

ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

Sezione di Milano

INFN/TC-82/15
25 Ottobre 1982

M. Bonardi: PRODUZIONE DI RADIOISOTOPI AD ELEVATA
ATTIVITA' SPECIFICA CON IL CICLOTRONE AVF
DELL'UNIVERSITA' DI MILANO

M. Bonardi: PRODUZIONE DI RADIOISOTOPI AD ELEVATA ATTIVITA' SPECIFICA CON IL CICLOTRONE AVF DELL'UNIVERSITA' DI MILANO

(Relazione presentata al IV Convegno Nazionale sulla Attività di Ricerca nei Settori della Radiochimica e della Chimica Nucleare, delle Radiazioni e dei Radioelementi, Area della Ricerca - CNR, Padova, 14-17 Giugno 1982)

*M. Bonardi - Istituto Scienze Fisiche, Università di Milano, Laboratorio Ciclotrone
via CELORIA 16, 20133 MILANO*

I radioisotopi prodotti in reattore nucleare con le convenzionali reazioni termiche di cattura (n, γ) sono largamente impiegati in svariati settori della ricerca scientifica, della medicina e dell'industria⁽¹⁾. Essi, tuttavia, presentano il principale inconveniente di possedere una attività specifica (Attività/Massa di carrier isotopico inattivo) relativamente bassa, che ne impedisce l'impiego in tutti i settori in cui si richieda la assenza di quantità massicce di "carrier" inattivo, quali nella fattispecie la medicina nucleare (radiodiagnostica) e la tossicologia "in-vivo" di elementi a basse concentrazioni⁽²⁾.

In medicina nucleare, la somministrazione di traccianti radioattivi in forma inorganica, ovvero di farmaci organici marcati, non deve ovviamente comportare rischi al paziente dovuti alla presenza di elevate concentrazioni del composto inattivo, spesso dotato di elevata tossicità (vedasi il caso del nuclide 201-Tl impiegato a scopo diagnostico per la scintigrafia del miocardio⁽³⁾). Nel caso dell'impiego di radiofarmaci organici a "specific-receptor-binding", risulta altresì evidente come la presenza di un'elevata concentrazione di farmaco inattivo (non marcato), provocando una saturazione dei siti a recettore specifico, possa mascherare completamente i risultati dell'indagine diagnostica (vedasi il caso di taluni neurofarmaci a recettore specifico, che saturano i recettori medesima concentrazioni molto basse, spesso nel range ppm-ppb⁽⁴⁾).

Nel campo della tossicologia di elementi in traccia su animali da laboratorio, i traccianti radioattivi possono essere impiegati solo a condizione che le quantità in massa di elemento inattivo somministrate, siano rappresentative degli attuali livelli di esposizione ambientale

degli organismi viventi a tali elementi (LLE, low level exposure). In caso contrario si possono osservare sintomi di intossicazione con caratteristiche normalmente differenti, e quindi non rappresentative, di quelle delle intossicazioni croniche sotto indagine⁽²⁾.

Tranne particolari eccezioni, quali l'utilizzo di reazioni nucleari calde del tipo Szilard-Chalmers (esempio: produzione di 64-Cu, di elevata attività specifica, da Cu-ftalocianina) o l'induzione di catene radioattive (esempi: 130-Te(n,γ)131m-Te → 131-I e 124-Sn(n,γ)125m → 125-Sb), l'unico mezzo per produrre radionuclidi ad elevata attività specifica consiste nell'utilizzo di acceleratori di particelle cariche, normalmente ciclotroni, tali da indurre reazioni nucleari del tipo (part. carica, xn) con successiva separazione chimica degli isotopi prodotti dalle targhette irraggiate. Risulta evidente come la possibilità di separare chimicamente i radionuclidi prodotti dalle targhette, permetta in molti casi l'utilizzo in maniera economica di materiali di composizione isotopica arricchita che, dopo la separazione, possono essere riutilizzati per ulteriori irraggiamenti. Le attività specifiche ottenibili in tal modo, nelle forme chimiche dette NCA (no-carrier-added), sono spesso molto elevate⁽²⁾, essendo ^{talora} spesso paragonabili a quelle delle forme teoriche carrier-free (CF)^(*). Nella Tabella I sono riportate ad esempio le attività specifiche ottenibili per i radionuclidi 197-Hg (t_{1/2} = 65 h), 201-Tl (t_{1/2} = 74 h), 202-Tl (t_{1/2} = 12 d) e 204-Tl (t_{1/2} = 3.76 y) con le tecniche di produzione in ciclotrone ed in reattore nucleare termico, nonché per la forma teorica CF.

TABELLA I

Nuclide	Reazione Nucleare	Condizioni Irraggiamento	Att. Spec. (MBq/μg)
197-Hg	Hg (n, γ)	10 ¹² n cm ⁻² s ⁻¹ , satur.	1.3 x 10 ⁻²
	Au (p, n)	EOIB, 17-7 MeV	8.9 x 10 ²
		CF ⁺	9.1 x 10 ³
201-Tl	Hg (p, xn)	EOIB, 36-0 MeV	1.5 x 10 ³
		CF ⁺	7.8 x 10 ³
202-Tl	Hg (p, xn)	EOIB, 36-0 MeV	1.9 x 10 ²
		CF ⁺	2.0 x 10 ³
204-Tl	Tl (n, γ)	10 ¹² n cm ⁻² s ⁻¹ , satur.	7.0 x 10 ⁻³
		, 1 mese	7.8 x 10 ⁻⁵
		, 1 sett.	2.0 x 10 ⁻⁵
		CF ⁺	1.7 x 10 ¹

(*) - La formula impiegata nel calcolo dell'attività specifica teorica in MBq/μg è :
 $4.2 \times 10^{11} / t_{1/2}(\text{s}) \text{ P. a. (g/gatom)}$.

