nivelul membranei celulare tumorale sau ținte intracelulare de tipul receptorilor peptidici, antigene, factori de creștere, enzime etc., implicate în procesul patologic vizat, în stadii incipiente.

## 3. Radioizotopi medicali

Alegerea unui radionuclid depinde de aplicația particulară în care va fi folosit. În timp ce radionuclizii utilizați pentru imagistica de medicină nucleară emit radiații  $\gamma$  sau particule  $\beta^+$ , care pot pătrunde adânc în organism, radionuclizii utilizați pentru terapie trebuie să emită radiații cu un parcurs relativ scurt pentru a-și depozita energia local și pentru a minimiza iradierea întregului corp. Există trei tipuri de radiații cu particule de consecință pentru terapia cu radionuclizi - particule beta<sup>-</sup>, particule alfa și electroni Auger [3].

Timpul fizic de înjumătățire al radionuclidului ar trebui să se potrivească cu timpul de înjumătățire biologic al anticorpului monoclonal marcat (mAb), fragmentelor mAb,

peptidelor mici sau moleculelor organice mici pentru a obține un raport semnal-zgomot optim. În plus, proprietățile chimice ale radionuclidului ar trebui să faciliteze procesul de marcarea și să prevină acumularea de radioactivitate în organele nevizate.

În ultimii ani, imagistica PET cu agenți pe bază de  $^{89}\text{Zr}$  a reprezentat un domeniu de cercetare dinamic.  $^{89}\text{Zr}$  prezintă un interes crescut mai ales datorită timpului său de înjumătățire care este compatibil cu imagistica ce utilizează anticorpi radiomarcați. Caracteristicile suplimentare ale acestui izotop includ capacitatea de a oferi imagini cantitative și de înaltă rezoluție, datorită raportului de ramificare a emisiilor  $\beta^+$  (22%) și a energiei medii scăzute a pozitronilor (396 keV). Acest radioizotop prezintă și o emisie gamma de 909 keV care este suboptim pentru dozimetrie, dar timpul de înjumătățire mai lung al  $^{89}\text{Zr}$  (78.4 ore) comparativ cu cel al  $^{18}\text{F}$  (1.83 ore) mai frecvent folosit, a constituit un avantaj și l-a propulsat în studiile pentru medicina nucleară pentru tomografia cu emisie de pozitroni (PET) pentru dezvoltarea agenților de imagistică ce necesită timpi de achiziție mai lungi [11, 12].

**Cuprul-64** are mai multe atribute unice: o schemă de dezintegrare complexă, cu captură de electroni (43%), emisii  $\beta^-$  și ramuri de emisie de pozitroni ( $\beta^+ \rightarrow 0.653$  MeV [17.8%],  $\beta^- \rightarrow 0.579$  MeV [38.4%]); emisia de pozitroni are o energie scăzută, permițând imagini cu rezoluție ridicată și nu există emisii gamma abundente care să afecteze proprietățile imagistice. Combinația de pozitroni,  $\beta^-$  și de electroni Auger cu emisii mari TLE conferă o doză mare de radiație locală la nivel celular, făcându-l adecvat pentru terapia țintită cu radionuclizi, cu un potențial citotoxic ridicat dacă radionuclidul este localizat în interiorul sau aproape de nucleul celulelor. Are o rezoluție spațială ridicată comparabilă cu radionuclidul  $^{18}\text{F}$ : drumul liber mediu pentru pozitronii lor generați 0.70 / 0.69 mm, și energia pozitronilor comparabilă 0.656 / 0.635 MeV. Cererea de  $^{64}\text{Cu}$  pentru studiile PET a început să crească atunci când s-a demonstrat că producția sa cu activități specifice ridicate la ciclotroane medicale, a fost realizabilă în condiții de rutină, prin bombardarea cu protoni a unei ținte de  $^{64}\text{Ni}$  îmbogățit izotopic la o energie a fasciculului de 11-15 MeV [13].

Timpul de înjumătățire de 12.7 ore permite o absorbție și distribuție suficiente pentru a obține un contrast considerabil și o calitate a imaginii bună atât a moleculelor mai mici, cât și a proteinelor și nanoparticulelor mai mari. Totodată, în sens practic, radionuclidul poate fi transportat la centrele de imagistică PET de la instalația de producție aflată la o oarecare distanță [14].

### III. Posibilități de obținere a radiofarmaceuticelor în IFIN-HH

#### Ciclotronul TR-19

Ciclotroanele din seria TR-19 fabricate de Advanced Cyclotron System Inc. sunt acceleratoare pentru ioni negativi, cu surse de ioni externe. Domeniul de energie al fasciculului TR-19, de la 14 MeV la 19 MeV, cu pas de 100 keV, este optim pentru producerea majorității izotopilor cu aplicații medicale, cu preponderență în imagistica de tip PET. Cei mai utilizați radioizotopi ce pot fi obținuți la ciclotronul TR-19 sunt  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  și  $^{18}\text{F}$ . Acest tip de ciclotron poate produce simultan 2 fascicule de protoni cu intensități care variază independent, până la un curent total de fascicul de peste 200  $\mu\text{A}$ . TR-19 este o mașină versatilă, proiectată să funcționeze în fascicul dublu, utilizând simultan fluxul de protoni în două porturi de extracție diametral opuse, pentru a iradia țintele lichide, solide și gazoase [15].



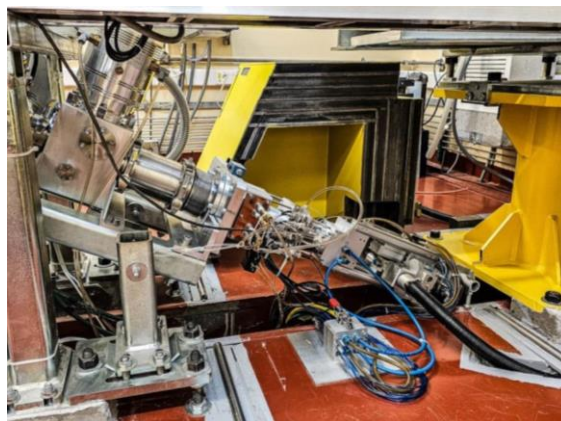
*Figura 1. Ciclotronul TR-19*

Ciclotronul TR-19 accelerează ionii negativi de hidrogen ( $\text{H}^-$ ), într-un plan vertical, cu ajutorul a 2 duanți, cu 4 sectoare de accelerare, de focalizare intensă, cu un spațiu îngust între aceștia. Regiunile de câmp magnetic sunt “dealuri” (“hills”) la 45 grade, separate de “văi” (“valleys”), în care spațiul dintre “văi” e de 5 ori mai mare decât între “dealuri”. Ionii de hidrogen sunt injectați în centrul acestui spațiu, iar traiectoria lor este curbată în formă de cerc folosind electromagneți. Fasciculul este extras prin introducerea sondei de extracție la o anumită rază de centrul traiectoriei ionilor accelerați, corelată cu energia necesară. Striparea ionilor negativi ( $\text{H}^-$ ) se efectuează prin trecerea fasciculului printr-o foiță de carbon pirolitic foarte subțire plasată la extremitatea sondei de extracție. Foița de stripare are rolul de a separa electronii de ionii de  $\text{H}^-$ . Prin stripare, ionul  $\text{H}^-$  pierde 2 electroni și se transformă în proton. Deoarece câmpul magnetic rămâne neschimbat, forța Lorentz ( $\vec{F} = (v \times B)$ ) își schimbă sensul din forța orientată către tancul ciclotronului, în forță repulsivă care ejectează particula pe calea de extracție, ieșind apoi către ținta corespunzătoare.

Extracția multiplelor fascicule se realizează prin introducerea sondei de extracție la diferite raze, astfel încât prima foiță de stripare să intercepteze doar o parte a fasciculului,

permițând restului să continue accelerarea către următoarea. Astfel, este posibil să se obțină nu numai două fascicule simultan, ci și fascicule cu energie și intensitate diferite. Pe o parte, fasciculul este colimat prin capul selector ce se deplasează în ambele direcții, X și Y, pentru a comuta spre ținta corespunzătoare pentru producerea de radioizotopi. Pe partea opusă, ciclotronul TR-19 este echipat cu o linie de extensie de 6 metri pentru un fascicul extern ce ajunge într-o hală de experimente pentru activități de cercetare (radiobiologie cu protoni) dar și cu o linie scurtă, înclinată la aproximativ  $45^\circ$  ce are ca terminal o stație de iradiere pentru ținte solide. Deviarea fasciculului pe una dintre cele două linii de extensie se face cu ajutorul unui magnet comutator.

În această lucrare, a fost utilizată stația de iradiere ținte solide pentru obținerea radioizotopilor  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$  (Figura 2). Stația de iradiere ținte solide este montată pe linia de extensie secundară a ciclotronului TR-19, cu o înclinație de  $45^\circ$ , la 160 cm de portul de extracție. Închiderea vidului se face cu o folie de aluminiu a cărei grosime a fost aleasă în urma simulărilor ce urmează a fi prezentate. Răcirea țintei se face cu He și apă. Transferul țintei la/de la stația de iradiere a ciclotronului se face pneumatic printr-un tub flexibil, care leagă modulul de electrodepunere și dizolvare, la stația de iradiere.



**Figura 2.** stația de iradiere ținte solide, COMECER, instalată pe linia de extensie

Radioizotopul  $^{89}\text{Zr}$  a fost obținut atât folosind stația de iradiere ținte solide de la COMECER, cât și prin utilizarea unui suport de ținte solide (ACSI, Canada). Acest suport este poziționat pe portul de extracție a fasciculului de protoni din ciclotron, la un unghi de  $90^\circ$ . Curentul de operare variază între 20 și 70  $\mu\text{A}$ , cu un curent maxim de fascicul de 80  $\mu\text{A}$ . Această configurație experimentală presupune introducerea manuală a țintei în suport, urmată de descărcarea pneumatică a țintei într-un container de plumb, la finalul procesului de iradiere.

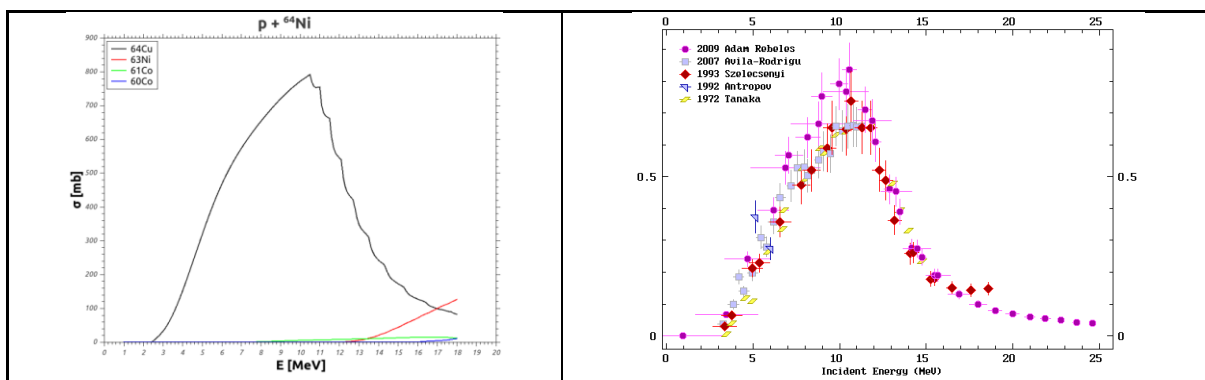
#### IV. Metode de obținere a radioizotopilor emițători de pozitroni la ciclotronul TR-19 de la IFIN-HH

### 1. Obținerea radioizotopului medical $^{64}\text{Cu}$

#### 1.1. Secțiunea eficace de producere a radioizotopului $^{64}\text{Cu}$ – simulări TALYS

TALYS este un software care simulează reacțiile nucleare și calculează funcțiile de excitare pentru a determina intervalul optim de energie. Programul de reacții nucleare arată dependența secțiunilor transversale nucleare de energia protonilor incidenti [16]. Funcția de excitare a fost calculată pentru a ilustra formarea radionuclidului de cupru prin reacția  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ . Codul TALYS a fost utilizat pentru a calcula secțiunile transversale teoretice în intervalul 0-20 MeV, așa cum sunt prezentate în Figura 3.

