

Considerazioni Preliminari sul Progetto di Sviluppo di un Laboratorio per la Produzione di RADionuclidi per la MEDicina (LARAMED) presso il Ciclotrone dei LNL dell'INFN di Legnaro

Sommario

1. Il progetto SPES
2. La medicina nucleare
3. Il mercato dei radiofarmaci
4. Lo scenario futuro
5. Previsioni a breve termine
 - 5.1. Cu-64 e Cu-67
 - 5.2. Sr-82/Rb-82
 - 5.3. Ge-68/Ga-68
 - 5.4. Collaborazioni con società farmaceutiche
6. Conclusioni
7. L'investimento iniziale

1. Il progetto SPES

Il progetto di installazione di un ciclotrone in grado di accelerare protoni fino ad un'energia di 70 MeV costituisce uno degli elementi centrali del programma SPES (Selective Production of Exotic Species) in fase di realizzazione presso i Laboratori INFN di Legnaro. Il progetto, che è già stato finanziato dall'INFN, si propone di usare questi fasci di particelle per condurre ricerche di fisica di base sulla produzione di ioni radioattivi cosiddetti 'esotici' e sullo studio delle loro interazioni successive su idonei bersagli. Al momento, si prevede che sarà possibile disporre solamente di fasci di protoni sebbene, in futuro, potrebbe essere acquisita anche la tecnologia per accelerare fasci di deutoni e di particelle alfa.

Accanto alle ricerche di fisica fondamentale, il progetto SPES prevede l'impiego del nuovo ciclotrone per lo sviluppo di alcuni programmi applicativi nel settore della produzione di sorgenti neutroniche utilizzabili per differenti scopi tecnologici e biomedici, e nel settore della produzione di radionuclidi innovativi per la diagnostica e la terapia in medicina nucleare.

La stesura del presente documento prende lo spunto dalla redazione di un documento precedente (G. Moschini, P. Rossi, U. Mazzi, M. L. Bonardi, F. G. Garlandini, D. Bollini, D. Casara, *A cyclotron isotope production center for biomedical research*, INFN-LNL-225, **2008**, ISBN 978-88-7337-013-0) in cui gli Autori, per la prima volta, avanzavano la proposta dell'istituzione di un sito di produzione di radionuclidi presso il centro INFN di Legnaro per impieghi biomedici. Nel documento citato, erano elencate le proprietà nucleari ed i modi di produzione di una serie di nuovi radionuclidi che rivestono un notevole interesse per le loro potenziali applicazioni medico-nucleari e che, in un prossimo futuro, potrebbero condurre allo sviluppo di nuovi agenti radiomarcanti da utilizzare in campo diagnostico o terapeutico. Partendo da queste considerazioni, il presente documento si propone, quindi, di fornire un'analisi economica generale (sebbene non particolareggiata) dell'attuale situazione del mercato dei radiofarmaci e delle prospettive di sviluppo commerciale di nuovi radiocomposti preparati con i radionuclidi innovativi che potrebbero essere prodotti con il ciclotrone da 70 MeV del centro di Legnaro. Nella parte conclusiva del documento, si è anche cercato di analizzare le possibili fonti di finanziamento che potrebbero essere ricercate, almeno nella fase iniziale, al fine di fornire il necessario supporto economico all'istituzione del centro di produzione di radionuclidi per la biomedicina. Accanto a ciò, viene anche fornita una valutazione (del tutto preliminare) dei costi presunti a cui si dovrebbe far fronte per la realizzazione di questo progetto.