Risulta evidente dalla Tabella I, come la somministrazione della medesima quantità di ^{197}Hg ad un animale da laboratorio, comporti la somministrazione di ben ⁵ ordini di grandezza di differenza di carrier inattivo. Nel caso in esame la somministrazione di ^{197}Hg da reattore provocherebbe una intossicazione acuta nell'animale in esame, fuorviando completamente i risultati dell'indagine.

Infine, i radionuclidi prodotti con reazioni (n, γ) appartengono generalmente alla zona "neutron-ricca" della tavola dei nuclidi, caratterizzata da prevalente decadimento con emissione di elettroni (β^-), talvolta senza emissione di radiazioni γ (vedi ad esempio il ^{204}Tl , il ^{209}Pb ed il ^{14}C); al contrario i nuclidi prodotti con reazioni (C_p, xn) appartengono alla zona "neutron-povera" della tavola stessa, caratterizzata da decadimento per cattura di elettroni (EC), emissione di positroni (β^+) o transizione isomerica (IT), seguite normalmente da emissione di fotoni gamma di energia compresa fra 100 keV e 2 MeV, particolarmente adatti alla rivelazione con le tecniche di spettrometria gamma (NaI, Ge(Li)) molto comuni in medicina nucleare, nonché particolarmente semplici dal punto di vista operativo in chimica radioanalitica quantitativa.

IL CICLOTRONE AVF DI MILANO.

Il ciclotrone AVF (Azimutally Variable Field) dell'Università di Milano accelera un fascio interno di protoni (p^+) o di ioni H^- di energia variabile fino a 45 MeV. I fasci di protoni hanno intensità di alcune decine di Amperes (μA), e possono essere utilizzati direttamente per irraggiamenti interni impiegando un'apposita sonda raffreddata ad acqua. Sono inoltre ottenibili fasci esterni di protoni di energia variabile fra 18 e 45 MeV, con un'indeterminazione sull'energia non superiore a 100 keV ed uno spread energetico di ca. 50 keV. I fasci esterni sono degradabili in modo continuo fino ad energie di ca. 5 MeV, utilizzando appositi assorbitori di alluminio o altro materiale calibrato in cui sia nota la perdita specifica di energia o "stopping-power"⁽⁵⁾. Tale operazione comporta un peggioramento della qualità del fascio, introducendo un maggiore spread energetico, peraltro non superiore al MeV alle energie più basse. L'intensità del fascio esterno, data la tecnica di estrazione impiegata (strippaggio degli elettroni dagli ioni H^- per mezzo di un fogliolino sottile di alluminio: $\text{Al}(\text{H}^-, p^+)\text{Al}^{2-}$) è relativamente bassa e non superiore a 3-4 μA nelle condizioni ottimali d'irraggiamento. Tale intensità, di circa un ordine di grandezza inferiore a quella di analoghi acceleratori per uso biomedico o industriale, non permette la produzione di elevate quantità di radioisotopi, ma permette tuttavia la messa a punto di numerosissime tecniche di produzione e di procesamiento radiochimico delle targhette irraggiate, nonché la produzione di attività a livello dei mCi (GBq) di radionuclidi a vita media breve, seppur su una base non-routinaria (v. bibl. 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17 e 18).

Tale macchina, attualmente unica in Italia (1982), sta per essere rimpiazzata nell'area milanese da una macchina di tipo commerciale per usi biomedici della quale si accennerà in seguito, nonchè da una macchina analoga alla precedente recentemente installata presso l'Euratom di Ispra ed attualmente in fase di messa a punto (vedi in seguito).

REAZIONI NUCLEARI E FUNZIONI D'ECCITAZIONE.

Il Ciclotrone di Milano possiede un'energia tale da indurre svariati tipi di reazioni nucleari (vedi Tabella II).

TABELLA II

Reazione nucleare	x = Numero Neutroni	Sezione d'urto max (mb)
A(p, xn)B	1, 2, 3, 4 (5)	ca. 100 - 1000
A(p, pxn)A'	1, 2, 3 (4)	ca. 10 - 100
A(p, α xn)B	1, 2 (3)	ca. 10
A(p, α d)B		ca. 10
A(p, 2pxn)	1 (2)	ca. 1
altre minori		ca. 1

Le più importanti fra queste, le reazioni (p, xn) con x variabile da uno a quattro dipendentemente dall'energia dei protoni utilizzata, vengono normalmente impiegate per la produzione di radioisotopi con numero atomico maggiore di una unità rispetto a quello delle targhette irraggiate:



Solo raramente risulta conveniente l'impiego di reazioni di altro tipo, come ad esempio le reazioni $59\text{-Co}(p, \alpha)54\text{-Mn}$, $14\text{-N}(p, \alpha)11\text{-C}$ e $16\text{-O}(p, \alpha)13\text{-N}$ per produrre nuclidi particolari.

