



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

PROGETTO:
CONSORZIO CICLOTRONE INTEGRATO
“C.C.I.”

Pavia, 23 marzo 2009



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

SOMMARIO: 1.- *Il Ciclotrone*; 2.- *Il progetto “C.C.I.”*; 3.- *Gli attori del progetto C.C.I. e i relativi apporti*; 4.- *Le fasi del progetto C.C.I.*; 5.- *Gli adempimenti operativi.*

1.- Il Ciclotrone

L'impianto del ciclotrone (“**Ciclotrone**”) si trova presso il L.E.N.A., ove già è presente e operativo un reattore nucleare di ricerca.

Il Ciclotrone è stato realizzato grazie al fondamentale contributo economico della Fondazione Banca del Monte di Pavia. E' di proprietà esclusiva della Università degli Studi di Pavia e integrato nel sistema di gestione e sicurezza gestito con organizzazione e risorse del L.E.N.A.

Con l'atto di costituzione della Fondazione Universitaria Alma Mater Ticinensis (“**A.M.T.**”), l'Università di Pavia si è impegnata a concedere la disponibilità e il diritto di utilizzo, in via esclusiva del Ciclotrone.

Il Ciclotrone è in grado di accelerare protoni ad energia fissa di 18 MeV (attualmente autorizzato all'esercizio) e, previa estensione dell'autorizzazione, anche deutoni ad energia fissa di 9 MeV. La corrente di fascio massima è di 80 μ A e si ottiene in configurazione dual beam con protoni su due target. Il carico di lavoro annuo dell'impianto è di 80.000 μ Ah.

Il Ciclotrone è predisposto per accogliere otto target di cui due utilizzabili in simultanea. Attualmente sono installati e licenziati oltre al beam dump (test) un target per la produzione di ^{13}N e due per la produzione di ^{18}F (uno small volume ed un large volume). Attraverso un sistema di trasferimento capillare il prodotto è trasferito nella cella calda situata nel laboratorio dell'impianto dove il radioisotopo è misurato e preparato per la consegna ad una Radiofarmacia esterna.

Le capacità produttive per i due isotopi attualmente autorizzati dal Ministero sono le seguenti:



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

- ^{18}F ($T_{1/2}= 109,7$ min) con target di acqua arricchita in ^{18}O al 98% da 2ml ed irraggiamento da 120 min >4500 mCi
- ^{18}F con target di acqua arricchita in ^{18}O da 0.4ml ed irraggiamento da 60 min >700 mCi
- ^{13}N ($T_{1/2}= 9,96$ min) con target di H_2O (5 mMol EtOH) 2ml ed irraggiamento da 10 min > 270 mCi

Gli altri quattro target rimasti liberi potrebbero essere implementati, dopo aver aggiornato l'attuale Nulla Osta all'esercizio, con varie facilities di produzione. Ad esempio potrebbero essere installati:

Target Liquidi:

- Target per la produzione di ^{11}C ($T_{1/2}= 20,38$ min) da N_2 con irraggiamento di 30min 3000 mCi
- Target per la produzione di $^{15}\text{O}_2$ ($T_{1/2}= 2,03$ min) da N_2 con irraggiamento diretto 500 mCi/min

Target Gassosi:

- Target per la produzione di ^{18}F da ^{20}Ne con irraggiamento di 60min con deutoni 250 mCi
- Target per la produzione di ^{18}F da ^{18}O con irraggiamento di 60min con protoni 1200mCi

Target Solidi (Necessitano l'istallazione di un nuovo sistema di trasferimento dal target alla cella di delivery):

- Target per la produzione di ^{124}I ($T_{1/2}= 4,15$ d) da $^{124}\text{TeO}_2$ (>99.9%) con irraggiamento di 300min 50 mCi
- Target per la produzione di ^{64}Cu ($T_{1/2}= 12,7$ h) da ^{64}Ni (>99.9%) con irraggiamento di 120min 600 mCi
- Target per la produzione di ^{66}Ga ($T_{1/2}= 9,4$ h) da ^{66}Zn
- Target per la produzione di ^{76}Br ($T_{1/2}= 16$ h) da ^{76}Se
- Target per la produzione di ^{86}Y ($T_{1/2}= 14,74$ h) da ^{86}Sr
- Target per la produzione di ^{89}Zr ($T_{1/2}= 78,4$ h) da ^{89}Y
- Target per la produzione di ^{67}Ga ($T_{1/2}= 78,3$ h) da ^{67}Zn
- Target per la produzione di ^{123}I ($T_{1/2}= 13,2$ h) da ^{123}Te
- Target per la produzione di ^{111}In ($T_{1/2}= 2,81$ d) da ^{111}Cd
- Target per la produzione di ^{165}Er ($T_{1/2}= 10,3$ h) da ^{165}Ho

Due dei quattro target potrebbero essere utilizzati anche per l'istallazione di facilities sperimentali quali:



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

- Fascio estratto di protoni lungo in locale adiacente il bunker ciclotrone
- Fascio estratto di protoni corto in bunker ciclotrone.