2. La medicina nucleare

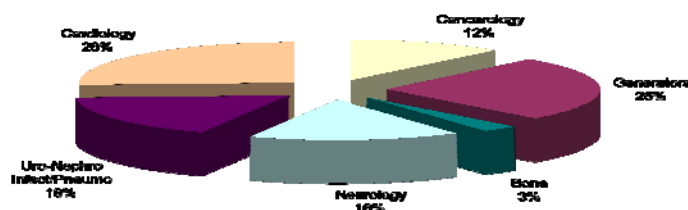
I radiofarmaci sono composti chimici, contenenti uno o più nuclidi radioattivi, che costituiscono gli strumenti fondamentali utilizzati dalla medicina nucleare per ottenere, in modo non invasivo, informazioni diagnostiche sui tessuti interni dell'organismo oppure per indurre un effetto terapeutico sui tessuti malati. Per la diagnostica nucleare sono state sviluppate due metodologie fondamentali, che differiscono nel modo di decadimento attraverso il quale hanno origine i raggi γ necessari per raccogliere l'informazione biologica dall'organo in esame. La Tomografia Computerizzata ad Emissione di Singolo Fotone (Single Photon Computed Emission Tomography = SPECT) fa uso di radionuclidi che si diseccitano emettendo un singolo fotone γ ad alta energia. Il radionuclide di più largo impiego nella SPECT è il Tc-99m con il quale sono stati sviluppati numerosi radiofarmaci per l'indagine di gran parte degli organi più importanti. Altri radionuclidi SPECT normalmente impiegati nella diagnostica nucleare sono I-123, Tl-201 e In-111. La Tomografia ad Emissione di Positroni (Positron Emission Tomography = PET) utilizza radionuclidi che decadono attraverso l'emissione di positroni (antiparticella dell'elettrone) da cui, in seguito ad annichilazione, si generano due fotoni γ . Il radionuclide più diffuso nella PET è F-18. Altri radionuclidi d'interesse sono C-11, N-13, O-15 e Ga-68. Poiché la metodologia PET possiede una sensibilità superiore rispetto alla SPECT, essa è quella che attualmente attrae l'interesse maggiore da parte dei ricercatori e delle Società farmaceutiche.

Nel settore della terapia con radionuclidi, il radionuclide più impiegato è I-131, che da decenni è usato con grande successo per il trattamento delle neoplasie tiroidee. Recentemente, quest'area della medicina nucleare ha ricevuto un notevole impulso in seguito all'introduzione nella ricerca e nell'uso clinico di radionuclidi β^- emettitori come Y-90, Lu-177, Re-188, Re-186, Sr-89 e Sm-153, che hanno dato un impulso decisivo allo studio di nuovi agenti terapeutici.

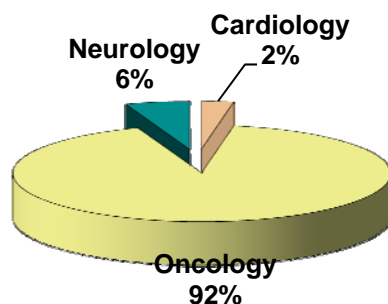
3. Il mercato dei radiofarmaci

Il volume del mercato dei radiofarmaci rappresenta una piccola frazione del mercato globale dei farmaci. Circa il 70% di tutte le procedure diagnostiche medico-nucleari impiega radiofarmaci marcati con il radionuclide γ -emettitore Tc-99m (SPECT), percentuale a cui va aggiunto un ulteriore 5% di esami che fanno uso di traccianti marcati con i radionuclidi Tl-201, I-123 e In-111. Il rimanente 25% delle indagini scintigrafiche utilizza radiofarmaci marcati con il radionuclide emettitore di positroni F-18 (PET). La quasi totalità degli esami con F-18 viene eseguita con il tracciante [^{18}F]2-fluorodesossiglucosio ([^{18}F]FDG), ottenuto marcando un derivato del glucosio con F-18. Questo radiofarmaco ha, infatti, mostrato un'elevata capacità diagnostica soprattutto nel settore oncologico. I radionuclidi C-11 e N-15 che, per la loro emivita assai breve, devono essere prodotti *in situ* sono impiegati solamente una piccola percentuale di procedure diagnostiche.

Se si prende in considerazione il campo delle applicazioni terapeutiche in medicina nucleare, si può affermare che, a parte l'uso più che consolidato del radionuclide I-131 per la cura delle neoplasie tiroidee, questo settore sia ancora agli esordi. Infatti, fino ad oggi è stato introdotto con successo sul mercato solo il radiofarmaco [^{90}Y]Zevalin, attualmente impiegato per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin.



