

Produzione di radionuclidi per la medicina: tecnica Spark Plasma Sintering per realizzare bersagli solidi per ciclotrone

S. Cisternino, G. Sciacca, M. El Idrissi, U. Anselmi-Tamburini, S. Bortolussi, C. Gennari, I. Calliari, J. Esposito

La tecnica Spark Plasma Sintering (SPS) (o Field Assisted Sintering Technique (FAST) o Pulsed Electric Current Sintering (PECS)) è una tecnica versatile utilizzata in diversi campi. Nell'ambito del progetto LARAMED (Laboratorio di RADionuclidi per la MEDicina) presso i Laboratori Nazionali di Legnaro dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), è stata utilizzata per la prima volta per la realizzazione di bersagli per la produzione, tramite ciclotrone, di radionuclidi medicali destinati allo sviluppo di nuovi radiofarmaci per la medicina nucleare.

In questo lavoro sono riportati i primi studi di fattibilità eseguiti con diversi materiali (Cr, Y, Au, Nb, ZnO) realizzati mediante l'uso di un nuovo prototipo di macchina SPS, appositamente progettata in collaborazione con l'Università di Pavia. Sono state effettuate analisi microstrutturali all'interfaccia volte a valutare il processo di produzione e le caratteristiche dei bersagli realizzati, in collaborazione con il gruppo di metallurgia dell'Università di Padova.

PAROLE CHIAVE: PRODUZIONE DI RADIONUCLIDI, BERSAGLI SOLIDI PER CICLOTRONE, MEDICINA NUCLEARE;

INTRODUZIONE

La medicina nucleare è una branca della medicina che utilizza radiofarmaci per eseguire diagnosi e/o trattamenti di alcuni tipi di malattie come tumori, malattie neurologiche, cardiache, ecc. I radiofarmaci sono farmaci contenenti radionuclidi (atomi radioattivi), i quali vengono prodotti principalmente irraggiando specifici bersagli con ciclotroni.

Negli ultimi anni, il crescente interesse per nuovi radionuclidi teranostici indirizzati verso una medicina personalizzata, ha portato la comunità scientifica a sviluppare nuove tecnologie per la loro fornitura e consentire così di condurre ricerche pre-cliniche e cliniche. Tuttavia, il loro attuale limite risiede nella mancanza di una tecnologia adeguata alla realizzazione di un bersaglio solido per la loro produzione. In questo contesto, la scienza e l'ingegneria dei materiali e la metallurgia sono di cruciale importanza per raggiungere tale obiettivo. Un approccio multidisciplinare in questo campo è comunque fondamentale perché gli aspetti tecnici relativi alla progettazione e realizzazione di un bersaglio hanno un impatto diretto sulla quantità e

S. Cisternino

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro e Università degli studi di Padova

G. Sciacca

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro e Università degli studi di Padova

M. El Idrissi

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro

U. Anselmi-Tamburini

Università di Pavia

V. Vercesi

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Pavia

S. Bortolussi

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Pavia e Università di Pavia

C. Gennari

Università degli studi di Padova

I. Calliari

Università degli studi di Padova

J. Esposito

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro

qualità del prodotto finale. In figura 1 sono rappresentati i principali step volti alla produzione di un radiofarmaco.

In generale, un bersaglio è costituito dal materiale da irraggiare depositato su un materiale di supporto. Il bersaglio deve soddisfare stringenti requisiti essenzialmente dettati dalla fisica nucleare, dalle condizioni di irraggiamento e dallo step di dissoluzione radiochimica per l'estrazione del radionuclide di interesse. Il materiale bersaglio e il suo spessore sono definiti dalla reazione nucleare scelta per una produzione più efficiente del radionuclide di interesse; molto spesso è isotopicamente arricchito e quindi molto costoso, fornito sottoforma di polvere metallica o ossido. Il materiale di supporto deve essere opportunamente selezionato in base alle sue caratteristiche termo-meccaniche (per resistere alle potenze termiche depositate sul bersaglio durante l'irraggiamento) e di inerzia chimica (per evitare contaminazioni nel prodotto finale dovute al processo di dissoluzione). Di conseguenza, la scelta della tecnica di produzione del bersaglio è di grande importanza perché dipende dai tipi di materiali in gioco e deve garantire elevata uniformità di spessore e minima introduzione di impurezze. Inoltre, per avere una produzione economicamente sostenibile, la perdita del materiale di partenza durante il processo di realizzazione del bersaglio deve essere trascurabile in modo da preservare l'eventuale costoso materiale isotopicamente arricchito (bassa % di abbondanza in natura).

