

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**Rappresentante Nazionale:** Birattari Claudio

Struttura di appartenenza: MILANO

Ricercatore responsabile locale: Birattari Claudio

Posizione nell'I.N.F.N.: Incarico di ricerca

## PROGRAMMA DI RICERCA

### A) INFORMAZIONI GENERALI

<b>Linea di ricerca</b>	Produzione radioisotopi per scopi biomedico
<b>Laboratorio ove si raccolgono i dati</b>	Laboratorio LASA - Segrate (MI) JRC Euratom - Ispra
<b>Acceleratore usato</b>	Ciclotrone MC 40
<b>Fascio (sigla e caratteristiche)</b>	Protoni e deutoni
<b>Processo fisico studiato</b>	Studio delle sezioni d'urto di reazione Messa a punto modalita' di produzione
<b>Apparato strumentale utilizzato</b>	Spettrometria gamma e scintillazione liquida beta
<b>Sezioni partecipanti all'esperimento</b>	Milano
<b>Istituzioni esterne all'Ente partecipanti</b>	JRC Euratom - Ispra
<b>Durata esperimento</b>	2 anni

### B) SCALA DEI TEMPI: piano di svolgimento

PERIODO	ATTIVITA' PREVISTA
2001	Misura sezioni d'urto Messa a punto delle separazioni radiochimiche
2002	Realizzazione dispositivo per la produzione - Preparazione del radiofarmaco - Valutazione purezze radionuclidiche del radiofarmaco - Test radiofarmaco

**Mod. EN. 1**

(a cura del rappresentante nazionale)

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO 2001**

In ML

VOCI DI SPESA	DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale
						Parziali	Totale Compet.	
Viaggi e missioni	Interno	Missioni a Ispra Missioni a Legnaro e Padova				4 1	5	
	Estero							
Materiale Consumo	Materiali puri per bersagli. Reagenti chimici. Vetreria					7	15	
	Materiali e lavorazioni meccaniche per la realizzazione dei dispositivi di irraggiamento					8		
Trasp.e facch.								
Spese Calcolo	Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro			
Affitti e manutenz. apparecchiati.								
Materiale Inventariabile								
Costruzione Apparati								
<b>Totale</b>							<b>20</b>	
Note:								

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

## **ALLEGATO MODELLO EN2**

Missioni a Ispra: sono valutati 40 giorni/uomo per gli irraggiamenti e le misure, ovvero 20 giorni per due persone

Materiale di consumo: sono quotati i costi per l'acquisto dei materiali e la realizzazione del sistema di irraggiamento che, come detto in altra sezione, non può essere eseguito all'interno delle strutture di sezione.

Sono quotati altresì i costi per la radiochimica e per l'acquisto dei materiali puri per i bersagli.

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE**

**PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO**

**In ML**

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	5		15						<b>20</b>
2002	5	3	15						<b>23</b>
<b>TOTALI</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>30</b>						<b>43</b>

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

**Mod. EN. 3**

(a cura del responsabile locale)

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

## PREVISIONE DI SPESA

### Piano finanziario globale di spesa

**In ML**

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Materiale di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	5		15						<b>20</b>
2002	5	3	15						<b>23</b>
<b>TOTALI</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>30</b>						<b>43</b>

Note: Per il 2002 si prevede la partecipazione al congresso internazionale ESTRO della Soc. Europea per la Terapia Radiologica e Oncologica (Praga sett. 2002) al quale presentare i risultati del lavoro.