Volume del mercato della SPECT in Europa suddiviso fra le differenti applicazioni diagnostiche (circa 230 M€)



Volume del mercato della PET in Europa suddiviso fra le differenti applicazioni diagnostiche (circa 80 M€)

4. Lo scenario futuro

Il mercato dei radiofarmaci diagnostici basati sui radionuclidi SPECT e PET attualmente più utilizzati nella pratica clinica (Tc-99m, In-111, I-125, Tl-201, F-18) costituisce un settore economico

ormai maturo dove non si intravedono possibilità di ulteriore espansione. In particolare, la fornitura di questi radionuclidi è completamente soddisfatta da una rete di distribuzione fondata su società private o da produzioni *in house* realizzate all'interno di strutture sanitarie provviste di ciclotroni di bassa energia (*medical cyclotrons*). È importante sottolineare, allora, che lo sviluppo futuro della medicina nucleare è principalmente legato alla scoperta di nuove molecole marcate le cui proprietà diagnostiche e terapeutiche possono rivelarsi indispensabili per la risoluzione di importanti problematiche cliniche. Di conseguenza, la richiesta da parte del mercato di un particolare radionuclide è strettamente legata alla disponibilità di radiofarmaci da esso derivati, che hanno già mostrato una sicura efficacia diagnostica o terapeutica.

Poiché uno dei componenti essenziali di una molecola tracciante è, dunque, costituito dall'atomo del radionuclide, che necessariamente deve essere incorporato all'interno della struttura della molecola, la combinazione fra le proprietà chimiche e nucleari del radioelemento sono essenziali nel determinare l'utilità diagnostica o terapeutica di un nuovo radiofarmaco. A volte, questa combinazione scaturisce in modo particolarmente semplice, come nel caso del radionuclide I-131 che, nella sua forma chimica più stabile in soluzione fisiologica corrispondente all'anione ioduro (I^-), è naturalmente captato dal tessuto tiroideo e, di conseguenza, può essere impiegato come efficace agente terapeutico per le patologie della tiroide sfruttando la sua emissione di particelle β^- . Ne deriva che la disponibilità di nuovi radioisotopi, congiuntamente alle loro intrinseche caratteristiche chimiche, potrebbe condurre alla individuazione di nuove categorie di agenti diagnostici e terapeutici che mostrano proprietà biologiche inattese e potenzialmente utili per la medicina.

Nel breve e medio periodo, è plausibile pensare che il maggior interesse sarà ancora rivolto alla ricerca di nuovi radionuclidi emettitori di positroni per la scintigrafia PET poiché questa metodologia diagnostica permette di raggiungere una più elevata risoluzione spaziale e temporale, ed una sensibilità superiore a quella ottenibile con la SPECT. Nel settore PET, il radionuclide F-18 è attualmente il più utilizzato, mentre una piccola percentuale di indagini viene condotta con il radionuclide C-11. Per le loro favorevoli proprietà chimiche e ridotte dimensioni atomiche, questi radioelementi sono apparsi subito particolarmente vantaggiosi per la marcatura di piccole molecole di origine biologica e farmaceutica. Tuttavia, a causa del loro breve tempo di semivita (< 2 ore), essi non permettono di studiare quei processi biologici che avvengono su scale temporali dell'ordine di ore e giorni come, ad esempio, la diffusione all'interno dei tessuti di anticorpi e proteine, la proliferazione cellulare e la sintesi proteica. Per l'indagine di questi processi è, quindi, necessario ricorrere a radionuclidi PET a vita più lunga, il cui tempo di dimezzamento sia superiore almeno alle 3 ore. Tenendo conto che occorre anche mantenere l'energia del positrone inferiore a 3 MeV e l'intensità dell'emissione β^+ superiore al 10% per non compromettere la risoluzione spaziale e la sensibilità del metodo diagnostico, questo limita la ricerca di nuovi nuclidi a non più di una decina di radioelementi elencati nel seguito: Mn-52, Co-55, Cu-64, Ge-69, As-72, Br-76, Sr-83, Y-86, Zr-89, Nb-90, I-124.

Un altro settore di importanza rilevante, per il quale è ragionevole prevedere uno sviluppo significativo nei prossimi anni, è quello della terapia con radionuclidi. Attualmente, solamente radionuclidi che emettono particelle β^- , come I-131, Y-90, Sr-90, Re-188, Re-186, Sm-153 e Lu-177, sono impiegate nella pratica clinica e nella ricerca di nuovi agenti terapeutici poiché la loro produzione può essere realizzata attraverso l'impiego di reattori nucleari convenzionali. Tuttavia, occorre notare che alcuni radionuclidi β^- emettitori, come Cu-67, che è studiato già da molti anni ed ha mostrato un'elevata efficacia terapeutica, possono essere difficilmente ottenuti utilizzando metodi convenzionale, e richiedono l'impiego di ciclotroni di media od alta energia per essere

prodotti in quantità adeguate per applicazioni mediche. A ciò va aggiunta la categoria di quei radionuclidi che decadono per mezzo dell'emissione di particelle α . Questi radioisotopi rappresentano un'importante alternativa proprio per le peculiari proprietà fisiche della particella α , che ne fanno uno strumento particolarmente adatto per indurre un deciso effetto terapeutico sui tessuti malati. Fra i radioelementi α emettitori che hanno mostrato le caratteristiche più interessanti At-211 occupa un posto di rilievo assieme a Bi-212.