Esistono diverse tecniche di produzione di bersagli solidi

per ciclotroni (elettrodeposizione, laminazione, pressatura, ecc.) ognuna delle quali ha peculiarità utili per specifici materiali (1). Tuttavia, per la produzione di radionuclidi emergenti è necessario l'impiego di tecnologie innovative in questo ambito perché sono necessari materiali bersaglio difficili da lavorare con tecniche standard. L'obiettivo è riuscire a produrre una quantità sufficiente di radionuclide al fine di effettuare test pre-clinici e clinici con nuovi radiofarmaci sperimentali e, per questo, occorre che il bersaglio sia in grado di resistere ad elevati apporti termici (prodotto corrente per energia del fascio di particelle).

Il progetto LARAMED (Laboratorio di Radionuclidi per la MEDicina) ai Laboratori Nazionali di Legnaro dell'INFN ha l'obiettivo di costruire un'infrastruttura costituita da diversi laboratori dedicati ad ogni step della catena di produzione di un radiofarmaco mediante attivazione diretta di un bersaglio tramite ciclotrone. Presso i LNL, è stato recentemente installato un potente ciclotrone che sarà utilizzato sia per ricerche in fisica nucleare sia per lo sviluppo di nuovi radionuclidi per la medicina. La nuova facility è in fase di completamento, tuttavia, grazie alla vasta rete di collaborazioni nazionali ed internazionali, il gruppo LARAMED ha già iniziato a studiare e sviluppare le tecnologie necessarie per la produzione di alcuni radionuclidi standard e innovativi (2). Questo lavoro si focalizza sul primo anello della catena, ossia la produzione del bersaglio con una tecnica mai utilizzata in questo campo, la tecnica Spark Plasma Sintering.