Pe baza rezultatelor de calcul obținute din codul TALYS au fost stabiliți parametrii optimi de iradiere. Astfel se evidențiază atât secțiunea de producere a  $^{64}\text{Cu}$ , cât și a celorlalți izotopi radioactivi ce pot fi produși prin deschiderea altor canale de reacție.

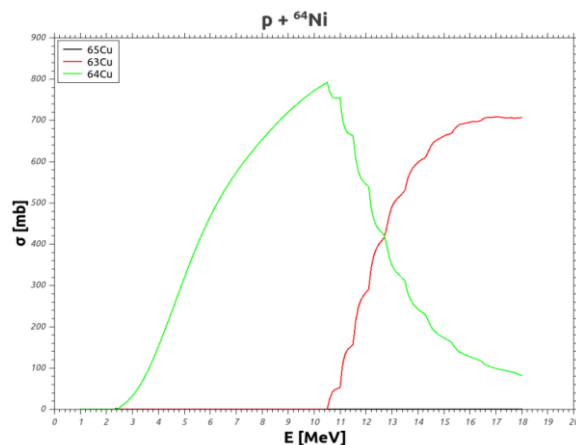


*Figura 3. Funcția de excitare a reacției nucleare  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  din codul TALYS (a) vs funcția de excitare din bazele de date EXFOR (b) [17]*

Conform funcției de excitare  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ , randamentul maxim de obținere este așteptat la o energie incidentă a fascicului de protoni de 10.5 MeV, cu o eficacitate bună în intervalul de energie 6-13 MeV, astfel evitându-se producerea izotopilor din reacții nucleare competitive, așa cum este prezentat în Figura 3.

Deoarece metabolizarea izotopilor stabili și radioactivi ai elementelor metalice se realizează similar la nivelul organismului, proteinele implicate nediferențiind între aceștia, este esențial ca procesul de obținere să minimizeze riscul formării izotopilor stabili ai elementului de interes. În timpul procesului de marcarea, prezența izotopilor stabili poate afecta interacțiile ulterioare ale radioizotopului cu moleculele de transport, ceea ce poate afecta calitatea radiofarmaceuticului. De asemenea, la nivelul organismului, pot apărea competiții pentru receptorii și transportorii specifici, afectând calitatea metodelor de imagistică și tratament.

Înainte de începerea experimentelor am efectuat simulări în TALYS pentru a ilustra formarea izotopilor stabili ai cuprului în competiție cu formarea radioizotopului  $^{64}\text{Cu}$ .



**Figura 4.** Dependența secțiunii de producere a izotopilor Cu de energia protonilor incidenti

Din Figura 4 se observă faptul că apariția izotopului stabil  $^{63}\text{Cu}$  este posibilă pentru o energie a protonilor începând de la 10.5 MeV. Prin urmare, s-a ales o energie a fasciculului de protoni incidenti adecvată montajului experimental folosit pentru a preveni producerea acestuia.

## 1.2. Alegerea degradorului pentru obținerea $^{64}\text{Cu}$ , rezultate simulări SRIM/TRIM

Deoarece energia minimă de extracție a protonilor din ciclotron este de 14 MeV, probabilitatea de a avea impurități la această energie și, mai ales, izotopi stabili ( $^{63}\text{Cu}$ ) în radiofarmaceuticul obținut este mare. Pentru a evita apariția impurităților și astfel, pentru a obține un radioizotop lipsit de purtători (fără prezența izotopilor stabili, Carrier-free), a fost montat un degrador pe linia scurtă de extensie a ciclotronului pentru a reduce energia fasciculului de protoni.

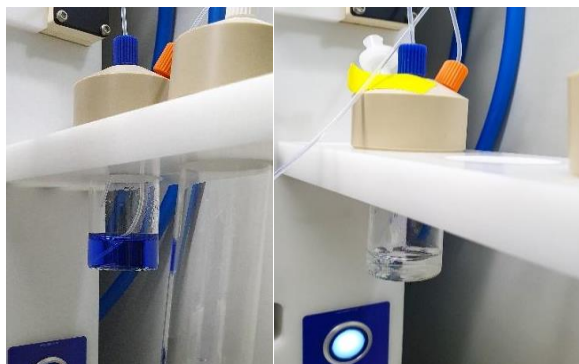
Pentru a alege grosimea optimă a degradorului, am efectuat mai multe simulări în programul TRIM pentru a obține o energie convenabilă la intrarea în ținta de  $^{64}\text{Ni}$ , variind grosimea foliei de aluminiu: 200  $\mu\text{m}$ , 320  $\mu\text{m}$  și 400  $\mu\text{m}$ . Se observă că pentru a ne apropia de secțiunea maximă de producere a  $^{64}\text{Cu}$  (10.5 MeV), ar fi util degradorul de 400  $\mu\text{m}$ , care reduce energia fasciculului de la 14 MeV la 11 MeV. Cu toate acestea, pentru a avea un randament cât mai mare de producere a  $^{64}\text{Cu}$ , ne interesează ca maximum secțiunii eficiente să fie în centrul ținte, nu la intrarea acesteia. Prin urmare, în urma simulărilor, am ales degradorul de 320  $\mu\text{m}$  de aluminiu, care a redus energia de la 14 MeV la 11.6 MeV.

### 1.3. Condiții experimentale ale procesului de obținere a $^{64}\text{Cu}$ , prin iradierea țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotronul TR-19

Procesul presupune electrodepunerea  $^{64}\text{Ni}$  îmbogățit (99.53%) pe o placă de platină atașată unui suport de țintă (shuttle) dedicat, transferat pneumatic la stația de iradiere a ciclotronului TR-19. Electrodepunerea și dizolvarea țintei au fost efectuate în modulul de electrodepunere și dizolvare (EDS). Obținerea soluției finale purificate de  $^{64}\text{Cu}$  a fost realizată în modulul de purificare automatizat Taddeo-PRF, prezentat mai jos, cu ajutorul unei rășini schimbătoare de ioni. La sfârșitul procesului,  $^{64}\text{Cu}$  a fost produs sub formă de soluție de  $^{64}\text{Cu}[\text{CuCl}_2]$ . Procesul este inițiat de prepararea unei soluții de  $\text{NH}_4\text{Cl} - \text{NH}_4\text{OH}$ , reprezentând soluția tampon pentru soluția finală de nitrat de nichel  $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2]$  ce se introduce în modulul de electrodepunere în modulul de electrodepunere.

#### 1.3.1. Electrodepunerea țintei de $^{64}\text{Ni}$

Procesul implică electrodepunerea țintei de Ni îmbogățit pe un suport de platină atașat unui shuttle. Întreaga procedură este realizată într-un modul automatizat pentru electrodepunere și dizolvare, EDS. Soluția electrolică de nitrat de nichel este adăugată în flaconul dedicat. Procesul începe atunci când pompa este pornită pentru a permite soluției să circule prin capul stației electrochimice din flaconul cu soluție, cu un debit de 2-3 mL/min. Procesul de electrodepunere durează 14-20 ore, finalizarea electrodepunerii fiind indicată de schimbarea culorii soluției electrolitice, din albastru în incolor, așa cum este prezentat în Figura 5 [18].



**Figura 5.** Schimbarea culorii soluției de electrodepunere de la albastru la incolor

Ținta rezultată este depusă pe baza de platină din interiorul shuttle-ului, pe un diametru de 6 mm. Masa de nichel electrodepus este determinată prin diferența dintre masa shuttle-ului cu ținta depusă și masa shuttle-ului gol (înaintea procesului de depunere). Densitatea aparentă a țintei este calculată ținând cont de această masă și de diametrul de 6 mm pe care este depusă. Grosimea țintei variază astfel între 300 și 750  $\mu\text{m}$ .



### 1.3.1.1. Rezultate electrodepunere

La sfârșitul electrodepunerii,  $48 \pm 1.3$  mg de țintă metalică au fost depuse pe centrul plăcii de bază din platină, într-o formă de 6 mm diametru cu aprox. 600  $\mu\text{m}$  grosime. Aceste valori corespund unei densități aparente de  $2.79 \text{ g/cm}^3$  (care este de 3.19 ori mai mică decât densitatea  $^{64}\text{Ni}$  solid). Prin urmare, pentru cele mai precise rezultate, această valoare a densității aparente a fost declarată ca parametru de intrare pentru simulare. Aspectul său a fost compact, fără imperfecțiuni vizibile și s-a dovedit a fi stabilă în timpul procesului de transfer și iradiere. În Figura 6 se poate observa un exemplu de țintă compactă și un exemplu de țintă ce prezintă fisuri. Randamentul etapei de obținere a țintei a fost de 95-98%, determinat de masa țintei în comparație cu masa de nichel dizolvat [18].



Figura 6. Țintă compactă de  $^{64}\text{Ni}$  vs țintă ce prezintă fisuri

### 1.3.1.2. Dependența de cantitatea de $^{64}\text{Ni}$ – rezultate simulări SRIM/TRIM

Pentru a vedea pierderea de energie în ținta obținută, am efectuat simulări în SRIM/TRIM. Astfel, pentru geometria particulară a stației de iradiere ținte solide, am folosit ca parametri de intrare energia incidentă a fascicului de protoni de 14 MeV, un degrador de aluminiu cu grosimea de 320  $\mu\text{m}$  și grosimea țintei de  $^{64}\text{Ni}$  de 600  $\mu\text{m}$  cu densitatea aparentă calculată,  $2.79 \text{ g/cm}^3$ .

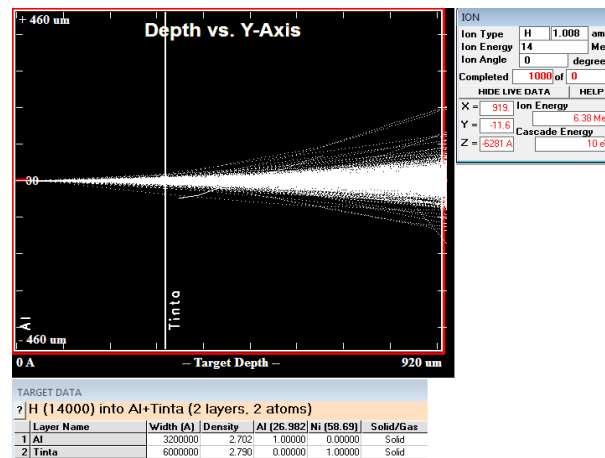


Figura 7. Simulare pierdere de energie în ținta de  $^{64}\text{Ni}$

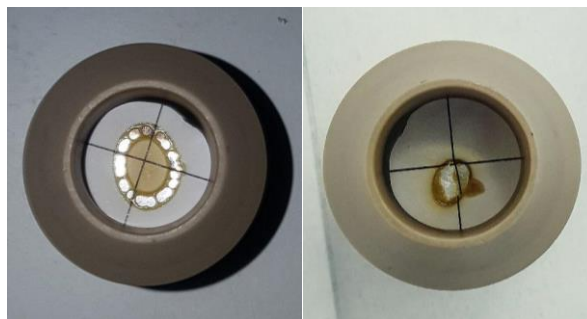
Pentru a putea optimiza randamentul de obținere a  $^{64}\text{Cu}$ , am efectuat simulări pentru a vedea intervalul energetic al fasciculului atunci când străbate ținta de  $^{64}\text{Ni}$ . Am ținut cont de simulările anterioare, unde am observat că energia la intrare în țintă este de 11.6 MeV. Astfel, am variat cantitatea de nichel electrodepus și grosimea țintei obținute, iar pentru a reprezenta în spectru am mediat valorile obținute ale energiei la ieșirea din țintă.

