

# APOTEMA

Accelerator-driven Production Of  
Technetium/Molybdenum for medical Applications

Responsabile Nazionale: Juan Esposito, LNL

## OBIETTIVO GENERALE:

Sviluppo di bersagli di potenza per la produzione, mediante acceleratori,  
di Mo-99 e Tc-99m per uso diagnostico nella medicina nucleare

Resp. Locale PV, Andrea Salvini

### SEZIONI PARTECIPANTI (Resp. Locale)

LNL, Juan Esposito

PV, Andrea Salvini

FE, Mauro Gambaccini

MI, Mauro Bonardi

PD, Paolo Rossi

D. Alloni

Consiglio di sezione INFN

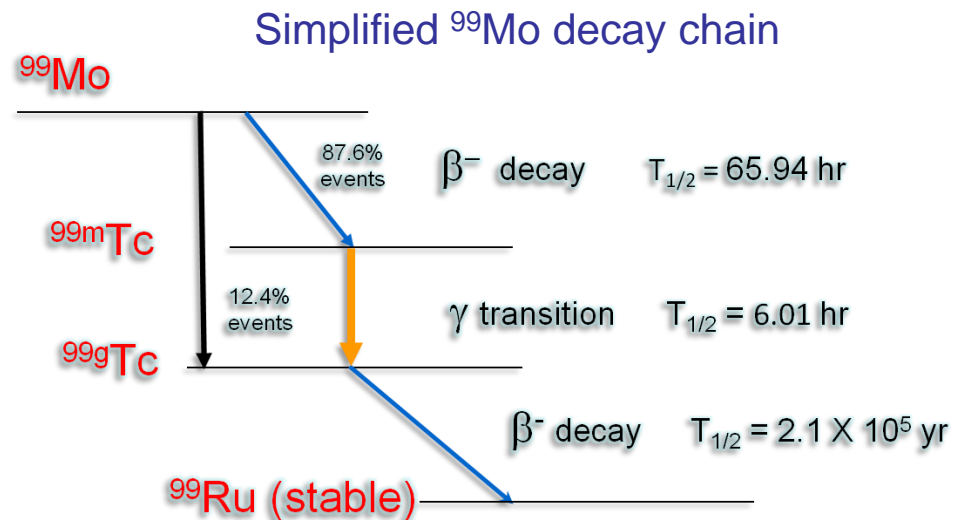
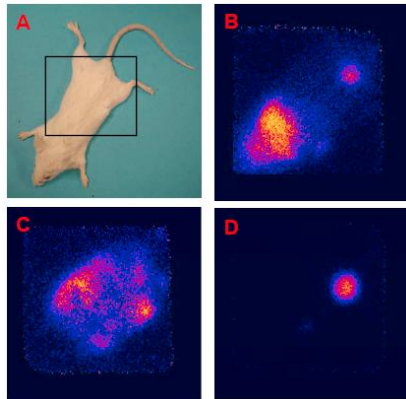
Pavia, 11 Luglio 2012

# $^{99m}\text{Tc}$ : perchè importante?

- ✓ Usato massivamente in medicina nucleare come agente tracciante per specifici farmaci
  - ~25 milioni di indagini diagnostiche eseguite in tutto il mondo ogni anno principalmente per “diagnosi cardiache”(USA ~ 65% world demand)
- ✓ Radionuclide ideale per l' *imaging*:
  - Il nuclide capostipite ( $^{99}\text{Mo}$ ) con vita media piuttosto elevata (66 ore)  $\rightarrow$   $^{99m}\text{Tc}$
  - IL  $^{99m}\text{Tc}$  ha vita media relativamente breve (6 ore), 143 keV  $\gamma$  emission  $\rightarrow$   $^{99}\text{Tc}$
  - nuclide figlio ( $^{99g}\text{Tc}$ ) ha una vita media molto lunga:  $2.15 \times 10^5$  yr (~stable)(dose minima agli operatori e al paziente)
- ✓ Economico (...fin'ora)

$^{99m}\text{Tc}$  may be linked to many molecules with high uptake selectivity in biomedical research. An example: Gamma-Ray Scintigraphy by  $^{99m}\text{Tc}$