5. Previsioni a breve termine

La produzione di nuovi radionuclidi per impieghi sanitari può essere realizzata in modo controllato attraverso l'impiego di ciclotroni. Questa tecnologia, infatti, permette di ottenere il radionuclide d'interesse in alta attività specifica in seguito al bombardamento del bersaglio ed al suo facile trasferimento all'interno di una fiala sterile per il successivo uso medico. Attualmente, è possibile ottenere i radionuclidi di uso più diffuso nella PET (F-18, C-11 e N-13, nel seguito indicati come radionuclidi '*standard*') per mezzo di ciclotroni a bassa energia. La disponibilità di ciclotroni ad energia medio-alta può consentire di studiare le proprietà biologiche di radiofarmaci marcati con radionuclidi precedentemente non disponibili o difficili da produrre (e che nel seguito saranno indicati come radionuclidi '*non-standard*'), la cui potenziale utilità clinica resta, tuttavia, ancora largamente inesplorata. Ne deriva che non appare facile fornire una previsione a breve e medio termine, che possa essere sufficientemente attendibile da indicare quando questi nuovi radiofarmaci potranno entrare nell'uso clinico e, conseguentemente, giustificare la produzione più massiccia di radionuclidi non-standard. Tuttavia, è possibile identificare alcuni radionuclidi non-standard, che possono essere prodotti in modo assai efficiente solamente con l'impiego di ciclotroni a media-alta energia, per i quali è ragionevole prevedere l'introduzione in medicina nucleare di alcuni utili radiocomposti entro un arco di tempo limitato.

5.1. Cu-64 e Cu-67

Negli ultimi anni è stato sviluppato un nuovo radiofarmaco marcato con i radionuclidi Cu-64 e Cu-67, che si concentra selettivamente nelle cellule ipossiche (nelle quali cioè la pressione di O_2 è inferiore alla normalità) di tessuti interessati da varie processi patologici. In particolare, il nuovo radiocomposto (indicato con la sigla [$^{64/67}\text{Cu}$]ATSM) si è rivelato particolarmente utile nella diagnosi e nella terapia delle neoplasie prostatiche per le quali il tracciante [^{18}F]FDG non può essere utilizzato. Esistono innumerevoli studi clinici che pongono in rilievo la potenziale utilità clinica di [$^{64/67}\text{Cu}$]ATSM ed è, quindi, ragionevole ritenere che, nel breve periodo, la richiesta di questo radiofarmaco possa aumentare considerevolmente. Attualmente, il radionuclide Cu-64 viene prodotto con un ciclotrone a bassa energia utilizzando complessi moduli di sintesi automatici che consentono di estrarre l'attività dal bersaglio e di trasferirla in una fiala sterile dove, infine, la preparazione del radiofarmaco avviene in modo assai semplice. A causa della bassa intensità di corrente, la produzione di Cu-64 con ciclotroni a bassa energia risulta assai limitata e, quindi, non adatta a soddisfare un'eventuale aumento della richiesta clinica. Al contrario, un ciclotrone di energia medio-alta costituisce uno strumento assai più efficace per aumentare le rese di produzione di Cu-64 e, di conseguenza, assicurare una più adeguata disponibilità di [^{64}Cu]ATSM. È opportuno notare qui che tutta la tecnologia per la produzione di Cu-64, a partire dal trattamento del bersaglio fino alla sterilizzazione della soluzione finale, è disponibile commercialmente e distribuita da varie Società anche sul territorio italiano.

