

Le applicazioni nucleari nel campo dei radiofarmaci

La fusione nucleare è un processo che permetterà, nel medio-lungo periodo, di ottenere una fonte di energia a impatto bassissimo sull'ambiente. Insieme alle attività di ricerca e sviluppo che vedono ENEA in prima fila, l'Agenzia ha individuato un'altra possibile applicazione della fusione nucleare nel campo della diagnostica medica nucleare. Il progetto SORGENTINA, per la produzione di radioisotopi utili per la medicina nucleare, ha come scopo la progettazione e la realizzazione di una sorgente di neutroni da fusione di intensità di gran lunga superiore rispetto alle sorgenti di neutroni da fusione guidate da acceleratore che operano nel mondo attualmente. Le attività di ricerca e sviluppo portate avanti dall'Agenzia nel campo dei radiofarmaci hanno l'obiettivo di produrre sul suolo italiano radioisotopi ad uso medicale non solo tramite il processo di fusione, ma anche attraverso l'utilizzo dei propri reattori a fissione nucleare utilizzati per la ricerca.

DOI 10.12910/EAI2023-069

di Antonino Pietropaolo e Nadia Cherubini, Dipartimento Nucleare - ENEA

La fusione nucleare è un processo che permetterà, nel medio-lungo periodo, di ottenere una fonte di energia a impatto bassissimo sull'ambiente. Insieme all'attività di ricerca e sviluppo che vede ENEA in prima fila in questa straordinaria avventura della conoscenza e della tecnologia, l'Agenzia ha individuato un'altra possibile applicazione della fusione nucleare nel campo della diagnostica medica nucleare. Il Tecnezio-99 metastabile (^{99m}Tc), prodotto del decadimento del Molibdeno-99 (^{99}Mo), è particolarmente utile per l'imaging diagnostico perché:

- può essere chimicamente incorporato in radiofarmaci che hanno affinità per differenti tessuti e organi;
- ha un tempo di dimezzamento sufficientemente lungo (circa 6 ore) per essere utilizzato nelle procedure di medicina nucleare;
- emette radiazione gamma di

energia circa 140 keV che può essere rivelata efficientemente dalle attuali tecnologie;

- può essere adeguatamente fornito a ospedali e cliniche utilizzando generatori di tecnezio;
- fornisce al paziente basse dosi da radiazione per via della sua vita breve, per la mancanza di radiazione alfa e la minima emissione di radiazione beta.

La maggior parte del ^{99m}Tc usato per tale scopo è ottenuto dal decadimento del Molibdeno-99 (^{99}Mo) generalmente estratto da opportuni target di uranio irraggiati in reattori nucleari. In seguito all'esposizione al flusso neutronico, i target di uranio sono processati chimicamente per separare il ^{99}Mo , che viene poi purificato per dare seguito alla costruzione di generatori di $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, venduti e distribuiti in radiofarmacie, ospedali e cliniche di tutto il mondo.

I reattori di ricerca utilizzati per irraggiare i target che producono la maggior parte delle forniture di

^{99}Mo hanno – al momento attuale – più di 40 anni e gli shutdown, pianificati e non, di alcuni di questi reattori hanno portato alla recente interruzione di diverse forniture di $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Una delle chiusure più importanti è stata quella del 31 Marzo 2018 del reattore nucleare canadese NRU (National Research Universal) che copriva il 40% del fabbisogno mondiale di ^{99m}Tc e il 60% del corrispondente negli Stati Uniti.

Soluzioni alternative e principio di prossimità

Queste interruzioni (la più importante delle quali nel 2009 conosciuta come la crisi mondiale del ^{99}Mo) hanno portato le organizzazioni internazionali e le diverse agenzie governative a investire nella ricerca di soluzioni alternative ai reattori a fissione nel breve e lungo termine. Parallelamente a tale necessità esiste la volontà internazionale di ridurre l'utilizzo di uranio altamente

arricchito (HEU) per applicazioni civili. Di qui anche la necessità di approcciare ad una produzione alternativa di ^{99}Mo , attualmente prodotto quasi esclusivamente dalla fissione di target di HEU.

Nel 2020, il SARS-COV2 ha evidenziato un'altra criticità, nello specifico legata alla distribuzione e dovuta al periodo di lockdown e la diminuzione drastica di voli (passeggeri e commerciali) che hanno impedito l'approvvigionamento di ^{99}Mo , prodotto dai pochi reattori distribuiti in diversi parti del mondo, agli ospedali e dunque ai pazienti. Questo problema ha messo in evidenza come sia necessario un principio di prosimità che preveda l'utilizzo insieme ai centri di produzione globale come i reattori (nel periodo in cui saranno ancora in operazione) di centri di produzione locale che possano servire aree regionali o macroregionali all'interno dei confini nazionali, proprio per affrontare problematiche simili a quelle presentatesi con il SARS-COV2.

Esistono due diverse reazioni nucleari utilizzate al fine di produrre il ^{99}Mo con i reattori a fissione:

1. reazione di fissione del ^{235}U di target di HEU o LEU (uranio a basso arricchimento) a seguito dell'assorbimento di neutroni termico;
2. cattura radiativa di neutroni termici su bersagli di molibdeno, arricchito in ^{98}Mo .