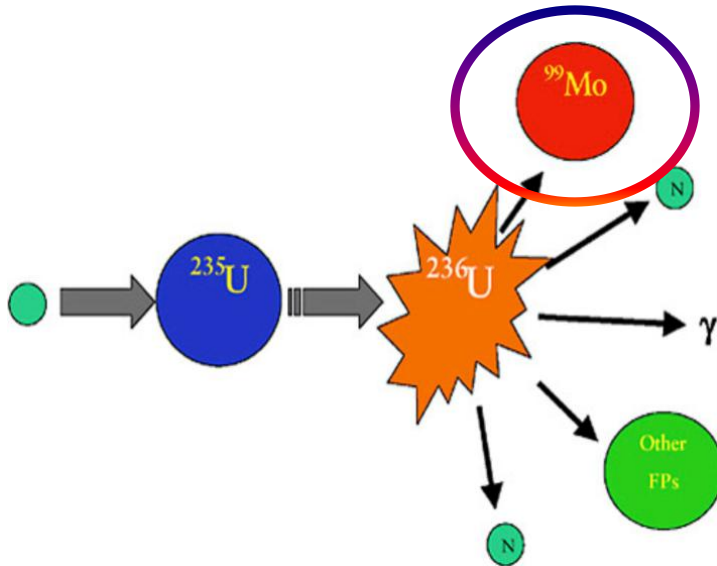
In-vivo Bio-Distribution Study  
(INFN Roma1, Roma3, Bologna, Legnaro/PD)



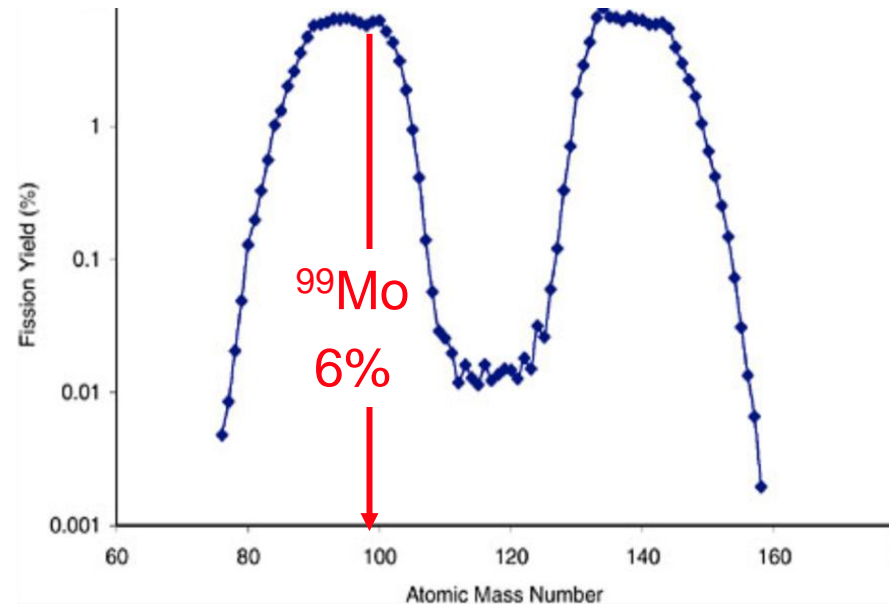
# Il metodo attuale di produzione massiva di $^{99}\text{Mo}$

$^{235}\text{U} \rightarrow \sigma_{(n,f)} = \text{Maxwell avg. at } 0.0253 \text{ eV} = 506.8 \text{ b}$

Fission spectrum avg. = 1.235 b



Fission yield for thermal neutron fission of U-235.



HEU (Highly Enriched Uranium), weapon-grade (>80 wt%  $^{235}\text{U}$ ) is used. Sotto lo stretto controllo dell'AIEA, per evitare la proliferazione delle armi nucleari.