5.2. Sr-82/Rb-82

Lo ione Rb^+ è un analogo biologico dello ione K^+ che è coinvolto in modo fondamentale nel processo di funzionamento della cellula cardiaca. Quando viene somministrato per via endovenosa, lo ione Rb^+ si accumula selettivamente nel miocardio e, quindi, se sostituito con un radioisotopo in grado di generare raggi γ può essere utilizzato come tracciante per lo studio della funzionalità cardiaca. Il radionuclide Rb-82 decade attraverso l'emissione di positroni con un tempo di dimezzamento di 75 secondi. Nonostante la semivita particolarmente breve, lo ione $^{82}Rb^+$ è impiegato da più di dieci anni come agente diagnostico per il cuore anche perché può essere prodotto per mezzo di un generatore trasportabile a partire dal radionuclide padre Sr-82. Negli ultimi anni, la richiesta del generatore di $^{82}Sr/^{82}Rb$ (la cui tecnologia è stata sviluppata dalla società Bracco) è aumentata considerevolmente proprio a causa dei vantaggi che offre la metodologia PET rispetto alla SPECT. Negli Stati Uniti, questo generatore è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso clinico, ed è in fase di approvazione definitiva anche in Europa. In Italia, il generatore $^{82}Sr/^{82}Rb$ è distribuito dalla Società Advanced Accelerator Applications (AAA) per conto della Società Bracco. Uno dei problemi che potrebbe presentarsi entro breve tempo, se la domanda del generatore continuerà ad aumentare al ritmo attuale, è quello della disponibilità del radionuclide padre Sr-82. Questo radioisotopo è prodotto attualmente utilizzando ciclotroni di bassa energia che, come accennato in precedenza, non ne consentono una resa elevata a causa delle basse energie ed intensità di corrente. Ne deriva che, anche in questo caso, l'impiego di ciclotroni di energia medio-alta costituirebbe una soluzione appropriata del problema della disponibilità di Sr-82.

5.3. Ge-68/Ga-68

Accanto a F-18 e C-11, negli anni recenti, è cresciuta in modo esponenziale la richiesta del radionuclide β^+ emettitore Ga-68. La ragione di questa crescita di interesse è giustificata dal fatto che il radioisotopo Ga-68 si è dimostrato particolarmente vantaggioso per la marcatura di piccole molecole peptidiche che sono utilizzate per la diagnostica di innumerevoli patologie a carico di tessuti che esprimono recettori capaci di legarsi ai peptidi marcati. I metodi di marcatura dei peptidi con Ga-68 sono stati sviluppati nell'ultimo decennio ed hanno raggiunto un grado di affidabilità straordinario. Allora, è plausibile ritenere che i traccianti peptidici basati sul Ga-68 costituiranno una delle classi di radiofarmaci più richieste nel futuro immediato. Il radionuclide Ga-68 è prodotto attraverso il generatore trasportabile $^{68}Ge/^{68}Ga$. Anche qui, il problema sta nella disponibilità del radionuclide padre Ge-68, che non può essere prodotto in quantità adeguate con i metodi attuali. Tuttavia, come nei casi precedenti, la produzione condotta per mezzo di ciclotroni a medio-alta energia fornirebbe una soluzione efficace del problema.

5.4. Collaborazioni con società farmaceutiche

La ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci da sempre costituisce un processo difficile, costoso ed estremamente lungo. Fra le centinaia di nuovi composti che ogni anno sono studiati per il trattamento delle malattie, solo poche decine superano la fase di ricerca preclinica ed entrano in quella clinica, che prevede lo studio sperimentale sull'uomo. Tuttavia, pur mostrando caratteristiche potenzialmente utili, è probabile che solamente uno di questi prodotti raggiunga l'ultima fase della sperimentazione clinica e, successivamente, venga introdotto sul mercato se i risultati dimostreranno chiaramente la sua utilità clinica. In poche parole, lo sviluppo di nuovi farmaci rappresenta un'impresa estremamente rischiosa e che richiede investimenti rilevanti.

Negli ultimi anni, la richiesta di marcare con radionuclidi γ -emittenti molecole di interesse farmaceutico è cresciuto costantemente, in particolare, da parte delle più importanti società farmaceutiche. Questa metodologia, infatti, permette di seguire il destino biologico del farmaco radiomarcato dopo la sua introduzione all'interno dell'organismo di un animale, vivo ed integro, utilizzato come modello della patologia in esame. In questo modo è possibile ottenere immediatamente, e con l'impiego di un numero molto limitato di animali modello, una grande quantità di informazioni sul meccanismo d'azione del farmaco ed, in particolare, sulla sua capacità di raggiungere le cellule malate superando tutte le barriere biologiche che si frappongono fra il sito di somministrazione ed il tessuto bersaglio. In linea di principio, sarebbe possibile estrarre dai risultati di biodistribuzione nell'animale del farmaco radiomarcato l'insieme completo di dati cinetici e quantitativi che, con i metodi convenzionali, richiedono il sacrificio di centinaia di animali e l'applicazione di lunghe procedure analitiche per la rilevazione della quantità di farmaco localizzata in un determinato tessuto. Risulta evidente come, attraverso l'introduzione di queste nuove metodologie di visualizzazione del percorso di una molecola all'interno di un organismo (conosciute sotto il nome di *imaging molecolare*), sia possibile abbattere drasticamente i costi dello sviluppo preclinico di un nuovo farmaco e di ottenere informazioni molto più dettagliate e precise sul suo comportamento farmacodinamico.

