

# Dalla Fisica all'Imprenditoria

Nicola Sabba

NeM Nuclear e-Mission srl  
Società di spin off dell'Università di Ferrara

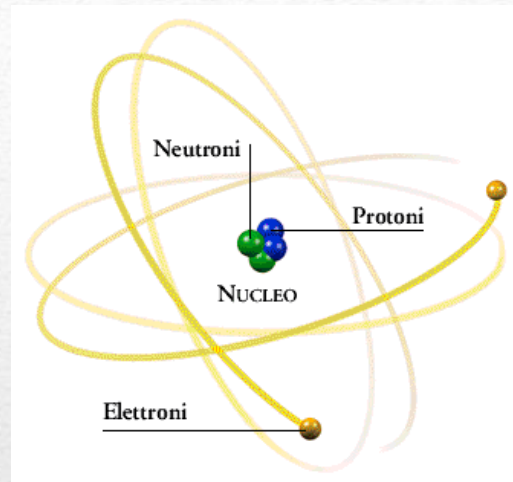
I venerdì dell'Universo 2011

---

- La formazione universitaria
- Lo spin off accademico **NeM Nuclear e-Mission srl**
- Il mercato di riferimento – I prodotti
- Dalla fisica all'impresditoria - Considerazioni

- **Laurea in fisica**
  - fisica delle radiazioni ionizzanti - Radioattività
  - interazione radiazione-materia
  - rivelatori di radiazione
  
- **Dottorato di ricerca in tecniche radioisotopiche/biotecnologie**
  - applicazione della fisica alla medicina
  - conoscenza delle tecniche di medicina nucleare
  - lavoro in un gruppo di ricerca interdisciplinare: medicina, biologia, chimica e fisica
  - conoscenza del mondo industriale legato alla medicina nucleare

## La Radioattività



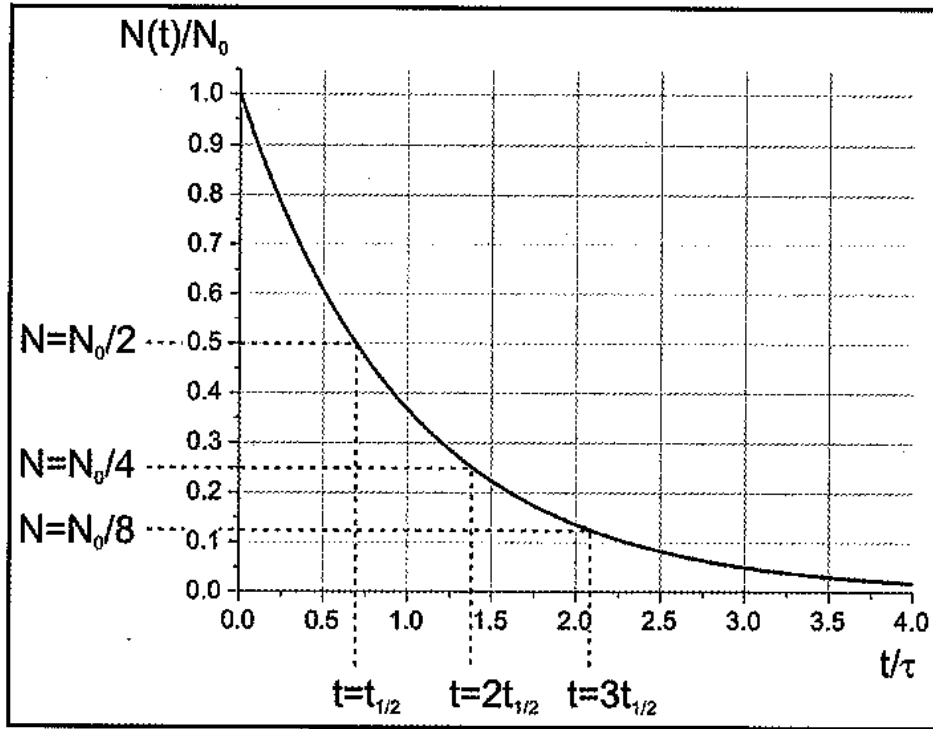
- Elettrone carica “-”
- Protone carica “+”
- Neutrone nessuna carica

In natura gli atomi possono essere stabili o instabili.

Gli atomi stabili, se non soggetti a interazioni tali da farli trasformare, restano immutati nel tempo.

Gli atomi instabili sono soggetti a **trasformazioni spontanee**, dette decadimenti. I decadimenti sono sempre accompagnati da emissione di radiazione.

La radioattività – La legge del decadimento radioattivo

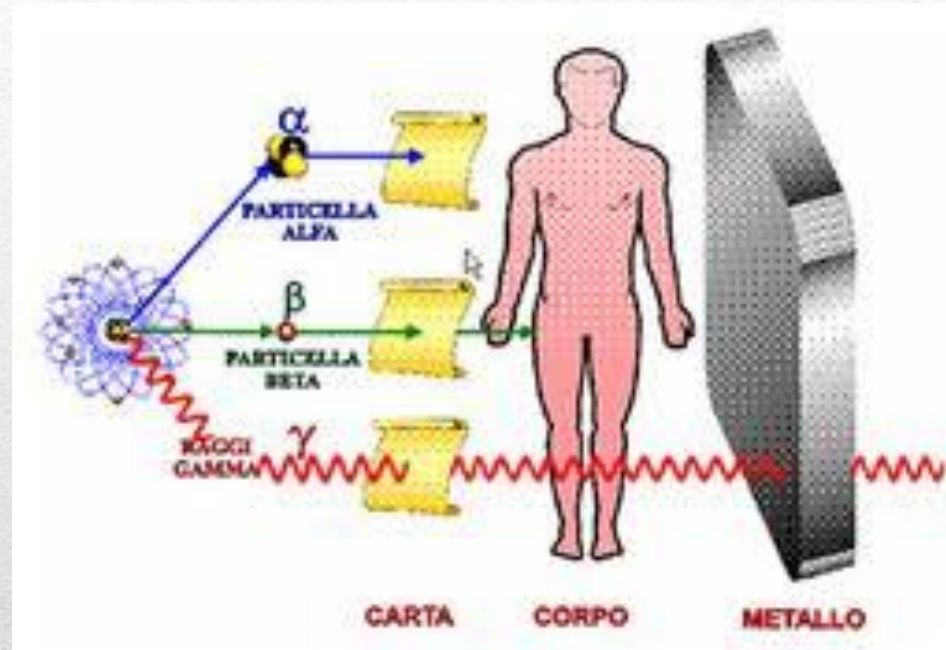
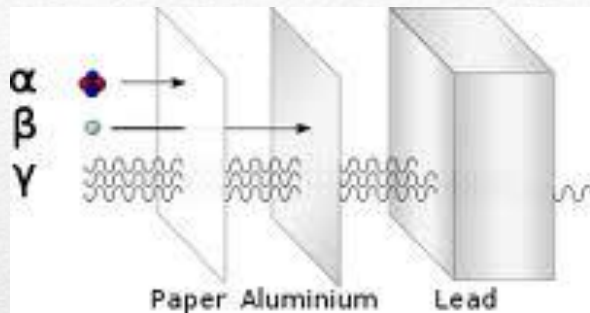


$$N_t = N_0 e^{-\lambda t}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Ogni Isotopo è caratterizzato da una proprio tempo di dimezzamento:  
 es  $^{18}\text{F} \rightarrow 109.8 \text{ min}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc} \rightarrow 6.02 \text{ ore}$