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

## **PROPOSTA DI NUOVO ESPERIMENTO**

VEDI RELAZIONE RAME64.pdf

Nuovo Esperimento	Gruppo
RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

## PROPOSTA DI NUOVO ESPERIMENTO

Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA**

N	RICERCATORI Cognome e Nome	Qualifica				Affer. al Gruppo	Percentuale	N	TECNOLOGI Cognome e Nome	Qualifica			Percentuale
		Dipendenti		Incarichi						Dipendenti		Incarichi	
		Ruolo	Art. 23	Ricerca	Assoc.					Ruolo	Art. 23	Ass. Tecnol.	
1	Birattari Claudio			P.O.		5	40	1	Groppi Garlandini Flavia			Univ	30
2	Bonardi Mauro			R.U.		5	40						
3	Menapace Enzo				ENEA	5	20						
4	Rancati Tiziana				AsRic	5	30						
								Numero totale dei Tecnologi					<b>1,0</b>
								Tecnologi Full Time Equivalent					<b>0,3</b>
N	TECNICI Cognome e Nome	Qualifica				Percentuale							
		Dipendenti		Incarichi									
		Ruolo	Art. 15	Collab. tecnica	Assoc. tecnica								
1	Gini Luigi	Cter										30	
Numero totale dei Ricercatori								<b>4,0</b>		Numero totale dei Tecnici			<b>1,0</b>
Ricerca Full Time Equivalent								<b>1,3</b>		Tecnici Full Time Equivalent			<b>0,3</b>





Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

## REFEREES DEL PROGETTO

Cognome e Nome	Argomento

## MILESTONES PROPOSTE PER IL 2001

Data completamento	Descrizione
10/30/2001	Misura sezioni d'urto delle reazioni Zn(d, ...) e Ni(p, ...)
12/31/2001	Messa a punto delle separazioni radiochimiche
6/30/2002	Realizzazione dispositivo per la produzione del Cu 64 - Preparazione radiofarmaco
10/30/2002	Valutazione purezze radionuclidiche del radiofarmaco
12/31/2002	Test radiofarmaco

## COMPETITIVITA' INTERNAZIONALE

Lo studio delle sezioni d'urto per la produzione del Cu 64 per l'utilizzo in medicina e' di interesse sia dell'IAEA che della NEA, solo per citare Enti Europei, come documentato dalla lettera allegata del Dott. E. Menapace dell'ENEA, rappresentante italiano in seno alla NEA ed ex chairman del Comitato Dati Nucleari dell'IAEA. Ricerche nel settore sono svolte presso diversi Centri, come risulta dalla bibliografia e dai riferimenti riportati in coda alla proposta. La lettera allegata del Dott. I.E. Stroosnijder, direttore del Laboratorio Ciclotrone di Ispra, specifica l'interesse della Comunita' Europea per questo tipo di studio.

## LEADERSHIPS NEL PROGETTO

Cognome e Nome	Funzioni svolte
Birattari Claudio	Responsabile nazionale
I. Rien Stroosnijder	Responsabile della divisione Ciclotrone di Ispra

Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**Consuntivo anno 1999/2000**

<b>LAUREATI</b>		
Cognome e Nome	Titolo della Tesi	Sbocco professionale
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
<b>DOTTORI di RICERCA</b>		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
<b>PRESENTAZIONI A CONFERENZE SU INVITO E SEMINARI SIGNIFICATIVI</b>		
Relatore	Titolo	Conferenza o luogo

Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**Consuntivo anno 1999/2000**

**SIGNIFICATIVE VARIAZIONI DI BILANCIO**

Capitolo	Variazione (ML)	Motivazione
Missioni Interne	_____	
Missioni Estere	_____	
Consumo	_____	
Trasporti e Facchinaggio	_____	
Spese Calcolo	_____	
Affitti e Manutenzioni	_____	
Materiale Inventariabile	_____	
Costruzione Apparati	_____	
Totale storni	_____	

**CONFERENZE, WORKSHOP e SCUOLE ORGANIZZATE in ITALIA**

Data	Titolo	Luogo

**SIGNIFICATIVE COMMESSE E RELATIVO IMPORTO**

ANAGRAFICA FORNITORE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA	IMPORTO (ML)

Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**Consuntivo anno 1999/2000**

<b>MILESTONES RAGGIUNTE</b>	
<b>Data completamento</b>	<b>Descrizione</b>
<b>Commento al conseguimento delle milestones</b>	

<b>SVILUPPO DI STRUMENTAZIONE INNOVATIVA</b>

<b>Ricadute su altri gruppi, sul sistema industriale e su altre discipline</b>

Codice	Esperimento	Gruppo
	RAME 64	5

<b>Struttura</b>
<b>MILANO</b>

**Elenco delle pubblicazioni anno 1999/2000**



## ALLEGATO 1 – RAME 64

La medicina nucleare, attraverso l'impiego di opportuni isotopi radioattivi ha avuto un ruolo di fondamentale importanza nella diagnostica e nella terapia dei tumori.