Poiché i processi fisiopatologici che stanno alla base dell'insorgere di una malattia e che determinano il comportamento biologico osservato di un farmaco possono svolgersi su scale temporali assai differenti, che variano da pochi minuti fino a raggiungere alcuni giorni, è plausibile pensare che l'interesse sull'impiego di radionuclidi per lo studio della farmacodinamica di nuovi farmaci possa estendersi su di un largo spettro di radionuclidi la cui emivita varia, appunto, da pochi minuti a giorni. In questo contesto, la possibilità di poter produrre con un ciclotrone di energia medio-alta un numero ragguardevole di questi radionuclidi standard e non-standard potrebbe offrire una base assolutamente innovativa per poter instaurare collaborazioni di ricerca con importanti società farmaceutiche impegnate nella ricerca di nuove molecole biologicamente attive.

6. Conclusioni

Il mercato dei radiofarmaci costituisce un settore economico maturo in cui, già da tempo, sono stabilmente inserite alcune società industriali, anche di dimensioni notevoli, che coprono il fabbisogno mondiale. In particolare, la produzione e la distribuzione dei più importanti radiofarmaci diagnostici marcati con radionuclidi prodotti per mezzo di ciclotroni di bassa energia, come ad esempio F-18 e C-11, sono largamente coperte dalle attuali capacità produttive presenti sul mercato, e la richiesta di questi radionuclidi non sembra destinata ad aumentare nel prossimo futuro. Ciò rende assai improbabile un'ulteriore espansione significativa di questo mercato che, dunque, non giustifica l'inserimento di altri centri di produzione. Esiste, tuttavia, un mercato collaterale a quello dei radiofarmaci commerciali (cioè di quei radiocomposti che hanno già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio), che riguarda i nuovi radiofarmaci che sono ancora nella fase di studio sperimentale. In base alle attuali normative contenute nelle Farmacopee dei paesi più industrializzati, i radiofarmaci sono assimilati ai farmaci convenzionali e, quindi, devono essere sottoposti a tutte quelle procedure di valutazione pre-clinica e clinica prima di ottenere l'approvazione alla distribuzione sul mercato. Questo processo risulta estremamente lungo e costoso ed, in media, può durare più di dieci anni. In questa fase, tuttavia, la richiesta di radionuclidi da parte dei laboratori di ricerca che si occupano dello sviluppo di nuove molecole marcate costituisce una significativa fetta di mercato che, normalmente, è solo parzialmente

coperta dalle società farmaceutiche commerciali. Ciò risulta particolarmente vero quando la ricerca impiega nuovi radionuclidi (non-standard) che non sono mai stati utilizzati in precedenza per la preparazione di molecole marcate. Infatti, appare evidente come la produzione di radionuclidi per la ricerca di nuove categorie di radiofarmaci sia di scarso interesse per le società farmaceutiche poiché questi radiocomposti sperimentali non possono ancora essere impiegati, e quindi distribuiti su larga scala, per l'uso clinico nei pazienti. Ne consegue che questo fabbisogno deve essere soddisfatto in altro modo e, dunque, può costituire una reale possibilità di inserimento commerciale per quei centri nazionali di ricerca, come quello di Legnaro, che possono utilizzare metodi avanzati di produzione di nuovi radionuclidi. In alcuni casi, addirittura, la fornitura di nuovi radionuclidi particolarmente 'esotici' per la ricerca scientifica può essere realizzata solamente da parte di centri altamente specializzati che, proprio per questa loro natura, sono normalmente di proprietà e gestione pubblica. Queste considerazioni fanno, dunque, ritenere che non solo esistano le opportunità di un'utilizzazione commerciale delle capacità produttive di un ciclotrone di energia medio-alta, ma che tutto questo abbia anche un alto valore sia scientifico che applicativo proprio perché solo attraverso la disponibilità di nuovi radionuclidi sarà possibile sviluppare nuove molecole marcate con caratteristiche peculiari ed innovative dal punto di vista clinico.

