

Sorgenti di neutroni in ENEA per la salute dell'uomo

La forte carenza a livello mondiale di ^{99m}Tc , radiofarmaco fondamentale nella diagnostica medico-nucleare, rende sempre più necessario utilizzare gli impianti nazionali, anche di ricerca, per sopperire a tale carenza. L'ENEA, mettendo a disposizione del Paese le proprie infrastrutture operative e quelle in corso di progettazione, si propone come uno degli attori in prima linea nel tentare di risolvere le criticità dei centri di Medicina Nucleare italiani nel breve e nel lungo periodo

DOI 10.12910/EAI2017-064

di **Pietro Agostini, Marco Capogni, Alessandro Dodaro e Antonino Pietropaolo, ENEA**

La prevista chiusura nel 2018 del reattore nucleare canadese NRU (National Research Universal reactor - Chalk River, Ontario) e l'arresto dell'iter autorizzativo del reattore canadese Maples-1, che avrebbe dovuto sopperire alla mancata produzione del reattore NRU, sono responsabili di una forte carenza a livello mondiale di ^{99m}Tc , radiofarmaco fondamentale nella diagnostica medico-nucleare. Il reattore NRU copre, 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 all'esercizio per problemi di sicurezza legati ad un

imprevisto ed inatteso coefficiente positivo di reattività.

Già da qualche anno si è manifestata la necessità di utilizzare gli impianti nazionali, anche di ricerca, caratterizzati da flussi neutronici meno intensi, al fine di sopperire alla carenza del suddetto radiofarmaco attraverso forniture locali da produzione per attivazione neutronica tramite la reazione $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ (il ^{99}Mo è il radioisotopo precursore del ^{99m}Tc), sebbene tale metodo risulti avere attività specifiche più contenute rispetto al metodo della fissione nucleare da uranio.

Inoltre, i recenti progressi avuti con radiofarmaci teranostici, consistenti

nella possibilità di utilizzare un unico radioisotopo o la combinazione di due per effettuare simultaneamente diagnosi precoce e terapia, rendono sempre più attuale la ricerca e lo sviluppo nel campo della Medicina Nucleare.

Premessa

La Medicina Nucleare è da tempo diventata pratica comune sia in ambito diagnostico che terapeutico; in particolare, di recente è nata una nuova disciplina, la teranostica, che consiste nell'utilizzare radioisotopi per effettuare contemporaneamente diagnosi e cura individuando le cel-



lule tumorali e cercando allo stesso tempo di danneggiarle impedendone la moltiplicazione.

Per lo sviluppo di questa disciplina è necessario selezionare e produrre nuovi radioisotopi (solitamente β^+/β^- emettitori) che possano ricoprire il duplice ruolo riducendo al minimo l'impatto tossicologico per il corpo umano.

Limitandosi al campo della diagnostica medico-nucleare più tradizionale, nel breve periodo si registrerà una forte carenza a livello mondiale di ^{99m}Tc , radiofarmaco fondamentale in quest'ambito, a causa dell'arresto programmato nel 2018 del reattore nucleare canadese NRU (National Research Universal Reactor - Chalk River, Ontario) e l'interruzione definitiva dell'iter autorizzativo del reattore canadese Maples-1, che avrebbe dovuto sopperire alla mancata produzione del reattore NRU. In tutto il mondo stanno nascendo progetti di R&S che hanno quale obiettivo pri-

mario l'utilizzo di reattori di ricerca per una produzione di ^{99m}Tc che possa soddisfare le esigenze delle richieste locali.

L'ENEA si propone di mettere a disposizione del Paese le proprie infrastrutture e competenze per costituire un centro di eccellenza nazionale per lo studio di nuovi radioisotopi da utilizzarsi nella Medicina Nucleare e per la produzione massiva di quelli tradizionalmente utilizzati in diagnostica e terapia.

