



POLITECNICO
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

Produzione di tecnezio-99m tramite ciclotrone

TESI DI LAUREA IN
INGEGNERIA ENERGETICA-NUCLEARE

Autori:

Anastasi Michele

Maggioni Gaia

Melita Federico

Tommasini Beatrice

Torlai Giacomo

Codici persona: 10720398 10710258 10710406 10766476 10717582

Relatore: **Prof.re Pola Andrea**

Anno Accademico: 2022-23

Abstract

La seguente ricerca si propone di studiare la produzione di Tecnezio-99 metastabile da ciclotrone analizzando in dettaglio le proprietà della reazione nucleare, le caratteristiche del target di Molibdeno e il campo neutronico originato. Si descrivono infine le schermature necessarie a garantire il rispetto dei limiti di dose efficace considerando la produzione di radiofarmaci per una generica struttura ospedaliera.

Indice

Abstract.....	i
Indice.....	iii
1 Introduzione.....	1
1.1. Uso del tecnezio 99-metastabile in diagnostica	1
1.2. La gamma camera	1
1.3. Ciclotroni per la produzione di radionuclidi a scopo medicale.....	3
1.4. Problematiche relative alla produzione e alla distribuzione del ^{99m}Tc	6
2 Reazione nucleare e produzione	8
2.1. Richiami sulle reazioni nucleari	8
2.2. Produzione di tecnezio sfruttando reazioni nucleari.....	11
2.3. Composizione isotopica del target irradiato	14
2.4. Ottimizzazione dello spessore.....	15
2.5. Analisi dell'incertezza dei dati.....	22
2.6. Ottimizzazione del diametro del target.....	25
2.7. Radionuclidi prodotti e attività gamma.....	29
2.8. Cenni sull'impiantistica del target.....	40
2.9. Cenni sulle metodologie di estrazione	41
3 Analisi radioprotezionistica.....	45
3.1. Analisi dei neutroni prodotti dalla reazione	45
3.2. Modellizzazione del bunker	51
3.3. Stima di produzione ospedaliera	54
Bibliografia	57
Lista delle immagini	58
Ringraziamenti.....	61

1 Introduzione

1.1. Uso del tecnezio 99-metastabile in diagnostica

Sebbene la ricerca scientifica e medica si stia prevalentemente concentrando sulla PET (tomografia a emissione di positroni) e sulla produzione di radionuclidi emettitori β^+ prodotti da ciclotrone, quali ^{19}F e ^{11}C , l'interesse verso il Tecnezio è in crescita, come dimostrato dalla comparsa negli ultimi anni di metodi di tracciamento basati sul suo isomero metastabile. Infatti, i radiofarmaci di Tecnezio-99 metastabile sono ancora i leader indiscussi nella cardiologia diagnostica nucleare. Il loro campo è però molto vasto, viene infatti anche utilizzato per scintigrafie ossee, epatiche, renali, cerebrali, tiroidee e per il controllo della funzionalità epatica.

L'utilizzo dei radiofarmaci come traccianti in ambito diagnostico è stato teorizzato per la prima volta da Dr. De Hevesey nel 1957. Il principio base consiste nel seguire la concentrazione di un radionuclide nel corpo a partire dalla distribuzione della sua radioattività permettendo di inserire le informazioni ricavate in uno spazio euclideo tridimensionale. Il tecnezio 99 metastabile in particolare è associato a radiofarmaci quali: il metilen-difosfonato legato con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$) per le scintigrafie ossee e il mercaptoacetiltriglicina legato con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$) per le scintigrafie renali usati su pazienti oncologici; per pazienti con patologie cardiache si utilizzano la molecola sestamibi o la tetrafosmina con incorporato il $\text{Tc}^{99\text{m}}$. Il radiofarmaco viene normalmente iniettato per via endovenosa nel paziente. Tale tracciante viene quindi sfruttato nelle procedure di imaging biomedico e, una volta assunto dal paziente e metabolizzato, viene rilevato da particolari apparecchiature chiamate gamma camera.

1.2. La gamma camera

La gamma camera è un sistema non invasivo e si compone di un rivelatore in grado di convertire l'energia dei fotoni, emessi a seguito del decadimento gamma del tracciante stesso, in segnali elettronici di ampiezza proporzionale all'energia rilasciata e di un collimatore costituito da una lastra di materiale assorbente (solitamente piombo) in cui sono praticati dei fori da cui passano esclusivamente i raggi che si muovono nella direzione scelta, mentre i restanti vengono assorbiti.