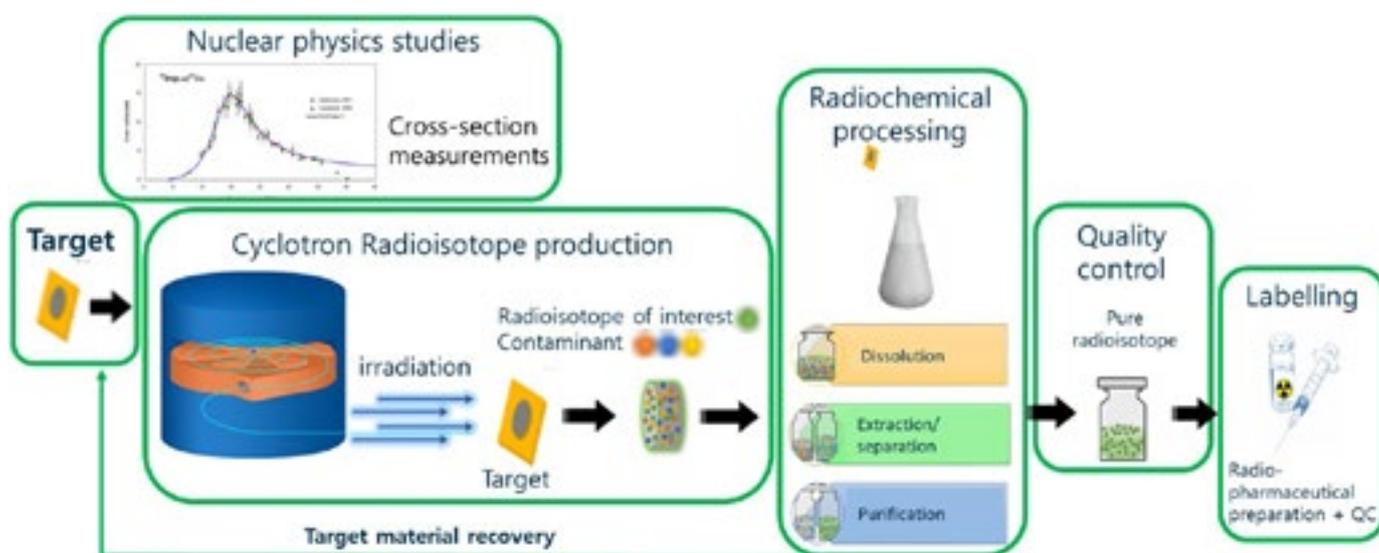


Fig.1 - Step di produzione di un radiofarmaco da ciclotrone. /
Steps for the cyclotron production of radiopharmaceutical.

LA TECNICA SPARK PLASMA SINTERING PER LA MEDICINA NUCLEARE

La tecnica Spark Plasma Sintering (SPS) (o Field Assisted Sintering Technique (FAST) o Pulsed Electric Current Sintering (PECS)) si differenzia dalle convenzionali tecniche di sinterizzazione. Il processo avviene in vuoto e l'oggetto viene sinterizzato applicando simultaneamente un carico uniaassiale (dai 5 ai 100 MPa) e una corrente elettrica (10^3 - 10^4 A, bassa tensione 5-10 V). Il risultato è il consolidamento di polveri (metalliche e non) in modo molto rapido, inoltre, è possibile fare aderire diversi materiali senza utilizzare materiali filler aggiuntivi (3,4). Solitamente si usano stampi in grafite ad alta densità ma può essere usato anche SiC per arrivare a carichi fino a 1 GPa. Le basse temperature di sinterizzazione e heating rate fino a 1000 °C/min garantiscono brevissimi tempi di sinterizzazione rispetto alle tecniche tradizionali (minuti invece che ore). Questa tecnica risulta dunque molto vantaggiosa per la realizzazione di bersagli per la produzione di radionuclidi medicali nel caso in cui i materiali di partenza siano difficili da lavorare con le tecniche tradizionali e/o quando

sia necessario usare materiali isotopicamente arricchiti. In questi casi, infatti, il materiale viene di solito fornito sotto forma di polvere (metallica o ossidi), ed essendo molto costoso, è auspicabile che la perdita del materiale di partenza durante il processo di preparazione sia trascurabile. Con la tecnica SPS è possibile utilizzare l'esatta quantità di materiale necessario per la preparazione di un bersaglio. Nell'ambito del progetto LARAMED, e in collaborazione con l'Università di Pavia e la sezione INFN di Pavia, è stata progettata e realizzata una macchina ad hoc, versatile e di facile utilizzo, al fine di utilizzarla per la preparazione di bersagli per la medicina nucleare a scopo di ricerca. I vari componenti sono stati progettati per garantire la massima flessibilità per studi con diversi materiali e dimensioni dei bersagli. La camera da vuoto e gli elettrodi punzonati sono raffreddati ad acqua, il generatore fornisce una corrente elettrica alternata e il carico viene impresso mediante l'uso di un pistone idraulico verticale monoassiale. La temperatura del campione viene misurata con una termocoppia inserita nel pistone inferiore di grafite. In Figura 2 è rappresentata la macchina TT_Sinter.

