

Il Progetto MOLY: una via italiana per la produzione del radiofarmaco ^{99m}Tc

L'Agenzia ENEA intende attivare una produzione di tecnezio (^{99m}Tc) attraverso l'irraggiamento neutronico nel reattore di ricerca TRIGA RC-1 Casaccia, di target di molibdeno al fine di proporre una risposta italiana alla carenza di questo fondamentale radioisotopo nella diagnostica medico-nucleare

DOI 10.12910/EAI2017-050

di **Oswaldo Aronica, Mario Carta, Mauro Olivetti, Fabrizio Pisacane, Emilio Santoro, ENEA**

La scienza e la pratica clinica della medicina nucleare interessano la somministrazione e la gestione di piccole quantità di composti marcati con radionuclidi che sono utilizzati per fornire informazioni diagnostiche su un'ampia varietà di patologie. L'utilità della medicina nucleare risiede nella sua abilità a fornire misure estremamente sensibili e precise in molti processi biologici che avvengono nel corpo umano. Accanto alle tecniche proprie della medicina nucleare esistono pratiche di *imaging* medico quali la Risonanza Magnetica, la Radiografia X e la Tomografia Computerizzata che forniscono preziose informazioni sulla anatomia,

ma sono limitate nel fornire dati sui processi biologici. Inoltre, se ci riferiamo alle concentrazioni per ml di tessuto specifiche di elementi biologici di interesse, i *range* applicativi sono tali per cui la Risonanza Magnetica, per esempio, è in grado di operare su concentrazioni millimolari, mentre le tecniche di medicina nucleare operano correntemente su concentrazioni nel *range* nanomolare o picomolare. Questo vantaggio di sensibilità, unitamente alla sempre crescente messa a punto di nuovi composti, permette a tale tecnica (con il progresso nel campo delle tecniche di misura radiometrica) di analizzare processi biologici estremamente specifici.

La medicina nucleare è usata in molti test diagnostici nei quali vengono impiegati molti tipi diversi di *radiofarmaci* (composti contenenti un isotopo radioattivo) che coprono la quasi totalità di organi del corpo umano. Tra questi il ^{99m}Tc , il cui precursore è il ^{99}Mo , è tra i radiofarmaci attualmente più usati e consente uno spettro applicativo particolarmente interessante. La diffusione di tale radioisotopo, che in Italia rappresenta il 95% dei radiofarmaci impiegati in tale campo, è dovuta essenzialmente ai seguenti fattori:

- può essere facilmente incorporato in opportune molecole leganti e proteine che, una volta iniettate



in corpo, possono concentrarsi in specifici organi e/o tessuti;

- ha una vita media di circa 6 h ed emette un fotone di energia 140 keV, facilmente rilevabile, quando decade nell'isotopo stabile ^{99}Tc .

Le prime applicazioni della radioattività per scopi medicali risalgono agli anni 1920 e 1930 e sono caratterizzate dall'utilizzo di radionuclidi naturali. La moderna medicina nucleare prevede viceversa l'uso esclusivo di radionuclidi "artificiali" ottenuti colpendo nuclei di elementi stabili mediante particelle subnucleari (tipicamente neutroni e/o protoni) che, tramite le reazioni nucleari indotte, li convertono in nuclidi instabili e quindi radioattivi. Si possono individuare e categorizzare gli attuali metodi di produzione di ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

in base alla loro disponibilità temporale e al loro grado di realizzabilità:

- Breve termine: circa 7 anni.
 - Fissione di target di uranio in reattori di ricerca con uranio ad alto e a basso arricchimento;
 - Fissione in reattori a soluzione acquosa;
 - Attivazione neutronica del ^{98}Mo in reattori nucleari di ricerca attraverso la reazione $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$;
 - Produzione diretta di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ciclotroni attraverso la reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$.
- Medio termine: 15 anni.
 - Fotofissione tramite acceleratori di elettroni.
 - Reazione $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$ fotonucleare tramite acceleratori di elettroni.

- Lungo termine: con un orizzonte temporale di circa 25 anni.
 - Fissione tramite sorgenti intense di spallazione.
 - Reazione $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$.

Attualmente l'Italia dispone di oltre duecentocinquanta centri di medicina nucleare distribuiti su tutto il territorio nazionale (gli attuali strumenti tecnologici vanno dai ciclotroni per la produzione di radioisotopi alle gamma camere, alle SPECT¹, alle nuove PET²).

È importante sottolineare che chi opera con radioisotopi in campo medico deve rispettare importanti vincoli normativi a valenza sopranazionale e nazionale, per essere anche in grado di far fronte ad eventuali emergenze nucleari. A differenza dei produttori di farmaci tradizionali, i

produttori di radiofarmaci sono pochi nel mondo a causa del fatto che gli impianti di produzione richiedono investimenti altissimi, in termini sia economici sia di infrastrutture e risorse umane specializzate. Inoltre, trattandosi di sostanze radioattive il loro trasporto deve rispettare normative nazionali ed internazionali molto stringenti.