La valutazione della distribuzione dei traccianti radioattivi legati a composti specifici, nei tessuti patologici ha consentito di conoscere l'estensione e le caratteristiche dei tumori e, dall'altro lato, l'emissione radioattiva del radioisotopo ha permesso rilasci di energia localizzati che hanno consentito la distruzione o almeno la degenerazione delle cellule tumorali.

Affinché le capacità diagnostiche o terapeutiche di un radioisotopo siano massime è necessario che questo presenti un decadimento e una emissione radioattiva con caratteristiche ottimali.

In particolare per quanto riguarda l'aspetto diagnostico si richiede una emissione di radiazione elettromagnetica che possa essere rivelata efficacemente senza produrre un eccessivo assorbimento di energia nel tessuto e che per contro possa essere osservata con una buona efficienza in opportuni sistemi di rivelazione.

Dall'altro lato per quanto concerne l'aspetto terapeutico si richiede una predominanza di emissione di particelle cariche che possono rilasciare la loro energia in prossimità del punto nel quale sono stati depositati i radio isotopi utilizzati.

In altri termini l'aspetto diagnostico richiede emissione di radiazione elettromagnetica di energia medio bassa mentre l'aspetto terapeutico richiede che l'emissione sia prevalentemente di particelle cariche.

Normalmente i due aspetti vengono soddisfatti attraverso l'impiego di almeno due tipi di radioisotopi ognuno dei quali soddisfa uno dei requisiti sopra esposti.

Allo scopo di ottimizzare sia l'aspetto diagnostico che l'aspetto terapeutico si è cercato di individuare quei radioisotopi che meglio soddisfacessero i requisiti sopra elencati e che presentassero caratteristiche fisiche e chimiche idonee.

Oltre alle modalità di decadimento e alle emissioni conseguenti, dal punto di vista fisico risulta importante la vita media del radioisotopo che si intende impiegare, nel senso che questa deve avere un valore opportuno che, nelle applicazioni diagnostiche deve essere comparabile con la durata dell'indagine che si intende effettuare e che, nelle applicazioni terapeutiche, deve avere una durata pari o inferiore al tempo di demolizione del radiofarmaco impiegato.

L'organismo umano infatti ha la capacità di demolire i composti che, introdotti, vengono metabolizzati modificandone il comportamento metabolico dei componenti.

Le caratteristiche chimiche influenzano le possibilità di legare l'elemento radioattivo ad una opportuna molecola o composto e la capacità del radiofarmaco di resistere alle azioni di demolizione operate dall'organismo.

Avendo tutto ciò in mente si è cercato negli ultimi anni di identificare, produrre ed utilizzare quei radioisotopi che soddisfacessero contemporaneamente tutte le richieste avanzate sia nel settore della diagnostica che della radioterapia.

Uno dei radioisotopi che soddisfano queste esigenze è stato identificato nel  $^{64}\text{Cu}$  che assomma molte delle caratteristiche sopra elencate.

Il  $^{64}\text{Cu}$  innanzi tutto presenta una caratteristica abbastanza inusuale, è cioè un radioisotopo che decade sia  $\beta^+$  che  $\beta^-$  e, come sarà mostrato nel seguito, questa caratteristica può essere sfruttata sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Un secondo aspetto importante è la vita media del  $^{64}\text{Cu}$ , pari a 12.8 ore, idonea sia per l'aspetto diagnostico che terapeutico, ed infine la sostanziale assenza di emissione gamma rende il  $^{64}\text{Cu}$  particolarmente appetibile sia dal punto di vista applicativo medico che dal punto di vista radioprotezionistico per la sicurezza degli operatori.



La tecnica diagnostica migliore, per la localizzazione di un radiofarmaco, è quella che si può applicare quando l'elemento radioattivo è un radioisotopo  $\beta^+$  emittente ed è possibile quindi l'utilizzo della PET (positron emission tomography) che sfrutta l'emissione dei due gamma di annichilazione e identifica il punto di emissione.