Il Progetto Molibdeno

Nel corso dell'ultimo biennio sono state eseguite una serie di attività teorico-sperimentali sull'attivazione del ^{98}Mo nei reattori di ricerca, dimostrando che, anche in presenza di densità di flusso di neutroni dell'ordine di $10^{13} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$, tale tecnologia risulta fra le più promettenti e disponibili nel breve periodo; per questo motivo è stato proposto e approvato

dal Vertice dell'Agenzia il Progetto Molibdeno, che prevede l'utilizzo intensivo del reattore di ricerca TRIGA RC-1 del Centro Ricerche Casaccia dell'ENEA per la produzione di ^{99}Mo (il ^{99}Mo è il radioisotopo precursore del ^{99m}Tc).

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

Sulla base delle caratteristiche neutroniche del reattore TRIGA RC-1, tenendo conto anche di recenti studi [2] relativi a 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 ^{98}Mo 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 [3]. Tali valori sono stati confermati dalle prime risultanze sperimentali scalando i risultati ottenuti su campioni reali con tempi di irraggiamento minori ed utilizzando molibdeno in composizione isotopica naturale. È attualmente in corso la preparazione di target di molibdeno metallico arricchito in ^{98}Mo



Fig. 1 Il reattore TRIGA RC-1

sui quali saranno replicati i test per verificarne la riproducibilità e la rappresentatività.

L'opzione Sargentina

La produzione di ^{99}Mo , oltre che con il ^{98}Mo utilizzando i neutroni termici del reattore TRIGA, che rappresenta la risposta tecnologica a breve termine, può essere fatta anche con l'utilizzo di neutroni veloci, in particolare quelli generati dalla fusione nucleare di deuterio e trizio.

La produzione si basa sull'utilizzo di target arricchiti in ^{100}Mo (isotopo del molibdeno con abbondanza relativa

del 10% nell'elemento naturale) che si trasformano in ^{99}Mo se bombardati con neutroni a 14 MeV.

Questa via alternativa, pur essendo contemplata in diversi documenti sia della IAEA che dell'OCSE [4] e nonostante i numerosi vantaggi che offrirebbe, è di fatto inattuabile perché manca nel mondo una sorgente con un intenso flusso di neutroni (dell'ordine di 10^{15} s^{-1}) da 14 MeV.

Tuttavia, uno studio di fattibilità su questa via alternativa ai reattori per produrre ^{99}Mo da neutroni veloci da fusione mediante la reazione $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ è stato ideato e condotto in ENEA [5], utilizzando

la sorgente di neutroni da 14 MeV, chiamata Frascati Neutron Generator (FNG) e operativa presso il Centro Ricerche di Frascati dell'ENEA. Il fascio di neutroni a 14 MeV di energia viene prodotto, con un flusso di neutroni di 10^{10} s^{-1} , grazie al processo di fusione realizzato mediante un acceleratore lineare di deutoni ionizzati che incidono su un bersaglio di metallo contenente trizio.

Le prove sperimentali, supportate da calcoli Monte Carlo, sono state condotte irraggiando molibdeno naturale, in forma di polvere metallica, presso FNG ed effettuando

misurazioni dell'attività prodotta, in condizioni di elevata affidabilità metrologica, presso l'Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti (INMRI) sito nel Centro Ricerche Casaccia dell'ENEA. I risultati ottenuti sono stati molto interessanti ed oggetto di ulteriori pubblicazioni scientifiche. Peraltro le misure condotte in condizioni di riferibilità ai campioni nazionali di attività dell'INMRI hanno consentito di validare il Monte Carlo sviluppato in fase progettuale dell'esperimento rendendolo così strumento particolarmente utile per previsioni teoriche di produzione di ^{99}Mo da sorgenti neutroniche a fusione ma molto più intense di FNG.

In virtù del successo di tali prove sperimentali, l'ENEA ha riconsiderato, nell'ottica della problematica del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, una valida idea progettuale di realizzazione di una sorgente neutronica intensa, chiamata New Sorgentina Fusion Source (NSFS) [6], che in linea di principio genererebbe un flusso di neutroni da 14 MeV dell'ordine di 10^{15} s^{-1} , adatto alla produzione su scala industriale di radionuclidi di interesse della Medicina Nucleare.