I fotoni associati al decadimento gamma del radiofarmaco possono interagire con la materia per effetto fotoelettrico e per diffusione Compton che causa una degradazione dell'energia del fotone e una deviazione della sua traiettoria riducendo la precisione dell'esame diagnostico. A tal proposito è rilevante notare che i gamma emessi dal Tecnezio-99 metastabile hanno energie contenute riducendo notevolmente la possibilità di interagire per effetto Compton.



Figura 1 Gamma camera con due rilevatori
ECAM SCINTRON

Il rivelatore di una gamma camera è costituito da una o più teste contenenti un cristallo scintillatore, solitamente lo Ioduro di Sodio attivato al Tallio (NaI (Tl)) e numerosi tubi fotomoltiplicatori. Le teste sono montate su un gantry, possono quindi ruotare ed essere posizionate attorno al paziente. Un ulteriore componente è il modulo elettronico che elabora i segnali prodotti. Il cristallo scintillatore serve per convertire la radiazione emessa dal paziente in scintille di luce di bassa intensità rilevate poi dai tubi fotomoltiplicatori. Essi costituiscono il sistema di localizzazione fotonica e che restituiscono in uscita un fascio di elettroni il cui numero dipende dalla quantità di luce che li colpisce. Sono inoltre presenti delle finestre di luce in vetro o quarzo che precedono i tubi fotomoltiplicatori per realizzare un accoppiamento ottico. Nel processo di scintillazione il raggio gamma incidente sul cristallo fa passare un elettrone esterno dello stesso dalla banda di valenza alla banda di conduzione. Il successivo ritorno dell'elettrone allo stato originario porta quindi all'emissione di energia sotto forma di luce visibile (processo svolto dal tallio (drogante che crea centri di luminescenza) nel cristallo NaI(Tl)).

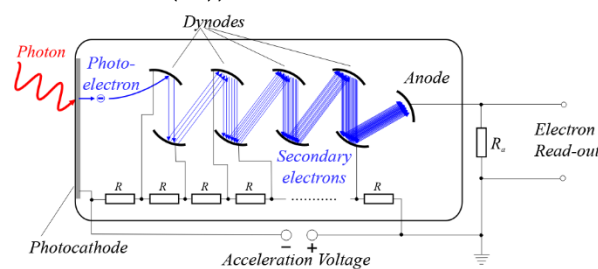


Figura 2 Schema di un tubo
fotomoltiplicatore

Il numero di elettroni all'interno dei tubi fotomoltiplicatori è poi incrementato in maniera esponenziale ogni volta che questi colpiscono un dinodo all'interno dei tubi stessi. I dinodi sono particolari elettrodi disposti in serie aventi un potenziale decrescente che consentono un'amplificazione del segnale.

Il segnale elettrico in uscita da tutti i fotomoltiplicatori mantiene la proporzione con l'energia del fotone incidente sul cristallo. Complessi sistemi hardware e software si occupano successivamente di stimare posizione ed energia del segnale rilevato creando l'immagine vera e propria.

1.3. Ciclotroni per la produzione di radionuclidi a scopo medicale

1.3.1. Storia

Lo sviluppo delle tecnologie legate agli acceleratori di particelle, in particolare dei ciclotroni, ha permesso negli anni Trenta del Novecento un rapido sviluppo della medicina nucleare. Ad oggi gli acceleratori vengono utilizzati in medicina per scopi variegati partendo dalla diagnostica, con la produzione di radiofarmaci per la radiologia, fino all'attività terapeutica come nel caso dell'adroterapia.

Il ciclotrone è stato utilizzato per la prima volta in ambito medico nel 1936 quando John Lawrence, facendo uso di un ciclotrone del diametro di 91 cm, è riuscito a produrre Fosforo-32 per il trattamento della leucemia.

1.3.2. Descrizione, leggi fisiche e limiti

I ciclotroni classici sono acceleratori di particelle di forma circolare. Il loro funzionamento è basato sull'azione combinata della forza di Lorentz e della forza di Coulomb; forze che descrivono rispettivamente il moto di una particella carica in un campo magnetico e in un campo elettrico.

Il campo magnetico all'interno del ciclotrone è generato dalla presenza di due elettromagneti disposti sulla base inferiore e superiore di una camera cilindrica sottovuoto. La disposizione di tali elettromagneti genera un campo magnetico diretto nella stessa direzione dell'asse del cilindro e perpendicolare agli elettrodi che generano il campo elettrico. Gli elettrodi del ciclotrone sono costituiti da due semicerchi che, per la loro particolare forma, prendono il nome di Dees. Essi sono separati tra loro da uno spazio vuoto definito gap.

Dal punto di vista fisico è possibile attribuire al campo elettrico il merito di accelerare la particella e al campo magnetico di direzionarla correttamente al fine di descrivere una specifica traiettoria fino al punto di estrazione dell'acceleratore.