Se observă că cel mai bun randament ar putea fi obținut pentru o cantitate mai mică de Ni electrodepus. Totuși, trebuie specificat faptul că activitatea totală utilă ar fi semnificativ mai mică, chiar dacă activitatea specifică ar fi mai mare în cazul unei cantități mai mici de Ni electrodepus.

### **1.3.2. Iradierea țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotron**

Simulările au condus la determinarea următorilor parametri: energia fasciculului de protoni extrași din ciclotron 14 MeV și grosimea degradorului de aluminiu 320  $\mu\text{m}$ . Fasciculul de protoni este transportat prin degradorul de aluminiu, volumul de heliu folosit pentru răcirea părții frontale a țintei și ținta electrodepusă de  $^{64}\text{Ni}$ . Shuttle-ul este transferat pneumatic prin intermediul tubului ondulat și introdus în poziția de iradiere.

Înainte de iradierea țintei electrodepuse, se realizează o testare pentru a verifica focusarea fasciculului de protoni în centrul shuttle-ului, pe diametrul țintei. Pentru aceasta, a fost construit un shuttle de test care este trimis înaintea iradierii propriu-zise, fiind urmat de un test pe hârtie. În Figura 8 este prezentată tunarea perfect centrată a fasciculului comparativ cu o descentrare a fasciculului de protoni. De asemenea, se observă forma fasciculului, care “acoperă” suprafața pe care este electrodepus materialul țintă, astfel evitând o alterare semnificativă a shuttle-ului.



**Figura 8.** Verificarea centrării fasciculului de protoni în centrul țintei prin testul pe hârtie

Ținta rezultată în urma procesului de electrodepunere, cu o masă de 47 mg, este trimisă automat prin sistemul pneumatic de transfer la stația de iradiere ținte solide montată pe linia de extensie scurtă a ciclotronului. Iradierea are loc cu un curent de 25  $\mu\text{A}$  pentru 6 ore, rezultând astfel un curent integrat de 150  $\mu\text{Ah}$ . Răcirea țintei se face cu heliu și apă. Au fost efectuate experimente pentru o energie incidentă de 14 MeV, degradată cu foia de

Al de grosime 320  $\mu\text{m}$  la  $11.58 \pm 0.64$  MeV și pentru o energie incidentă de 14.2 MeV, degradată cu aceeași grosime a foiței de aluminiu la  $11.81 \pm 0.63$  MeV. Materialul foiței (aluminiu) introduce o împrăștiere energetică, denumită *straggling*. La această împrăștiere contribuie și lărgimea de bandă emergentă a ciclotronului (*broadening*), de 0.3 MeV. Procesul se bazează pe îmbunătățirea randamentului de obținere prezentat în lucrările noastre anterioare [18, 19], prin optimizarea timpului de iradiere, de la 4 ore în procesele precedente la 6 ore în experimentele curente.

### **1.3.3. Procesarea prost iradiere a țintei – dizolvare și purificare**

După iradiere, ținta este transferată în modulul de dizolvare EDS prin același sistem pneumatic de transfer. Dizolvarea este realizată în mod automat folosindu-se HCl 6M, la o temperatură de 90°C. Transferul soluției rezultate în modulul de purificare se face automat prin capilare ce fac posibilă conectarea celor două module.

Modulul pentru purificare, Taddeo, este un sistem compact dezvoltat pentru sinteza produselor radiofarmaceutice, folosind cromatografia de schimb ionic. Pentru a elimina riscul apariției contaminării încrucișate între sinteze succesive, acest modul utilizează casete de unică folosință.

Procesul presupune purificarea soluției obținute în urma dizolvării, prin utilizarea unei rășini specifice, AG1-X8. O cantitate de 9 mg de rășină este adăugată în recipientul dedicat, care este ulterior introdus în modulul de purificare. Coloana de schimb ionic este încărcată cu soluția de clorură de cupru-64 pe care sunt apoi trecute soluții de diferite concentrații de acid clorhidric.

Impuritățile metalice sunt colectate în flacoane dedicate, nichelul putând fi folosit în alte sinteze. Acesta poate fi recuperat prin diverse procese chimice, cum ar fi: evaporare, precipitare, filtrare. Soluția finală este sub formă de  $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ , iar activitatea specifică poate fi controlată prin selectarea fracțiilor colectate. Pentru aceasta, am colectat fracții de câte 1 mL din volumul total al soluției purificate pentru a putea determina tendința activității specifice într-un volum total de 24 mL.

## **1.4. Rezultate**

### **1.4.1. Obținerea $^{64}\text{Cu}$ prin iradierea țintelor de $^{64}\text{Ni}$ electrodepus la ciclotronul TR-19, prin reacția nucleară (p,n)**

Procesul de iradiere de 6 ore, la un curent de 25  $\mu\text{A}$  și o energie a fasciculului de protoni pe țintă de 11.6 MeV, are ca rezultat o activitate cuprinsă în intervalul 14 - 20 GBq (corectat la sfârșitul procesului de iradiere – EOB - EOB - **End Of Bombardment**). Soluția este rezultatul iradierii și procesării post-iradiere (dizolvare și purificare).

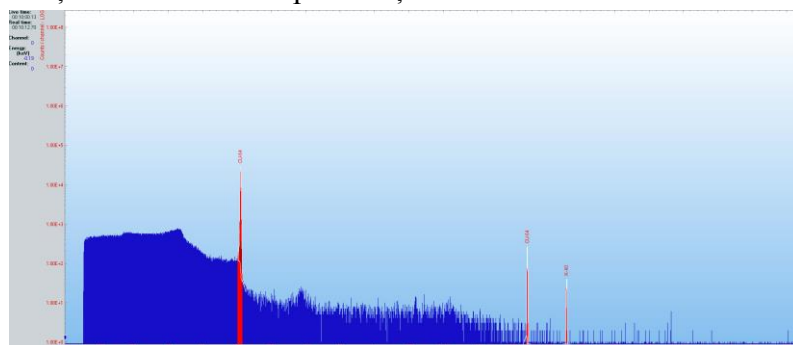
În comparație cu rezultatele noastre raportate anterior în articolul *Frontiers in Phys* [20], sinteza de cupru-64 la ciclotronul ACSI TR-19 a fost realizată prin creșterea parametrilor de iradiere: curent de fascicul integrat de 150  $\mu\text{Ah}$  și energie extrasă mai mare,

de 14.2 MeV, rezultând într-o energie de 11.8 MeV pe țintă. Prin extinderea duratei de iradiere de la 4 ore la 6 ore, a rezultat o activitate medie de  $17.6 \pm 2.1$  GBq/lot (corectat la EOB), ducând la o creștere a randamentului de producție de la  $435 \pm 35$  MBq/ $\mu$ A la  $704 \pm 84$  MBq/ $\mu$ A. Activitatea produsă pe unitatea de fascicul integrat ( $\mu$ Ah) a fost ușor crescută, de la 109 MBq la 117 MBq [20]. Datele experimentale au prezentat o variație rezonabilă față de estimările Monte Carlo, care poate fi atribuită geometriei specifice a instalației și a (de)focalizării fasciculului. Activitatea soluției a fost măsurată cu ajutorul calibratorului de doză VDC-405.

#### 1.4.2. Caracterizarea fizico-chimică a soluției de $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$

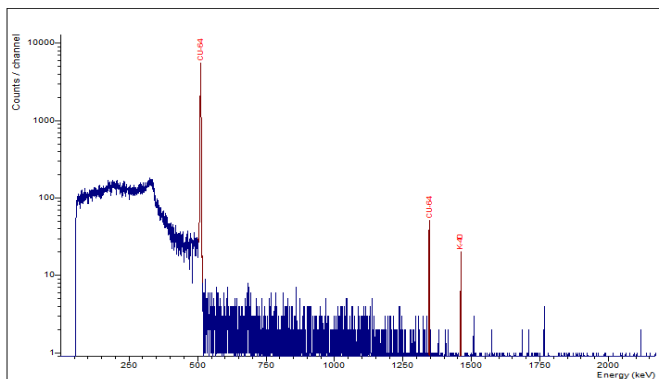
Pentru a determina puritatea radionuclidică a soluției obținute, a fost utilizată metoda spectrometriei gamma. Configurația experimentală utilizată pentru identificarea radionuclidică a soluției obținute în urma iradierii la ciclotronul TR-19 este alcătuită dintr-un detector HPGe, cu o eficiență relativă de 25%, electronica asociată acestuia și software-ul de achiziție și analiză InterWinner7.0.

Identitatea  $^{64}\text{Cu}$ , a fost demonstrată prin prezența peak-ului de 511 keV și a peak-ului  $\gamma$  caracteristic al  $^{64}\text{Cu}$  de 1345 keV. Puritatea radionuclidică calculată a fost  $> 99.99\%$ , peste valoarea de referință de 99.98% din specificațiile noastre tehnice.



**Figura 9.** Spectrul gamma al soluției finale  $^{64}\text{CuCl}_2$ , care arată peak-ul de anihilare (511 keV) și peak-ul caracteristic al  $^{64}\text{Cu}$  la 1345 keV

Pentru a putea confirma faptul că energia incidentă a fost aleasă corespunzător, în așa fel încât soluția obținută să nu prezinte impurități radionuclidice, am efectuat analiza calitativă prin spectrometrie gamma și înainte de purificare. S-a observat faptul că nici înainte de purificare nu este prezent un alt radioizotop contaminant. Pentru aceasta, înainte de începerea procesului de purificare, a fost analizată o probă prelevată de pe suportul țintei.



**Figura 10.** Spectrul gamma al soluției înainte de purificare (probă prelevată de pe shuttle)

Timpul de înjumătățire pentru soluția obținută a fost determinat folosind un calibrator de doză și software-ul asociat acestuia (Veenstra-Comecer, Țările de Jos). În urma măsurătorilor efectuate cu calibratorul de doză, timpul de înjumătățire a avut o valoare de  $12.86 \pm 0.2$  h, în conformitate cu valoarea de referință de 12.7 h, ceea ce confirmă identitatea radioizotopului  $^{64}\text{Cu}$ .

Puritatea radiochimică (PRC) a soluției de  $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$  a fost evaluată utilizând un radio TLC, echipat cu un detector radio BGO. Conform cromatogramei radio-TLC, puritatea radiochimică a soluției de  $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$  a fost  $\geq 99.99\%$ .

#### **1.4.3. Aplicații ale radioizotopului $^{64}\text{Cu}$ obținut în urma iradierii țintei de $^{64}\text{Ni}$ la ciclotronul TR-19**

După procesul de obținere și caracterizare a soluției de  $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ , aceasta a fost utilizată pentru radiomarcarea a două neuropeptide conjugate cu chelatorul bifuncțional DOTA (Neurotensină scurtă 8-13 și Neuromedin N). Aceste neuropeptide au receptori supraexprimați în celulele tumorale de colon și prostată. De asemenea, soluția de clorură și peptide radiomarcate a fost utilizată în experimente *in vitro* pe linii celulare canceroase și în experimente *in vivo* pe modele animale cu tumori xenogrefate. Experimentele *in vitro* au investigat efectele citotoxice și genotoxice induse de emisiile specifice radioizotopului  $^{64}\text{Cu}$ , iar experimentele *in vivo* au vizat biodistribuția soluțiilor radioactive [21].