L'andamento dell'attività prodotta di un dato radioisotopo (Ci o Bq), alla fine di un irraggiamento di durata "istantanea" (EOIB, ^E end ^O of an Instantaneous ^B bombardment) con una carica integrata di 1 Coulomb (C) ed una perdita di energia unitaria (1 MeV) nella targhetta stessa, viene espressa in funzione dell'energia dei protoni, dalle così dette funzioni d'eccitazione di targhetta "sottile" (thin-target-excitation functions^(x)). Lo "yield" di targhetta sottile così ottenuto viene espresso in Bq/C MeV (ovvero in $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah MeV} = 10.28 \text{ MBq/C MeV}$) e possiede un andamento estremamente dipendente dall'energia dei protoni stessi.

(x) - Una targhetta si dice "sottile" se la perdita di energia subita dai protoni nel suo attraversamento non è superiore ad alcune centinaia di keV.

Nel caso dell'irraggiamento di una targhetta di composizione monoisotopica (Sc, Co, N, Au, isotopi arricchiti, etc.) tale yield è facilmente riconducibile alla sezione d'urto della reazione in gioco dall'equazione:

$$Y(E) = N_a \lambda \sigma(E) \varphi / (dE/dx) P. a. = 2.61 \times 10^{15} \sigma(E) / t_{1/2} (dE/dx) P. a. \quad (2)$$

in cui:

- $Y(E)$ = yield di targhetta sottile, (Bq/C MeV),
 E = energia protoni, (MeV),
 N_a = numero di Avogadro, (atomi/gatom),
 $P. a.$ = peso atomico, (grammi/gatom),
 λ = costante di decadimento, (s^{-1}),
 $\sigma(E)$ = sezione d'urto, (mbarn),
 φ = fluenza di protoni, (protoni/C),
 (dE/dx) = stopping power targhetta, (MeV cm^2/g),
 $t_{1/2}$ = tempo dimezzamento, (s).

Le funzioni d'eccitazione permettono di conoscere a priori la attività producibile di un dato radioisotopo, nonché di ottimizzare le condizioni d'irraggiamento, minimizzando al contempo la produzione di eventuali contaminanti radionuclidici. Quest'ultimo aspetto essendo ovviamente molto importante nel caso di impiego di radioisotopi nel campo medico nucleare, in quanto la dose di radiazioni cui il paziente viene esposto, dipende in gran parte dalle impurezze radioattive presenti nel campione impiegato.

A titolo di esempio, si ricordi il radionuclide dello iodio, ^{123}I ($t_{1/2} = 13.3$ h, $E_\gamma = 159$ keV) prodotto in ^cciclotrone quale validissimo sostituto del ben noto ^{131}I ($t_{1/2} = 8$ d, E_γ principale = 364 keV) prodotto in reattore nucleare. Tale nuclide impartisce al paziente una dose da radiazioni circa 100 volte inferiore a quella impartita in condizioni analoghe dal tradizionale ^{131}I , presentando l'ulteriore vantaggio di una breve vita media e di un conseguente più semplice smaltimento rispetto al ^{131}I . Tuttavia la presenza in tale nuclide di una contaminazione di solo l'1% da parte del nuclide ^{124}I ($t_{1/2} = 4$ d) comporta un aumento di un fattore 2 della dose ceduta, rispetto al ^{123}I puro. Risulta quindi evidente come la produzione del ^{123}I debba essere fatta oggetto di ottimizzazione (targhette arricchite, reazioni impiegate, energia protoni, spessore targhette, etc.), minimizzando al contempo la produzione del contaminante ^{124}I , peraltro non riducibile a valori inferiori al 0.6-0.8% con un ciclotrone del tipo milanese⁽¹⁶⁾.

MISURA DELLE FUNZIONI D'ECCITAZIONE.

Al fine di iniziare la produzione di alcuni radionuclidi da impiegarsi sia in campo medico nucleare che in campo biologico, sono state misurate le funzioni d'eccitazione per le reazioni

nucleari (p, xn) su targhette di vari elementi di composizione isotopica naturale (Ti, V, Cr, Fe, Pb, Tl, Hg, Au, Sb, Te, Ge, Zn, etc.), nonché in alcuni casi di composizione isotopica arricchita (124-Te, 203-Tl, 202-Hg), confrontando i risultati con quelli eventualmente reperibili in letteratura^(2, 6-11).

Le misure sono state compiute con la tecnica convenzionale dell'irraggiamento di targhette singole "sottili" a diversa energia dei protoni, con successiva misura (off-line) dell'attività indotta nelle targhette per mezzo di spettrometri gamma multicanale connessi a rivelatori coassiali al Ge(Li)⁽⁸⁾. Gli analizzatori sono calibrati in efficienza ed energia con una sorgente di 226-Ra da 4 μ Ci certificata all'1,5%⁽⁸⁾. Le perdite di energia dei protoni nelle targhette sottili sono state valutate per mezzo delle convenzionali tabelle dei ranges^(5, 8). I parametri nucleari di decadimento dei nuclidi studiati ($t_{1/2}$, abbondanza delle emissioni gamma, etc.) sono tratti da fonti bibliografiche^(12, 13).