Analizzando le equazioni che descrivono il fenomeno osserviamo che la forza di Lorentz (centripeta) è pari prodotto vettoriale tra il prodotto della carica q della particella accelerata, la sua velocità \mathbf{v} e il campo magnetico \mathbf{B} :

$$\vec{F} = q\vec{v} \times \vec{B}$$

Poiché la particella si muove con una traiettoria circolare e \mathbf{v} ha direzione tangenziale, le proprietà del prodotto vettoriale evidenziano che la forza è diretta perpendicolarmente al campo magnetico e verso il centro del ciclotrone ne consegue che possiamo confrontarla con l'espressione della forza centrifuga:

$$\vec{F}_C = m \cdot \frac{v^2}{r}$$

Combinando le due equazioni otteniamo:

$$r = \frac{mv}{qB} \text{ da cui si ricava } T = \frac{2\pi r}{v} = \frac{2\pi m}{qB}$$

Tale relazione evidenzia che i parametri geometrici del ciclotrone, in questo caso il raggio, e il tempo impiegato per percorrere la traiettoria circolare sono limitati dalle proprietà fisiche della particella (carica e massa) e dal campo magnetico imposto. Osserviamo quindi che se la massa della particella è elevata al fine di mantenere ridotte le dimensioni del ciclotrone è necessario aumentare l'intensità del campo magnetico.

Aumentare l'intensità del campo magnetico è economicamente gravoso per questa ragione, sfruttando il campo elettrico, è possibile ovviare il problema. La soluzione trovata consiste nell'applicazione di un sistema a radiofrequenza che consente di accelerare la particella aumentandone l'impulso, ovvero la sua quantità di moto $\mathbf{p} = m\mathbf{v}$. Aumentando l'impulso osserviamo che aumentano sia la velocità della particella sia il raggio della sua traiettoria descrivendo uno spirale che porterà la particella ad uscire dal ciclotrone.

Il sistema a radiofrequenza consente di applicare ai due elettrodi una differenza di potenziale alternata regolata in modo che si inverta ad ogni semiperiodo. In questo modo i due elettrodi (Dees) sono sempre carichi con carica di segno opposto e mantengono tale condizione per il tempo sufficiente ad accelerare la particella: quando la particella entra nel gap viene accelerata dall'elettrodo avente carica opposta e dopo aver percorso metà circonferenza l'inversione del potenziale, e quindi della carica, consente al secondo elettrodo di esercitare un'azione accelerante sulla particella stessa.

Il processo si ripete fino al raggiungimento della massima velocità della particella, a cui corrisponde il raggio massimo e la conseguente uscita della particella dal ciclotrone.

1.3.3. Estrazione del fascio

La tecnica maggiormente utilizzata per l'estrazione del fascio di particelle è l'estrazione mediante deflettori elettrostatici. Un deflettore elettrostatico è un dispositivo in grado di generare un campo elettrico; tale strumento posto nella regione periferica del ciclotrone consente di estrarre il fascio grazie all'interazione di tipo coulombiano tra particelle cariche e campo elettrico.

1.4. Problematiche relative alla produzione e alla distribuzione del ^{99m}Tc

Come visto in precedenza i radiofarmaci sono composti contenenti radionuclidi (o radioisotopi) legati a prodotti parafarmaceutici (molecole organiche-zuccheri), somministrati ai pazienti per iniezione endovenosa o per via orale. In campo medico sono sempre più usati nella diagnostica per immagini (Spect/ scansione pet), di conseguenza la loro emivita deve essere abbastanza lunga per permettere l'acquisizione dell'immagine, ma allo stesso tempo abbastanza breve da minimizzare l'esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti.

Al giorno d'oggi la domanda mondiale di radioisotopi è soddisfatta mediante due metodi di produzione:

- La fissione di uranio arricchito (HEU-highly enriched uranium) in reattori di ricerca.
- Bombardamento di target solidi, liquidi o gassosi con particelle cariche accelerate da ciclotroni.

Fino ai primi anni duemila, la produzione mondiale di ^{99m}Tc era legata alla fornitura di ^{99}Mo da parte di cinque reattori. In un reattore di ricerca, un flusso di 10^{14} neutroni/cm² (flusso di neutroni per reattore nucleare media potenza) colpendo un bersaglio di HEU è in grado di dare inizio alla catena di fissioni e decadimenti dell'uranio. Da questo processo si possono formare più di quaranta distinti radioisotopi, tra cui il ^{99}Mo . Questo, una volta estratto e inserito in un apposito generatore, decade in ^{99m}Tc . Grazie alla ampia emivita (66h) del ^{99}Mo tali generatori possono essere trasportati nel mondo per soddisfare la necessità medica di ^{99m}Tc .