Viceversa, per scopi terapeutici si ottiene una alta concentrazione di dose locale quando l'energia è rilasciata dalle particelle cariche, siano esse  $\beta^+$  o  $\beta^-$ .

In definitiva l'impiego del  $^{64}\text{Cu}$ , accoppiato ad un opportuno radiofarmaco, capace di localizzarsi nelle cellule tumorali, consente sia di definire l'estensione del tumore sia di combatterlo attraverso il rilascio locale di energia.

Il  $^{64}\text{Cu}$  consente quindi di ottenere il duplice risultato, diagnostico e terapeutico, utilizzando un solo radionuclide e un solo radiofarmaco.

Il  $^{64}\text{Cu}$  può esser legato a complessi quali il PTSM (pyruvaldehyde bis methylthiosemicarbazone) che risulta esser un radiofarmaco selettivo nei confronti dei tumori cerebrali e del miocardio e che risulta sensibile ai recettori di anticorpi monoclonali e quali l'octreotide, un analogo dell'ormone somatostatina, che può essere impiegato per identificare i recettori di tale ormone nei tumori.

Lo studio che si propone ha lo scopo di mettere a punto un metodo per la produzione di questo isotopo, utilizzando un ciclotrone e opportune reazioni nucleari che consentano di ottenere il radioisotopo stesso in forme "no carrier added".

Attualmente il  $^{64}\text{Cu}$  è prodotto attraverso la reazione  $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$  con reattore, tuttavia la produzione con ciclotrone sembra molto promettente.

Fra le reazioni impiegabili si ricordano la  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  e la  $^{66}\text{Zn}(d,\alpha)^{64}\text{Cu}$ .

Queste reazioni possono essere studiate utilizzando il Ciclotrone del JRC Euratom di Ispra, operando in collaborazione con l'IHCP, "istituto per la salute e per la tutela del consumatore", istituto fondato nel 1998 presso il Centro di Ricerca di Ispra che ha fra i suoi scopi la definizione di procedure per la produzione di radio traccianti e l'estensione dei loro campi di applicazione, quali ad esempio le terapie anticancro usando il ciclotrone ad energia variabile del Centro di Ricerche di Ispra.

Nella ricerca proposta si intende innanzi tutto studiare le sezioni d'urto di reazione impiegabili per la produzione.

In seconda istanza si intende definire l'intervallo energetico che massimizzi la produzione minimizzando nel contempo gli interferenti.

Successivamente sarà progettata una stazione per l'irraggiamento massivo del radioisotopo proposto.

Nell'ambito della collaborazione saranno altresì messe a punto le metodiche di separazione radiochimica e di marcatura dei radiofarmaci.

Durante tutto lo svolgimento del lavoro, attraverso misure nucleari di spettroscopia gamma e utilizzando la scintillazione liquida, si identificheranno e quantificheranno le rese e la presenza di contaminanti.

#### Bibliografia.

- 1) C. J. Mathias et al. – Evaluation of a potential generator produced PET tracer for cerebral perfusion imaging – J. Nucl. Med 31 (1990) 352-359
- 2) C. J. Mathias et al - Investigation of copper PTSM as a PET tracer for tumor Blood Flow -Nucl. Med. Biol. 18 (1991) 807 – 811
- 3) K. R. Zinn et al. – Production of no carrier added  $^{64}\text{Cu}$  from Zinc metal irradiated under Boron Shielding - Cancer 73 (1994) 774 – 778
- 4) C. J. Anderson et al. - In vitro and in vivo evaluation of  $^{64}\text{Cu}$  labeled octreotide conjugates - J. Nucl. Med. 36 (1995) 2315 – 2325

- 5) C. J. Anderson et al. - Radiotherapy studies of  $^{64}\text{Cu}$  labeled TETA-Octreotide in tumor bearing rats - J. Nucl. Med. 37 (1996) 12

ENEA Divisione Fisica Applicata

Bologna, 13/06/2000  
Prot. 85/FIS

Chiar.mo Prof. Claudio Birattari  
INFN - Milano

Facendo seguito alle nostre precedenti collaborazioni in ambito IAEA e nazionale riguardo alla ricerca e allo sviluppo per la produzione di radioisotopi medicali, ti confermo il particolare interesse dell'ambiente internazionale alle attività in materia, quale risulta nel contesto dei miei incarichi di attuale rappresentante italiano nel Comitato Scienze Nucleari della NEA-OECD e di precedente Chairman del Comitato Internazionale Dati Nucleari della IAEA.