Le equazioni impiegate per il calcolo dello yield di targhetta "sottile", \bar{Y} (MBq/C MeV), dai dati di irraggiamento e di misura, nel caso di nuclidi prodotti con reazioni nucleari dirette, risulta⁽⁸⁾:

$$Y = (C \exp(\lambda t) \lambda^2 \tau / Q S (dE/dx) a \varepsilon) (1 - \exp(-\lambda \Delta))^{-1} (1 - \exp(-\lambda \tau))^{-1} \quad (3)$$

in cui:

- Y = "thin-target" yield, (MBq/C MeV) = 3.6/37 (μ Ci/ μ Ah MeV),
- C = area del picco considerato, (conteggi),
- τ = tempo d'irraggiamento, (s),
- Q = carica integrata, (μ Coulombs),
- S = spessore targhetta, (g/cm^2),
- ε = efficienza totale del fotopicco considerato,
- a = rapporto fotoni emessi/disintegrazione,
- t = tempo di attesa dalla fine dell'irraggiamento, (s),
- Δ = tempo di misura, (s),

mentre gli altri parametri hanno il significato già riportato nella (2).

Nel caso particolare di nuclidi caricati da livelli ~~metastabili~~ ^{metastabili}, sono state operate correzioni opportune, affinché in ogni caso le funzioni d'eccitazione rappresentino lo yield di un ben definito canale di reazione all'EOIB⁽¹⁴⁾.

Da tali yields "istantanei", o differenziali rispetto al tempo di irraggiamento, è possibile calcolare l'attività per unità di corrente producibile dopo un irraggiamento di durata τ non nulla, dall'equazione⁽¹⁴⁾:

$$Att [\text{MBq/A MeV}] = \bar{Y} [\text{MBq/C MeV}] (1 - \exp(-\lambda \tau)) / \lambda, \quad (4)$$

nella quale il termine \bar{Y}/λ rappresenta la attività per unità di corrente ottenibile a saturazione, Att^{sat} .

YIELD INTEGRALI O DI TARGHETTA SPESSA.

L'integrazione delle funzioni di eccitazione sia verso l'energia dei protoni incidenti (MeV), che verso la perdita di energia degli stessi nell'e^e targhetta (MeV, g/cm² o cm), permette di calcolare l'attività producibile per unità di carica A^Y e la contaminazione radionuclidica ottenibile sotto varie condizioni d'irraggiamento, impiegando targhette spesse, quali quelle normalmente utilizzate nei casi pratici:

$$A^Y [Bq/C] = f(E, \Delta E) = \int_{E-\Delta E}^E Y [Bq/C MeV] dE [MeV]. \quad (5)$$

In base a queste ultime considerazioni, risulta come, non sempre le condizioni ottimali di irraggiamento al fine di ottenere la minima contaminazione radionuclidica corrispondono a quelle di massimo yield di targhetta sottile^(8, 15), ma debbano bensì essere calcolate da caso a caso in base all'equazione (5), determinando la coppia di valori E e ΔE affinché risulti minimo il rapporto A^Y(contaminante)/A^Y. Spesso tali condizioni sono tali da ridurre apprezzabilmente lo yield dell'isotopo in interesse, specialmente nel caso di produzione di radioisotopi di uso medico, per i quali, come si è visto, la purezza radionuclidica è il parametro determinante, più della stessa resa di produzione (vedasi la produzione degli isotopi 123-I e 201-Tl con il ciclotrone di Milano^(16, 17)).

PRODUZIONE DI RADIOISOTOPI DI INTERESSE MEDICO NUCLEARE.

I radionuclidi di interesse medico nucleare prodotti in ciclotrone si possono suddividere in due categorie principali:

- a) Emettitori di fotone singolo, rivelabili in-vivo con le gamma camere convenzionali ed i tomografi ad emissione di fotone singolo (SPECT), ormai abbastanza diffusi in Italia.
- b) Emettitori di positroni, con successiva rivelazione in coincidenza dei due gamma di annichilazione a 511 keV, emessi a circa 180°. Attualmente non esistono in Italia (1982) tomografi a positroni (PECT), apparecchi peraltro estremamente costosi e comunque di scarsa utilità senza la presenza "in-situ" di un ciclotrone medicale.

EMETTITORI DI FOTONE SINGOLO.

I più rappresentativi di tale categoria di radionuclidi, sono senz'altro il 123-I ed il 77-Br impiegati per la marcatura di svariate molecole organiche⁽³⁾, nonché il 201-Tl, il 67-Ga ed il 111-In impiegati per la visualizzazione scintigrafica del miocardio, di alcune affezioni tumorali e per la marcatura degli ^{eritrociti} ~~eritrociti~~ rispettivamente⁽³⁾.

Presso il Laboratorio Ciclotrone di Milano sono stati compiuti studi di produzione di 123-I, 201-Tl e 67-Ga, nonché applicazioni cliniche dei primi due. Nella Tabella III sono riportati i

parametri di irraggiamento impiegati, gli yields e contaminazioni ottenibili, nonché lo status delle applicazioni cliniche di alcuni radioisotopi prodotti col Ciclotrone di Milano.