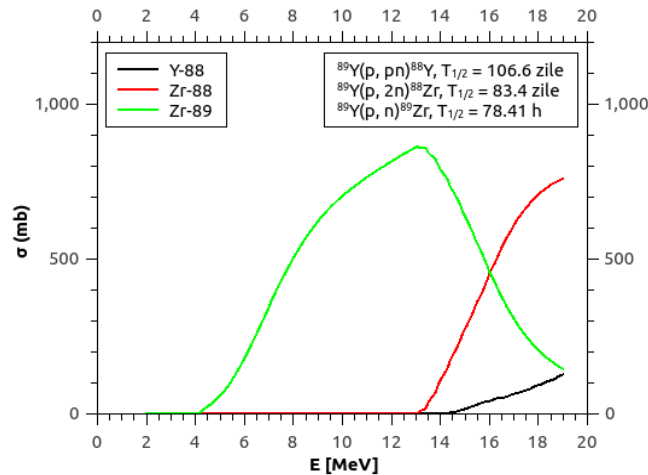
Pentru a demonstra posibilitatea utilizării radiotrasorului  $^{64}\text{Cu}$  în diagnostic, au fost efectuate investigații ulterioare prin imagistica PET/CT. Pentru aceasta, au fost realizate scanări PET/CT pe modele animale de dimensiuni mici (șoareci imunocompromiși) care prezintă tumori de cancer de prostată. Șoarecii au fost injectați cu 10-20 MBq de  $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ , într-un volum de 100-150  $\mu\text{L}$ . A fost utilizat sistemul MicroPET (MILabs), iar reconstrucția datelor achiziționate a fost realizată cu ajutorul software-ului PMOD, furnizat de MILabs-Rec [22].

Șoarecele injectat cu soluția radioactivă a fost scanat pentru un timp de 40 de minute, imediat după injectare și la 2 ore după injectare.

## 2. Obținerea izotopului medical $^{89}\text{Zr}$

### 2.1. Secțiunea eficace de producere a radioizotopului medical $^{89}\text{Zr}$ – simulări TALYS

Funcția de excitare a fost calculată pentru a ilustra formarea radionuclidului de zirconiu prin reacția  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ . Codul TALYS [16] a fost utilizat pentru a calcula secțiunile eficace teoretice în intervalul 0-20 MeV, așa cum sunt prezentate în Figura 11. Pe baza rezultatelor obținute din codul TALYS au fost stabiliți parametrii optimi de iradiere.



**Figura 11.** Dependența secțiunii de producere a izotopilor radioactivi de energia protonilor incidenti

Pragul de energie pentru formarea  $^{89}\text{Zr}$  este de 3.7 MeV și, după cum ilustrează Figura 11, cel mai mare randament de producție este anticipat la o energie incidentă a fascicului de protoni de 13 MeV. Funcția de excitare  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  arată că producția  $^{89}\text{Zr}$  prezintă o eficacitate bună în intervalul de energie 8-15 MeV. Prin scăderea energiei incidente a fascicului de protoni sub 13 MeV, producerea  $^{88}\text{Zr}$ , care are un timp de înjumătățire de 83.4 zile, este evitată. Astfel, pentru a produce un produs radiofarmaceutic fără contaminanți radionuclidici, am ales energia fascicului de protoni la intrare în țintă de 12.9 MeV.

Pe linia de extensie pentru iradiere ținte solide este montat un degrador de aluminiu, cu o grosime de 320  $\mu\text{m}$ . În urma simulărilor, am determinat energia optimă a protonilor extrași din ciclotron astfel încât, după ce fasciculul trece de folia de aluminiu, energia să fie redusă la 12.9 MeV. Așa cum reiese din rezultatele simulărilor, pentru o energie inițială a protonilor de 15.2 MeV, degradorul de Al reduce această valoare până la o valoare de 12.9 MeV, energie incidentă pe ținta de  $^{nat}\text{Y}$ .

Pentru a determina grosimea optimă a foiței de  $^{89}\text{Y}$ , am efectuat simulări privind pierderea de energie pentru valori diferite ale grosimii foiței, ținând cont și de degradarea fascicului de protoni prin folia de aluminiu de 320  $\mu\text{m}$  montată pe direcția fascicului. De asemenea, am luat în calcul ca parametru de intrare în cadrul simulărilor, energia

protonilor de 12.9 MeV la intrare în țintă. Prin urmare, energia emergentă a fasciculului de protoni prin folii de ytriu cu grosimi variabile a fost calculată utilizând TRIM [23].

Se observă că în cazul foștelor mai subțiri, cu grosimi de 0.127 mm și 0.15 mm, pierderea de energie în țintă este mai mică, însă numărul de nuclee de  $^{89}\text{Y}$  este semnificativ mai mic, ceea ce rezultă într-o activitate totală obținută a  $^{89}\text{Zr}$  mai mică. Pe de altă parte, în cazul foștelor mai groase, de 0.5 mm și 0.64 mm, secțiunea eficace de producere a radioizotopului de interes  $^{89}\text{Zr}$  scade. Prin urmare, am ales foșta de Y natural care are o grosime de 250  $\mu\text{m}$ , energia emergentă fiind de 10.5 MeV, valoare ideală pentru a fi utilizată în experiment. Această grosime oferă echilibrul ideal între activitatea totală și valoarea activității specifice de utilizat în experiment.

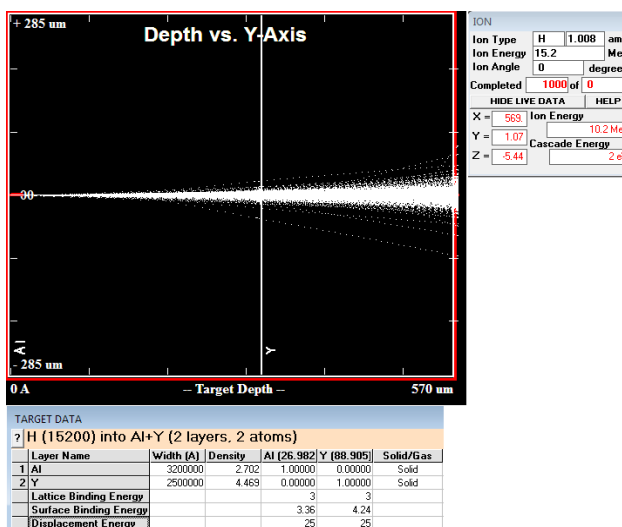


Figura 12. Pierderea de energie prin foșta de Y

Producția experimentală de  $^{89}\text{Zr}$  a fost realizată prin iradierea foștelor de ytriu natural la ciclotronul TR-19. Facilitatea noastră oferă posibilitatea de a obține  $^{89}\text{Zr}$  prin reacția nucleară  $^{89}\text{Y} (p,n) ^{89}\text{Zr}$ , prin iradierea foliilor groase de  $^{89}\text{Y}$  pe două căi: pe suportul de ținte solide (ACSI, Canada) sau pe unitatea de iradiere a țintei solide (COMECER, Italia) instalat pe linia de extensie a ciclotronului TR-19.

## 2.2. Pregătirea și iradierea țintelor de $^{89}\text{Y}$

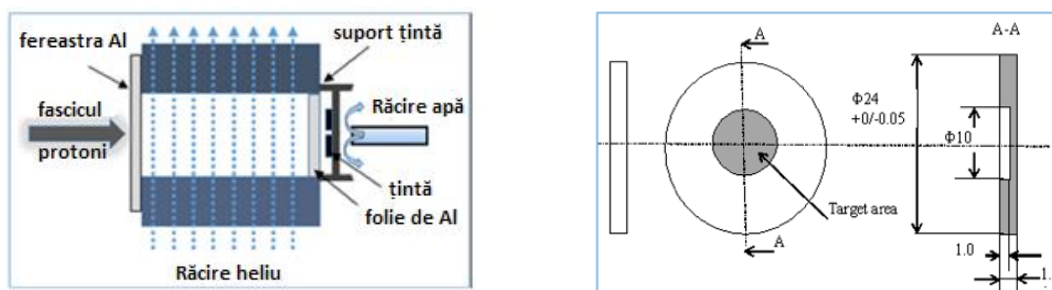
### 2.2.1. Pregătirea și iradierea țintelor de $^{89}\text{Y}$ pe suportul de ținte solide ACSI

Obținerea  $^{89}\text{Zr}$  utilizând configurația țintelor solide ACSI implică iradierea foștelor de  $^{nat}\text{Y}$  dispuse pe suportul de ținte solide. Acest suport este montat chiar la ieșirea fasciculului din ciclotron, pe portul de extracție. Suportul este prevăzut cu o folie de aluminiu pentru a “sigila” foșta de ytriu poziționată pentru a fi iradiată, asigurând închiderea etanșă a sistemului.



**Figura 13.** Suportul de ținte solide, ACSI, cu folia de etanșare din Al

După cum se poate observa în Figura 14, ținta este poziționată pe suport și sigilată cu folie de aluminiu. Este plasată în continuarea heliului de răcire și a ferestrei de aluminiu de la ieșirea fascicului de protoni din ciclotron. Ținând cont de particularitățile suportului, ținta are un diametru de 10 mm. Energia protonilor extrași din ciclotron de 14 MeV a fost determinată în urma simulărilor, fasciculul fiind degradat de fereastra de aluminiu de 100  $\mu\text{m}$  și de foia de etanșare de aluminiu de 40  $\mu\text{m}$ , ajungând la energia incidentă pe țintă de 12.9 MeV .



**Figura 14.** Geometria țintei și procesul de răcire

Ținând cont de rezultatele simulărilor, procesul de iradiere a avut următorii parametri: 14 MeV energia fascicului de protoni extrași din ciclotron, 8  $\mu\text{A}$  intensitatea curentului și 4 ore timp de iradiere.

### 2.2.2. Pregătirea și iradierea țintei pe sistemul de ținte solide COMECER

Suportul de ținte (shuttle-ul) Alceo pentru producerea  $^{89}\text{Zr}$  permite poziționarea automată a foliei de  $^{89}\text{Y}$  de iradiat în fața fascicului de protoni. Shuttle-ul prezintă următoarele dimensiuni: D28 x 35 mm. Asemănător cu shuttle-ul pentru țintele de Ni, în construcția acestuia au fost utilizate metale nobile pentru a utiliza acizii concentrați în faza de dizolvare a țintei iradiate. Spre deosebire de shuttle-ul pentru țintele de Ni, cel pentru Y este format din două părți detașabile, unde se poziționează ținta de iradiat.



Rezultatul simulării a indicat că 250  $\mu\text{m}$  este grosimea ideală a țintei de ytriu natural. Dintr-o folie de 50  $\times$  50 mm a fost tăiată manual o țintă cu diametrul de 15.5 mm cu grosimea specificată și a fost introdusă în shuttle-ul dedicat. Dimensiunile shuttle-ului au fost luate în considerare la calcularea diametrului foliei pentru sistemul nostru de ținte solide.

Puterea termică disipată în timpul iradierii este  $P = \Delta E \times I$ , unde  $\Delta E$  este degradarea energiei în grosimea de 250  $\mu\text{m}$  a țintei de ytriu și  $I$  este curentul fasciculului de protoni. Ca rezultat,  $P = 2.4 \times 20 = 48 \text{ W}$ . Pe o parte a foliei de ytriu, fluxul de heliu va elimina această putere termică, în timp ce pe cealaltă parte, contactul cu suportul de tantal răcit cu apă o va răci. Ținta de ytriu trebuie tăiată cu precizie la un diametru de 15.5 mm, pentru a asigura un transfer optim de căldură.

Simulările au furnizat o energie a protonilor extrași de 15.2 MeV ( $\pm 0.3 \text{ MeV}$  lățimea de bandă emergentă a ciclotronului) pentru iradierea țintei de  $^{89}\text{Y}$ . Prin folosirea foliei de aluminiu, energia fasciculului de protoni a fost redusă de la  $15.2 \pm 0.3 \text{ MeV}$  la  $12.9 \text{ MeV} \pm 0.78 \text{ MeV}$  împrăștiere.

### 2.3. Procesarea post-iradiere a țintelor de $^{89}\text{Y}$

După iradiere, ținta a fost recuperată:

- manual, în cazul sistemului ACSI, prin extragerea țintei din spațiul dedicat montării suportului;
- automat, în cazul sistemului COMECER, prin utilizarea sistemului pneumatic de transfer și recuperarea țintei în modulul EDS.