Il ^{99}Mo può essere prodotto anche con acceleratori di particelle, specialmente elettroni e protoni:

1. fotofissione di ^{238}U attraverso la reazione $\gamma + ^{238}\text{U} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + xn + \text{altri prodotti di fissione}$;
2. fotoproduzione di ^{99}Mo attraverso la reazione $\gamma + ^{100}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Mo} + n$;
3. produzione diretta di ^{99m}Tc attraverso il ciclotrone mediante la reazione: $p + ^{100}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc} + 2n$.



Un'altra delle soluzioni alternative per la produzione di ^{99}Mo è l'utilizzo dei neutroni da fusione a 14 MeV per irraggiare campioni di molibdeno metallico (arricchito intorno al 97% in ^{100}Mo). Nonostante la validità del principio fisico, evidenziato in molti documenti ufficiali della NEA e dell'OCSE, e anche testato a livello di processo su scala di laboratorio presso i Centri di Ricerca ENEA Frascati (Frascati Neutron Generator-FNG) e Casaccia (Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti-INMRI), il problema si presenta a livello tecnologico per la mancanza di una sorgente intensa di neutroni da fusione.

In questo contesto si inserisce il progetto SORGENTINA che ha come scopo la progettazione e la realizzazione di una sorgente di neutroni da fusione di intensità di circa 1000 volte più intensa rispetto alle sorgenti di neutroni da fusione guidate da acceleratore che operano nel mondo attualmente. Il progetto attualmente in corso, finanziato all'interno di accordo tra ENEA e Regione Emilia Romagna, ha come finalità la realizzazione di due dei componenti essenziali che costituiscono la sorgente finale. La potenza dell'impianto finale, per la

realizzazione del quale saranno necessari specifici finanziamenti, sarà di circa 250 kW e potrà produrre un quantitativo di ^{99}Mo che potrà soddisfare il fabbisogno settimanale di almeno una regione come l'Emilia Romagna.

Il Progetto Moly

La produzione di ^{99}Mo attraverso la cattura radiativa del ^{98}Mo nei reattori di ricerca appare essere una delle possibilità in termini di sicurezza e di gestione di rifiuti. L'impianto di produzione di ^{99}Mo che si intende progettare e realizzare è basato su tale tecnologia e utilizza come sorgente di neutroni il reattore TRIGA RC-1 (Training Research Isotopes General Atomics - Reattore Casaccia 1) del Centro Ricerche Casaccia di ENEA.

ENEA ha, quindi, promosso e approvato il Progetto MOLY, il cui obiettivo principale è quello di produrre sul suolo italiano il ^{99}Mo mediante irraggiamento di target di attivazione presso il reattore TRIGA RC-1.

Sulla base delle caratteristiche neutroniche del reattore, e tenendo conto anche di recenti studi relativi a impianti simili, è stata fatta una valutazione teorica dell'attivazione

neutronica ottenibile irraggiando un target di molibdeno metallico arricchito al 98.4% in ^{98}Mo nel canale centrale del nocciolo, ipotizzando alcuni scenari operativi.

Con uno scenario che prevede l'utilizzo del reattore nelle condizioni attuali con irraggiamenti discontinui durante il normale orario di lavoro (irraggiamento di 6 ore al giorno 5 giorni a settimana), e la consegna del target di Mo irraggiato la mattina successiva al termine dell'irraggiamento ad un operatore del settore, si prevede una fornitura di 220 GBq/settimana, una produzione sufficiente al fabbisogno settimanale di una regione grande come il Lazio.

ENEA, grazie alle proprie competenze tecniche e operative è potenzialmente in grado di gestire tutte le fasi del processo, dall'irraggiamento del target di molibdeno metallico alla costruzione dei generatori, costituita da un insieme di operazioni da effettuare all'interno di una Clean Room, (ambiente ad atmosfera controllata in termini di pressione e di inquinamento particellare che

rispetti gli standard europei GMP Good Manufacturing Practices richiesti a chi produce radiofarmaci).

Oltre al $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, l'ENEA sta effettuando attività di ricerca e sviluppo con l'obiettivo di produrre sul suolo italiano altri radioisotopi ad uso medicale quali ^{177}Lu o il ^{64}Cu , mediante irraggiamento di opportuni target di attivazione e sviluppare la tecnologia per costruire generatori di radiofarmaci in strutture dedicate.

In tale contesto, si inserisce la partecipazione dell'Agenzia al Progetto Horizon EURATOM SECURE "Strengthening the European Chain of supply for next generation medical Radionuclides", che fa riferimento alla tematica "secure and safe supply and use of radioisotopes", i cui principali obiettivi riguardano:

- sviluppo di tecnologie innovative di produzione di radionuclidi per diagnosi e/o terapia, considerando sia i reattori a fissione sia metodi alternativi basati su acceleratori;

- sviluppo di target di irraggiamento ottimizzati, interscambiabili entro il supply network europeo e basati su materiali disponibili e sostenibili per la comunità europea;
- sviluppo di raccomandazioni per realizzare test clinici con radiofarmaci in Europa, incluso lo sviluppo di protocolli dosimetrici per organi specifici e per applicazioni terapeutiche;
- un'adeguata fornitura di radioisotopi per ricerche future, test clinici e usi clinici con completa copertura di natura radioprotezionistica e con riduzione di costi su tutta la catena di distribuzione del radiofarmaco.

ENEA, dunque, è fortemente coinvolta con il suo personale e le sue infrastrutture di ricerca nel campo delle applicazioni medicali del nucleare, un campo in continuo sviluppo e con ricadute socio-economiche rilevanti sia per i Paesi con economie consolidate che per quelli in via di sviluppo.

per info: antonino.pietropaolo@enea.it