TABELLA III - Radionuclidi prodotti con il ciclotrone di Milano

Radio-nuclide	t _{1/2}	E _γ (keV)	Target	Reaction	Range (MeV)	t ^{opt} (h)	A _Y (MBq/C)	Impurities	Status
123-I	13,3h	159	124-Te	(p, 2n)	28-17	0	463	124-I, 0.9%	Scintigrafia tiroidea. Marcatura 4-I-anti rina e acido esadec noico.
			91.86%	(p, 2n)	25-20	0	250	124-I, 0.7%	
201-Tl	74h	167	nat-Tl	(p, 3n)201-Pb	27-19	0.32	4.9	200, 202-Tl, 0.3%	Scintigrafia miocardio
			135	203-Tl	(p, 3n)201-Pb	27-19	0.32	14.3	
		81%	202-Hg	(p, 2n)	19-10	50	17.6	199, 200, 202-Tl, 4.5%	Nessun test clinico. Messa a punto pro cessamento chimico.
			81%	(p, 2n)	19-13	60	14.2	199, 200, 202-Tl, 3.4%	
	(p, 2n)	19-16	90	7.1	199, 200, 202-Tl, 2.3%				
67-Ga	78h	93	nat-Zn	(p, xn)	34-16	85	7.3	66-Ga, 1.0%	
		184		(p, xn)	28-18	83	5.1	66-Ga, 1.0%	
		300		(p, xn)	24-22	81	1.1	66-Ga, 1.0%	
81-Rb/ 81m-Kr	4.58h/ 13.3s	190	nat-Kr	(p, xn)	40-30	0	165	tot, 10 ⁻³ %	Studi di ventilazio ne polmonare e per fusione cerebrale.
195m, 195-Hg/ 195m-Au	40h, 9.5h/ 30.65	262 262	197-Au	(p, 3n)	33-19	0	34	197m-Au, 0.3%	Nessun test clinico. In fase di messa a punto.

RADIOISOTOPI EMETTITORI DI FOTONE SINGOLO PRODOTTI DA GENERATORI.

Una particolare categoria di radionuclidi a fotone singolo prodotti in ciclotrone ha la particolarità di possedere una vita media ultra-breve (secondi o minuti) e di essere ottenibile da precursori radioattivi (generatori) dotati di vita media più lunga (da alcune ore ad alcuni giorni) dai quali essere separati all'occorrenza. Fra essi senz'altro il più noto è il generatore 81-Rb/81m-Kr impiegato per studi di ventilazione polmonare e perfusione cerebrale⁽³⁾. Esso è stato prodotto col ciclotrone di Milano per alcuni anni, ed impiegato in campo clinico su una base semiroutinaria per circa un anno⁽⁹⁾.

Fra gli altri generatori di radioisotopi a vita ultra-breve il secondo in ordine di importanza è senz'altro il 195m, 195-Hg/195m-Au riguardo al quale sono stati compiuti studi preliminari^(14, 18) (vedi Tabella III). Tale generatore, che è entrato in commercio solo nel 1982, si

deve tuttavia ritenere ancora in fase di messa a punto. Esso rappresenta un potente mezzo per la visualizzazione del miocardio in condizioni dinamiche, data la breve vita media del ^{195}Au ⁽¹⁹⁾.

EMETTITORI DI FOTONE DOPPIO.

In vista dell'installazione in Italia di ciclotroni medicali in ambienti ospedalieri (Pisa, Milano) è opportuno accennare ad una categoria di radionuclidi a vita media molto breve (minuti) detti "isotopi fisiologici": ^{11}C , ^{13}N e ^{15}O , che presentano una grandissima potenzialità per la marcatura dei più svariati radiofarmaci per uso diagnostico⁽²⁰⁾. Di tali radioisotopi a vita media breve ($t_{1/2} = 20$ min, 10 min e 2 min rispettivamente), così come di altri riportati nella Tabella IV, sono stati compiuti studi di produzione solo ad un livello estremamente preliminare, essendo prematuro parlare di una loro applicazione sul territorio nazionale. Nella medesima Tabella IV sono riportate le principali reazioni di produzione di tali nuclidi⁽²¹⁾, nonché le forme chimiche semplici, o "precursori", che possono essere prodotte "on-line" ad un ciclotrone, per essere impiegate nella sintesi di farmaci più complessi. Risulta evidente come la sintesi di composti organici o farmaci complessi con elevate attività di tali radioisotopi^(20, 21), richieda delle strutture e delle competenze specifiche, attualmente inesistenti in Italia.

Fra i nuclidi riportati nella Tabella IV, meritano particolare attenzione il ^{18}F ed il ^{75}Br , che data la elevata reattività chimica si prestano a sintesi complesse con elevate rese chimiche⁽²²⁾.

PRODUZIONE DI RADIOISOTOPI DI INTERESSE BIOLOGICO ED AMBIENTALE.

La tossicologia "in-vivo" di elementi in traccia (ppm-ppb-ppt) in seguito ad esposizione a lungo termine (LLE, low level exposure), richiede l'impiego di radiotraccianti ad elevata attività specifica, con vite medie normalmente più lunghe di quelle richieste per scopi medici (giorni o mesi), al fine di poter compiere esperimenti a medio o lungo termine⁽²⁾.