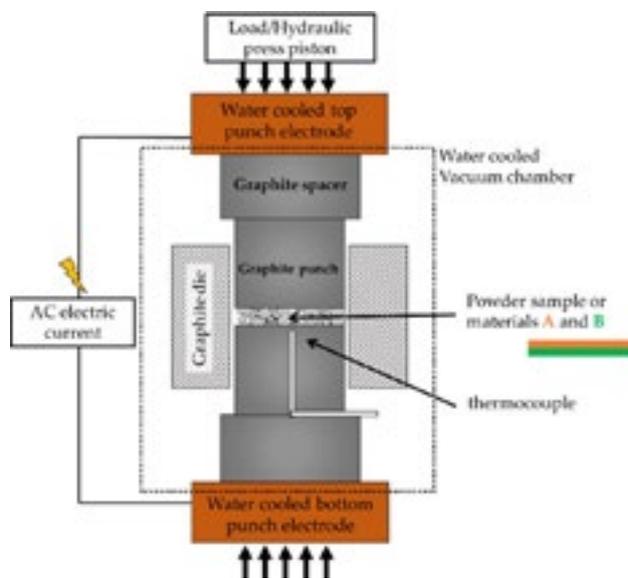


Fig.2 - Sinistra: rappresentazione schematica della macchina TT_Sinter. Destra: foto dell'apparato. /
Left: schematic representation of TT_Sinter machine. Right: picture of the apparatus.

REALIZZAZIONE DI DIVERSI BERSAGLI E CARATTERIZZAZIONE

Bersagli di Y. Per la produzione del radionuclide ^{89}Zr (5) il materiale di partenza è l'Ittrio (Y), che, essendo monoisotopico è facilmente reperibile in forma di fogli dello spes-

sore desiderato. In questo caso, il materiale di supporto selezionato è il Niobio (Nb) perché è chimicamente inerte nella soluzione usata per sciogliere il materiale bersaglio dopo l'irraggiamento (HCl 2 M a temperatura ambiente). Per realizzare l'adesione del disco di Y (12 mm di diame-

tro e 150 μm di spessore) sul disco di Niobio (diametro 24 mm e spessore 1 mm) è stato utilizzato uno stampo in grafite ad alta densità opportunamente lavorato in modo che il disco di Y sia coassiale al disco di Nb. Il mantenimento a 700 °C per 3 minuti (heating rate 200 °C/min) alla pressione di 11 MPa consente di ottenere una buona adesione dei due materiali che hanno temperature di fusione diverse tra loro ($T_{m\text{Nb}} = 2469$ °C, $T_{m\text{Y}} = 1526$ °C). L'analisi microstrutturale dell' interfaccia, riportata in Fig. 3 (destra), conferma l'adesione e l'immiscibilità dei due metalli come previsto dal diagramma di fase (6). La banda più scura

è probabilmente dovuta allo stress residuo del foglio di Y dopo l'adesione sul Nb, infatti, dalle analisi EDS, la composizione del foglio di Y risulta uguale sia nella zona più chiara sia in quella più scura. I puntini bianchi corrispondono al Ta perché la purezza del foglio di Y era pari al 99%, invece quelli più scuri sono dovuti alla preparazione del campione.

Diversi bersagli di Y sono stati utilizzati con successo per produrre il radionuclide ^{89}Zr e ottenere il radiofarmaco desiderato come riportato in una recente pubblicazione (5).

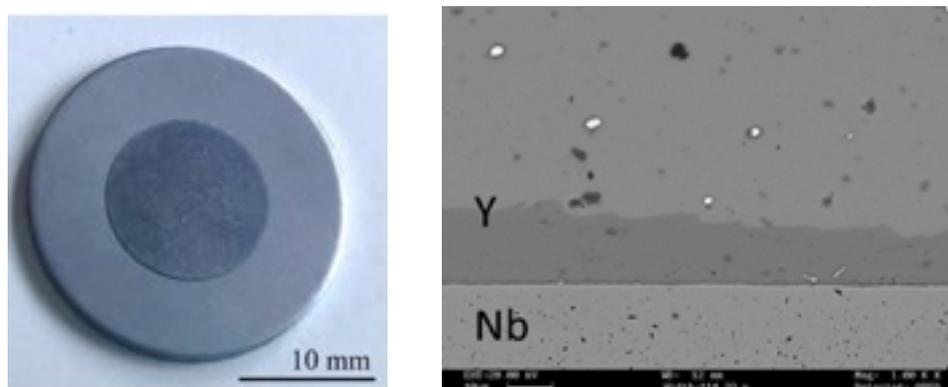


Fig.3 - Sinistra: foto del bersaglio di Y (foglio di Y adeso su disco di Nb). Destra: immagine al SEM della zona all' interfaccia. / Left: picture of the Y target (Y foil adhered to Nb disk). Right: metallurgical interface analysis.