## La Radioattività – Radiazione e Interazione Radiazione-Materia



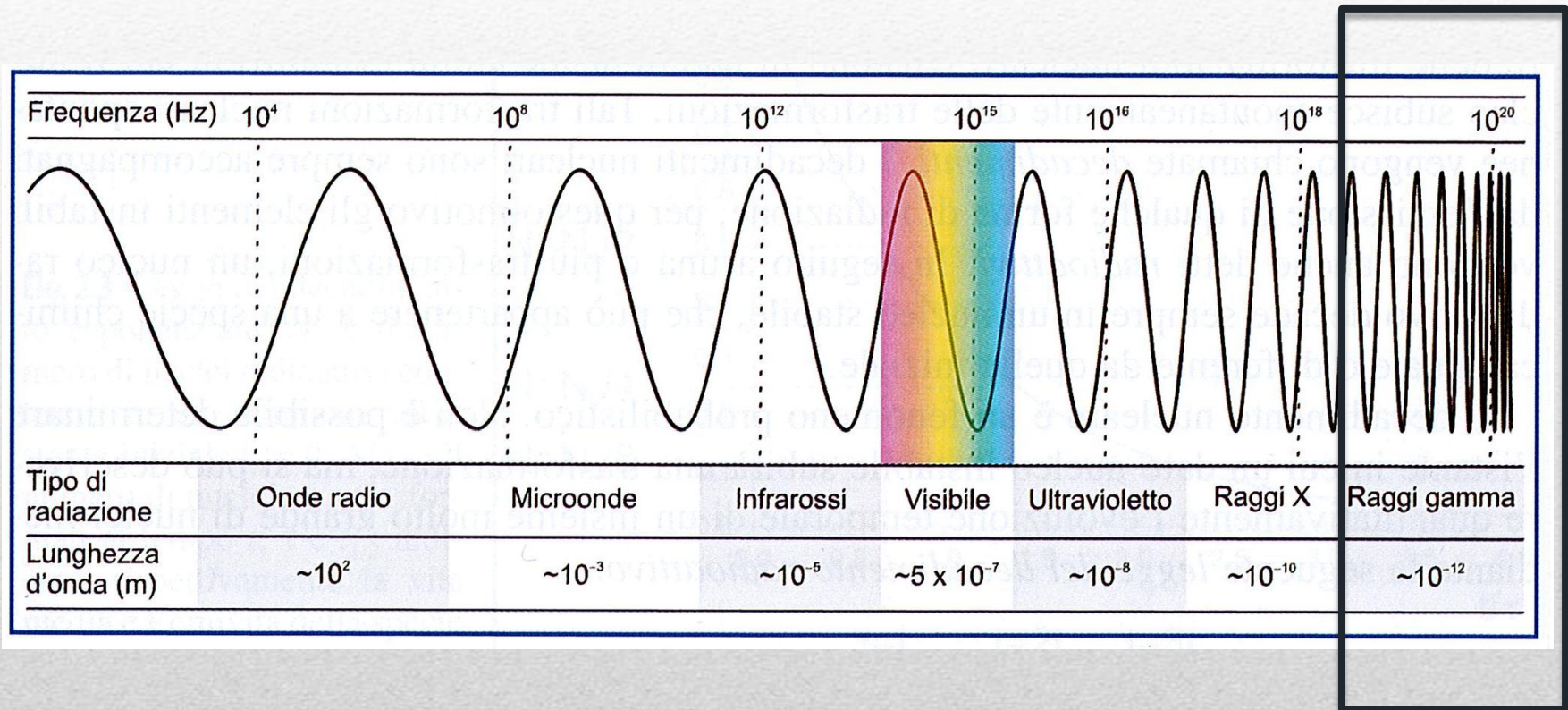
$\alpha, \beta \rightarrow$  terapia  
 $\gamma \rightarrow$  diagnosi

La conoscenza dei fenomeni di interazione della radiazione della materia è la base per:

- 1) Conoscere le interazioni con il corpo umano (quindi la dose assorbita)
- 2) Progettare rivelatori di radiazioni ionizzanti

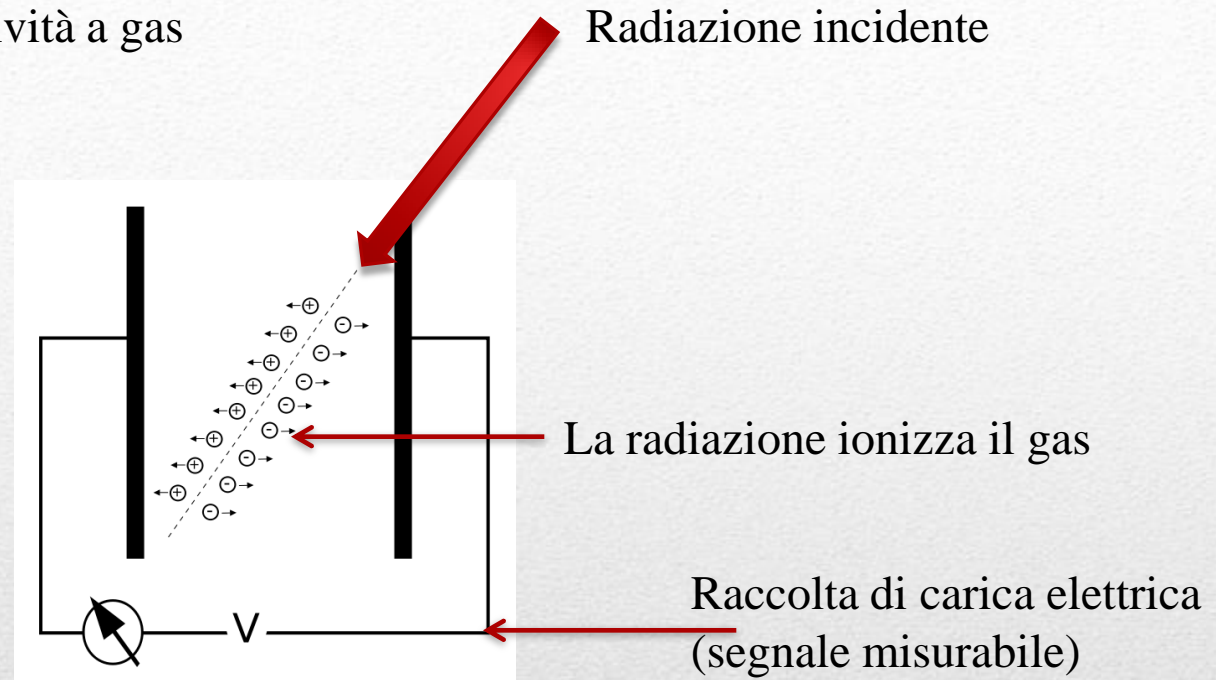
## La radioattività – Radiazione gamma

La radiazione gamma (e X), dato il suo alto potere penetrante, viene utilizzata per eseguire indagini diagnostiche



La radiazione gamma è elettromagnetica: “luce” non visibile con una frequenza (cioè ENERGIA) tale da ionizzare gli atomi → radiazione ionizzante