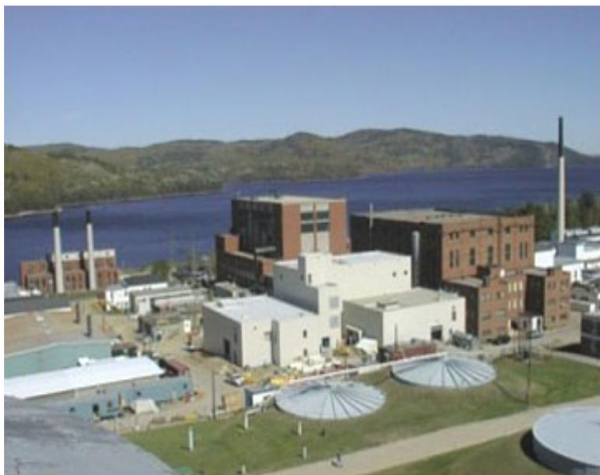
Test recenti per usare LEU (Low Enriched Uranium) (<20 wt%  $^{235}\text{U}$ ): Problemi ad ottenere livelli di purezza richiesti a causa della separazione da attinidi transuranici (Pu, Am, Cm)

**Current World demand: 12,000 Ci/week**

# L'origine della crisi nella produzione di $^{99}\text{Mo}$

## Maggio 2008

### Fallimento del programma MAPLE -1,2



The two MAPLE reactors and the new isotope processing facility are located at the Chalk River Laboratories Ontario, they are situated near the NRU reactor which they were intended to replace.

- ✓ due nuovi reattori dedicati alla produzione di massa di  $^{99}\text{Mo}$  per sostituire il vecchio reattore NRU prossimo ad essere definitivamente spento
- ✓ Costruzione completata nel 200. Fase di commissioning non passata...
- ✓ Conseguenze: mancato rispetto delle norme di sicurezza della Canadian Nuclear Safety Commission (CNSC).
- ✓ Altissimi costi richiesti per le modifiche necessarie

**Risultato finale. Reattore chiuso, progetto abbandonato nel 2008**

## Maggio 2009

Fermo macchina per delle operazioni sull vecchio NRU per straordinarie (non programmate) riparazioni a causa della perdita di  $\text{D}_2\text{O}$  dal vessel (calandria. La “riapertura” originariamente programmata dopo poche settimane, fu prima spostata a Marzo 2010, poi posticipata ad Agosto 2010. Il reattore ora sta funzionando ... ma tale fermo macchina ha portato i clienti a pensare a soluzioni alternative.

# Main <sup>99</sup>Mo world suppliers

Producer	Country	Main Supply region	%fornitura mondiale	% fabbisogno USA*
<b>MDS-Nordion</b>	Canada	North America, South America, Europe, Asia	40	60
<b>Covidien</b>	USA Netherlands	USA, South America, Europe, Middle Est	25	40
<b>IRE</b>	Belgium	Europe	20	0
<b>NTP</b>	South Africa	Africa, Australia, Europe	10	0
<b>Other</b>	Argentina, Australia, Russia	South-America, Japan	5	0

(\*) Data referred to the period before the unscheduled NRU reactor stop

# Nuclear Research Reactors currently used by Large-Scale producers of $^{99}\text{Mo}$

Reactor	Location	Owner	Starting year	Scheduled shut-down
<b>NRU</b>	Chalk River (CAN)	AECL	1957	2010?
<b>HFR</b>	Petten (NED)	European Commission	1961	2016
<b>BR2</b>	Mol (BEL)	Centre d'Etude de L'Energie Nucléaire	1961	2016–2020
<b>OSIRIS</b>	Saclay (FRA)	Commissariat à l'Energie Atomique	1966	2014–2015
<b>SAFARI-1</b>	Pelindaba (RSA)	Nuclear Energy Corporation of South Africa	1965	2030

# Possibili soluzioni alternative

## 1. Prevedere un Ampliamento del numero dei reattori:

- FMR II (Germania);
- RJH (Francia)
- PALLAS (Olanda)

per aumentare la produzione massiva di  $^{99}\text{Mo}$  in Europa. Aggiungendo inoltre minori produzioni da reattori situati Polonia, Belgio, Rep. Ceca, Romania.