Bersagli di Cr. Per la produzione del radionuclide ^{52}Mn , utile per imaging diagnostico multimodale, si utilizza la reazione nucleare $^{52}\text{Cr}(p,n)^{52}\text{Mn}$ ad energia del fascio di particelle <16 MeV (7). Quindi, in questo caso, è necessario utilizzare il cromo metallico come materiale di partenza. In particolare, al fine di evitare la co-produzione di contaminanti che influenzano la marcatura del radionuclide con il radiofarmaco, è preferibile utilizzare ^{52}Cr isotopicamente arricchito dell'isotopo 52. In natura, la sua abbondanza isotopica è 83.789% ed è relativamente costoso. È quindi importante utilizzare una tecnica di produzione del bersaglio che eviti la perdita del materiale durante il processo. Per questo motivo è stata usata la tecnica SPS che, inoltre, permette la sinterizzazione di metalli che presentano alte temperature di fusione. In questo lavoro è stata utilizzata polvere di ^{52}Cr con arricchimento isotopico pari al 98.859% per la realizzazione del bersaglio finale utilizzato per la produzione del primo batch di ^{52}Mn a scopo di ricer-

ca, nell'ambito del progetto METRICS dell'INFN.

L'ottimizzazione dei parametri del processo SPS è stata realizzata utilizzando polvere di Cr naturale perché più economico. L'obiettivo era quello di ottenere un bersaglio di Cr composto da un pellet di Cr di 10 mm di diametro e 400 μm di spessore (per sfruttare il range di energia del fascio in cui si ha la massima produzione di ^{52}Mn) adeso su un materiale di supporto chimicamente inerte in HCl 8 M a 70 °C, la soluzione utilizzata per dissolvere il Cr dopo l'irraggiamento.

La realizzazione del bersaglio è avvenuta in 2 passaggi: preparazione del pellet di Cr a partire da polvere metallica (mesh -325) e adesione del pellet al materiale di supporto. Per il materiale di supporto è stato utilizzato inizialmente un disco di Niobio (spessore 1 mm, diametro 23.5 mm) e nella configurazione finale è stato inserito un sottile strato di oro (spessore 25 μm e diametro 20 mm) in modo da rendere chimicamente inerte la superficie in contatto con

la soluzione usata per la dissoluzione (8). In Fig. 4 è possibile vedere i due tipi di bersagli realizzati e le rispettive analisi di interfaccia metallurgica effettuate sui bersagli di cromo naturale in collaborazione con il gruppo di metallurgia dell'Università di Padova. Come si può notare dalle immagini SEM i diversi materiali sono ben adesi tra loro. Grazie alla rugosità del pellet di Cr (densità circa 65%) l'adesione su Nb e su Au avviene per via meccanica. Bisogna però sottolineare che l'adesione tra il Cr e il Nb è più debole rispetto al Cr-Au e Au-Nb a causa della simile durezza dei due materiali che impedisce una sufficiente deformazione e compenetrazione tra le asperità. Infatti, durante il taglio per la preparazione di un campione per l'analisi di interfaccia, in una metà del bersaglio il pellet di Cr si è staccato dal disco di Nb e si è analizzata l'altra metà integra.