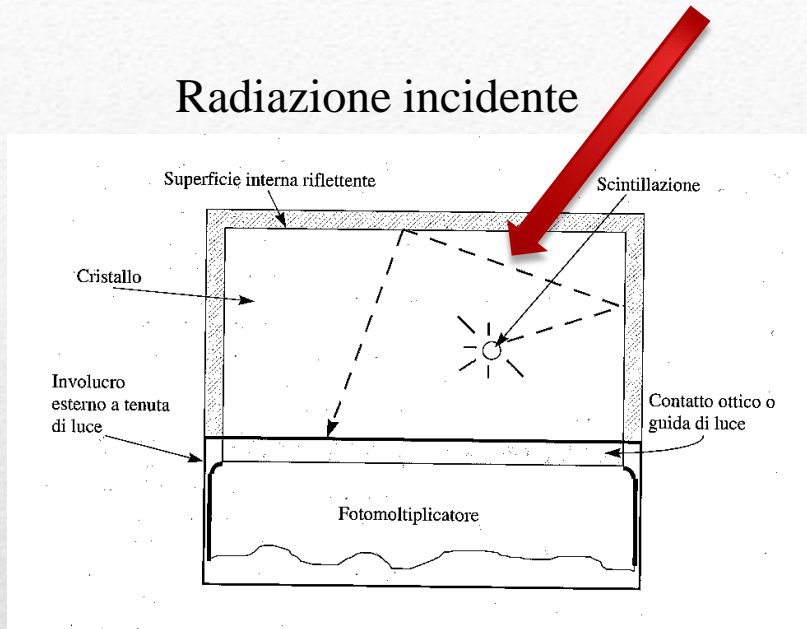
## Rivelatori di radioattività a gas



Al crescere della tensione di polarizzazione si hanno tre regioni di funzionamento:

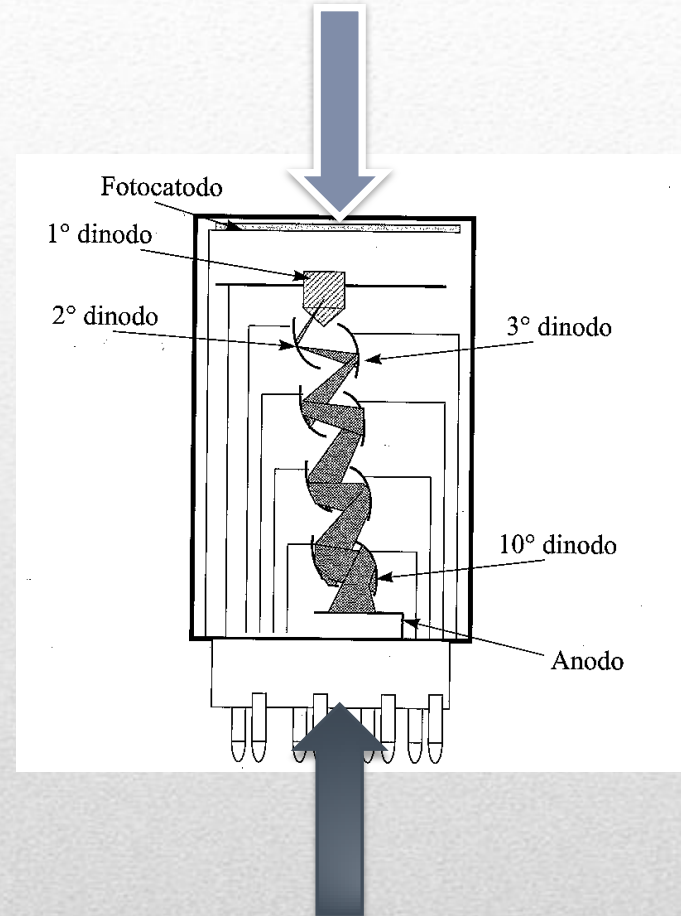
- ionizzazione: raccolta solo la carica di ionizzazione  $\rightarrow$  proporzionalità energia radiazione
- proporzionale  $\rightarrow$  moltiplicata carica di ionizzazione  $\rightarrow$  resta proporzionalità
- Geiger  $\rightarrow$  grande amplificazione del segnale  $\rightarrow$  persa proporzionalità

## Rivelatori a scintillazione



La radiazione interagisce in un Cristallo scintillatore producendo "luce".

## Luce di scintillazione



La luce viene convertita in un segnale elettrico misurabile

# Tecniche PET e SPECT nella fase *preclinica* della sperimentazione di nuovi farmaci e terapie.

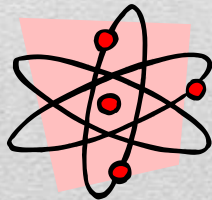
Studio *in vivo* della biodistribuzione di:  
radiotraccianti o biomolecole radiomarcate