IAEA suggerisce di coinvolgere un maggior numero dei reattori per ridurre / mantenere i costi di produzione.

## 2. Utilizzare Low Enriched Uranium (**LEU**) (<20% $^{235}\text{U}$ enrichment) invece di HEU al fine di evitare lo stretto controllo e le restrizioni dell'AIEA per la proliferazione di armi nucleari

## 3. **L'uso di percorsi di produzione alternativi e più flessibili basati su acceleratori**

# Percorsi alternativi per la produzione di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ mediante acceleratori

- $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$
  - $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$
  - $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$
  - $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$
- } parent  $^{99}\text{Mo}$  production  $^{99}\text{Mo}$   $T_{1/2} = 66$  h

- **$^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$**
  - $^{98}\text{Mo}(d,n)^{99\text{m}}\text{Tc}$
  - $^{98}\text{Mo}(p,\gamma)^{99\text{m}}\text{Tc}$
- } **direct  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  production**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$   $T_{1/2} = 6$  h

Isotopic natural abundance  $^{98}\text{Mo}$ : 24,1 %  $\text{Mo}_{\text{nat}}$   
 $^{100}\text{Mo}$ : 9,6%



# OBIETTIVI del PROGETTO APOTEMA

Target

- Progettazione e realizzazione prototipo/i bersaglio di potenza ( $^{NAT}Mo$ ) → test termomeccanici (densità potenza media ~ 500 W cm<sup>-2</sup>)
- Irraggiamento campioni ( $^{100}Mo$  arricchito 99.5%) → misure sperimentali di produzione, contaminanti e sezioni d'urto (es. **Tc-99g**)

## Breve termine (2012):

- Realizzazione prototipo/i del bersaglio.
- Test imaging *in vivo* con Tc99m spillato da generatori Mo/Tc a tempi >24 hr per determinare valore massimo del rapporto Tc-99g/Tc-99m per cui si hanno ancora analisi scintigrafiche valide

## Medio termine (2013):

- Test termomeccanici e affidabilità bersagli di potenza presso centro ARRONAX (Nantes)
- Misure sperimentali di produzione  $^{99}Mo$  e contaminanti. Ottimizzazione processamento radiochimico, resa nuclidica (→ contaminanti !!).

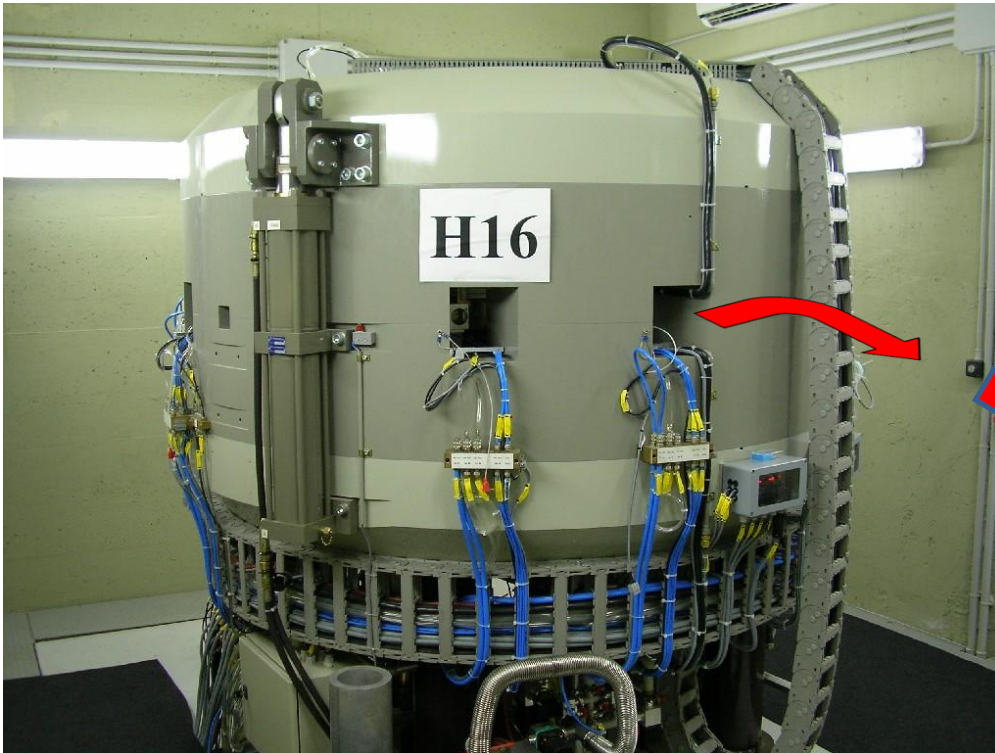
## Lungo termine (2014):