După iradiere, ambele ținte au fost dizolvate manual în acid clorhidric 2M și 4M (5  $\times$  0.5 ml de HCl 2M și 5  $\times$  0.5 ml de HCl 4M) la o temperatură de 80°C, pe un agitator magnetic cu încălzire.

### 2.4. Rezultate

#### 2.4.1. Obținerea $^{89}\text{Zr}$ prin iradierea foliilor de $^{89}\text{Y}$ la ciclotronul TR-19, prin reacția nucleară (p,n)

Cu o energie degradată de 12.9 MeV pe țintă și un timp de iradiere de 4 ore, procesul de iradiere a produs o activitate de  $1.28 \text{ GBq} \pm 0.17 \text{ GBq/lot}$  pentru unitatea ACSI și  $2.95 \pm 0.25 \text{ GBq/lot}$  corectat la EOB pentru unitatea COMECER. Curenții fasciculului de protoni au fost de 8  $\mu\text{A}$  și, respectiv, 20  $\mu\text{A}$ .

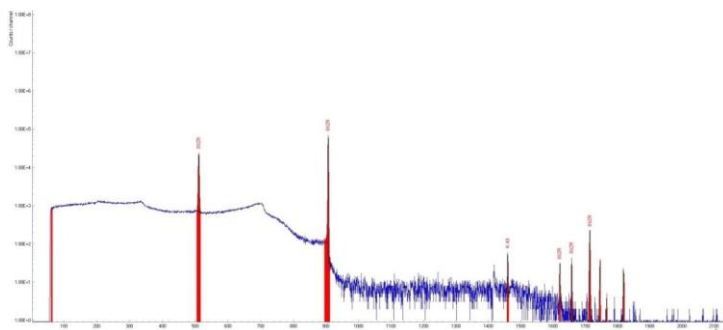
Comparând activitatea  $^{89}\text{Zr}$  rezultată din experiment cu activitatea rezultată în cadrul simulărilor, s-a observat o diferență de 18.2% în cazul unității de iradiere ACSI și o diferență de 13.2% în cazul unității de iradiere COMECER. Rezultatele sunt justificate de

pierderile de proces în timpul iradierii țintei și procesării post-iradiere (dizolvare și purificare) și mai multe incertitudini, cum ar fi măsurătorile activității și valorile secțiunii eficace.

Activitatea finală ar putea fi îmbunătățită prin creșterea energiei protonilor incidenti pe ținta de  $^{89}\text{Y}$ . Cu toate acestea, simulările și lucrările anterioare au demonstrat că odată ce energia crește peste 13 MeV, se deschide canalul pentru producția de  $^{88}\text{Zr}$ , care constituie un contaminant în soluția finală. Deoarece este imposibil să se separe chimic contaminantul  $^{88}\text{Zr}$  de radioizotopul de interes  $^{89}\text{Zr}$ , mai mulți autori au ajustat energia fasciculului de protoni la maximum 13 MeV, prevenind formarea izotopului  $^{88}\text{Zr}$  [24,25].

#### 2.4.2. Caracterizarea soluției [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat

Soluția de [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat a fost caracterizată utilizând sistemul de spectrometrie gamma cu detector GeHP cu eficiență relativă de 25%, folosit și pentru caracterizarea soluției [ $^{64}\text{Cu}$ ]CuCl<sub>2</sub>. Pentru identitatea radionuclidică a soluției de  $^{89}\text{Zr}$  a fost efectuată o analiză calitativă a două probe, prima fiind din soluția obținută în urma dizolvării, iar a doua fiind din soluția finală, de după etapa purificării. Prelucrarea datelor spectrale a fost realizată folosind programul de analiză InterWinner 7.0.



**Figura 15.** Spectrul gamma al soluției nepurificate de  $^{89}\text{Zr}$

Spectrele gamma indică peak-urile caracteristice ale radioizotopului  $^{89}\text{Zr}$  (908.9 keV, 16576.8 keV, 1713.1 keV și 1744.7 keV) fără a fi identificați radioizotopi emițători gamma contaminanți. Se confirmă astfel alegerea energiei protonilor pe țintă, de 12.9 MeV, astfel încât să nu permită deschiderea canalelor de reacție concurente pentru producerea posibiloilor contaminanți în soluția finală. S-a confirmat astfel randamentul mare de separare și puritatea excelentă a radionuclidului  $\geq 99.99\%$  a soluției purificate de [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat, pentru ambele căi de obținere.

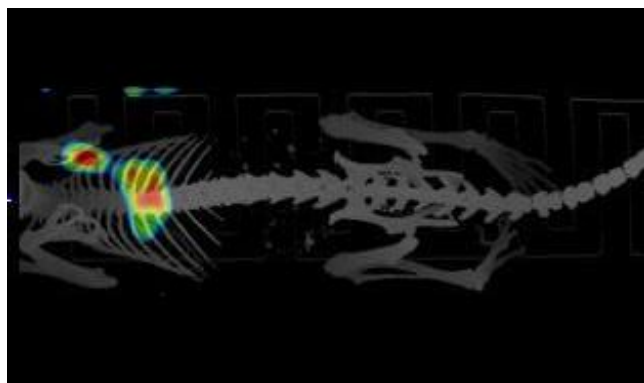
Puritatea radiochimică (PRC) a soluției de [ $^{89}\text{Zr}$ ]ZrCl<sub>4</sub> (nepurificată) a fost evaluată utilizând radio-TLC. -ul descris anterior. Conform cromatogramei radio-TLC, puritatea radiochimică a soluției de [ $^{89}\text{Zr}$ ]ZrCl<sub>4</sub> a fost  $\geq 99.99\%$ .

Determinarea timpului de înjumătățire a fost efectuată folosind calibratorul de doză BioDex și software-ul asociat, indicând o valoare de 3.235 zile, în conformitate cu valoarea de referință de 3.268 zile, ceea ce confirmă identitatea  $^{89}\text{Zr}$ .

### 2.4.3. Aplicații ale soluției de [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat

Soluția finală de [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalat a fost utilizată pentru radiomarcarea unui anticorp monoclonal (anti-HER2/ErbB2) și a unui fragment de anticorp (affibody anti-HER2). Soluțiile obținute în urma radiomarcării cu  $^{89}\text{Zr}$  au fost folosite pentru realizarea experimentelor *in vitro* comparativ cu soluția de oxalat de zirconiu, pentru a observa afinitatea și retenția la nivelul celulelor tumorale de cancer de sân și ovarian.

Soluția de oxalat a fost utilizată și în experimente *in vivo*, de biodistribuție, monitorizată prin imagistica PET-CT. Volumul de interes scanat a fost selectat pentru partea posterioară a modelului animal, la nivelul căreia se regăsesc tumora xenogrefată și locul injectării soluției radioactive (în vena codală). Achiziția imaginilor a fost realizată la 2 ore post-injectare (Figura 16).



**Figura 16.** Imagine PET/CT la 2 ore post-injectare

## V. Compararea producerii de radiofarmaceutice folosind ținte solide și ținte lichide la acceleratori de tip ciclotron

Deși iradierea țăntelor solide în vederea obținerii radioizotopilor  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$  are ca rezultat o soluție radioactivă ce îndeplinește caracteristicile specifice utilizării acesteia în producerea de radiofarmaceutice, cu o activitate totală și specifică ridicată, această prezintă și dezavantaje cu privire la infrastructură, costuri și expunerea radiologică a personalului. De asemenea, necesită un timp mai lung de pregătire a țintei și implică utilizarea acidului clorhidric cu o concentrație molară ridicată în etapele post-procesare.

O alternativă de producere o reprezintă iradierea de ținte lichide, ce presupune costuri mai mici, un proces închis, preferabil din punct de vedere farmaceutic, mai rapid și o infrastructură mai accesibilă. Utilizarea țăntelor lichide implică un timp mai scurt de pregătire a țintei și elimină pasul dizolvării țintei iradiate. Astfel, timpul total al obținerii soluției finale radioactive este semnificativ mai mic comparativ cu cel al obținerii prin utilizarea de ținte solide. Această rută permite o automatizare mai ușoară a procesului; cu toate acestea, se așteaptă o activitate specifică mai scăzută și, de asemenea, randamente mai mici ale producției [26].

În cazul sistemului de ținte solide, pregătirea țintei poate consta într-un proces mai îndelungat, datorat modului de obținere a țintei de iradiat. Un exemplu îl reprezintă pregătirea țintei de  $^{64}\text{Ni}$ , în vederea obținerii  $^{64}\text{Cu}$ . În schimb, în cazul obținerii  $^{89}\text{Zr}$ , nu este necesar un timp lung de pregătire a țintei, întrucât aceasta presupune doar montarea foiței de iradiat pe un suport sau într-un shuttle dedicat.

În cazul sistemului de iradiere ținte lichide, procesul implică prepararea anterioară a unei soluții țintă care conține materialul îmbogățit (atunci când este necesar). Acest proces evită limitările inerente ale utilizării țăntelor solide, având ca rezultat randamente ridicate oferite de aceleași reacții nucleare utilizate pentru țăntele solide.

Procesarea post-iradiere pentru sistemul de iradiere ținte solide presupune dizolvarea țintei iradiate, utilizând un modul automatizat sau un proces realizat manual. Din cauza volumelor mari de acizi tari utilizați pentru dizolvare, soluția finală poate fi contaminată cu alți ioni metalici. Pentru a evita acest lucru, sunt folosiți acizi tari și în etapa purificării.

Procesarea post-iradiere în cazul țăntelor lichide nu mai necesită și etapa dizolvării, fiind necesară doar purificarea soluției iradiate. Astfel, timpul total de obținere a soluției finale este semnificativ mai mic.

În vederea comparării utilizării țăntelor solide cu cele lichide, pentru a putea stabili dacă ambele căi sunt fezabile pentru prepararea radiofarmaceutică de înaltă calitate, am realizat experimente la Institutul de Științe Nucleare Aplicate în Sănătate (ICNAS Pharma),

Coimbra, Portugalia. Institutul este un pionier în domeniul imagisticii nucleare, de la studiile de bază ce stau la dezvoltarea aplicațiilor biomedicale, până la studii preclinice și clinice. Sunt prezente două acceleratoare de particule de tip ciclotron, ciclotronul 18/9 HC și ciclotronul KIUBE ambele produse de IBA, Louvain-la-Neuve, Belgia.

## **1. Ciclotronul KIUBE**

Designul și proiectarea acestui ciclotron au fost optimizate astfel încât acesta să fie compact, ușor de întreținut, utilizarea acestuia să fie rentabilă, să conducă la performanțe ridicate, cu un accent major pe aplicațiile medicale curente și solicitările regăsite pe piața actuală de profil. În jurul camerei de vid pot fi amplasate mai multe camere de reacție. A fost concepută o metodă inovatoare de extracție care permite obținerea acelorași dimensiuni și proprietăți ale fasciculului extras pe fereastra țintei, independent de numărul țintelor [27]. Acest accelerator este un ciclotron cu energie fixă care accelerează ionii negativi la 13 sau 18 MeV, iar acest ciclotron se numește Cyclone® KIUBE. Cu opt porturi de ieșire, Cyclone® KIUBE este cel mai flexibil sistem, producând cea mai largă gamă de radioizotopi utilizați în imagistica de tip PET.

## **2. Obținerea radioizotopului medical $^{64}\text{Cu}$ prin iradierea de ținte lichide la ciclotronul KIUBE**

### **2.1. Pregătirea și iradierea țintei**

Pentru obținerea  $^{64}\text{Cu}$ , soluția țintă a fost obținută prin dizolvarea pulberii metalice de nichel-64 (îmbogățire 95.0%) în acid azotic (69 %) la temperatura camerei (25° C). Soluția rezultată a fost evaporată și redizolvată în acid azotic 10 mM de mai multe ori pentru a îndepărta excesul de acid azotic din soluția originală. Soluția finală iradiată (acid azotic 10 mM) are un pH cuprins între 1.2 și 1.7 într-un volum total de 2.7 mL. Soluția astfel obținută are o concentrație de 19-38 mg/mL. Masa de material îmbogățit dizolvat în ținta lichidă iradiată variază între 50 și 200 mg, în funcție de activitatea necesară. După iradiere, soluția este transferată într-o celulă fierbinte post-procesare sub presiune de azot.