Nel caso, ad esempio, della tossicologia di Tl, Bi e Pb, i traccianti da reattore comunemente impiegati (^{204}Tl , ^{210}Bi e ^{210}Pb), oltre a possedere basse attività specifiche (3.5×10^{-2} MBq/ μg per il ^{204}Tl , 2.8×10^{-4} MBq/ μg per il ^{210}Bi a saturazione, con un flusso di 5×10^{12} n/cm² e 2.2 MBq/ μg per il ^{210}Pb (RaD)⁽²³⁾), presentano un decadimento caratteristico con emissione di elettroni (β^-) e possono essere quindi rivelati solo con tecniche laboriose e dispendiose di tempo, quali la scintillazione liquida ed il conteggio Cerenkov. L'utilizzo, viceversa, quali traccianti, dei radionuclidi gamma emittenti ad elevata attività specifica ^{201}Tl , ^{202}Tl , $^{205}\text{-}^{206}\text{Bi}$ e $^{203}\text{-}^{203}\text{Pb}$, permette di compiere tali studi riducendo al minimo i problemi sovraccitati^(2, 10, 11).

Nell'ambito di una collaborazione scientifica con la Divisione Chimica del JRC Euratom di Ispra, sono stati prodotti ed utilizzati un gran numero di tali nuclidi con attività a livello dei

TABELLA IV - Emettitori di positroni prodotti in ciclotrone per usi biomedici e principali forme chimiche ottenibili, da impiegarsi per la marcatura di radiofarmaci.

Radio-nuclide	$t_{1/2}$	Decay	Reactions	Precursors	Intermediates
11-C	20.3 min	β^+ (99.8%)	14-N (p, a) 11-B (p, n) 10-B (d, n)	^{11}CO , $^{11}\text{CO}_2$, $^{11}\text{CH}_4$, H^{11}CN	$^{11}\text{CH}_3\text{I}$, H^{11}CHO , $^{11}\text{COCl}_2$, H^{11}COOH , $^{11}\text{CH}_3\text{NH}_2$, $^{11}\text{CO}(\text{NH}_2)_2$
13-N	9.96 min	β^+ (100%)	12-C (d, n) 16-O (p, a) 12-C (τ , d) 13-C (p, n)	N^{13}N , $^{13}\text{NH}_3$, ^{13}NO , $^{13}\text{NO}_2^-$, $^{13}\text{NO}_3^-$, $^{13}\text{NO}_2$	
15-O	2.03 min	β^+ (99.9%)	14-N (τ , d) 14-N (d, n) 16-O (τ , a) 12-C (α , n)	N^{15}O , N_2^{15}O , C^{15}O , C^{15}O_2 , H_2^{15}O , O^{15}O	
18-F	109.7 min	β^+ (96.9%)	16-O (τ , p) 20-Ne (d, a) 16-O (α , d) 18-O (p, n) 20-Ne (τ , α) \rightarrow 18-Ne \rightarrow	F^{18}F , H^{18}F , $^{18}\text{F}^-$	$\text{CF}_3\text{-CO}^{18}\text{F}$, $\text{Ph-CO}^{18}\text{F}$, $^{18}\text{FCH}_2\text{-CO}_2^-$, $^{18}\text{FClO}_3$, $\text{CH}_3\text{-CO}_2^{18}\text{F}$, XeF^{18}F
30-P	2.5 min	β^+ (100%)	Al (a, n) Si (τ , p) Si (a, d) S (d, a)	$^{30}\text{PO}_4^-$	
38-K	7.6 min	β^+ (100%)	Ar (p, 3n) Ca (d, a) Cl (a, n)	$^{38}\text{K}^+$	
75-Br	1.6 min	β^+ (75.5%)	Br(d, xn) \rightarrow 75-Kr \rightarrow Br(p, xn) \rightarrow 75-Kr \rightarrow Se (p, 2n) Se (d, 3n) As (τ , 3n) As (a, 4n) Kr (p, a)	Br^{75}Br , $^{75}\text{BrO}_3^-$, $^{75}\text{Br}^-$	Composti di Grignard
51-Mn	46.2 min	β^+ (97%)	Cr (d, n) Cr (p, 2n) V (τ , 3n)	$^{51}\text{Mn}^{2+}$, $^{51}\text{MnO}_4^-$	

mCi (GBq) adatte per tali applicazioni^(2, 7-11, 14). I principali fra questi sono riportati in Ta
bella V.

TABELLA V - Radionuclidi ad elevata attività specifica per usi bio-
logici prodotti presso il ciclotrone di Milano, con le reazioni nuclea-
ri impiegate.