- Misure sperimentali di produzione per Tc99m
- Ottimizzazione processamento radiochimico, resa nuclidica (→ contaminanti !!).
- Misure sperimentali di produzione del Tc99g TANDEM-XTU (LNL), e validazione delle sezioni d'urto teoriche (TENDL2009). NON CI SONO DATI SPERIMENTALI

Attività  
sperimentali

# Studio di fattibilità per la produzione diretta di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizzando il ciclotrone di Pavia

Irraggiamento di campioni sottili arricchiti in  $^{100}\text{Mo}$



Proton beam energy: 18 MeV  
Max Beam current: 80  $\mu\text{A}$

Metallic  $^{100}\text{Mo}$ -enriched sample

# APOTEMA 2013 sez Pavia– Programma di ricerca

Il ciclotrone di Pavia che ha un fascio di protoni di energia nel range ottimale per la reazione  $^{100}\text{Mo} (p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$  sarà disponibile per la sperimentazione e i test su un prototipo di target progettato per acceleratori ad alta intensità di fascio ed energia fino a 70 MeV.

✓ In particolare per il 2013, si prevede l'irraggiamento di una targhetta arricchita in  $^{100}\text{Mo}$ , irraggiamento previsto nell'ambito delle attività di Sorveglianza Fisica e misura (caratterizzazione dei flussi di neutroni di impianto), che potrà essere utilizzata nella sperimentazione per la produzione di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

✓ Sempre nel 2013, utilizzando il metodo di separazione mediante estrazione in fase liquida con methyl ethyl keton (MEK), già utilizzato in passato a Pavia, si provvederà alla separazione dalla matrice dell'isotopo ricercato, al recupero con soluzione fisiologica con caratterizzazione della purezza radionuclidica ed al calcolo del fattore di produzione sperimentale.

✓ Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sarà messo a disposizione del gruppo APOTEMA al fine di determinare gli altri parametri importanti per una caratterizzazione in ambito farmaceutico. Il  $^{100}\text{Mo}$  arricchito sarà fornito dai Laboratori di legnaro.

✓ **PAVIA partecipa a IAEA Coordinate Research Project on “Accelerator-based Alternatives to Non-HEU Production of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ” 1° Research Coordination Meeting: 16 - 20 April 2012, Vancouver, Canada**

# Partecipanti - INFN PAVIA - APOTEMA

- **Andrea Salvini** (Local Coordinator) **40 %**  
*LENA Lab*
- **Massimo Oddone** **50%**  
*Radiochemistry Area – Chemistry Dept.*
- **Daniele Alloni** **30%**  
*LENA Lab - Cyclotron operation + target test + tech. support*
- **Michele Prata** **30%**  
*LENA Lab - Cyclotron operation + target test +tech. support*
- **Lucilla Strada**  
*Chemistry Dept. (will be added to the group during the year 2012)*

# 2013 APOTEMA PAVIA - Richieste Finanziarie

<b>Consumabili</b> (reagenti chimici, vetreria, standards, consumabili per le operazioni relative al ciclotrone per test di potenza e test sui materiali, consumabili necessari per la preparazione, modifica e installazione del target e del beam-dump, adattatori, o-rings, finestre, etc. ..)	<b>9 k€</b>
<b>Missioni Nazionali</b> (trasferimenti tra Pavia e Legnaro, Milano, Ferrara e Roma)	<b>3 k€</b>
<b>Missioni Estere</b>	<b>2 k€</b>
<b>Tempo Officina</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL:</b>	<b>14 k€</b>