La produzione di radionuclidi non-standard costituisce, dunque, un'opportunità irrinunciabile per la medicina nucleare al fine di poter sperare di giungere all'identificazione di nuove classi di radiofarmaci per applicazioni diagnostiche e terapeutiche. Un numero rilevante di studi scientifici è già in corso per stabilire la potenziale utilità clinica di numerosi radiofarmaci marcati con radionuclidi non-standard sebbene, come già ricordato in precedenza, questo processo di valutazione biologica di nuove molecole richieda un tempo molto lungo per poter ottenere tutte le evidenze sperimentali, previste dall'attuale normativa europea ed internazionale, che ne giustificano l'impiego clinico. Tuttavia, sembra improbabile che, allo stato attuale, sia possibile ottenere finanziamenti adeguati da parte di strutture private per consentire la costruzione di un centro di produzione e distribuzione di nuovi radionuclidi presso un istituto di ricerca come quello di Legnaro, mentre è assai più ragionevole pensare che questi fondi potrebbero essere più facilmente raccolti attraverso finanziamenti pubblici anche provenienti da istituzioni internazionali. Allora, appare indispensabile che, ai fini della realizzazione di un simile progetto, venga ricercato il coinvolgimento di potenziali enti di finanziamento posti anche ai livelli più elevati come, ad esempio, il Ministero della Salute. A tutto questo va aggiunta un'ulteriore considerazione importante. Infatti, non è possibile sostenere adeguatamente un progetto di produzione di nuovi radionuclidi per scopi medici presso il centro di Legnaro se prima non si costruisce una rete iniziale di utilizzatori che possano, attraverso il loro lavoro di ricerca, favorire la diffusione nel mondo scientifico e medico dei risultati e dei potenziali vantaggi derivanti dall'impiego dei nuovi radiofarmaci. All'interno di questa rete dovrebbero essere convogliate tutte quelle competenze necessarie a consentire l'uso per scopi di ricerca clinica dei radiofarmaci ottenuti con i radionuclidi prodotti con il nuovo ciclotrone. Si ritiene, quindi, assolutamente necessario ricercare le collaborazioni di istituzioni scientifiche nel settore medico-nucleare che abbiano fra i loro scopi principali la ricerca clinica su nuovi prodotti radiofarmaceutici e che, per questo, possano attivamente collaborare con il centro di Legnaro. Non è difficile individuare, attorno all'area di Legnaro, l'esistenza di varie istituzioni di alto livello che potrebbero efficacemente essere coinvolte nel progetto. In particolare, è possibile menzionare le seguenti istituzioni: (1) l'Università di Padova per il settore medico-nucleare e della ricerca sui radiofarmaci (Facoltà di Medicina e di Farmacia), (2) l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) per la ricerca nel campo delle malattie

degenerative, (3) l'Università di Ferrara, per la ricerca sulla chimica dei radiofarmaci e per la formazione del personale nel settore della scienza e tecnologia dei radiofarmaci e della conduzione dei trials clinici, (4) l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola (Forlì) per la ricerca nel settore avanzato della diagnostica nucleare e della terapia con radionuclidi.

Infine, occorre ricordare che esiste una sottoclasse di radionuclidi non-standard per i quali l'indagine scientifica ha già prodotto prove convincenti che per alcuni loro radiocomposti esiste un rilevante valore diagnostico o terapeutico. In particolare, radiocomposti di Ga-68, Cu-64 e Rb-82 sono utilizzati largamente nella pratica clinica sebbene non abbiano ancora ricevuto l'approvazione definitiva dagli organismi che regolano la commercializzazione dei farmaci. La produzione di questi radionuclidi, o dei loro nuclidi precursori, attraverso tecnologie nucleari più efficienti rispetto a quelle attualmente disponibili, come potrebbe consentire appunto l'installazione del ciclotrone di Legnaro, può costituire un indubbio vantaggio per produttori e distributori commerciali di radiofarmaci e, quindi, stimolare il loro interesse nel sostenere progetti rivolti all'applicazione di queste nuove metodiche.