Avere la produzione di tali radioisotopi centralizzata in pochi reattori di ricerca automaticamente comporta il trasporto di tali materiali radioattivi per lunghe distanze. Sebbene questo modello di distribuzione sia stato attivo ed operato efficientemente ed in sicurezza per diverse decine di anni, i relativi alti costi di produzione del radiofarmaco e le complessità logistiche, lo rendono non riproponibile in quei paesi in via di sviluppo, affacciatisi solo recentemente alla medicina nucleare.

La catena di approvvigionamento mondiale di radioisotopi è intrinsecamente fragile, poiché si affida in larga misura a pochi reattori di ricerca (tre) costruiti negli anni 50-60 del secolo scorso. Fino al 2009 i centri di produzione erano cinque. La chiusura del "Chalk River reactor" in Canada, in funzione dal 1957, e il "Petten high flux nuclear reactor" nei Paesi Bassi, in funzione dal 1961, ha completamente disestato le catene di approvvigionamento a livello mondiale: i due reattori fornivano da soli l'80% del fabbisogno mondiale di ^{99}Mo per uso farmaceutico e la quasi totalità del fabbisogno USA (50% della richiesta mondiale).

Per queste ragioni ed in linea con le politiche internazionali di non proliferazione dell'uranio, l'International Nuclear Energy Agency (IAEA), sin dal 2010 pubblica linee guida e supporta i paesi membri, le cui ricerche e sforzi siano mirati ad investigare nuove metodologie non HEU di produzione del Molibdeno 99 e la diretta produzione di ^{99m}Tc mediante acceleratori. Dal 2011 esiste infatti un Coordinated Research Project (CRP) sulle 'Accelerator-based Alternatives to Non-HEU Production of $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ' con l'obiettivo di sviluppare la produzione di ^{99m}Tc da ciclotrone, utilizzando la reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ su un target arricchito di ^{100}Mo .

Il CRP oltre ad aver identificato le tecnologie disponibili e le metodologie più promettenti, ha anche delineato quali fossero le problematiche ancora da risolvere e quindi oggetto di ulteriori ricerche, come:

- Garantire la purezza del radioisotopo ^{99m}Tc in funzione sia della composizione isotopica del bersaglio di molibdeno, sia dell'energia dei protoni incidenti;
- Sviluppare migliori tecniche di estrazione del ^{99m}Tc dal target, con particolare attenzione alla loro efficienza e riproducibilità su vasta scala.;
- Controllare in modo più efficace l'attività specifica del ^{99m}Tc rispetto a quella di tutti gli isotopi di Tc presenti, poiché tale dato permette di comparare la vita utile del radiofarmaco realizzato con ^{99m}Tc da acceleratore, con l'equivalente prodotto con ^{99m}Tc da generatore;
- Implementare migliori tecniche di recupero e riutilizzo del bersaglio di ^{100}Mo arricchito, che vadano ad eliminare le impurità sia chimiche che radiochimiche presenti dopo bombardamento protonico.

Sebbene queste problematiche siano state risolte solo in parte, il CRP sottolinea come la produzione diretta di ^{99m}Tc possa essere una soluzione di lungo termine per soddisfare la domanda di radiofarmaci sicuramente a livello di distribuzione locale, andando così a coadiuvare o in tali casi a sostituire i generatori di ^{99}Mo .

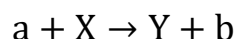
Bisogna però ricordare che l'emivita del ^{99m}Tc (6h) è un vincolo che limita il tempo (e di conseguenza la distanza) che può separare la fase di produzione del radionuclide da quella di somministrazione del farmaco. Di conseguenza, aspetti quali l'efficienza e il buono stato delle infrastrutture e dei trasporti, la programmazione delle consegne e parametri legati all'irradiazione e recupero del bersaglio di molibdeno, andranno notevolmente ad influenzare i modelli di distribuzione del ^{99m}Tc da acceleratore e il suo costo per megabequerel.

2 Reazione nucleare e produzione

2.1. Richiami sulle reazioni nucleari

2.1.1. Classificazione delle reazioni

Una generica reazione nucleare viene tipicamente scritta come:



con:

- a la particella accelerata che andrà ad interagire con il nucleo X ;
- X il bersaglio;
- Y e b prodotti della reazione.