Attualmente, presso il Ciclotrone, lavorano quattro unità dedicate. I costi di gestione e di manutenzione ordinarie, su base annua, del Ciclotrone, al netto dei costi e degli ammortamenti degli investimenti (V. *infra* punto 4), al fine della produzione di radioisotopi e di radiofarmaci, possono essere quantificati nel seguente ordine di grandezze:

a) costi per manutenzione ciclotrone + spese relative ai materiali consumabili: **circa 150.000 euro/anno** (con un contratto specifico di manutenzione base stipulato con IBA);

b) costi di personale (4 unità): **140.000 euro/anno**;

c) costi per servizi tecnici e di radioprotezione, per l'affitto e uso dei locali presso il LENA, per la sorveglianza medica dei lavoratori: da definirsi nell'ambito della convenzione tra Alma Mater Ticinensis e Università di Pavia e stimabili in circa **120.000 euro/anno**.

d) costi delle utenze generali del ciclotrone (in particolare energia elettrica) e per lo smaltimento rifiuti radioattivi: circa **50.000 euro/anno**.

e) costi di sintesi di radiofarmaci (al netto del costo del personale addetto alla sintesi, di cui *infra* § 4): Il materiale disponibile e ancillare ammonta a circa 120 € / per sintesi FDG (IVA 20% esclusa); una stima approssimativa è circa 160 €/sintesi, per un totale annuo (600 sintesi) di **circa 100.000 euro/anno**.

f) costi di trasporto radioisotopo/radiofarmaco: stimabili all'incirca in **50.000 euro/anno**;

g) costi di gestione e manutenzione della radio-farmacia su base annua (costo per 3 unità tecniche (TSLB, D0) addette: 32.700 x 3) stimabile all'incirca **in 100.000 euro/anno**.

Indicativamente, dunque si può considerare che il costo complessivo per la produzione dei radioisotopi e dei radiofarmaci ammonti a **circa 710.000 euro/anno [a)-g)]**.



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

Detto importo, peraltro, potrebbe essere coperto con la produzione di radio farmaci necessari all'operatività, su base annua, di tre unità PET: **entrata preventivabile da 720.000 euro/anno a 840.000 euro/anno agli attuali prezzi di mercato per 4200 analisi PET/anno**, con una differenza positiva, stimabile allo stato, in circa 10.000-130.000 euro/anno.

2.- Il progetto "C.C.I."

In linea con i propri obiettivi istituzionali di promuovere e supportare grandi progetti di eccellenza che vedano l'Ateneo Pavese quale attore principale, A.M.T., quale prossima diretta ed esclusiva titolare dell'utilizzo e dello sfruttamento del Ciclotrone, considera quale ulteriore area prioritaria di intervento la promozione delle attività di ricerca e sviluppo nel campo della medicina radio-nucleare.

In considerazione dell'importanza e delle potenzialità del Ciclotrone, soprattutto se collocato nel panorama delle realtà scientifico ed ospedaliere già presenti nonché in fase di implementazione all'interno del territorio pavese e se integrato con il reattore nucleare operativo presso il LENA, A.M.T. ritiene che il passaggio essenziale per addivenire all'obiettivo sopra indicato sia quello di un utilizzo del Ciclotrone in sinergia con tutte le realtà appena menzionate.

Di qui la proposta di procedere alla costituzione, nella sostanza, di un "consorzio" ("**Consorzio Ciclotrone Integrato**" o "**C.C.I.**") (nelle forme giuridiche e con gli accordi che saranno discussi e ritenuti più adatti dalle parti interessate) che si dedichi, con finalità e organizzazioni imprenditoriali, allo sfruttamento, su base industriale e per attività di ricerca in campi (oggi) sperimentali e di avanguardia, di tutte le potenzialità del Ciclotrone e possa così catalizzare presso la realtà pavese lo sviluppo di un centro di eccellenza nella medicina e farmacia radio-nucleari.