NSFS si basa su due bersagli rotanti che contengono trizio in forma di nuclei assorbiti su substrato metallico e con fasci di trizio e deuterio che servono, il primo per fornire trizio al bersaglio in modo continuo e l'altro per accelerare deuterio e far avvenire sul target le reazioni di fusione deuterio-trizio (Figura 2).

FNG ha dunque rappresentato, per la tematica radionuclidi per la salute, una NSFS a scala ridotta, ma utile per prove di laboratorio e per poter quantificare su base sperimentale la produzione che NSFS potrebbe fare a scala più elevata, dato che en-

trambe sfruttano lo stesso processo di produzione di neutroni sebbene FNG sia diecimila volte meno intensa di NSFS.

In uno scenario, estrapolato dai risultati sperimentali ottenuti su FNG, in cui si pensasse di irraggiare a giorni alterni (quindi con un pessimistico *duty cycle* del 50%), la produzione di ^{99}Mo potrebbe arrivare a 35 TBq a settimana, corrispondente a circa il 10% dell'odierno fabbisogno mondiale di ^{99}Mo .

Se si pensasse a un irraggiamento continuo, la frazione di fabbisogno

a lungo periodo. La nuova macchina inoltre darebbe risposta alle direttive degli organismi internazionali (IAEA, OCSE) che spingono per trovare soluzioni non reattoristiche nel lungo periodo.

L'ipotesi di un centro di radiofarmacia in Casaccia

Fin qui sono state descritte due opzioni, per il breve e il medio periodo, relative alla sola produzione del materiale grezzo (il ^{99}Mo) da fornire ai centri specializzati per la produzio-

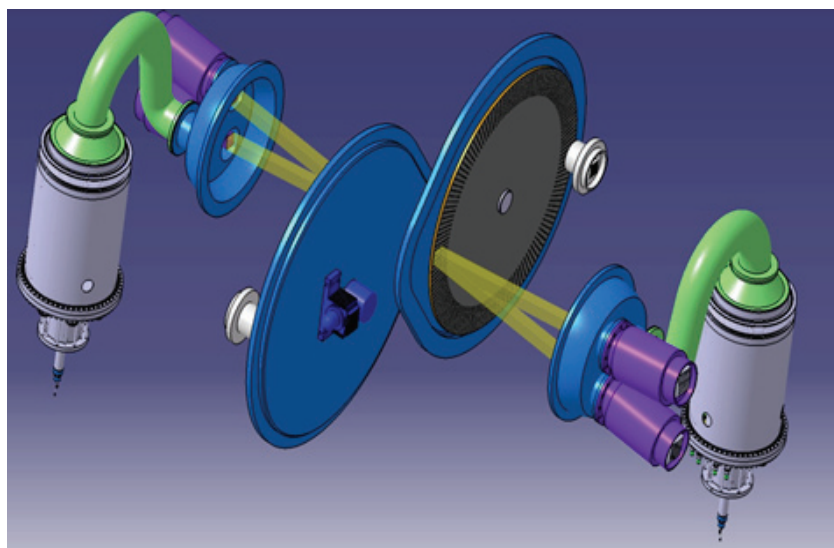


Fig. 2 Modello schematico 3D di NSFS

mondiale che NSFS potrebbe coprire, con le caratteristiche costruttive progettuali presenti, sarebbe del 20%.

Considerando che l'infrastruttura che al momento ha la maggior produzione mondiale è il reattore di Petten in Olanda (che ha più di 50 anni di vita) con circa il 33% del fabbisogno mondiale, NSFS rappresenterebbe una soluzione di forte rilevanza per la produzione di radioisotopi per la medicina nucleare

ne del radiofarmaco vero e proprio. L'ideale anello di congiunzione fra le due opzioni potrebbe essere l'istituzione di un centro di radiofarmacia accreditato presso il Centro Ricerche ENEA Casaccia.