7. L'investimento iniziale

La realizzazione di un progetto per la produzione di radionuclidi per la medicina richiede, in primo luogo, la costruzione di un laboratorio di radiochimica attrezzato per la manipolazione di materiale radioattivo ad elevata attività. Infatti, il radionuclide d'interesse, dopo essere stato prodotto per irraggiamento di un bersaglio opportuno nel ciclotrone, deve essere trasferito (con mezzi adeguati che possono variare da un radionuclide all'altro) all'interno di una cella schermata di manipolazione posta in un locale adatto facente parte del laboratorio di radiochimica. Una volta che è stato introdotto nella cella, il radionuclide viene sottoposto a tutte quelle manipolazioni chimiche che servono ad ottenerlo con una elevata purezza radionuclidica (che, in generale, deve avvicinarsi il più possibile al 100%) e, se necessario, con un'elevata purezza radiochimica. Poiché è plausibile ritenere che l'attività manipolata sia superiore al valore di decine di GBq, le celle di manipolazione devono essere attrezzate con tele-manipolatori manovrabili dall'esterno al fine di rendere minima l'esposizione del personale. In alcuni tipi di produzione, è possibile far uso anche di moduli automatici di sintesi, che possono essere controllati in modo remoto per mezzo di un sistema informatico. L'edificio che ospita i locali del laboratorio di radiochimica deve essere costruito in conformità con le attuali normative riguardanti la radioprotezione ed il controllo degli ambienti in cui si manipolano elementi radioattivi. Ciò comporta la necessità di installare nel laboratorio apparecchiature per il monitoraggio in continuo della contaminazione ambientale assieme a sistemi per il ricircolo e la purificazione dell'aria.

Accanto alla sistemazione dei locali e delle attrezzature, è necessario disporre di strumenti per il controllo di qualità e per la sterilizzazione della soluzione finale contenente il radionuclide radioattivo. I controlli di qualità che sono indispensabili per consentire l'impiego clinico del radionuclide richiedono la determinazione della *purezza radionuclidica* e della *purezza chimica*. Inoltre, la sterilità ed apirogenicità del preparato radioattivo devono essere sempre valutate per mezzo di strumenti adeguati prima di ogni applicazione clinica.

In base alle considerazioni fatte, è possibile formulare una valutazione approssimativa dell'entità dell'investimento iniziale richiesto per avviare il progetto di produzione di radionuclidi per uso medico.

Si possono individuare tre differenti livelli di sviluppo come descritto nel seguito.

① Livello *minimo* di produzione*

Opere edilizie	2,5 M€
Controllo ambientale	0,8 M€
Celle di manipolazione	1,5 M€
Moduli di sintesi	1,0 M€
Controllo di qualità	1,8 M€
Sterilità	0,2 M€
Personale (per anno)	0,7 M€
Totale	8,5 M€

*Per livello minimo si intende la produzione di radionuclidi *standard* (F-18, C-11) e di non più di un radionuclidi *non-standard*. Si noti che la previsione non contiene il costo dei bersagli.

② Livello *intermedio* di produzione*

Opere edilizie	3,5 M€
Controllo ambientale	0,8 M€
Celle di manipolazione	4,0 M€
Moduli di sintesi	2,5 M€
Controllo di qualità	1,5 M€
Sterilità	0,2 M€
Personale (per anno)	0,8 M€
Totale	13,3 M€

*Per livello *intermedio* si intende la produzione di radionuclidi *standard* (F-18, C-11) e di non più di due radionuclidi *non-standard* con l'aggiunta della strumentazione necessaria per la collaborazione con Società farmaceutiche nel settore dell'imaging molecolare. Si noti che la previsione non contiene il costo dei bersagli.

③ Livello *massimo* di produzione*

Opere edilizie	4,5 M€
Controllo ambientale	2,5 M€
Celle di manipolazione	7,0 M€
Moduli di sintesi	5,5 M€
Controllo di qualità	4,0 M€
Sterilità	0,5 M€
Scanner per piccoli animali	1,5 M€
Personale (per anno)	1,0 M€
Totale	26,5 M€

*Per livello *massimo* si intende la produzione di radionuclidi *standard* (F-18, C-11) e di non più di cinque radionuclidi *non-standard* con l'aggiunta della strumentazione necessaria per la collaborazione con Società farmaceutiche nel settore dell'imaging molecolare. Si noti che la previsione non contiene il costo dei bersagli.