Molecola  
biologicamente  
attiva

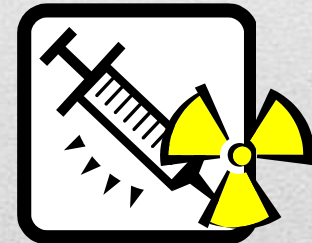


Metodo di  
Marcatura

+

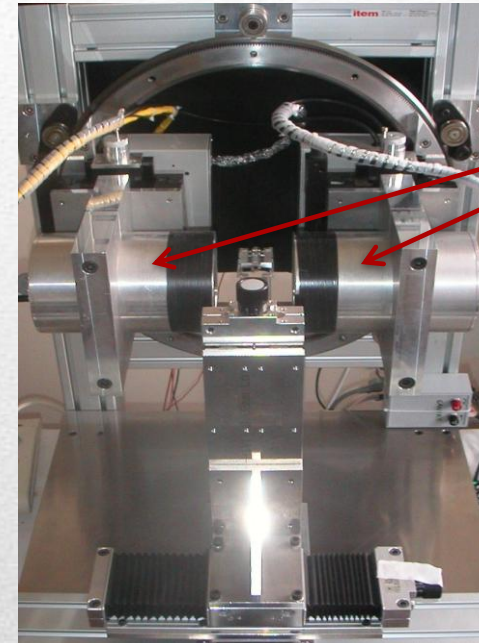


Radionuclide



Probe  
molecolare  
radiomarcato

## Tomografo YAP-PET: tomografo ibrido PET/SPECT per piccoli animali

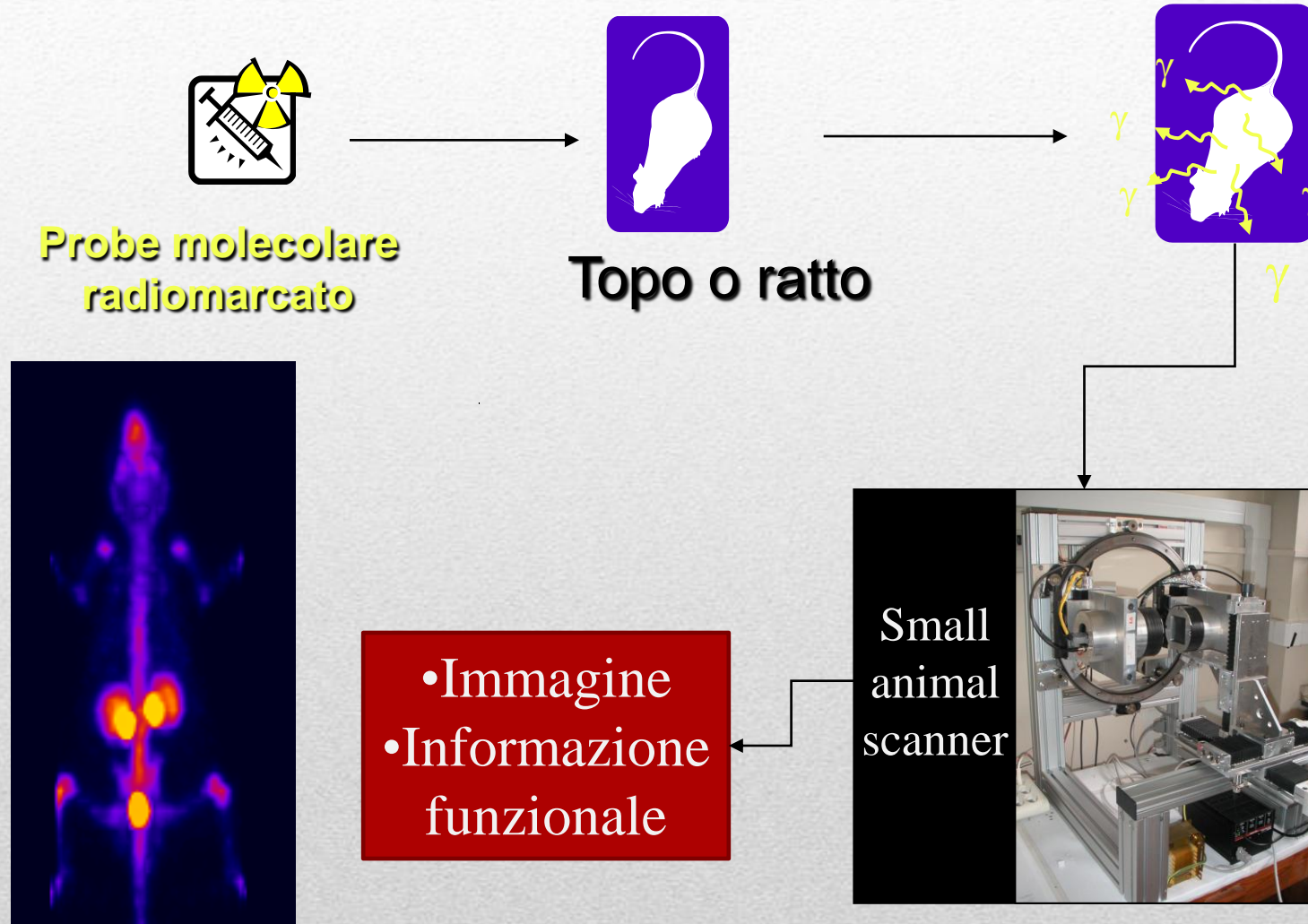


Rivelatori

Il tomografo consente di eseguire studi di biodistribuzione (sia PET che SPECT) in-vivo su animali di piccola taglia.

La ricerca universitaria è stata caratterizzata principalmente da una forte interdisciplinarietà: medicina, biologia, chimica e fisica.

Concetto dell'imaging PET/SPECT



# Spin off accademico: società di capitali in cui partecipa l'Università

Scopo dello spin off:  
progettare strumenti di utilizzo in Medicina Nucleare  
mantenendo il carattere di interdisciplinarietà

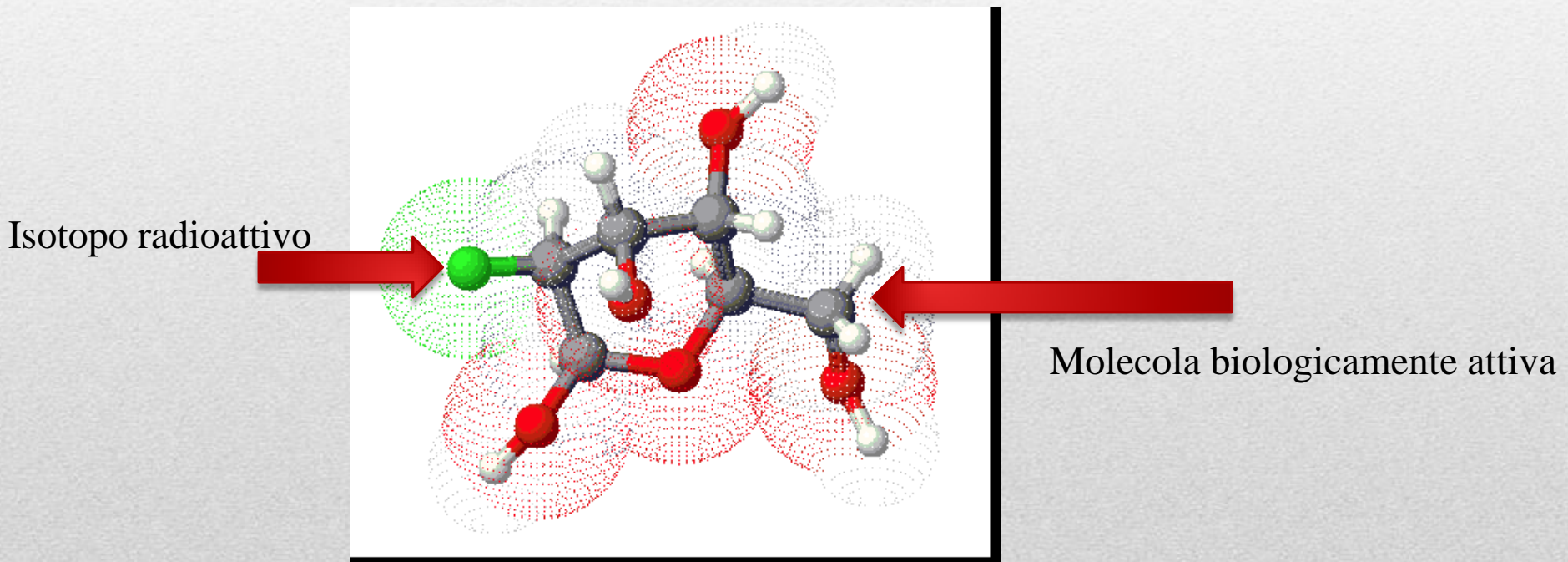
## La società

- Ricerca e sviluppo di rivelatori di radiazioni ionizzanti.
- Produzione e controlli di qualità interni
- Azienda certificata ISO9001, ISO13485 (Dispositivi Medici)
- Tipologia di clienti: Ospedali, laboratori di ricerca
- Mercato: Internazionale
- Installazioni fisse: >30 in tutto il mondo

La Medicina Nucleare

Metodologia diagnostica non invasiva che  
utilizza molecole radiomarcate  
(radiofarmaci) per ottenere immagini dei  
tessuti interni dell'organismo umano

**Radiofarmaco:** qualsiasi medicinale che, quando e' pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario.



L'operazione di "unione" del medicinale con l'isotopo radioattivo è detta **MARCATURA**