Pentru obținerea  $^{64}\text{Cu}$ , camera de reacție a fost încărcată cu 2.7 ml de soluție de  $^{64}\text{Ni}$  dizolvat. Energia extrasă a fasciculului de protoni a fost de 18 MeV și a fost degradată la o energie de 16.9 MeV pe țintă prin utilizarea unei ferestre de niobiu cu o grosime de 75  $\mu\text{m}$ . Curentul fasciculului a fost de 50 – 55  $\mu\text{A}$  și timpul de iradiere a fasciculului a fost ajustat ținând cont de considerente practice.

### **2.2. Procesarea post-iradiere a țintei**

După iradiere, soluția este trimisă automat către modulul de purificare. Metoda de purificare utilizată pentru a separa cuprul-64 produs din materialul țintă de nichel este similară cu procesul de purificare utilizat pentru ținte solide, fără a fi nevoie de dizolvare.

Metoda de purificare în doi pași a fost efectuată în modulul Synthera și a durat aproximativ 30 de minute. Procesul de purificare este o metodă în două etape care utilizează o rășină specifică pentru Cu (1 mL) și o rășină schimbătoare de anioni (2 mL), ambele fiind condiționate cu apă (10 mL) și respectiv 8 M HCl înainte de a fi utilizate.

### 2.3. Rezultate

Producția de cupru-64 la ciclotronul Kiube cu energie variabilă a implicat un timp de iradiere de 3 - 5 ore a unei cantități de ~100 mg nichel-64 îmbogățit cu o energie a protonilor de 16.9 MeV pe țintă (energie extrasă 18 MeV). Procesarea post-iradiere, efectuată pe modulul IBA Synthera Extention, reprezentată de etapa de purificare (40 de minute), a avut ca rezultat o soluție purificată de  $^{64}\text{Cu}$ ]CuCl<sub>2</sub> cu o activitate medie de  $3.7 \pm 0.2$  GBq corectată la EOB, având o activitate de peste 12 MBq/μAh. Procesul de purificare a fost finalizat în mai puțin de 40 de minute de la EOB cu un randament de recuperare a cuprului de  $94.15 \pm 2.31\%$  (activitate corectată la EOB) corespunzător unui randament de activitate de 90.87% [28].

Deoarece producția de cupru-64 necesită o investiție inițială mare în achiziționarea de nichel-64 îmbogățit, materialul țintă este recuperat și reutilizat. Procesul de recuperare pentru ținte lichide este simplu și fiabil, făcând producția de rutină a cuprului-64 un proces mai rentabil. Producția de cupru-64 folosind ținte lichide de nichel-64 reciclat rezolvă dificultățile practice asociate cu procesul de recuperare a țintelor solide și face producția de  $^{64}\text{Cu}$  mai rentabilă [26].

Puritatea soluției de  $^{64}\text{Cu}$  produsă prin iradierea de ținte lichide la ciclotron a fost investigată prin determinarea timpului de înjumătățire al  $^{64}\text{Cu}$ , precum și prin spectrometrie gamma. Similar cu soluția de  $^{64}\text{Cu}$  obținută cu sistemul de ținte solide, timpul de înjumătățire a fost măsurat folosind un calibrator de doză, rezultatul fiind de  $12.37 \pm 0.1$  ore, de asemenea în conformitate cu valoarea de referință de  $12.7 \pm 0.6$  h. Spectrul gamma a arătat că puritatea radionuclidică a  $^{64}\text{Cu}$  a fost de peste 99% la sfârșitul purificării. În plus, puritatea radiochimică evaluată prin iTLC a fost de 100%, folosind citrat de sodiu 0.1 M ca fază mobilă. Nu a fost observată prezența unei forme coloidale.

Pentru determinarea impurităților metalice în soluția finală de  $^{64}\text{Cu}$ ]CuCl<sub>2</sub>, s-a analizat soluția prin tehnica spectrometriei de masă cu plasmă cuplată inductiv (ICP-MS) și au fost analizați diferiți contaminanți metalici, printre care: Al, Fe, Ni, Cu, Zn sau Pb [27]. Au fost identificate cantități mici din acești contaminanți metalici (de ordinul  $1 \times 10^{-9}$ ), impuritățile de aluminiu găsite în probă fiind explicate de utilizarea agenților chimici în vasul de reacție din sticlă [28]

### 3. Obținerea radioizotopului medical $^{89}\text{Zr}$ prin iradierea de ținte lichide la ciclotronul KIUBE

#### 3.1. Pregătirea țintei lichide de $^{89}\text{Y}$ și procesarea post-iradiere a acesteia

Procesul presupune dizolvarea unei cantități de aproximativ 1 g de  $^{89}\text{Y}$  în acid azotic 1 M. Soluția astfel obținută are o concentrație de 0.25 - 0.30 g/mL. Pentru obținerea  $^{89}\text{Zr}$ , camera de reacție a fost încărcată cu un volum cuprins între 3.5 și 4 mL de soluție de  $^{89}\text{Y}$  dizolvat. Energia protonilor extrași din ciclotron de 18 MeV a fost degradată la o energie de 14 MeV pe țintă prin utilizarea unei ferestre de niobiu cu o grosime de 250  $\mu\text{m}$ . Curentul fasciculului de protoni a fost de 20 – 25  $\mu\text{A}$ , timpul de iradiere variind între 3 și 5 ore, în funcție de considerațiile experimentale.

Datorită faptului că iradierea se face pe o țintă lichidă, este eliminat pasul dizolvării. Astfel, la finalul procesului de iradiere, soluția iradiată a fost încărcată într-un cartuș specific pentru reținerea zirconiului (Trischem), pentru a realiza etapa de purificare. Rășina utilizată este aceeași folosită în cadrul experimentelor pe ținte solide, diferența constând în tipul cartușului. Cartușul utilizat în cazul țintelor solide este preîncărcat cu 1 mL de rășină, cu o densitate de 0.34 g de rășină uscată / mL, în timp ce cartușul utilizat în cazul țintelor lichide este încărcat manual cu 82 mg de rășină. Niciunul dintre cele două cartușe nu necesită activare. Un volum de aproximativ 20 ml de apă a fost adăugat în cartuș pentru spălare. Impuritățile au fost colectate prin spălarea cartușului cu 20 ml de HCl 2M și 20 ml apă. Soluția finală s-a obținut prin eluarea zirconiului din cartuș cu acid oxalic 1M.

#### 3.2. Rezultate

În urma procesului de purificare a rezultat un volum inițial de  $^{89}\text{Zr}[\text{ZrCl}_4]$ , cu o activitate cuprinsă între 150 și 300 MBq. Soluția de  $^{89}\text{Zr}[\text{ZrCl}_4]$  a fost adăugată într-un cartuș de purificare, iar pentru obținerea soluției finale a fost eluat zirconiul din cartușul cu acid oxalic.

În urma analizei prin spectrometrie de masă cu plasmă cuplată inductiv (ICP-MS) s-a observat prezența unei cantități mici de Y în produsul final (1.2  $\mu\text{g}$  de Ytriu într-un mL de produs final).

Soluția de  $^{89}\text{Zr}[\text{Zr-oxalat}]$  a fost analizată din punct de vedere radiochimic cu ajutorul unui sistem radio-TLC similar cu cel utilizat în cadrul CCR, IFIN-HH. Conform cromatogramei rezultate se evidențiază prezența peak-ului caracteristic oxalatului de zirconiu, nefiind prezente alte impurități radiochimice. Astfel, puritatea radiochimică a fost  $\geq 99.99\%$ .

## VI. Concluzii generale și perspective

Această teză s-a concentrat pe investigarea metodelor de producere a radioizotopilor de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$ , folosind reacții nucleare la ciclotron, luând în considerare provocările cheie din domeniul Medicinii Nucleare. Cercetările făcute au condus la optimizarea cu succes a parametrilor de producere, la identificarea materialelor țintă eficiente și la dezvoltarea tehnicilor de purificare pentru a obține un randament și o puritate ridicată a radioizotopilor de interes. Aceste realizări sunt semnificative pentru îmbunătățirea disponibilității și calității radionuclizilor de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$  pentru aplicații medicale, în special în imagistica bazată pe PET și radioterapie.

Rezultatele pot fi împărțite în 3 categorii principale, și anume:

### 1. Obținerea radioizotopului de $^{64}\text{Cu}$

Pe baza rezultatelor obținute folosind codul TALYS a fost determinată energia pentru secțiunea maximă eficace, și anume: 10.5 MeV. Ținând cont de aceste aspecte și de particularitățile ciclotronului TR-19, accelerator la care energia minimă de extracție a protonilor este de 14 MeV, s-a ales un degrador de aluminiu, cu o grosime de 320  $\mu\text{m}$ , pentru a reduce energia protonilor de la 14 MeV la  $11.58 \pm 0.64$  MeV, pe țintă, sau de la 14.2 MeV, energia extrasă din ciclotron, la  $11.81 \pm 0.63$  MeV, pe țintă. Procedeu s-a bazat pe îmbunătățirea randamentului de obținere prezentat în lucrările noastre anterioare [18,19], prin modificarea timpului de iradiere, de la 4 ore, în procesele precedente, la 6 ore, în experimentele curente.

Analiza calitativă, prin spectrometrie gamma, atât a unei probe nepurificate, cât și a soluției finale de  $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ , a confirmat alegerea corespunzătoare a energiei incidente a fasciculului de protoni pe țintă, rezultatul analizei evidențiind absența radioizotopilor contaminanți atât înainte, cât și după purificare. În urma analizelor fizico-chimice, s-a demonstrat calitatea radiofarmaceuticului obținut, acesta fiind în conformitate cu specificațiile din Farmacopeea Europeană, și anume: puritate radionuclidică  $\geq 99.99\%$ , puritate radiochimică  $> 95\%$ , timpul de înjumătățire de  $12.86 \pm 0.2$  h, confirmând identitatea radionuclidului.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* au urmărit investigarea și evidențierea capacităților terapeutice ale soluțiilor de  $^{64}\text{Cu}$  și peptide marcate, obținute folosind ciclotronul TR-19 și sistemul de ținte solide.

### 2. Obținerea radioizotopului de $^{89}\text{Zr}$

Pentru producerea  $^{89}\text{Zr}$  s-au utilizat ținte de  $^{89}\text{Y}$ , natural, care are o abundență de 100% și, prin urmare, are un preț rezonabil. Reacția nucleară  $^{nat}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  este cea mai comună cale de producere a radioizotopului de  $^{89}\text{Zr}$ . Iradierea foliilor de  $^{nat}\text{Y}$  poate produce



contaminanți, ca rezultat al reacțiilor nucleare concurente, de tipurile următoare: (p,n)<sup>89m</sup>Zr, (p,2n)<sup>88</sup>Zr și (p,pn)<sup>88</sup>Y. Din fericire, puritatea radionuclidică ridicată poate fi încă obținută folosind protoni cu o energie de aproximativ 13 MeV, deoarece nucleul de <sup>89m</sup>Zr are un timp de înjumătățire scurt ( $T_{1/2} = 4.2$  min) și un grad ridicat de tranziție izomerică (IT = 93.8%) în timp ce reacțiile de tip (p,2n) și (p,pn) necesită energii mai mari ale fasciculului de protoni. Pentru a evita contaminarea soluției finale cu alți radioizotopi, a fost aleasă o energie de 12.9 MeV a fasciculului de protoni pe țintă.

