

La tecnica Spark Plasma Sintering (SPS) (o Field Assisted Sintering Technique (FAST) o Pulsed Electric

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.

## LA TECNICA SPARK PLASMA SINTERING PER LA MEDICINA NUCLEARE

La tecnica Spark Plasma Sintering (SPS) (o Field Assisted Sintering Technique) (FAST) (o Electric Current Direct Sintering (PECS)) si basa su un campo elettrico che accelera gli ioni

19 0 -1.778 Td(Sinsuppering re ne usn qloduzcendo a

**g.** - 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

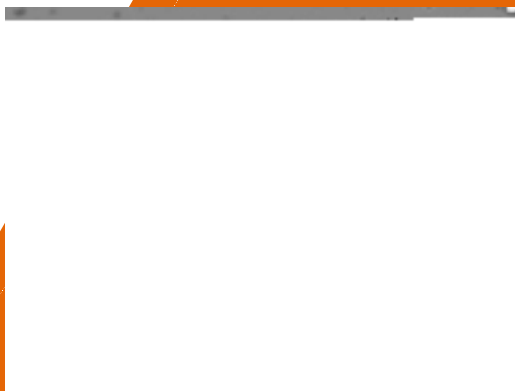
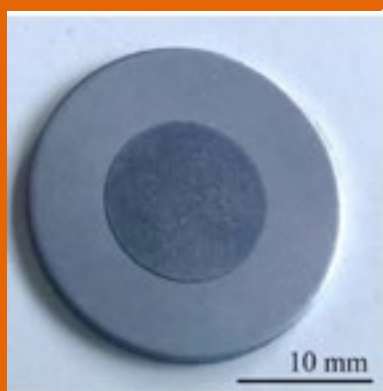
**Bersagli di Y.** Per la produzione del radionuclide  $^{89}\text{Zr}$  (5) il materiale di partenza è l'ittrio (Y), che, essendo monoisotopico è facilmente reperibile in forma di fogli dello spessore

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  $\mu\text{m}$  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  $^{89}\text{Zr}$  e ottenere il radiofarmaco desiderato come riportato in una recente pubblicazione (5).



**g.** - 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  $^{52}\text{Mn}$ , 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  $^{52}\text{Cr}$  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  $^{52}\text{Cr}$  con arricchimento isotopico pari al 98.859% per la realizzazione del bersaglio finale utilizzato per la produzione del primo batch di  $^{52}\text{Mn}$  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  $\mu\text{m}$  di spessore (per sfruttare il range di energia del fascio in cui si ha la massima produzione di  $^{52}\text{Mn}$ ) 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  $\mu\text{m}$  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 analizzati e le rispettive analisi di interfaccia metallica effettuate sui bersagli di cromo naturale in collaborazione con il gruppo di radiologia dell'Università di Padova. Si sono ottenute immagini SEM i diversi materiali bersaglio. Grazie alla rugosità del tantalum (deposizione) e all'adesione su Nb e su Au, è possibile per via meccanica, bisogna però sottoporre l'adesione tra i due materiali è più debole rispetto al caso Au-Nb a causa della durezza dei due materiali che impedisce la deformazione e la penetrazione tra le asperità, 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 come metà integra.

Nonostante ciò, tutti i tipi di bersagli hanno resistito alla massima corrente (50  $\mu$ A e 16 MeV di energia) di irraggiamento fornita dal ciclotrone medico presso il dipartimento di Ciclotrone e Radiofarmacia dell'Ospedale "Sacra 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 d'acqua nella parte frontale a contatto con il materiale bersaglio, Cr, e acqua nella parte posteriore a contatto con il supporto), garantiscono un efficiente smaltimento dell'energia termica generata durante l'irraggiamento con le seguenti condizioni.



## 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, Belloni D, Bonaventura M, Cerro M, Cisternino S, Fiorentini G, et al. LARAMED: a LABORatory for RADioisotopes of MEDical interest. *Molecules*. 2019;24(12):3437.
- [3] Anselmi-Tamburini U, Cisternino S, Day JE, Mottola E. Fundamental investigations on the spark plasma sintering/synthesis process. *Materials Science and Engineering*. 2005;33(1):39–48.
- [4] Hu ZY, Zhang CH, Chen Y, et al. A review on multi-physical fields induced phenomena and effects in spark plasma sintering: Fundamentals, Process & Design. *Materials*. 20 Jun 1;191:108662.
- [5] Cisternino S, Mazzola M, Belloni D, Anselmi-Tamburini U, Gorgoni S, et al. Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient  $^{89}\text{Zr}$  production for Nuclear Medicine. *Applied Sciences*. 2022 Jan 7;12(1):38–46.
- [6] Mattern N, Zinkevich M, Behr G, et al. Experimental and Thermodynamic Assessment of the Nb-Ni-Y System. *J Phys Chem and Diff*. 2007 Apr;21(1):35–5.
- [7] El Sayed R, Passic M, Queern S, Lovelace J, et al. Manganese-52 production cross-section measurements via irradiation of natural chromium up to 20 MeV. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019 Mar 1;147.
- [8] Sciacca G, Martini P, Cisternino S, Mou L, Anselmi-Tamburini U, et al. A Universal Cassette-Based System for the Dissolution of Targets. *Molecules*. 2021 Jan;26(20):6255.
- [9] Martini P, Cisternino S, Sciacca G, Mou L, Belloni D, Mazzola E, et al. P-219 - Cyclotron-production of Mn-52 for the METRICS project. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021 May 1;108–109:S169–70.
- [10] Mou L, Martini P, Pupillo G, Cieszykowska I, Cisternino S, Nikołajczak R.  $^{67}\text{Cu}$  Production Capabilities: A Mini Review. *Applied Sciences*. 2022 Feb 23;12(5):1501.
- [11] Cisternino S, Belloni D, Esposito J, et al. Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient  $^{89}\text{Zr}$  production for Nuclear Medicine. *Applied Sciences*. 2022 Jan 7;12(1):38–46.

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

The Spark Plasma Sintering Technique (SPS) (or Field Assisted Sintering (FAST) or Pulsed Electric Current Sintering (PECS)) is a versatile technique used in different applications and advantages. In the framework of the LARAMED project at Legnaro National Laboratories of INFN (National Laboratories of 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 >