Nonostante ciò, tutti i tipi di bersagli hanno resistito alla massima corrente (50 μ A e 16 MeV di energia) di irraggiamento fornita dal ciclotrone medico presso il dipartimento di Ciclotrone e Radiofarmacia dell'Ospedale "Sacro Cuore Don Calabria" di Negrar (VR). Infatti, dopo l'irraggiamento i bersagli erano integri e pronti per il successivo step di dissoluzione radiochimica (9). Questo dimostra che la densità del pellet di Cr e l'adesione con i diversi materiali di supporto, insieme al sistema di raffreddamento tipico di un ciclotrone ospedaliero (flusso di elio nella parte frontale a contatto con il materiale bersaglio, Cr, e acqua nella parte posteriore a contatto con il Nb) garantiscono un efficiente smaltimento della potenza termica generata durante l'irraggiamento con protoni in quelle condizioni.

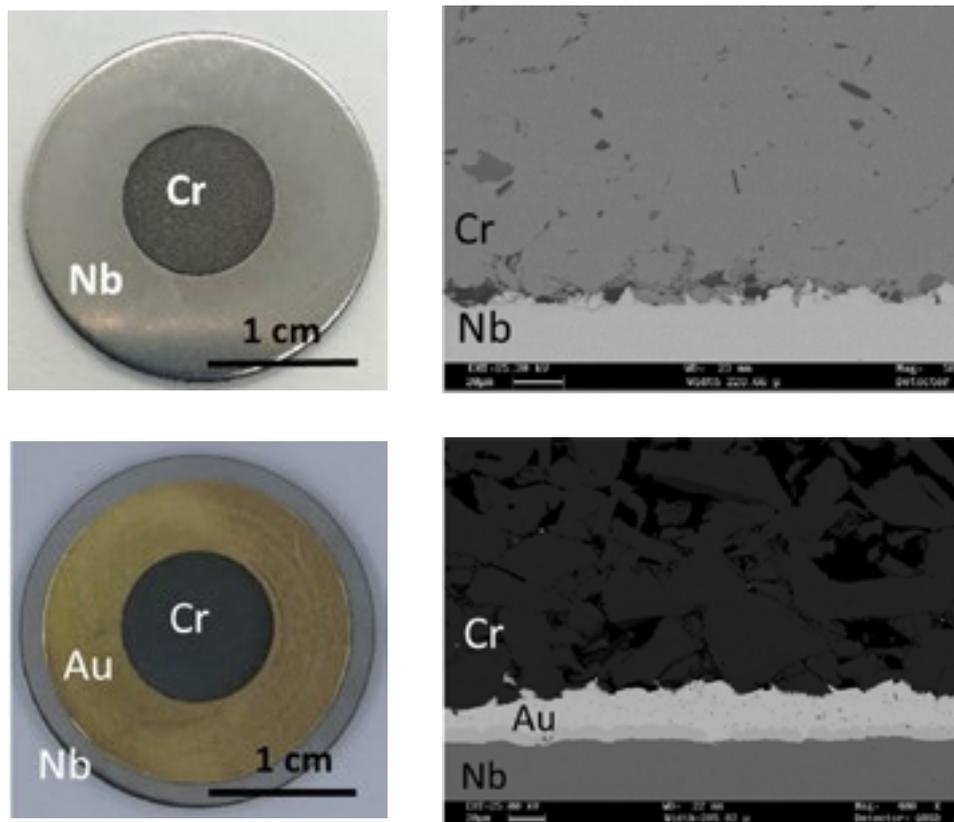


Fig.4 -A sinistra: foto dei bersagli di Cr-Nb e Cr-Au-Nb. A destra: Immagine al SEM della zona di interfaccia. /
Left: pictures of Cr-Nb and Cr-Au-Nb targets. Right: metallurgical interface analysis.