Infatti l'ENEA, tramite le proprie competenze tecniche ed operative, è potenzialmente in grado di gestire tutte le fasi del processo, dall'irraggiamento del Molibdeno metallico all'estrazione del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dalla matrice irraggiata mediante le *facility* neutro-

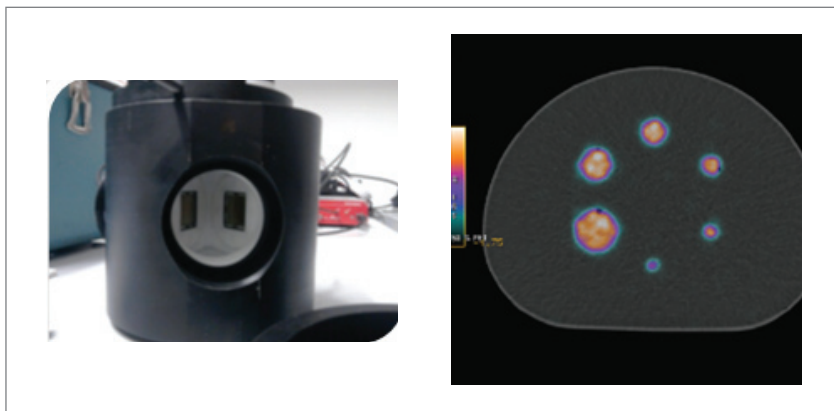


Fig. 3a Rivelatore TDCR portatile dell'ENEA-INMRI per misure in situ di radionuclidi β -emettitori e Fig. 3b *Imaging* molecolare con fantoccio contenente ^{90}Y con attività misurata in situ con TDCR portatile

niche esistenti e funzionanti presso i propri centri di Frascati e Casaccia. La preparazione dell'agente galenico con il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prodotto in ENEA è allo studio e richiede la possibilità di investire nelle proprie infrastrutture in modo da soddisfare gli standard di Good Manufacturing Practices (GMP). In particolare la presenza in ENEA dell'INMRI consente di verificare e certificare in termini di

purezza radionuclidica e in attività il radiofarmaco prodotto, oltreché provvedere ad un costante controllo della strumentazione utilizzata nella radiofarmacia (quali calibratori di attività, spettrometri gamma, sistemi a scintillatori liquidi) per misure di attività (in controlli di qualità e in celle di dispensazione) rispondendo in tal modo, grazie all'elevato standard metrologico delle misure, ai

requisiti della Farmacopea Europea e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Tale scenario in primo luogo consentirebbe di completare tutto il processo di produzione del radiofarmaco in modo da renderlo disponibile per l'utenza esterna e ponendo, in tal modo, l'Agenzia in prima linea in un settore estremamente importante e strategico per il Paese e che al momento vede solo attori locali e specializzati su un portafoglio-prodotti limitato. Inoltre, sarebbe notevole il contributo a supporto delle aziende nazionali che investono in ricerca e sviluppo di nuovi radiofarmaci che troverebbero nell'ENEA un partner istituzionale dal *know-how* riconosciuto in tutti gli ambiti del settore. Ciò aprirebbe degli orizzonti di R&S ad ampio spettro anche in settori innovativi della medicina nucleare, quale l'*imaging* medicale ottenuto con radiofarmaci (*imaging* molecolare) teranostici quali ^{64}Cu e ^{90}Y (Fig. 3a e Fig. 3b).

BIBLIOGRAFIA

1. 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)
2. Artem V. Matyskin, Danas Ridikas, V. S. Skuridin, Johannes Sterba, Georg Steinhauser, (2012), "Feasibility study for production of ^{99m}Tc by neutron irradiation of MoO_3 in a 250 kW TRIGA Mark II reactor", *Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry* (0236-5731)
3. O. Aronica, A. Dodaro, G. Giorgiantoni, 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
4. NEA-OECD, "Medical isotope supply in the future: Production capacity and demand forecast for the $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ market, 2015-2020". NEA Report NEA/SEN/HLGMR (2014)2, Nuclear Energy Agency, Issy-les-Moulineaux, France (2014)
5. M. Capogni, L. Quintieri (STFC ISIS Facility), A. Pietropaolo, " ^{99m}Tc production via $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ reaction using 14 MeV neutrons from a D-T neutron source: Discussion for a scientific case", ENEA Technical Report RT/2016/32/ENEA, November 2016
6. M. Pillon, M. Angelone, A. Pietropaolo, A. Pizzuto, *Fus. Eng. Des.* 89, 2141 (2014)