3.- Gli attori del progetto C.C.I. e i relativi apporti

Attori essenziali nel progetto C.C.I., accanto a A.M.T., la quale è pronta ad assumere il ruolo di *leader* del progetto e a mettere a disposizione del costituendo consorzio il diritto all'utilizzo del Ciclotrone e accanto all'Università degli Studi di Pavia, anch'essa pronta a mettere ai disposizione la struttura e i servizi del LENA, debbono



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

essere ciascuna delle realtà scientifico ed ospedaliere sopra menzionate oltre che la stessa Fondazione Banca del Monte di Pavia, già a suo tempo prima sostenitrice del Ciclotrone.

L'adesione al progetto richiederà che ciascun "consorzio" sia pronto a collaborare al progetto, apportandovi vuoi risorse finanziarie, vuoi (soprattutto) contributi in natura (impianti, laboratori, apparecchiature e personale), in cambio del diritto all'appropriazione dei prodotti radiofarmaceutici realizzati dal Ciclotrone oltre che della partecipazione fattiva alle attività di ricerca e ai conseguenti risultati nel campo della medicina e della farmacia radio-nucleare.

Obiettivi essenziali di C.C.I. dovrà essere, oltre che, nell'immediato, la produzione di radio farmaci per soddisfare le esigenze di radiodiagnostica e di radiofarmaci delle realtà ospedaliere pavesi, la promozione della ricerca nel campo della medicina e della farmacia radio-nucleare, grazie al coinvolgimento in chiave sinergica delle eccellenze e delle potenzialità presenti all'interno di ciascuna delle realtà, futuri attori del progetto C.C.I.

In particolare, i soggetti interessati dichiarano la propria disponibilità a contribuire al Progetto C.C.I. nei seguenti modi.

Università e A.M.T.

L'Università e A.M.T., in linea di massima e comunque in considerazione dei futuri accordi, metteranno a disposizione del C.C.I., con apposita convenzione, l'utilizzo del Ciclotrone e (ove necessario) del reattore nucleare, integrati con i servizi tecnici ausiliari, i servizi di radioprotezione, i servizi di sorveglianza medica dei lavoratori prestati dal L.E.N.A., oltre alle risorse umane necessarie alle attività di ricerca e sviluppo che andranno ad essere definite e promosse all'interno del C.C.I.

Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo

La Radiofarmacia del S.Matteo è allestita in ottemperanza alla normativa vigente e dotata di facilities per il controllo di qualità (HPLC, GC, ITLC-scanner, spettrometro) ed il frazionamento automatico delle dosi dei radiofarmaci PET.

Un ampliamento nel locale attiguo alla zona "produzione" consentirebbe di avere a disposizione lo spazio necessario al ricevimento, tramite posta pneumatica, del



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

radioattivo dal ciclotrone, installazione ed operatività di moduli di sintesi alloggiati nelle celle.

L'Unità Diagnostica, dotata di un sistema PET-CT, utilizzerebbe parte del radiofarmaco convenzionale e diverrebbe parte integrante di progetti di sviluppo dell'applicazione clinica degli stessi.

A regime pertanto il contributo del S.Matteo si può sintetizzare come segue

- ✓ Sintesi di radiofarmaci PET “convenzionali” ed innovativi
- ✓ Sviluppo di nuove molecole in collaborazione con gli altri gruppi di ricerca
- ✓ Gestione di protocolli riguardanti l'applicazione clinica dei radiofarmaci sopra ricordati
- ✓ Cogestione animal-PET

Gli aderenti al Consorzio CCI dovrebbero poi impegnarsi a impiegare la produzione dei radiofarmaci presso le proprie unità PET a fronte del riconoscimento di corrispettivi sufficienti a coprire i costi gestionali e produttivi.

Gli aderenti al Consorzio CCI dovrebbero poi impegnarsi a mettere a disposizione del Consorzio CCI, in particolare per la realizzazione della Fase 2, risorse umane e organizzative.

4.- Le fasi del progetto C.C.I.

Il progetto C.C.I., a livello operativo, si articola in due fasi distinte (ancorché non necessariamente irrelate e consequenziali).

Fase 1: Sfruttamento “commerciale” del ciclotrone e del radio-farmaco sintetizzato

La Fase 1 è quella sostanzialmente volta allo sfruttamento del Ciclotrone per la realizzazione di radioisotopi e la loro successiva sintesi in radiofarmaci in “galenico”, destinati all'utilizzo per servizi di radiodiagnostica ad opera dei partecipanti al Consorzio CCI.