Bersagli di ZnO. Il radionuclide ^{67}Cu presenta delle caratteristiche fisico-chimiche ideali per la cosiddetta teranostica, cioè l'utilizzo di uno stesso radiofarmaco per fare sia diagnosi sia terapia, aprendo la strada verso una terapia personalizzata su ogni paziente (10). Il problema principale è l'approvvigionamento del ^{67}Cu in quantità sufficienti per la ricerca in clinica. Il gruppo LARAMED ha già investigato dal punto di vista della fisica nucleare la via di produzione tramite irraggiamento con protoni di un bersaglio di Zn-68 e Zn-70 per sfruttare il ciclotrone installato a Legnaro (11). Lo studio del metodo più adeguato alla preparazione del bersaglio è in corso. I primi pellet di ZnO

con densità pari al 99% sono stati realizzati con tecnica SPS a partire da polvere di dimensioni minori di $10\ \mu\text{m}$. Per ottenere un miglior consolidamento della polvere è stata raggiunta la temperatura di $850\ \text{°C}$, mantenuta per 5 minuti, con una velocità di riscaldamento pari a $200\ \text{°C/min}$ fino ai $600\ \text{°C}$ e $10\ \text{°C/min}$ per gli ultimi $250\ \text{°C}$. La velocità di raffreddamento è stata impostata a $20\ \text{°C/min}$ fino ai $300\ \text{°C}$. Come si può vedere dalla foto mostrata in Fig. 5 il pellet di ZnO (spessore circa $500\ \mu\text{m}$) è traslucente e dall'immagine SEM della sezione è possibile notare che la dimensione dei grani è di circa $5\ \mu\text{m}$ (12)

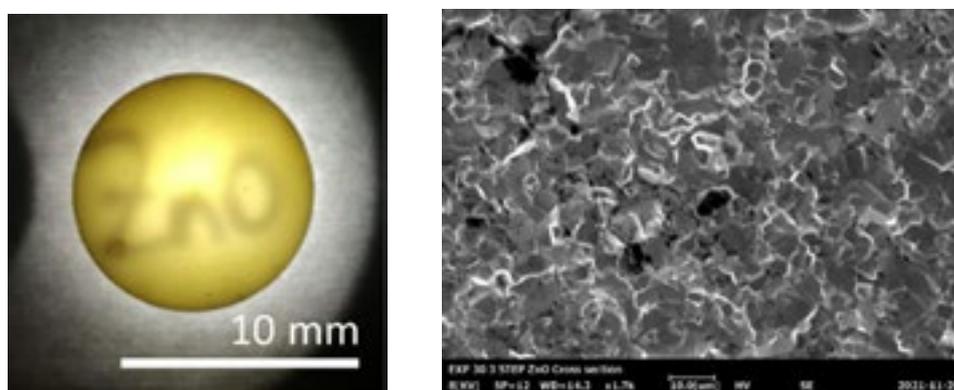


Fig.5 -Sinistra: foto del pellet di ZnO. Destra: Immagine SEM della sezione del pellet. / Left: picture of the ZnO pellet. Right: SEM image of the pellet cross-section.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La tecnica SPS è una tecnologia usata in diversi campi di interesse industriali e risulta dunque molto promettente per la ricerca e sviluppo di bersagli adeguati a produrre radionuclidi per scopi medicali, come dimostrato dai primi risultati riportati in questo lavoro. La conoscenza della metallurgia e dell'ingegneria dei materiali è sicuramente fondamentale per scegliere i parametri ottimali per gli specifici scopi.

Lo studio dei bersagli di ZnO è uno degli obiettivi principali del progetto LARAMED, che mira alla produzione del ^{67}Cu . I LNL con il centro ARRONAX (Nantes, Francia) potrebbero, in futuro, diventare i primi fornitori europei di

questo radionuclide teranostico. Inoltre, grazie alla versatilità e i vantaggi della tecnica, si inizierà a ottimizzare la sinterizzazione del $^{155}\text{Gd}_2\text{O}_3$ da utilizzare come bersaglio per la produzione del ^{155}Tb , uno dei radioisotopi del terbio molto promettente per scopi diagnostici (13).