Nuclide	$t_{1/2}$	Reazioni principali	Att. Sp. (MBq/ μ g)	CF (MBq/ μ g)
45-Ti	3. h	Sc(p, n)		8.6×10^5
48-V	16. d	Ti(p, n)	9.3×10^2	6.3×10^3
51-Cr	27.8d	V(p, n)	7.4×10^1	3.4×10^3
57-Ni	1. 5d	Co(p, 3n)		5.7×10^4
65-Zn	245. d	Cu(p, n)	4.1×10^1	3.0×10^2
67-Ga	78. h	Zn(p, xn)		2.2×10^4
69-Ge	1. 6d	Ga(p, n/p, 3n)		4.3×10^4
71-As	2. 5d	Ge(p, xn)		2.7×10^4
74-As	17. 8d	Ge(p, n/p, 3n)	7.4×10^2	3.7×10^3
75-Se	118.5d	As(p, n)		5.4×10^2
107-Cd	6. 7h	Ag(p, n/p, 3n)		1.6×10^5
109-Cd	453. d	Ag(p, n)	1.7×10^1	9.6×10^1
119m-Te	4. 7d	Sb(p, 3n)		8.6×10^3
120m-Sb	5. 8d	Sn(p, xn)		7.0×10^3
122-Sb	2. 7d	Sn(p, xn)		1.5×10^4
191-Pt	3. d	Ir(p, n/p, 3n)		8.5×10^3
195m-Hg	40. h	Au(p, 3n)		1.5×10^4
197-Hg	65. h	Au(p, n)	8.9×10^2	9.1×10^3
201-Tl	74. h	Hg(p, xn)	1.5×10^3	7.8×10^3
202-Tl	12. d	Hg(p, xn)	1.9×10^2	2.0×10^3
203-Pb	52. 1h	Tl(p, n/p, 3n)	2.2×10^2	1.1×10^4
205-Bi	15. d	Pb(p, xn)		1.6×10^3
206-Bi	6. 24d	Pb(p, xn)	3.7×10^2	3.8×10^3
206-Po	8. 8d	Bi(p, 4n)		2.7×10^3

L'entrata in funzione nel prossimo futuro di un Ciclotrone commerciale presso il JRC Euratom di Ispra, permetterà, nell'ambito di tale collaborazione, di potenziare ulteriomen
te tale attività, date le peculiarità di questa nuova macchina di accelerare fasci di deutoni,
3-He e 4-He di elevata intensità, oltre che di protoni già disponibili presso il ciclotrone di
Milano.

PRODUZIONE DI TRACCIANTI GAMMA EMITTENTI DI TECNEZIO E TRANSURANICI
PER STUDI SUL PROCESSAMENTO DEL COMBUSTIBILE NUCLEARE E SULLE
SCORIE RADIOATTIVE.

Per finire accenniamo ad un'ulteriore possibilità di utilizzo di radioisotopi da ciclotrone, che solo recentemente è stata oggetto di studi preliminari con il ciclotrone di Milano⁽²⁴⁾. Lo studio del processamento del combustibile nucleare e delle specie radioattive di cui è costituito, può essere compiuto con maggiore facilità, qualora siano disponibili nuclidi gamma emittenti degli elementi sotto indagine, anzichè i convenzionali, ma estremamente pericolosi, radionuclidi emettitori α .

In particolare sono stati compiuti studi per la produzione di piccole attività di traccianti di Tc, Np e Pu, con caratteristiche adatte allo scopo.

Per quanto riguarda il tecnezio, i due nuclidi più adatti sono risultati essere il 96-Tc ed il 95m-Tc producibili con estrema facilità con reazioni nucleari (p,xn) su targhette di molibdeno metallico⁽²⁴⁾.

Il nuclide di nettunio più adatto allo scopo, il 235-Np, è producibile con reazioni (p,n) su 235-U o (p,4n) su 238-U⁽²⁴⁾.

Il nuclide di plutonio preso in considerazione, il 237-Pu, può essere prodotto in linea di principio con reazioni (p,n) su targhette di 237-Np⁽²⁴⁾, tuttavia, data l'estrema difficoltà nel reperire tale materiale, si utilizzerà in futuro la reazione nucleare 235-U(α ,2n) o reazioni analoghe, utilizzando il ciclotrone del JRC Euratom di Ispra⁽²⁴⁾. Nella Tabella VI sono riportati i risultati preliminari ottenuti col ciclotrone di Milano, nonchè le prospettive future di tale produzione.

TABELLA VI

Nuclide	$t_{1/2}$	Reazione nucleare	Status
96-Tc	4, 3d	nat-Mo(p,xn)	Messa a punto separazioni chimiche.
95m-Tc	60d	nat-Mo(p,xn) Nb(α , 2n)	Resa ca. 100 Ci/16 μ Ah. Necessario ciclotrone di Ispra.
234-Np	4, 4d	235-U(p, 2n)	NN
235-Np	396d	235-U(p, n) 238-U(p, 4n)	Messa a punto separazioni chimiche. Irraggiamenti preliminari.
237-Pu	45, 6d	237-Np(p, n) 235-U(α , 2n) 235-U(τ , n)	Irraggiamenti preliminari, NN. Necessario il ciclotrone di Ispra.

PROSPETTIVE FUTURE.

L'installazione sul territorio nazionale di ciclotroni di tipo commerciale per usi medici e/o di ricerca, permetterà di estendere notevolmente l'attività nel campo della produzione di radioisotopi ad elevata attività specifica, nonché il loro impiego in campo medico, biologico ed industriale. Nella Tabella VII sono riportate le specifiche delle macchine attualmente in esercizio od in fase di installazione sul territorio italiano.

TABELLA VII - Ciclotroni attualmente in esercizio od in fase di installazione sul territorio italiano. Status 1982.