Experimentele de producere a radioizotopului <sup>89</sup>Zr au fost realizate la ciclotronul TR19, pe cele două căi de iradiere a țintelor solide, și anume: (a) pe stația de iradiere COMECER, montată pe linia de extensie scurtă a ciclotronului; (b) pe suportul de ținte solide ACSI, montat chiar pe portul de extracție a fasciculului de protoni din ciclotron. A fost utilizată aceeași folie de <sup>89</sup>Y (99.99 %) cu grosimea de 250 μm, singurul aspect diferit fiind diametrul foștelor decupate (15.5 mm pentru stația COMECER, respectiv, 10 mm pentru suportul ACSI). Parametrii de iradiere au fost diferiți, ținând cont de particularitățile fiecărei stații de iradiere.

La fel ca în cazul <sup>64</sup>Cu, au fost analizate probe atât din soluția dizolvată (nepurificată), cât și din soluția finală (purificată). Probele au fost analizate prin metoda spectrometriei gamma și a cromatografiei în strat subțire. Ambele analize au indicat absența contaminanților în soluția dizolvată, ceea ce confirmă alegerea energiei optime de iradiere pentru obținerea <sup>89</sup>Zr. Astfel, etapa de purificare a eliminat doar impuritățile chimice, soluția finală obținută, după ambele procese, fiind sub formă de [<sup>89</sup>Zr]Zr-oxalat. Puritatea radionuclidică (PRN ≥ 99.99%) și puritatea radiochimică (PRC ≥ 95%) respectă limitele prevăzute de Farmacopeea Europeană privind caracterizarea radiofarmaceuticelor, soluția finală putând fi utilizată în aplicațiile preclinice ulterioare.

Soluția purificată de [<sup>89</sup>Zr]Zr-oxalat poate fi utilizată ca radiofarmaceutic pentru imagistică și/sau ca agent pentru marcarea anticorpilor, pentru utilizare în detectarea precoce, screening-ul și monitorizarea tumorilor maligne, cum ar fi cancerul de sân, de prostată, ovarian și intestinal.

### **3. Compararea metodelor bazate pe ținte solide cu sistemul de ținte lichide de la ICNAS Coimbra**

Atât metoda de producere a radioizotopilor de interes pe ținte solide, cât și cea pe ținte lichide, testate comparativ pentru producerea soluțiilor de [<sup>64</sup>Cu]CuCl<sub>2</sub> și [<sup>89</sup>Zr]Zr-oxalat, prezintă avantaje particulare, importante de luat în considerare pentru selectarea uneia dintre ele. Soluțiile obținute în urma iradierii țintelor solide prezintă, într-adevăr, atât activități totale și specifice mai mari, cât și o eficacitate mai mare a procesului de iradiere, ținând cont de activitatea produsă pe μA sau μAh. Totuși, soluția obținută în urma iradierii țintelor lichide are un randament al activității similar, avantajul constând într-un proces mai

rapid, eficient și curat. Acest avantaj este datorat specificului procesului, toate etapele desfășurându-se în regim „închis”, conducând, astfel, la o expunere redusă a personalului.

Ambele căi pentru producerea de radioizotopi medicali, folosind ținte lichide și, respectiv, ținte solide, sunt optimizate pentru utilizarea de ciclotroane cu energie variabilă și procesate post-iradiere conform tipului de metodă folosită. Pentru cele mai bune rezultate, trebuie luate în considerare limitările tehnice și considerațiile practice, cum ar fi: activitatea molară, randamentul de producere, timpul de prelucrare, pregătirea țintei, impuritățile radionuclidice, doza către operatori. Toți acești factori trebuie analizați cu atenție pentru alegerea modului de producere favorabil condițiilor existente, fără a afecta calitatea produsului radiofarmaceutic final.

Implicațiile acestor studii și cercetări se extind dincolo de metodele de producere. Prin îmbunătățirea fiabilității și eficienței producerii la ciclotron, această lucrare contribuie la efortul susținut de a face tehnicile avansate de diagnostic și tratament mai accesibile. Procesele optimizate pentru producerea radioizotopilor de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$  pot fi adoptate de unitățile medicale și instituțiile de cercetare, facilitând rezultate mai bune pentru pacient printr-o tehnică de imagistică mai precisă și opțiuni de tratament eficiente.

Pentru viitor sunt avute în vedere câteva direcții de cercetare promițătoare. O astfel de direcție este reprezentată de dezvoltarea de noi tehnologii la ciclotron care pot îmbunătăți randamentul și puritatea unor radioizotopi medicali de interes. În plus, progresele în optimizarea sistemelor automate și controlate de la distanță pentru manipularea țintei și iradiere ar putea permite îmbunătățirea eficienței proceselor și creșterea siguranței operatorilor. Direcția de cercetare pentru obținerea unor radiofarmaceutice noi care utilizează izotopi radioactivi de  $^{64}\text{Cu}$  și de  $^{89}\text{Zr}$  este, de asemenea, crucială, deoarece poate extinde capacitățile terapeutice și de diagnostic ale acestor izotopi.

Tendențele emergente, cum ar fi medicina personalizată și teranostica, ce combină funcțiile terapeutice și de diagnostic, prezintă oportunități interesante pentru aplicarea izotopilor de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$ . Integrarea acestor izotopi în astfel de abordări inovatoare ar putea permite creșterii calității îngrijirii pacienților, prin folosirea unor tratamente personalizate și mai eficiente.

În concluzie, această teză a adus contribuții de mare interes în domeniul Medicinii Nucleare prin optimizarea metodelor de producere pentru radionuclizii de  $^{64}\text{Cu}$  și  $^{89}\text{Zr}$ . Descoperirile au implicații importante atât pentru cercetare, cât și pentru practica clinică, deschizând calea pentru inovații viitoare. Cercetarea continuă și colaborarea interdisciplinară vor fi esențiale pentru atingerea potențialului maxim al acestor radioizotopi, îmbunătățind în cele din urmă rata de supraviețuire a pacienților și aducând progrese în domeniul Medicinii Nucleare.

## Bibliografie

- [1] Mankoff, D. A., & Pryma, D. A. (2014). The contribution of physics to Nuclear Medicine: physicians' perspective on future directions. *EJNMMI physics*, *1*, 1-6, Article. DOI: 10.1186/2197-7364-1-5.
- [2] H Hutton, B. F. (2014). The contribution of Medical Physics to Nuclear Medicine: looking back-a physicist's perspective. *EJNMMI physics*, *1*, 1-7, Article. DOI: 10.1186/2197-7364-1-2.
- [3] Kramer-Marek, G.; Capala, J. (2012) The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumor Biology*, *33* (3), 629-640, Article. DOI: 10.1007/s13277-012-0373-8.
- [4] Unkelbach, J., Alber, M., Bangert, M., Bokrantz, R., Chan, T. C., Deasy, J. O., ... & Xu, H. (2018). Robust radiotherapy planning. *Physics in Medicine & Biology*, *63*(22), 22TR02.
- [5] Sheikh, H., Leahy, M., & Wylie, J. (2012). Principles of chemotherapy and radiotherapy. In *Mercer's Textbook of Orthopaedics and Trauma Tenth edition* (pp. 896-903). CRC Press.
- [6] Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G., & Lotti, T. (2017). An overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, *5*(4), 521.
- [7] Yordanova, A., Eppard, E., Kürpig, S., Bundschuh, R. A., Schönberger, S., Gonzalez-Carmona, M., ... & Essler, M. (2017). Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and therapy*, 4821-4828.
- [8] Nuclear Physics European Collaboration Committee (2014). Nuclear Physics for Medicine, *ESF-NuPEC*.
- [9] Schlyer, D. J., Van den Winkel, P., Ruth, T. J., Vora, M. M., Pillai, M., & Haji-Saeid, M. (2008). Cyclotron produced radionuclides: Principles and practice. *IAEA Technical Reports Series*, 465.
- [10] Jipa, A. (2018). Surse de radiații, dozimetrie și radioprotecție. Universitatea din București, Facultatea de Fizică: Universitatea din București, Facultatea de Fizică; Vol. Note de curs.
- [11] Kasbollah, A., Eu, P., Cowell, S., & Deb, P. (2013). Review on production of  $^{89}\text{Zr}$  in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals. *Journal of nuclear medicine technology*, *41*(1), 35-41.
- [12] Bhatt, N. B., Pandya, D. N., & Wadas, T. J. (2018). Recent advances in zirconium-89 chelator development. *Molecules*, *23*(3), 638.
- [13] Jalilian, A. R., & Osso Jr, J. (2017). The current status and future of theranostic Copper-64 radiopharmaceuticals. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, *25*(1), 1.
- [14] Zhou, Y., Li, J., Xu, X., Zhao, M., Zhang, B., Deng, S., & Wu, Y. (2019).  $^{64}\text{Cu}$ -based radiopharmaceuticals in molecular imaging. *Technology in cancer research & treatment*, *18*, 1533033819830758.
- [15] Leonte, R. A., Niculae, D., Craciun, L. S., & Cata-Danil, G. (2017). Medical radioisotopes production at TR-19 cyclotron from IFIN-HH. *UPB Sci. Bull. Ser. A*, *79*, 223-236.

- [16] Koning, A. J., Rochman, D., Sublet, J. C., Dzysiuk, N., Fleming, M., & Van der Marck, S. (2019). TENDL: complete nuclear data library for innovative nuclear science and technology. *Nuclear Data Sheets*, 155, 1-55.
- [17] *Experimental nuclear reaction data (EXFOR, [Online]*. <https://www-nds.iaea.org/exfor/>.
- [18] Leonte, R. A., **Cocioabă, D.**, Chilug, L. E., Eșanu, T. R., Burghelea, B., Chiriacescu, A., ... & Niculae, D. (2020, December). Process validation for production of copper radioisotopes in a TR-19 variable energy cyclotron. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2295, No. 1). AIP Publishing.
- [19] Baruta, S., Leonte, R., **Cocioabă, D.**, Craciun, L., Ur, C. A., & Niculae, D. (2022). Cyclotron production of <sup>64</sup>Cu by proton irradiation of enriched <sup>64</sup>Ni target: Validation of Geant4 simulation parameters through experimental data. *Frontiers in Physics*, 10, 1038014.
- [20] **Cocioabă, D.**, Fonseca, A. I., Leonte, R., Hrynychak, I., Tudoroiu-Cornoiu, R., do Carmo, S. J., ... & Niculae, D. (2024). Neurotensin (8-13) and Neuromedin N Neuropeptides Radiolabelling with Copper-64 Produced on Solid or Liquid Targets. *Molecules*, 29(6), 1390.
- [21] Serban, R.; Niculae, D.; Manda, G.; Neagoe, I.; Dobre, M.; Niculae, D.; Temelie, M.; Mustăciosu, C.; Leonte, R.; Chilug, L., Cornoiu, M.; **Cocioabă, D.**; Stan, M.; Dinischiotu, A. (2023). Modifications in cellular viability, DNA damage and stress responses inflicted in cancer cells by copper-64 ions. *Frontiers in Medicine*, 10, 1197846.
- [22] Băruță, S. (2022). PhD thesis: Optimization of nuclear reactions as a source of radioisotopes production of medical interest. Doctoral School of Engineering and Applications of Lasers and Accelerators (SDIALA), University Politehnica of Bucharest.
- [23] Ziegler, J. F. (2004). SRIM-2003. *Nuclear instruments and methods in physics research section B: Beam interactions with materials and atoms*, 219, 1027-1036.
- [24] Sharifian, M., Sadeghi, M., Alirezapour, B., Yarmohammadi, M., & Ardaneh, K. (2017). Modeling and experimental data of zirconium-89 production yield. *Applied Radiation and Isotopes*, 130, 206-210.
- [25] La, M. T., Tran, V. H., & Kim, H. K. (2019). Progress of coordination and utilization of zirconium-89 for positron emission tomography (PET) studies. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 53, 115-124.
- [26] Alves, V. H., Do Carmo, S. J., Alves, F., & Abrunhosa, A. J. (2018). Automated purification of radiometals produced by liquid targets. *Instruments*, 2(3), 17.
- [27] Kleeven, W., Forton, E., Kral, E., Nactergal, B., Nuttens, V., Van de Walle, J., & Zaremba, S. (2016). Extraction system design for the new IBA cyclotron for PET radioisotope production. *Proc. Cyclotrons 2016*, 167-169.
- [28] Hrynychak, I., **Cocioabă, D.**, Fonseca, A. I., Leonte, R., do Carmo, S. J., Cornoiu, R., ... & Abrunhosa, A. J. (2023). Antibody and Nanobody Radiolabeling with Copper-64: Solid vs. Liquid Target Approach. *Molecules*, 28(12), 4670.