Le varie reazioni possono essere catalogate in base al meccanismo che governa il processo; infatti, si distinguono due principali vie che torneranno utili nello studio della neutronica della reazione:

- Reazioni dirette, dove solo alcuni nucleoni, solitamente quelli più “superficiali”, partecipano alla reazione e hanno la possibilità di essere espulsi come prodotti della reazione;
- Reazioni composte, dove la particella incidente si fonde con il nucleo target per un breve periodo, lasciando quest’ultimo in uno stato eccitato che ritornerà al fondamentale espellendo nucleoni (una sorta di “evaporazione” del nucleo).

Si noti inoltre che tali concetti rientrano nelle varie simulazioni FLUKA che sono state eseguite (tramite le card PHYSICS COALESCENCE e PHYSICS EVAPORATION in aggiunta alla configurazione di default), di cui si discuteranno successivamente i risultati e le implicazioni.

Inoltre, è comune ed utile classificare ulteriormente le varie reazioni in base all'energie dei prodotti:

- Reazioni elastiche, ove i prodotti si trovano al loro stato fondamentale energetico;
- Reazioni inelastiche, ove i prodotti si ritrovano in uno stato eccitato, con conseguente decadimento gamma.

In riferimento alle reazioni inelastiche non è raro ottenere nuclei metastabili, ovvero aventi tempi di decadimento gamma non nell'ordine dei nano/pico secondi bensì di minuti se non ore. Tale "dilatazione" delle tempistiche di dimezzamento è dovuta principalmente, oltre al fatto di essere favorita da salti energetici relativamente piccoli, agli ampi salti di momento angolare nella transizione gamma da nucleo eccitato a nucleo nello stato fondamentale.

Per citare un esempio, il tecnezio ^{99m}Tc , essendo uscente dalla reazione in stato eccitato, possiede una emivita di circa sei ore. Si ricordi il bilancio di conservazione del momento angolare totale:

$$I_i = I_f + L + S$$

con:

- I_i Il momento angolare totale iniziale dell'isomero
- I_f Il momento angolare allo stato fondamentale
- L e S rispettivamente momento angolare orbitale e intrinseco del fotone emesso (si ricordi comunque che per il fotone $S=1$)

Prendendo a riferimento i valori dei nuclei di tecnezio prima e post transizione energetica (stato fondamentale), si noti come la differenza di momento angolare sia relativamente elevata, spiegando dunque l'insolita emivita dell'isomero.

Nuclide	Momento angolare totale
$^{99}_{43}\text{Tc}_{56}$	$\frac{9}{2}^{+}$
$^{99m}_{43}\text{Tc}_{56}$	$\frac{1}{2}^{-}$

Fonte: (Live Chart of Nuclides s.d.)

2.1.2. Energetica delle reazioni nucleari

Dalla celeberrima equazione $E=mc^2$ e dalla conservazione dell'energia applicata alla generica reazione nucleare, con T energie cinetiche dei nuclei/particelle:

$$m_x c^2 + T_x + m_a c^2 + T_a = m_y c^2 + T_y + m_b c^2 + T_b$$

è possibile definire il Q value a partire dalla differenza delle masse iniziali e finali:

$$Q = m_{in} - m_{fin} = T_{fin} - T_{in}$$

In base ai valori assunti da Q è possibile ulteriormente dividere le reazioni in:

- Esotermiche ($Q>0$) che non presentano energia di soglia della particella impattante (è sufficiente che tale particella vinca il potenziale coulombiano del nucleo, relativamente trascurabile)
- Endotermica ($Q<0$) che avvengono solo per energie cinetiche della particella incidente superiori ad una certa soglia così definita:

$$T_{soglia} = -Q \cdot \frac{m_y + m_b}{m_y + m_b - m_a}$$

Si noti inoltre che, nel caso di prodotti in stato eccitato, il Q valore deve tenere conto del surplus energetico:

$$Q_{ex} = Q_{sf} - E_{ex}$$

2.2. Produzione di tecnezio sfruttando reazioni nucleari

2.2.1. Possibili reazioni

Possiamo dividere le varie reazioni nucleari che portano alla formazione del tecnezio metastabile (elencate in seguito) in due categorie basate sul numero complessivo di passaggi:

- Dirette, con il prodotto figlio della reazione (senza alcun passaggio ulteriore);
- Indirette, dove giungiamo al prodotto finale desiderato dopo una serie di decadimenti successivi alla reazione

In riferimento alla produzione di ^{99m}Tc a partire da generici isotopi del molibdeno sono possibili le seguenti vie:

Dirette	Indirette
$^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$	$^{100}\text{Mo}(p,x)^{99}\text{Mo}$
$^{100}\text{Mo}(d,3n)^{99m}\text{Tc}$	$^{100}\text{Mo}(d,x)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$
	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$
	$^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$
	$^{238}\text{U}(\gamma,f)^{99}\text{Mo}$

Fonte: (Gamma Emitters s.d.)