Macchina	Località	<i>MeV/μA</i> (MeV/μA)			Status	
		p	d	α		
Ciclotrone AVF	Università MI	p 45	4		In funzione (82).	Fisica nucleare. Fisica applicata, Medicina e biologia
Scanditronix Mod. MC40	Euratom Ispra	p 40	65		In fase di messa a punto (82). Inizio esperienze nel 1983.	Danneggiamento da radiazioni. Produzione isotopi. Analisi per attivazione (?).
		d 20	65			
		α 40	30			
		τ 53	30			
CGR Mod. 320	CNR Pisa	p 15	50		Prevista installazione nel 1983.	Medicina nucleare. Emettitori positroni.
		d 8	50			
Scanditronix Mod. MC40	Università MI CNR MI	p 40	65		Prevista installazione entro il 1985.	Medicina nucleare. Emettitori fotone singolo. Emettitore di positroni.
		d 20	65			
		α 40	30			
		τ 53	30			
Ciclotrone Superconduttore	INFN Milano	200 MeV/μA <i>Tutti gli ioni</i> <i>100 - 10 MeV/μA</i>			In costruzione. Prevista installazione entro il 1985-1987.	Fisica nucleare. Fisica fondamentale. Fisica degli ioni pesanti. Isotopi ultrapesanti.
Altri	Roma, Napoli	?	?	?	In previsione.	Medicina nucleare.

× ×

×

BIBLIOGRAFIA.

- (1) - S. Simon, Medical Atlas of Radionuclides used in Medicine, Biology, Industry and Agriculture, Rapporto Euratom EUR 4606 f, e
- (2) - E. Sabbioni, L. Goetz, C. Birattari and M. Bonardi, Sci. Total Environ. 17, 257 (1981).
- (3) - G. Subramanian et al. (ed.), Radiopharmaceuticals (The Soc. Nucl. Med., Inc., 1975).
- (4) - Receptor Binding and Site-Specific Radiopharmaceuticals. Session II, Proceedings of IV Intern. Symp. Radiopharm. Chem., Jülich, 1982 (J. Label. Comp. and Radiopharm. in stampa).
- (5) - C. F. Williamson, J. P. Boujout and J. Picard, Tables of range and stopping power of Chemical Elements for Charged Particles of Energy 0.5 to 500 MeV, Rapporto CEA R-3042 (1966).
- (6) - M. Bonardi, Radiochem. Radioanal. Letters 42, 35 (1980).
- (7) - L. Goetz, E. Sabbioni, E. Marafante, C. Birattari and M. Bonardi, Radiochem. Radioanal. Letters 45, 51 (1980).
- (8) - D. Basile, C. Birattari, M. Bonardi, L. Goetz, E. Sabbioni and A. Salomone, Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 32, 403 (1981).
- (9) - E. Acerbi, C. Birattari, M. Bonardi, C. DeMartinis and A. Salomone, Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 32, 465 (1981).
- (10) - C. Birattari, M. Bonardi and M. C. Gilardi, Radiochem. Radioanal. Letters 49, 25 (1981).
- (11) - L. Goetz, E. Sabbioni, E. Marafante, J. Edel-Rade, C. Birattari and M. Bonardi, J. Radioanal. Chem. 67, 193 (1981).
- (12) - W. W. Bowman and K. W. MacMurdo, Atomic Data and Nuclear Data Tables, 13, 89 (1974).
- (13) - C. M. Lederer and S. Shirley, Table of Isotopes (Wiley, 1978), VII ed.
- (14) - C. Birattari e M. Bonardi, Funzioni di eccitazione per le reazioni nucleari (p, xn) e (p, pxn) su targhette d'oro e studio del generatore del radioisotopo a vita ultrabreve 195m-Au, Rapporto INFN/TC-80/17 (1980).
- (15) - C. Birattari e M. Bonardi, Ottimizzazione delle condizioni di irraggiamento per la produzione del radioisotopo 67-Ga con il ciclotrone di Milano, Rapporto INFN/TC-80/9 (1980).
- (16) - E. Acerbi, C. Birattari, M. Castiglioni and F. Resmini, J. Radioanal. Chem. 34, 87 (1976). X
- (17) - M. Bonardi, C. Birattari and A. Salomone, 201-Tl production for medical use by (p, xn) nuclear reactions on Tl and Hg natural and enriched targets, Proceedings of the Intern. Symp. Nuclear Data for Science and Technology, Anversa, 1982. X
- (18) - C. Birattari and M. Bonardi, Excitation functions for 195m, 195-Hg/195m-Au generator production, Proceedings of the 3rd World Congress on Nuclear Medicine and Biology, Parigi, 1982.
- (19) - M. Guillaume et al., D. S. Dymond et al., I. Mena et al., Ibidem: pag. 628, 2273, 2902.
- (20) - B. Långström, On the synthesis of 11-C-compounds, Thesis PhD., Università di Uppsala, ~~1980~~, *Svezia, 1980*. X
- (21) - Scanditronix, Medical use of radionuclides and radionuclide physical and production data with references, Comunicazione commerciale Scanditronix, Uppsala, ~~1977~~ *Svezia, 1974*.
- (22) - S. M. Qaim, Radiochimica Acta 30, 147 (1982).
- (23) - Amersham, Radiochimici, Comunicazione commerciale, The Radiochemical Centre Amersham, ~~1978~~ *Inghilterra, 1978*.
- (24) - E. Sabbioni and L. Goetz, ~~Comunicazione privata~~. *Euratom, 1978. Comunicazione privata.* X