# Radiofarmaco

Composto caratterizzato dalla presenza nella sua struttura di uno o più radionuclidi, e che introdotto nell'organismo in soluzione, sospensione o aerosol partecipa ai processi biochimici tessutali:



1. come tracciante di funzione:

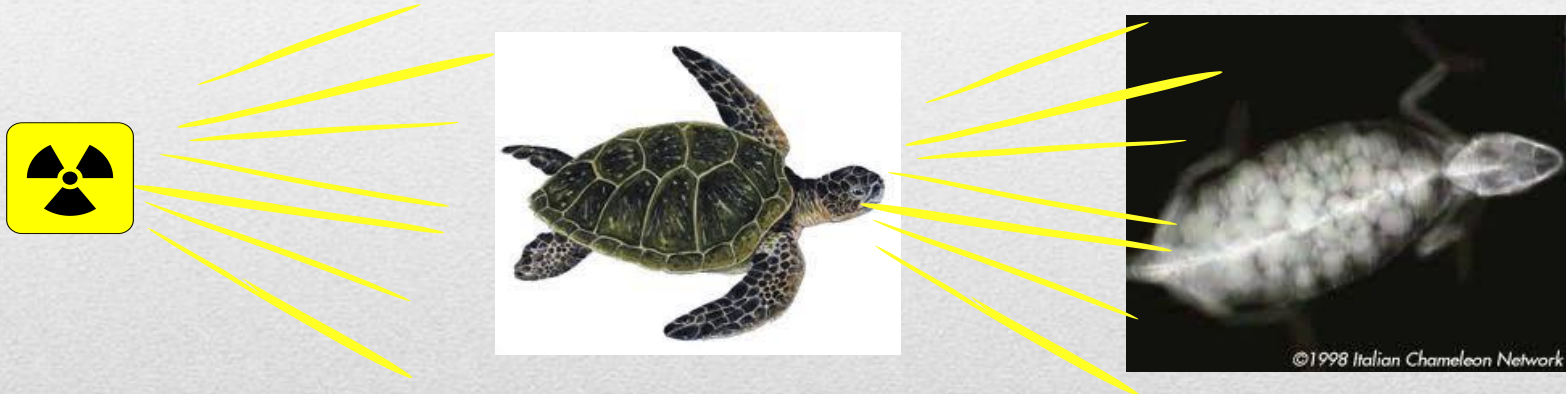
*applicazione diagnostica "in vivo"*

2. come sorgente di irradiazione di tessuti patologici:

*applicazione terapeutica*

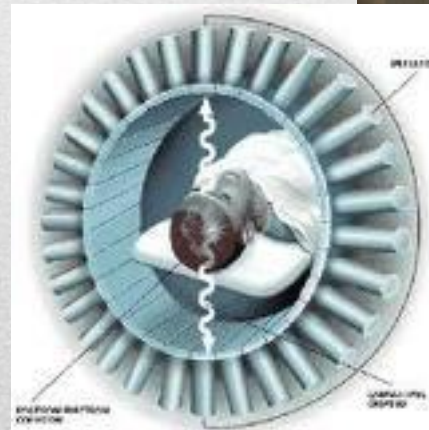
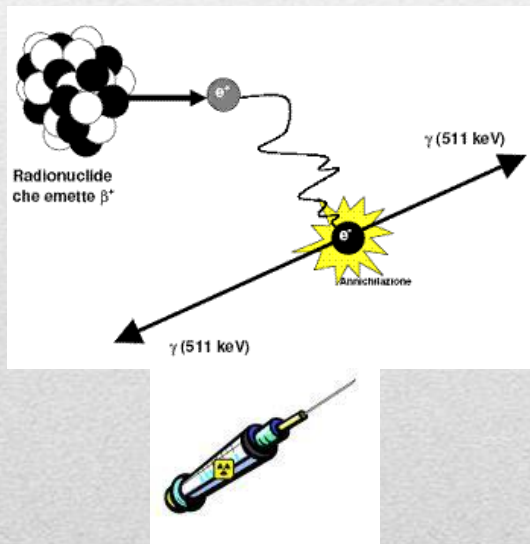
La Radiologia e la Medicina Nucleare

# Radiologia



## La Medicina Nucleare - PET (Tomografia ad Emissione di Positroni)

Un isotopo PET emette positroni. L'interazione dei positroni con gli elettroni della materia circostante produce due fotoni gamma da 511 keV che hanno la stessa direzione ma verso opposto. La rivelazione di questi due fotoni è la base per la ricostruzione dell'imaging PET.



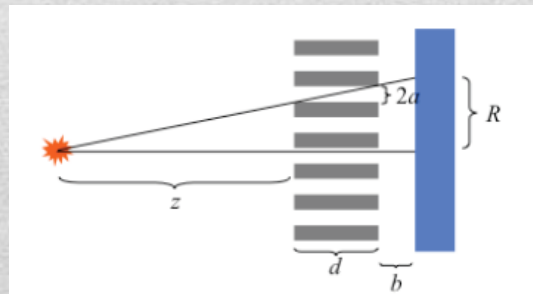
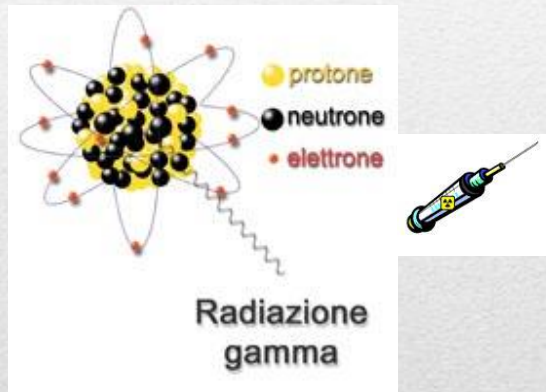
Limite intrinseco alla risoluzione spaziale  $\rightarrow$  Range del positrone

Collimazione Naturale – Alta efficienza – Coincidenza (eliminazione eventi spuri)

## La Medicina Nucleare convenzionale - SPECT (Tomografia a singolo fotone)

Un isotopo SPECT emette fotoni gamma singoli.

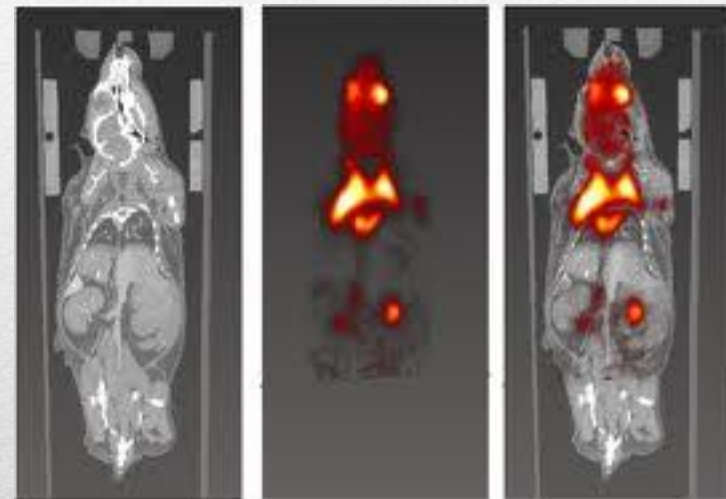
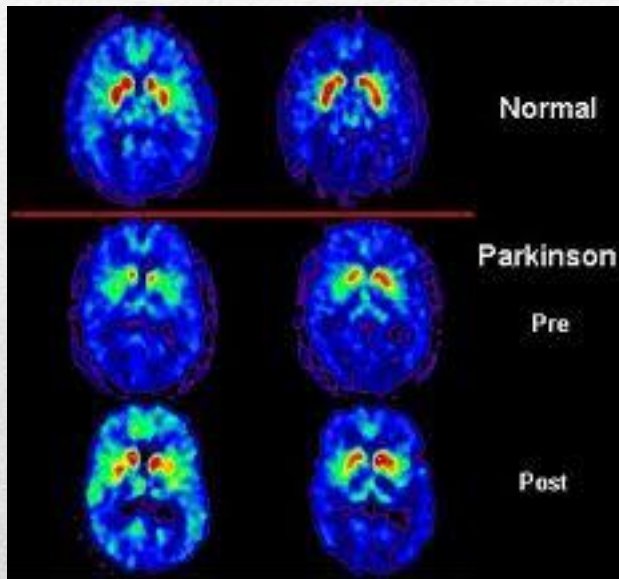
La rivelazione del singolo fotone è la base dell'imaging SPECT. Non avendo una collimazione naturale è necessaria una collimazione meccanica.