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

La Fase 1 può essere articolata nei seguenti passaggi e investimenti:

1. Realizzazione della radio-farmacia presso il S. Matteo per la sintesi del radio-farmaco (costo totale circa 720.000 € – tempistica circa 1 anno):

- a) adeguamento edilizio locale adiacente (incluse schermature supplementari Pb)
- b) adeguamento impiantistica (aria, gas tecnici, idraulica ecc)

subtot (a+b) € 150.000

- c) n 1 cella sintesi con trappola di gas € 150.000
- d) n 2 moduli di sintesi : € 75.000 x 2 = 150.000
- e) n. 1 cella ricevimento: € 70.000
- f) n.1 HPLC-massa: € 200.000

2. Realizzazione del collegamento pneumatico Ciclotrone-S. Matteo (costo circa 250.000 € compreso lo scavo – tempistica circa 1 anno):

- a) Richiesta autorizzazione al Comune di Pavia;
- b) Richiesta autorizzazione a Prefettura e ad altri Enti Locali;
- c) Realizzazione scavo e installazione sistema pneumatico.

Va evidenziato che, in una prima sottofase, in attesa della realizzazione e del completamento del collegamento pneumatico, si potrebbe utilizzare semplicemente un trasporto autorizzato per la consegna di F-18 alla radio farmacia del S. Matteo (**costo per trasporto circa 100 euro/trasporto**).

Fase 2: Progetto di Sviluppo di un Centro di Eccellenza Pavese per la produzione e la ricerca di radio farmaci nonché per la ricerca farmacologica e radiobiologica

La Fase 2 è rivolta all'utilizzo del Ciclotrone quale strumento (parte di un più ampio complesso di risorse e di eccellenze messe a disposizione dai membri del Consorzio CCI) per la promozione e la realizzazione della ricerca nel campo dei radio farmaci, nonché della ricerca farmacologia e radiobiologica.

L'elaborazione delle linee e degli obiettivi portanti della Fase 2 potrà avvenire d'intesa con (e grazie al contributo de) la commissione scientifica, i cui membri sono espressione per la gran parte degli stessi potenziali protagonisti aderenti al costituendo



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

Consorzio CCI e già attualmente al lavoro sotto la direzione del Prof. Adalberto Piazzoli.

Nella Fase 2 si ipotizza anche la possibilità e l'opportunità di un coinvolgimento dell'industria farmaceutica privata, nonché la partecipazione a bandi per finanziamenti pubblici alla ricerca.

Si tratta di un disegno ambizioso, in linea peraltro con la tradizione e le eccellenze della realtà universitaria, scientifico ed ospedaliera pavese, la cui realizzazione compiuta si deve programmare nell'arco di un quinquennio, con un costo complessivo a regime, per investimenti straordinari, allo stato non esattamente quantificabile, ma che potrà essere coperto, in tutto o in parte, anche grazie ai contributi ottenibili con il coinvolgimento nel progetto di ricerca dell'industria farmaceutica privata o comunque di imprese terze nonché attraverso i finanziamenti pubblici alla ricerca.

Passaggi essenziali della Fase 2 sono:

- Realizzazione presso l'Università di laboratori dedicati ad attività di ricerca per la sintesi di molecole marcate;
- Realizzazione presso l'Università o altri enti del consorzio (ad es. CNAO) di stabulari caldi e Animal PET per attività di ricerca in ambito farmacologico e radiobiologico.

5.- Gli adempimenti operativi

Necessari adempimenti operativi per addivenire entro il primo quadrimestre del 2009 alla implementazione operativa del programma sopra indicato, sono:

- (i) raccolta delle manifestazioni di interesse e delle adesioni da parte degli attori;
- (ii) definizione delle intese e degli accordi relativamente alle modalità, alle condizioni e ai termini della partecipazione degli attori, con individuazione delle forme giuridiche e delle entità più appropriate per la costituzione e il funzionamento di C.C.I.;



FONDAZIONE
ALMA MATER TICINENSIS

- (iii) sottoscrizione degli accordi e costituzione di C.C.I.

- (iv) avvio e completamento degli adempimenti operativi entro il primo semestre 2009 della Fase 1, così da portarla a piena operatività entro fine 2009;

- (v) avvio degli adempimenti preliminari per la Fase 2.