Ai fini del metodo di produzione tramite ciclotrone, la tesi si incentra nel considerare soltanto le reazioni nucleari dirette, in virtù della possibilità di bombardare un generico target contenente isotopi del molibdeno con protoni e/o deutoni al fine di ottenere il tecnezio metastabile senza alcun ulteriore tempo di attesa (ovvero decadimento da ^{99}Mo). Si osservi inoltre come il metodo tradizionale da reattore nucleare sfrutti la reazione indiretta $^{238}\text{U}(\gamma,f)^{99}\text{Mo}$, con il molibdeno che trasmuta in tecnezio tramite decadimento β^- .

2.2.2. Energetica della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$

Tramite un opportuno script Matlab si è calcolato ex novo il Q value e l'energia di soglia a partire dalla definizione stessa di massa del nucleo:

$$m_{\text{nucleo}} = \sum m_{\text{nucleoni}} - \frac{E_{\text{legame}}}{c^2}$$

È possibile risalire alle caratterizzazioni energetiche della reazione sopra citata, ovvero:

Dati	Risultati
$m_{\text{protone}} = 1,0087 \text{ uma}$	Q value = -7,719 MeV
$M_{\text{neutrone}} = 1,0073 \text{ uma}$	Energia di soglia = 7,797 MeV
B.E.tecnezio = 8,614 MeV/nucleone	
B.E.molibdeno = 8,605 MeV/nucleone	
$E_{\text{fotone}} = 0,140 \text{ MeV}$	

Fonte dati: (Live Chart of Nuclides s.d.)

2.2.3. Energetica della reazione $^{100}\text{Mo}(d,3n)^{99\text{m}}\text{Tc}$

In modo analogo alla reazione precedente possiamo caratterizzare la reazione che presenta deuterio come particella incidente:

Risultati
Q value = -9,944 MeV
En. di soglia = 10,144 MeV

2.2.4. Confronto tra le due reazioni dirette

Si è optato principalmente per lo studio della reazione che coinvolge un fascio di protoni bensì di deutoni per gli eventuali limiti imposti dalla potenza dei ciclotroni oggi disponibili. In virtù del fatto che la massa del deutone è circa doppia di quella del protone, un eventuale ciclotrone in grado di accelerare quest'ultimi fino ad una energia massima di 20 MeV non sarebbe in grado di fare la stessa cosa con i deutoni se non fino a circa 10 MeV, esigendo quindi un macchinario più potente e dunque più costoso. Segue la dimostrazione (seppur semplificata) del dimezzamento dell'energia cinetica dei deutoni:

Dimostrazione semplificata

- Imponendo l'equilibrio sulla particella soggetta sia alla forza di Lorentz che alla centrifuga:

$$|F_c| = |F_L| \rightarrow \frac{mv^2}{r} = qvB$$

- Poiché si ha: $T_k = \frac{1}{2}mv^2$, da entrambe si ricavi v^2 :

$$v = \frac{qBr}{m} \rightarrow v^2 = \frac{(qBr)^2}{m^2} = \frac{2T_k}{m}$$

- Da cui (tutto uguale tranne le masse):

$$T_k = \frac{q^2 r^2 B^2}{2m}$$

- Considerando il rapporto tra le energie del protone e del deutone

$$\frac{T_{k,pro}}{T_{k,deu}} = \frac{m_{deu}}{m_{pro}} \cong 2$$

Tale “disparità energetica” favorisce maggiormente la reazione avente i protoni come particelle incidenti, soprattutto tenendo conto dei diversi yield offerti dalle due possibili vie:

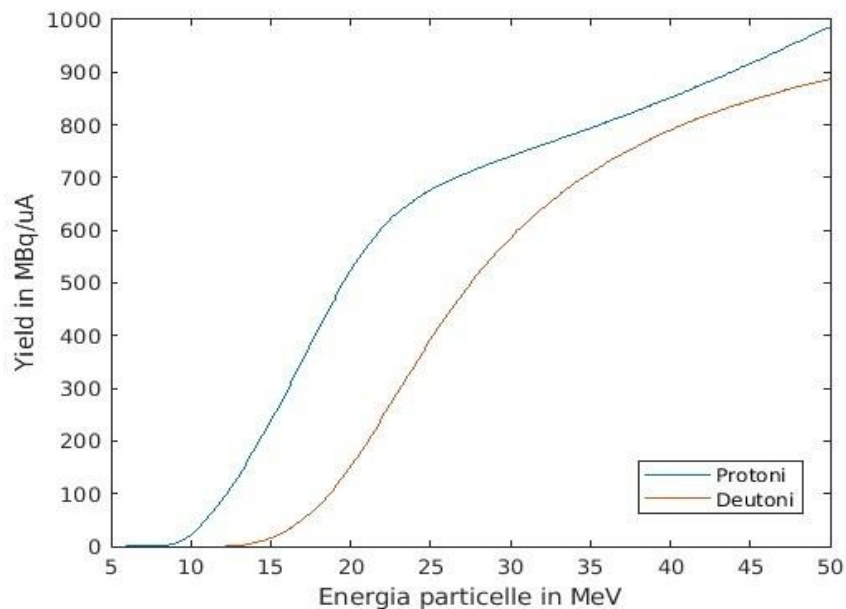


Figura 3 Yield delle reazioni dirette prese in considerazione

Da tale grafico si evince come, dal punto di vista di resa teorica di reazione, la $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ sia la favorita in tutto l'intervallo soprattutto fino a circa 25 MeV. Inoltre lo yield della $^{100}\text{Mo}(d,3n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ diviene considerevole, rispetto alla prima reazione, solo ad alte energie e dunque è sfavorevole alla luce della “disparità” prima menzionata.

2.3. Composizione isotopica del target irradiato

Essendo il molibdeno-100 il reagente della reazione studiata, si rivela dunque essenziale che abbia un'alta percentuale isotopica nel target irradiato. Ovviamente è infattibile avere un target mono isotopico, poiché, anche se esistesse un modo per ottenerlo, sicuramente farebbe lievitare i costi di produzione in modo non trascurabile. Di conseguenza è stata scelta una opportuna miscela, ovvero quella venduta dalla azienda americana ISOFLEX USA, caratterizzata da una percentuale di ^{100}Mo di circa 99,86% e la rimanente parte da altri isotopi del molibdeno (descrizione nella seguente tabella). Quest'ultima è stata infatti la composizione isotopica usata nelle varie simulazioni FLUKA, in virtù dell'altissima percentuale del reagente di interesse, a fronte di piccole tracce di altri isotopi (Martini, et al. 2018).

Mo-100	99,86 %
Mo-98	0,0115 %
Mo-97, Mo-96, Mo-95, Mo-94, Mo-92	0,005 % (ciascuno)

A titolo di confronto, si elenca pure l'abbondanza isotopica naturale:

Mo-100	9,63 %
Mo-98	24,13 %
Mo-97	9,55 %
Mo-96	16,68 %
Mo-95	15,92 %
Mo-94	9,25 %
Mo-92	14,85 %

È da sottolineare che il molibdeno è sottoforma di metallo e non di ossido. Trascurando eventuali modifiche cristallografiche e reazioni chimiche che potrebbero essere innescate dalle alte temperature raggiunte durante il processo di irradiazione, sfruttare molibdeno metallico permette di limitare il contenuto di altri atomi quali l'ossigeno. Usare un ossido porterebbe ad un incremento della produzione di contaminanti, andando dunque ad abbassare la purezza del prodotto finale e complicando il processo di depurazione a fine bombardamento.

2.4. Ottimizzazione dello spessore

2.4.1. Richiami sulla definizione di Yield

Si definisce Yield il rapporto tra quantità di prodotto in relazione a quella di reagente ed è dunque assimilabile concettualmente ad una resa. In chimica è solitamente espresso in termini adimensionali o percentuali (ad esempio, rapporto tra moli di prodotto e reagente); mentre nell'ambito delle reazioni nucleari, soprattutto quelle indotte da particelle accelerate tramite ciclotroni, ricorre più frequentemente la misura in attività/carica oppure attività/corrente per ragioni puramente pratiche. Tale scelta è giustificata dalla facilità con cui è possibile misurare l'attività del radionuclide prodotto e poiché in genere sono impostati a priori i settaggi macchina quali l'intensità di corrente, associata al flusso di protoni nel fascio, e il tempo di irradiazione.

Per via della scala ridotta dei numeri in gioco si preferisce usare multipli e sottomultipli, ovvero mega/gigabequerel e microampère:

$$Yield = \frac{\text{Attività radionuclide} \left[\frac{MBq}{\mu Ah} \right]}{\text{Carica totale irradiata} \left[\frac{MBq}{\mu Ah} \right]}$$

In ambito medico-tecnico lo Yield viene riferito all'attività del radionuclide a fine bombardamento in seguito all'irradiazione con un fascio di protoni di intensità 1 μA costante e per un'ora di tempo. Tale parametro è infatti chiamato "Yield 1h-1 μA ".