Si sottolinea che la logistica nella medicina nucleare ha un peso di oltre il 40% (7% nel caso di una casa farmaceutica per la distribuzione di farmaci tradizionali) sul costo complessivo poiché per lo sfruttamento più equilibrato del tracciante e per le problematiche legate alla gestione del radiofarmaco e delle responsabilità operative si richiede particolare cura nella definizione delle modalità di distribuzione. Secondo il “Libro Bianco” dell’Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed *Imaging* Molecolare (AIMN) [1] nell’area del Centro Italia risultano censite 85 strutture di medicina nucleare pari a circa il 33% del totale nazionale, per una popolazione residente superiore di poco a 14 milioni di abitanti (dati ISTAT relativi al 31.12.2005). In particolare la Regione Lazio conta su circa 45 Centri di medicina nucleare, distribuiti principalmente vicino Roma e, in numero ridotto, negli altri capoluoghi di provincia.

Inoltre il mercato dei prodotti per la medicina nucleare si aggira intorno ai 37 milioni di euro e il mercato dei mezzi di contrasto per la radiologia ha un valore di circa 100 milioni di euro.

Sfortunatamente, a causa dei due eventi concomitanti, la prevista chiusura nel 2018 del reattore nucleare canadese *National Research Universal Reactor* (NRU) - Chalk River, Ontario e l’arresto dell’iter au-

torizzativo del reattore canadese *Maples-1* che avrebbe dovuto sopperire alla mancata produzione dell’NRU, si sta verificando una forte carenza a livello mondiale di ^{99m}Tc [2]. L’NRU copriva, mediante fissione nucleare, il 40% del fabbisogno mondiale di ^{99m}Tc ed il 60% degli Stati Uniti, mentre il *Maples-1* non è stato autorizzato per problemi di sicurezza

per questo motivo, il ‘dispositivo di irraggiamento’ proposto nel presente lavoro è l’impianto TRIGA RC-1 del Centro Ricerche Casaccia dell’E-NEA.

Il reattore nucleare di ricerca TRIGA RC-1 [3] (*Training Research Isotopes General Atomics - Reattore Casaccia 1*) è una sorgente di neutroni termici. TRIGA RC-1 (Figura 1) è



Fig. 1 Il reattore TRIGA RC-1

dell’impianto. Già da qualche anno si è manifestata la necessità di utilizzare gli impianti nazionali, anche di ricerca caratterizzati da minori flussi neutronici, al fine di sopperire alla carenza del suddetto radiofarmaco attraverso forniture locali da produzione per attivazione neutronica, anche se tale metodo risulta avere attività specifiche più contenute rispetto alla fissione nucleare.

Le valutazioni relative all’attivazione del ^{98}Mo nei reattori di ricerca, appaiono fra le migliori fra le tecnologie disponibili nel breve periodo: anche

stato costruito nel 1960 nella sua prima versione a 100 kW di potenza nell’ambito dell’iniziativa USA *Atoms for Peace* e successivamente, nel 1967, è stato portato alla potenza di 1 MW su progetto ENEA.

Il nocciolo del reattore consiste in una struttura anulare immersa in acqua, che ha la funzione di refrigerante primario. Gli elementi di combustibile del nocciolo sono geometricamente disposti su sette cilindri coassiali.

In Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche del nocciolo.



Nocciolo	Diametro	535 mm
	Altezza	670 mm
Elementi	Composizione	Lega uranio-ZrH (8,5% in peso U)
	Arricchimento	20% ²³⁵ U
	Moderatore	H ₂ O, ZrH
	Refrigerante	Acqua demineralizzata in convezione naturale
Barre di controllo	Tipologia	3 barre di sicurezza (B ₄ C con follower di combustibile) 1 barra di regolazione (B ₄ C)
Riflettore	Diametro interno	543 mm
	Diametro esterno	1098 mm
	Altezza complessiva	733 mm
	Spessore radiale	214 mm
	Materiale	Grafite

Tab. 1 Caratteristiche del nocciolo del reattore TRIGA RC-1

Sulla base delle caratteristiche neutroniche del reattore TRIGA RC-1, tenendo conto anche di recenti studi [4] [5] relativi ad impianti simili, è stata effettuata una valutazione teorica delle potenzialità di produzione ipotizzando l'irraggiamento di un target di molibdeno metallico arricchito al 98,4% in ⁹⁸Mo nel canale centrale del nocciolo: le concentrazioni di attività ottenibili in modalità di irraggiamento continua (120 ore consecutive) e discontinua (6 ore al giorno 5 giorni a settimana) sono risultate pari rispettivamente a 30 GBq/g e 9 GBq/g [6]. Tali valori sono stati confermati dalle prime risultanze sperimentali scalando i risultati ottenuti su campioni reali con tempi di irraggiamento minori e utilizzando molibdeno in composizione isotopica naturale. Non appena saranno disponibili target di molibdeno metallico arricchito in ⁹⁸Mo, i test saranno replicati.