**Efficienza inferiore alla PET – Nessun limite intrinseco alla risoluzione spaziale**

### L'imaging Nucleare Ricostruzione delle Immagini

La ricostruzione delle immagini avviene utilizzando tutte le linee di volo rivelate.



Le Immagini di Medicina Nucleare (SPECT o PET) devono essere interpretate in termini “funzionali” e non “morfologici”.

In altre parole un punto più intenso nell’immagine nucleare è un punto più “attivo” (e non più “denso” come in radiologia).

### Strumenti di controllo – I CALIBRATORI DI DOSE



- Camera di ionizzazione
- Elettronica di misura
- Software di acquisizione e controllo

I calibratori di dose devono garantire stabilità nel tempo e precisione entro l'1%

Per poter essere immessi sul mercato devono essere certificati come “Dispositivi Medici”

### La sintesi del radiofarmaco – I moduli di sintesi



La sintesi del radiofarmaco in taluni casi può essere automatizzata attraverso i **MODULI DI SINTESI**.

Si tratta di moduli di automazione che replicano le operazioni manuali di preparazione dei Radiofarmaci.

Permettono di limitare notevolmente la dose di Radiazione agli operatori e di ridurre l'errore umano.



## Strumenti di controllo – Schede misura per moduli di sintesi

I moduli di sintesi operano in maniera automatica e necessitano di “feedback” per monitorare alcuni parametri funzionali.

Tra questi parametri è necessario misurare il contenuto di radioattività in alcuni punti “cruciali” del modulo.



Feedback al modulo



Misura radioattività



I rivelatori devono essere compatti ed efficienti → rivelatori a scintillazione

### La sintesi del radiofarmaco – La radiochimica – Le celle



Qualsiasi operazione che debba essere eseguita  
Su sostanze radioattive deve essere effettuata  
In sicurezza.  
La sicurezza “passiva” è garantita da celle schermate  
dedicate...

## Strumenti di controllo – Sonde di misura per interblocco

...la sicurezza “attiva” deve essere garantita da strumenti che Misurino la radioattività e che impediscano:

- 1) Aperture accidentali delle porte
- 2) Rilasci incontrollati di sostanze radioattive nei condotti di aspirazione/atmosfera



Lettura livello radioattività interno alle celle



Blocco porta celle se la radiazione è sopra soglia



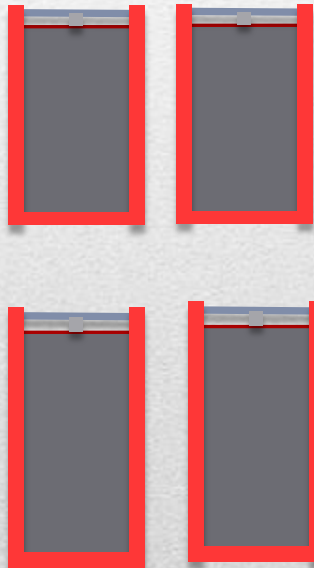
I dispositivi devono lavorare in modalità “fail safe”: in caso di malfunzionamento e/o spegnimento la cella deve rimanere chiusa

**Gli strumenti devono garantire la sicurezza: affidabilità e stabilità nel tempo**

### Strumenti di controllo – Contaminametri – Principio di funzionamento

In Medicina Nucleare gli operatori devono lavorare con sorgenti “libere” (cioè non Sigillate).

Vi è quindi un rischio (ridotto notevolmente da strumenti e procedure operative) di contaminazione degli operatori.



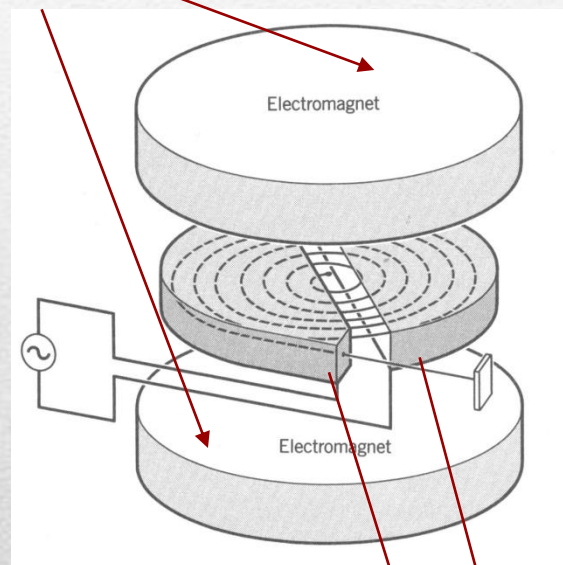
La tecnologia è a scintillatore+fotomoltiplicatore. I rivelatori devono essere a larga area per permettere di coprire la superficie delle mani e dei piedi.

Gli strumenti che misurano la contaminazione devono avere una sensibilità molto elevata, garantendo così la rivelazione di contaminazioni molto basse.

## Produzione del radioattivo – Il ciclotrone



Magneti



Sorgente di ioni:  
costituita da due elettrodi  
che mediante una scarica  
elettrica ionizzano  $H_2$  o  $D_2$

Elettrodi cavi (dees,D)

## La produzione di radioattivo – Le centrali Nucleari

La produzione di Tc-99m (l'isotopo più usato in Medicina Nucleare) si ottiene dal decadimento del nucleo “genitore” Mo-99.

Il Mo-99 si ottiene come prodotto di fissione/attivazione in alcuni reattori nucleari attrezzati per la sua produzione (reattori di ricerca).