In tali sedi viene attribuita particolare importanza ai radioisotopi per la diagnostica PET e per la radioterapia metabolica e pertanto la ricerca per la produzione di  $^{64}\text{Cu}$  (emettitore beta+ e beta-) risulta particolarmente interessante e significativa.

Quindi un'attività in tale direzione, comprendente lo studio delle reazioni nucleari relative, in particolare per gli scopi della migliore purezza radiochimica, si collocherebbe positivamente in un filone di ricerca e sviluppo di significativo interesse anche internazionale.

Con i migliori saluti.

(Dr. Enzo Menapace)

ENEA-FIS  
Via don Fiammelli, 2  
40128 Bologna

## ALLEGATO 3 – RAME 64

EUROPEAN COMMISSION  
DIRECTORATE GENERAL JRC  
JOINT RESEARCH CENTRE  
Institute for Health and Consumer Protection  
Product Testing & Cyclotron Applications

Subject: interest Copper 64 biomedical applications

Dear Prof. Birattari,

With this we want to confirm our interest in a possible collaboration in the field of Copper 64 for biomedical applications. Due to the potential of Copper 64 to be used both for diagnostics and therapy purposes on one hand and the difficulties in producing it in a form suitable for applications, has led our Institute, part of the European Commission, to include it in our institutional research programme. The drawback production by reactor has (purity), makes production by cyclotron in principle the main option. Production by cyclotron route, however, is limited by the lack of knowledge of some essential data, in particular cross section data on possible reactions, combined with a lack in availability of variable energy light ion cyclotrons with the right energy/particle range.

Considering that your group is having an outstanding scientific reputation in the field of cross section determination, our complementary assembly of instruments, including a MC40 variable energy light ion cyclotron, and know-how and our joint interest in Copper 64 for biomedical applications, makes a joint effort fruitful. The scientific output will include joint publications and training of researchers. In view of potential industrial exploitation, if feasible, protection by joint patent applications will be undertaken. In a later stage, also through participation of other European partners, the medical research part will be added to the activity. Further details can be worked out at your earliest convenience.

Yours Sincerely,

Dr.Ir. M.F. Stroosnijder  
Head of sector and responsible for the JRC Cyclotron laboratories

Esperimento

gruppo

Rappresentante nazionale

Struttura res\_naz

nuovo continua

**RAME 64**

5

Birattari Claudio

MILANO

nuovo

STR.	ESPERIM.	Missioni interno	Inviti ospiti stran.	Missioni estero	Mater. di Cons.	Spes Sem	Tras. e Fac.	Pub. Scien.	Spese Calc	Aff. e Manut. App.	Mater. invent.	Costruz. apparati	TOTALE	
MILANO	Personale													
	Ricercatori		4,0		Tecnologi		1,0		Tecnici		1,0		Servizi mesi uomo	
	FTE		1,3		FTE		0,3		FTE		0,3			
	<b>Rapporti (FTE/numero) Ricercatori</b>					<b>0,33</b>		<b>Ricercatori+Tecnologi</b>			<b>0,32</b>			
	RAME 64		5				15							20
	di cui sj													
	Totali		5				15							20
	di cui sj													
	<b>Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)</b>					<b>12,50</b>								
	<b>TOTALI</b>													
Totali		5				15							20	
di cui sj														
<b>Confronto con il modello EC4</b>														
Mod. EC4 dati														
Totali-Dati EC4		5,0				15,0							20,0	
<b>Personale</b>														
Ricercatori		4,0		Tecnologi		1,0		Tecnici		1,0		Servizi mesi uomo		
FTE		1,3		FTE		0,3		FTE		0,3				
<b>Rapporti (FTE/numero) Ricercatori</b>					<b>0,33</b>		<b>Ricercatori+Tecnologi</b>			<b>0,32</b>				
<b>Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)</b>					<b>12,50</b>									