Da un'analisi preliminare dei possibili percorsi da intraprendere per la produzione di ⁹⁹Mo sono stati indivi-

duati quattro scenari a seconda delle modalità di irraggiamento (discontinuo o continuo) e del prodotto da fornire sul mercato (fornitura diretta del molibdeno irraggiato o trattamento dei target irraggiati e conseguente preparazione dei generatori di ^{99m}Tc):

- Scenario A: Irraggiamenti discontinui (6 ore al giorno per 5 giorni a settimana) e fornitura del target irraggiato contenente ⁹⁹Mo;
- Scenario B: Irraggiamenti in continuo (120 ore a settimana) e fornitura del target irraggiato contenente ⁹⁹Mo;
- Scenario C: Irraggiamenti discontinui (6 ore al giorno per 5 giorni a settimana) e fornitura generatori di ^{99m}Tc;
- Scenario D: Irraggiamenti in continuo (120 ore a settimana) e fornitura generatori di ^{99m}Tc.

L'Agenzia ENEA, tramite le proprie competenze tecniche e operative, è potenzialmente in grado di gestire

tutte le fasi del processo, dall'irraggiamento del molibdeno metallico alla preparazione del generatore, anche se sarebbero necessari interventi per adeguare i propri laboratori in modo da soddisfare gli standard *Good Manufacturing Practices* (GMP).

La fornitura ai centri di medicina nucleare del ^{99m}Tc avviene mediante dispositivi denominati 'generatori' (tipicamente contenenti alla consegna 20 GBq in ⁹⁹Mo) dai quali viene estratta la soluzione di tecnezio per la preparazione delle dosi da somministrare ai pazienti. La preparazione di un generatore prevede che, al termine dell'irraggiamento, il target venga sottoposto ad una serie di processi chimico-fisici che lo trasformano in soluzione compatibile con la fisiologia umana: tale soluzione deve poi essere sottoposta a tutti i controlli necessari a garantire un tenore di impurezza entro i limiti consentiti dalla legge.

L'insieme di queste operazioni deve essere effettuato all'interno

di una cosiddetta *Clean Room* (Camera Bianca, cioè un ambiente ad atmosfera controllata in termini di pressione e di inquinamento particellare) che rispetti gli standard GMP richiesti a chi produce radiofarmaci.

Data l'importanza dell'argomento e la necessità del Sistema Paese nei confronti di un prodotto che rischia di diventare estremamente costoso nel prossimo futuro, ognuno degli scenari di produzione proposti, anche quello che prevede

una produzione minimale di ^{99}Mo , avrebbe un notevole impatto sul settore, proponendo anche l'Agenzia ENEA come uno degli attori in prima linea nel tentare di risolvere una criticità dei centri di medicina nucleare italiani.

¹ SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

² PET: Positron Emission Tomograph

Bibliografia

1. L. Maffioli, N. Mazzuca, E. Bombardieri (2006), “Il Libro Bianco della Medicina Nucleare in Italia”, Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Milano
2. Nuclear Energy Agency, Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD 2010 AEN/NEA: “The Supply of Medical Radioisotopes, Review of Potential Molybdenum-99/Technetium-99m Production Technologies”
3. M. Palomba, M. Carta, L. Falconi, M. G. Iorio, “Activities at TRIGA RC-1 ENEA Research Reactor”, IAEA International Conference on Research Reactors: Safe Management and Effective Utilization, Vienna, Austria, 16-20 November 2015, Conference ID: 46533 (CN-231)
4. Artem V. Matyskin, Danas Ridikas, V. S. Skuridin, Johannes Sterba, Georg Steinhauser, (2012), “Feasibility study for production of ^{99m}Tc by neutron irradiation of MoO₃ in a 250 kW TRIGA Mark II reactor”, *Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry* (0236-5731)
5. A. I. Ryabchikov, V. S. Skuridin, E. V. Nesterov, E. V. Chibisov, V. M. Golovkov, (2004), “Obtaining molybdenum-99 in the IRT-T research reactor using resonance neutrons”, *Nuclear instruments and Methods in Physics research B213*
6. O. Aronica, A. Dodaro, G. Giorgjantoni, M. Olivetti, F. Pisacane, (2016), “Produzione di ^{99m}Tc nel reattore TRIGA RC-1 ENEA Casaccia - Studio di fattibilità”, Id. Doc. FSN FISS (16) 03, ENEA