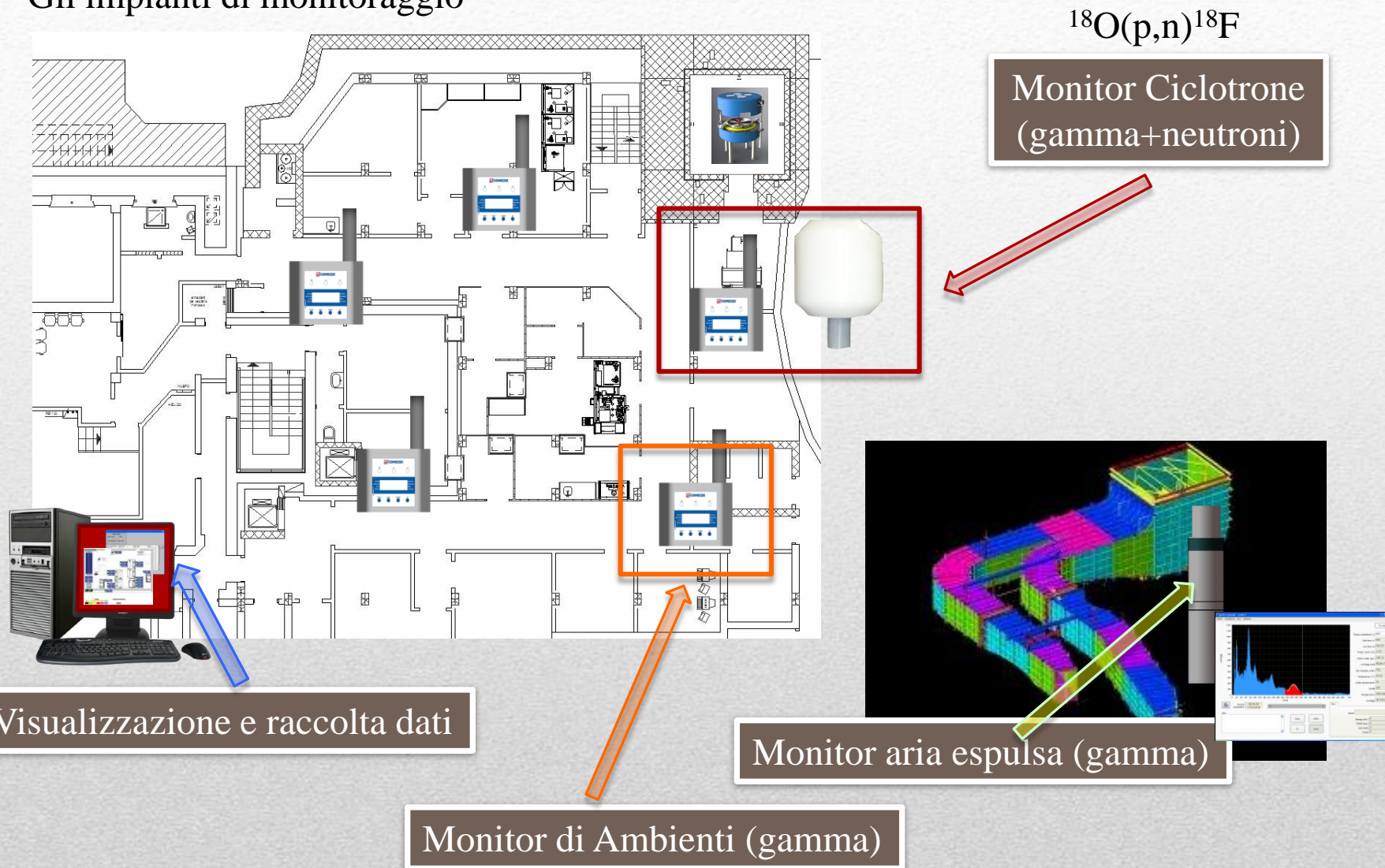
Tutte questi reattori sono in funzione da molto tempo. Il fermo di alcuni di questi per manutenzione (straordinaria) determina mancanza di Tc-99m sul mercato.



- NRU, Chalk River, Canada (Research Reactor, 1957)
- BR2, Mol, Belgio (Research Reactor, 1961)
- SAFARI-1, Pelindaba, South Africa (Research Reactor, 1965)
- HFR, Petten, the Netherlands (Research Reactor, 1961)
- OSIRIS, Saclay, Francia (Research Reactor, 1966)

La ricerca sta studiando metodi alternativi per la produzione del Mo-99 senza l'utilizzo di reattori nucleari.

## Gli impianti di monitoraggio



### I rifiuti ospedalieri radioattivi

La radioattività utilizzata in ambito medico-nucleare è caratterizzata da isotopi a breve emivita (secondi, minuti, ore o giorni).

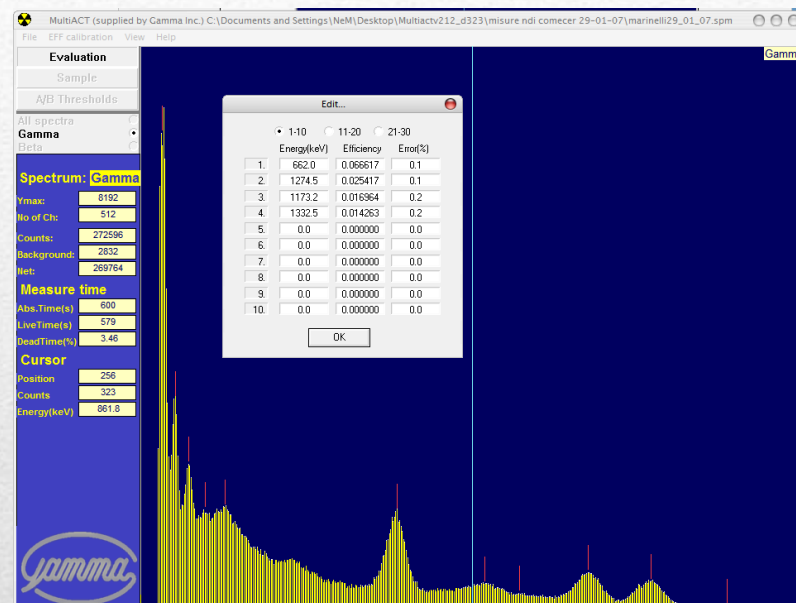
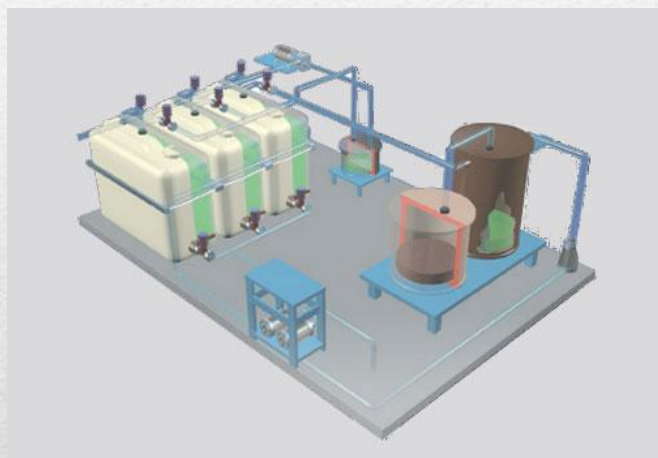
I rifiuti ospedalieri consistono in larga parte di:

- 1) Materiale vario (guanti, boccette, siringhe) venuto a contatto con il Materiale Radioattivo
- 2) Rifiuti liquidi derivanti da deiezioni dei pazienti

Trattandosi di isotopi a breve emivita, ciò che si fa è attendere un tempo sufficientemente lungo per poter gestire il materiale come semplice rifiuto