BIBLIOGRAFIA

- [1] Stolarz A. Target preparation for research with charged projectiles. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2014;299(2):913–31.
- [2] Esposito J, Bettoni D, Boschi A, Calderolla M, Cisternino S, Fiorentini G, et al. LARAMED: a LABORATORY for RADIOISOTOPES of MEDICAL interest. *Molecules*. 2018;
- [3] Anselmi-Tamburini U, Gennari S, Garay JE, Munir ZA. Fundamental investigations on the spark plasma sintering/synthesis process. *Materials Science and Engineering: A*. 2005 Mar;394(1–2):139–48.
- [4] Hu ZY, Zhang ZH, Cheng XW, Wang FC, Zhang YF, Li SL. A review of multi-physical fields induced phenomena and effects in spark plasma sintering: Fundamentals and applications. *Materials & Design*. 2020 Jun 1;191:108662.
- [5] Cisternino S, Cazzola E, Skliarova H, Amico J, Malachini M, Gorgoni G, et al. Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient ⁸⁹Zr production. *Nuclear Medicine and Biology*. 2022 Jan 1;104–105:38–46.
- [6] Mattern N, Zinkevich M, Löser W, Behr G, Acker J. Experimental and Thermodynamic Assessment of the Nb-Ni-Y System. *J Phys Equil and Diff*. 2008 Apr;29(2):141–55.
- [7] El Sayed R, Massicano A, Queern S, Loveless C, Lapi S. Manganese-52 production cross-section measurements via irradiation of natural chromium targets up to 20 MeV. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019 Mar 1;147.
- [8] Sciacca G, Martini P, Cisternino S, Mou L, Amico J, Esposito J, et al. A Universal Cassette-Based System for the Dissolution of Solid Targets. *Molecules*. 2021 Jan;26(20):6255.
- [9] Martini P, Cisternino S, Sciacca G, Mou L, Boschi A, Cazzola E, et al. P-219 - Cyclotron-production of Mn-52: an update on the METRICS project. *Nuclear Medicine and Biology*. 2022 May 1;108–109:S169–70.
- [10] Mou L, Martini P, Pupillo G, Cieszykowska I, Cutler CS, Mikołajczak R. ⁶⁷Cu Production Capabilities: A Mini Review. *Molecules*. 2022 Feb 23;27(5):1501.
- [11] Mou L, Pupillo G, Martini P, Pasquali M. A METHOD AND A TARGET FOR THE PRODUCTION OF ⁶⁷CU. [Internet]. WO/2019/220224, 2019 [cited 2019 Nov 29]. p. Patent WO/2019/220224. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019220224&tab=PCTBIBLIO&cid=P12-K3K9C7-25184-1>
- [12] Lin D, Fan L, Shi Y, Xie J, Lei F, Ren D. Elaboration of translucent ZnO ceramics by spark plasma sintering under low temperature. *Optical Materials*. 2017 Sep;71:151–6.
- [13] Favaretto C, Talip Z, Borgna F, Grundler PV, Dellepiane G, Sommerhalder A, et al. Cyclotron production and radiochemical purification of terbium-155 for SPECT imaging. *EJNMMI radiopharm chem*. 2021 Dec;6(1):37.

Production of Medical Radionuclides: Spark Plasma Sintering Technique for Cyclotron Solid Target Manufacturing

The Spark Plasma Sintering Technique (SPS) (or Field Assisted Sintering Technique (FAST) or Pulsed Electric Current Sintering (PECS)) is a versatile technique used in different application fields due to its advantages. In the framework of the LARAMED project at Legnaro National Laboratories of INFN (National Institute for Nuclear Physics) it was used, for the first time, for manufacturing cyclotron targets for the production of medical radionuclides aimed at the development of novel radiopharmaceutical for nuclear medicine.

In this work, the first feasibility studies performed with different materials (Cr, Y, Au, Nb, ZnO) realized by using a new prototype SPS machine appropriately designed for this purpose, in collaboration with the University of Pavia, are presented. The microstructural interface investigations, aimed at evaluating the manufacturing process capabilities and properties of the obtained targets, were performed in collaboration with the metallurgy group of the University of Padova.

KEYWORDS: RADIONUCLIDE PRODUCTION, CYCLOTRON SOLID TARGETS, NUCLEAR MEDICINE;

TORNA ALL'INDICE >