## Lista contribuțiilor proprii

### Lucrări publicate în reviste

#### Reviste cotate ISI

1. **D. Cocioabă**, A.I. Fonseca, R. Leonte, I. Hrynchak, R. Tudoroiu-Cornoiu, S.J.C. do Carmo, B. Burghilea, S. Băruță, A.R. Almeida, R. Șerban, A. Dinischiotu, A.J. Abrunhosa & D. Niculae (2024), “Neurotensin (8-13) and Neuromedin N Neuropeptides Radiolabelling with Copper-64 Produced on Solid or Liquid Targets”, *Molecules*, 29(6), 1390. (AIS = 0.676, IF = 4.2)

<https://doi.org/10.3390/molecules29061390>

2. Tudoroiu-Cornoiu, M. R., Chilug, E. L., **Cocioabă, D.**, Băruță, S., Șerban, R., Ion, A. C., & Niculae, D. (2024). Assessment of chromatography separation parameters in the quality control of copper-64-labeled neurotensin-like peptides. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1-13. (AIS = 0.240, IF = 1.5)

<https://doi.org/10.1007/s10967-024-09694-1>

3. R.M. Serban, D. Niculae, G. Manda, I. Neagoe, M. Dobre, D.A. Niculae, M. Temelie, C. Mustaciosu, R.A. Leonte, L.E. Chilug, M.R. Cornoiu, **D. Cocioabă**, M. Stan, A. Dinischiotu, (2023), “Modifications in cellular viability, DNA damage and stress responses inflicted in cancer cells by copper-64 ions”, *Frontiers in Medicine*, 10, 1197846. (AIS = 0.860, IF = 3.1)

<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1197846>

4. I. Hrynchak, **D. Cocioabă**, A.I. Fonseca, R. Leonte, S.J. do Carmo, R. Cornoiu, A. Falcão, D. Niculae & A.J. Abrunhosa, (2023), “Antibody and Nanobody Radiolabeling with Copper-64: Solid vs. Liquid Target Approach”, *Molecules*, 28(12), 4670. (AIS = 0.676, IF = 4.2)

<https://doi.org/10.3390/molecules28124670>

5. S. Băruță, R. Leonte, **D. Cocioabă**, L. Crăciun, C. A. Ur and D. Niculae (2022), “Cyclotron production of  $^{64}\text{Cu}$  by proton irradiation of enriched  $^{64}\text{Ni}$  target: validation of Geant4 simulation parameters through experimental data”, *Frontiers in Physics*, 10, 1038014. (AIS = 0.815, IF = 3.1)

<https://doi.org/10.3389/fphy.2022.1038014>

**TOTAL AIS = 3.267**

**TOTAL IF = 16.1**

## Reviste indexate ISI

1. R.A. Leonte, **D. Cocioabă**, L.E. Chilug, T.R. Eșanu, B. Burghelea, A. Chiriacescu, L. S. Crăciun & D. Niculae (2020), “Process validation for production of copper radioisotopes in a TR-19 variable energy cyclotron”, *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2295, No. 1), AIP Publishing.

<https://doi.org/10.1063/5.0031538>

## Lucrări prezentate la conferințe

### Conferințe internaționale

1. Diana Cocioabă, Radu Leonte, Roxana Tudoroiu-Cornoiu, Bogdan Burghelea, Radu Șerban, Dragoș-Andrei Niculae, Simona Băruță, Andrei Necșoiu and Dana Niculae (2024), “ $^{64}\text{Cu}$  and  $^{89}\text{Zr}$  – emerging radioisotopes produced at Radiopharmaceutical Research Centre @IFIN-HH”, The 6<sup>th</sup> Romanian Congress of Nuclear Medicine together with the 2<sup>nd</sup> edition of International Conference of Applying Radionuclides in Therapy (ART), March 21 – 23, 2024, Brașov, Romania (prezentare orală)
2. Andrei Necșoiu, Diana Cocioabă, Simona Băruță, Roxana Tudoroiu-Cornoiu, Radu Leonte, Dana Niculae (2024), “Production, characterization and translation of radioisotopes of medical interest at the Radiopharmaceuticals Research Center (IFIN-HH, CCR)”, The 6th Romanian Congress of Nuclear Medicine together with the 2nd edition of International Conference of Applying Radionuclides in Therapy (ART), March 21 – 23, 2024, Brașov, Romania (prezentare tip poster)
3. Diana Cocioabă, Simona Băruță, Radu Leonte, Bogdan Burghelea, Liviu Crăciun and Dana Niculae (2023), “Cyclotron production of  $^{64}\text{Cu}$  and  $^{89}\text{Zr}$  on solid target”, 15th CYCLEUR Workshop, Jun 22 – 23, 2023 Magurele, Romania (prezentare orală)
4. Ivanna Hrynychak, Diana Cocioabă, Radu Leonte, Magda Silva, Roxana Cornoiu, Dana Niculae, Antero Abrunhosa (2023), “GMP Production of Copper-64 for antibody and nanobody radiolabeling: liquid vs solid target”, 25th iSRS - Honolulu, Hawaii, 22-26 Mai 2023 (prezentare tip poster)
5. Dana Niculae, Radu Șerban, Livia Chilug, Dragoș Andrei Niculae, Diana Cocioabă, Maria-Roxana Cornoiu, Anca Dinischiotu, Ionela Neagoe, Gina Manda (2023), “Investigation of therapeutic effect, associated hypoxia and antioxidant signaling induced by copper-64 in colon carcinoma”, 25th iSRS - Honolulu, Hawaii, 22-26 Mai 2023 (prezentare orală)
6. Liviu Craciun, Radu Leonte, Diana Cocioabă, Simona Baruta, Bogdan Burghelea, Dana Niculae (2023), “Medical Radioisotopes Production Using a Solid Target Automated System and a Variable Energy Cyclotron”, International Symposium on

Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2023), Vienna, Austria, 17–21 April, 2023 (prezentare orală)

7. Diana Cocioabă, Radu Leonte, Bogdan Burghilea, Roxana Cornoiu, Radu Șerban, Alina Raicu, Simona Bărută, Andrei Necșoiu, Dana Niculae (2023), “Pharmaceutical grade processing of  $^{89}\text{Zr}$  and  $^{64}\text{Cu}$  medical radioisotopes”, 10<sup>th</sup> Balkan Congress of Nuclear Medicine together with 5<sup>th</sup> Romanian Congress of Nuclear Medicine, 15<sup>th</sup> – 18<sup>th</sup> March 2023, Bucharest, Romania (prezentare tip poster + prezentare orală)
8. Roxana Cornoiu, Livia Chilug, Radu Șerban, Radu Leonte, Diana Cocioabă, Bogdan Burghilea, Alina Raicu, Dana Niculae (2023), “Radiolabeling of peptides with copper-64 as part of drug development process”, 10<sup>th</sup> Balkan Congress of Nuclear Medicine together with 5<sup>th</sup> Romanian Congress of Nuclear Medicine, 15<sup>th</sup> – 18<sup>th</sup> March 2023, Bucharest, Romania (prezentare tip poster + prezentare orală)
9. Radu Șerban, Dragos Niculae, Ionela Neagoe, Roxana Cornoiu, Diana Cocioabă, Mihaela Temelie, Gina Manda, Anca Dinischiotu, Dana Niculae (2023), “In vitro assessment of cellular response to the internal radiotherapy delivered by Auger-electron and beta emissions of Copper-64”, 10<sup>th</sup> Balkan Congress of Nuclear Medicine together with 5<sup>th</sup> Romanian Congress of Nuclear Medicine, 15<sup>th</sup> – 18<sup>th</sup> March 2023, Bucharest, Romania (prezentare tip poster + prezentare orală)
10. Diana Cocioabă, Radu Leonte, Alexandra Fonseca, Bogdan Burghilea, Roxana Cornoiu, Livia Chilug, Antero Abruñosa and Dana Niculae (2022), “Comparative study on  $^{64}\text{Cu}$  production on variable energy cyclotrons TR-19 (ACSI) /KIUBE (IBA) using solid and liquid targets”, European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (ESRR 2022) (prezentare orală)
11. Diana Cocioabă, Roxana Cornoiu, Radu Leonte, Bogdan Burghilea, Dana Niculae (2022), “Optimization of the cyclotron radioisotopes production and purification process using an automated solid targets irradiation system”, European Nuclear Physics Conference 2022 (EuNPC 2022), Santiago de Compostela, Spain, Oct 24 - 28, 2022 (prezentare tip poster)
12. Radu A. Leonte, Diana S. Cocioabă, Ramona D. Dusman, Bogdan G. Burghilea, Simona I. Baruta, Roxana M. Cornoiu, Liviu S. Craciun, Dana Niculae (2021), “Production of Cu-64 on an automated irradiation and processing system – Process validation”, Ninth International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD2021) - Herceg Novi, Montenegro, June 14-18, 2021 (prezentare orală virtuală)
13. Ramona-Daniela Dusman, Diana Cocioabă, Alina Raicu, Mirela Mihon, Livia Chilug, Radu Leonte, Liviu Craciun, Dana Niculae (2021), “Production of Zr-89 radioisotope using a variable energy cyclotron (TR-19)”, Ninth International

Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD2021) - Herceg Novi, Montenegro, June 14-18, 2021 (prezentare orală virtuală)

14. Dana Niculae, R.A. Leonte, Livia Chilug, T.E. Eșanu, Ana Chiriacescu, Simona (Ilie) Băruță, Diana Cocioabă, B. Burghilea, L.S. Crăciun (2020), “Fully-automated Production of Copper Radioisotopes in a Variable Energy Cyclotron”, 10<sup>th</sup> International Conference on Isotopes (10ICI), Kuala Lumpur, Malaysia, February 3 - 7, 2020 (prezentare orală)
15. Ramona Dușman (Radu), Diana Cocioabă, Radu Leonte, Livia Chilug, Dana Niculae, Ioana Demetrescu (2019), “Automated production of <sup>64</sup>Cu medical radioisotope using a variable energy cyclotron (TR-19)”, 21st Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE 2019), Mamaia, Romania, September 4-7, 2019 (prezentare tip poster)
16. Dana Niculae, Radu Leonte, Livia Chilug, Ramona Dușman, Simona Băruță, Diana Cocioabă, Liviu Craciun (2019), “Production of Copper Medical Radioisotopes in a Variable Energy Cyclotron”, NUSPRASEN Workshop on Nuclear Science Applications, Helsinki, Finland, November 25-27, 2019 (prezentare orală)

#### **Conferințe naționale**

1. Andrei Necșoiu, Diana Cocioabă, Simona Băruță, Dana Niculae, Alexandru Jipa (2024), “Production of Ga-68 on solid targets at the TR-19 cyclotron”, Bucharest University Faculty of Physics 2024 Meeting (prezentare orală)
2. Radu Șerban, Diana Cocioabă, Radu Leonte, Livia Chilug, Simona Băruță, Liviu Crăciun, Dana Niculae (2020), “Production capability of copper-64 medical radioisotope at Radiopharmaceutical Research Centre”, Nuclear Medicine Days, Romania, November 8-11, 2020 (prezentare tip poster)