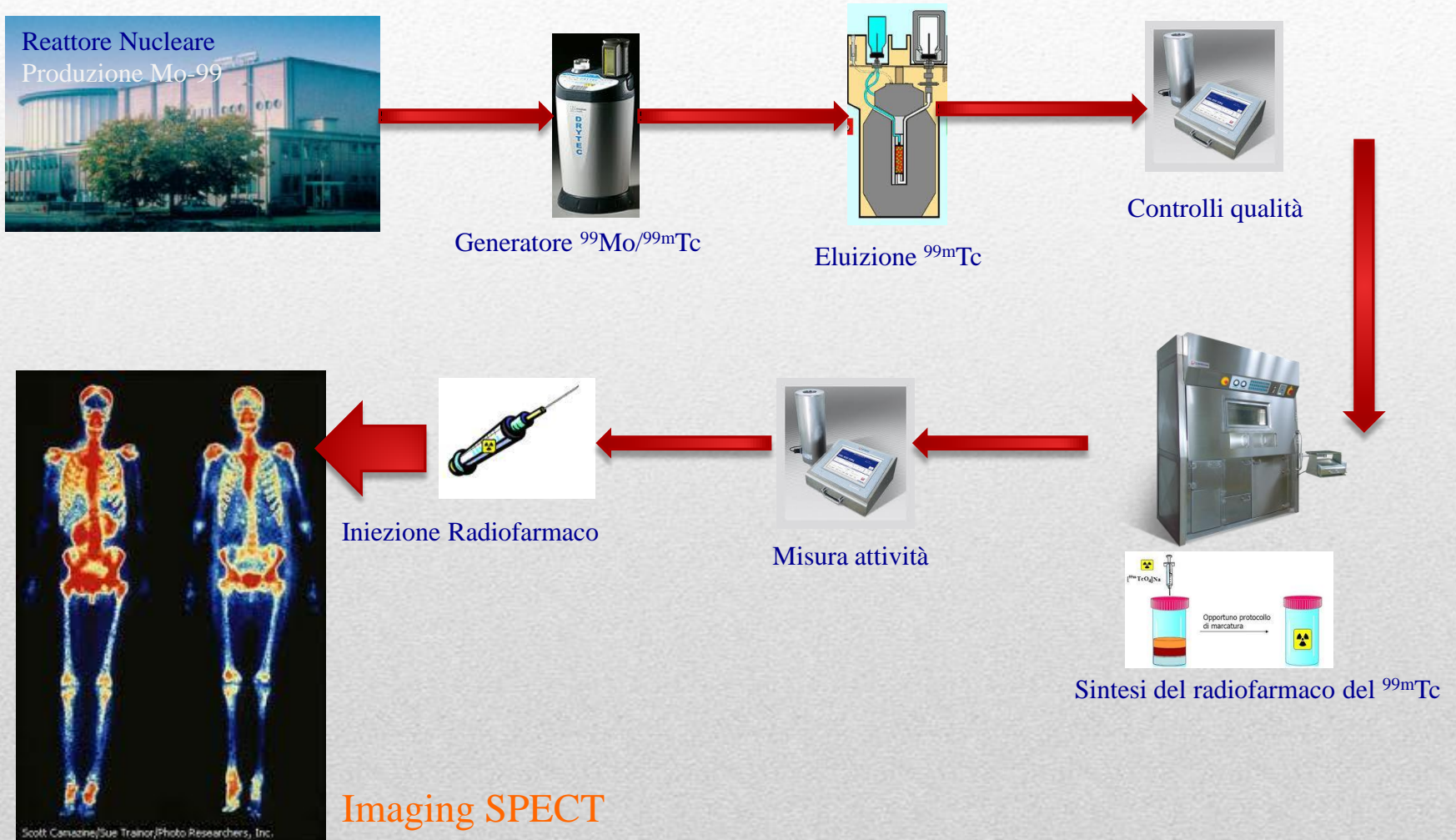
Per quanto riguarda il punto 2) è necessario (Italia) identificare e misurare il contenuto di radioattività prima di scaricare nelle normali fognature

## Gli strumenti di controllo – Impianti di smaltimento



Radioattività inferiore a 1Bq/grammo per poter essere scaricata come normale rifiuto

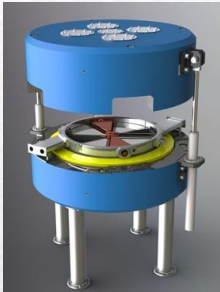
## La catena di produzione e utilizzo del $^{99m}\text{Tc}$



## La catena di produzione e utilizzo del $^{18}\text{F}$

Reazione nucleare su target

Ciclotrone



Misura attività prodotta



Sintesi del radiofarmaco del  $^{18}\text{F}$



Frazionamento



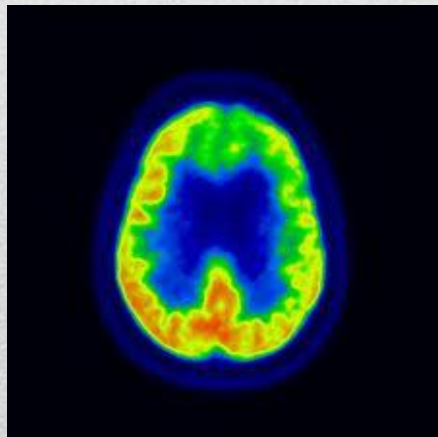
Iniezione del radiofarmaco



Misura



Imaging PET



## **Innovazione.**

Cosa significa?

Per una azienda che produce per il mercato della medicina nucleare è sempre un compromesso fra novità tecnologica e affidabilità.

Camere di ionizzazione: età > 100 anni

Scintillatori: età > 100 anni

Fotomoltiplicatori: età > 60 anni

Eppure sono ancora oggi la base per molti strumenti di rivelazione...

Innovazione: elettronica + riduzione ingombri strumenti per installazione su Macchine portatili.

## Dalla fisica all'imprenditoria - 2

La preparazione scolastica è sufficiente?  
*E' importante ma non sufficiente.*

La gestione della ricerca e sviluppo va organizzata  
e definita in termini di requisiti e di budget.  
(La ricerca deve sempre (o quasi) andare a buon fine...)

Inoltre la certificazioni di qualità rappresentano un elemento nuovo.  
Cambio di mentalità  
(il processo di ricerca e sviluppo deve partire dal sistema cliente)

Dalla fisica all'impresitoria - 3

Perché uno spin off?

Garantire la multidisciplinarietà e la qualifica dei prodotti.

Favorire uno scambio “culturale” ricerca – industria.

## Dalla fisica all'imprenditoria - 4

Gli strumenti Medici: totale cambio di approccio alla ricerca e sviluppo.

I prodotti devono garantire:

Sicurezza, affidabilità, precisione, facilità di utilizzo.

(gli utilizzatori non hanno

lo stesso grado di esperienza e di competenza tecnica degli sviluppatori).

Dalla fisica all'impresitoria - 5

Il mercato del futuro

Seguire lo sviluppo di nuovi radiofarmaci e quindi di nuove tecnologie di produzione e di controllo/misura.  
(L'importanza della multidisciplinarietà)

Esempio: nuove strategie di produzione Tc-99m (causa fermo reattori)  
Nuovi radiofarmaci per la terapia.  
Possono fornire spunti di sviluppo di nuovi strumenti