A scopo informativo si riportano altre due possibili espressioni dello Yield:

- Yield fisico: definito come rapporto tra attività e numero di particelle incidenti in termini di carica; rappresenta analiticamente la derivata dell'attività nel tempo di irradiazione;
- Yield di saturazione: tiene conto dell'attività, e quindi del numero di particelle, quando, a seguito di tempi di irradiazioni molto più lunghi dell'emivita del radioisotopo, il numero massimo di nuclei presenti nel target è stato raggiunto. L'attività diviene così indipendente dal tempo di bombardamento a pari intensità di corrente.

Dalla legge del decadimento radioattivo si evince che la produzione tende a valori di saturazione solo per tempi cinque volte superiori all'emivita del radionuclide. Si ricordi infatti la seguente formula, con R indicante l'attività prodotta al secondo:

$$\frac{dN}{dt} + \lambda N = R \rightarrow N(t) = \frac{R}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t})$$

Poiché l'emivita del tecnezio^{99m} è di circa 6h e il tempo di irradiazione di 1h, nella trattazione non verrà mai usato lo yield di saturazione. Si farà riferimento soltanto alla definizione di Yield 1h-1 μ . Di conseguenza il fascio di protoni impiegato nelle simulazioni FLUKA, che saranno in seguito riportate, sarà caratterizzato da tale valore di corrente e di tempo di irraggiamento.

Si riporta infine lo Yield 1h-1 μ A della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$. Tali valori sono indicativi solo in termini di ordine di grandezza in quanto non si è a conoscenza del contesto nel quale siano stati calcolati.

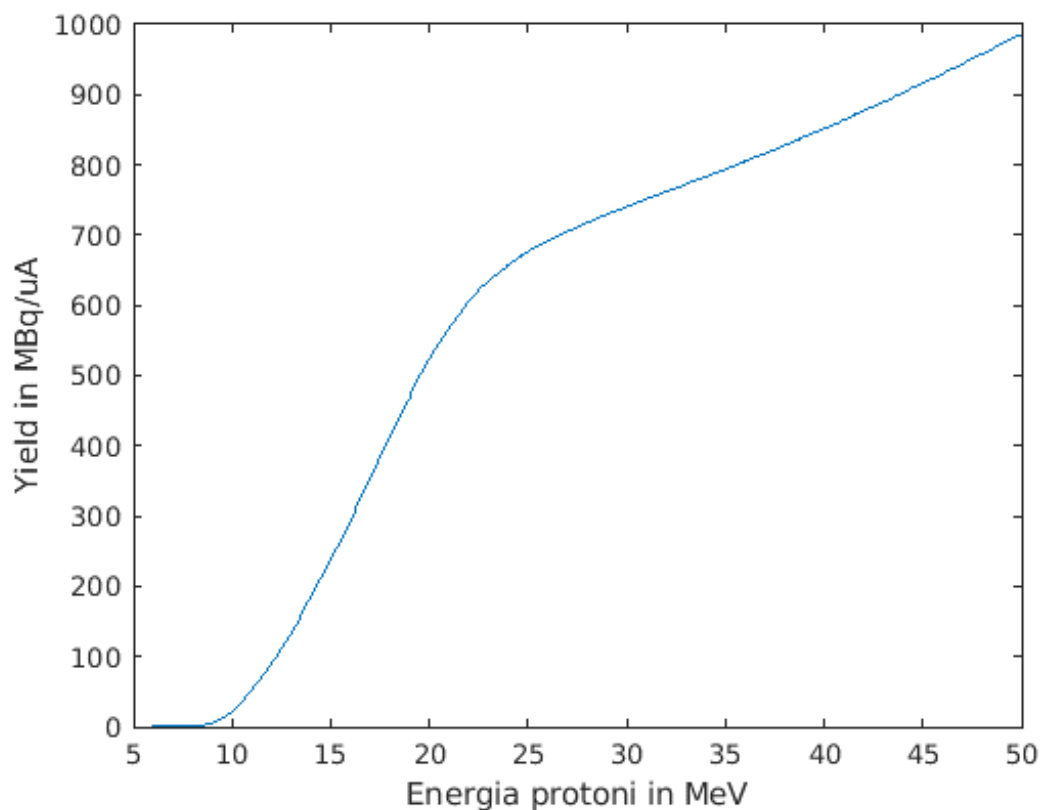


Figura 4 Yield della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ (Gamma Emitters s.d.)

2.4.2. Determinazione dello spessore del target

Per ottenere una stima sullo spessore ideale del target di molibdeno è necessario valutare prima l'energetica della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$, ponendo enfasi dunque sul suo Q value e sull'energia di soglia, qui richiamate:

Q value = -7,719 MeV
Energia di soglia = 7,797 MeV

L'obiettivo della corrente analisi è di stabilire lo spessore del target, imponendo come prima condizione che l'energia dei protoni in uscita sia quantomeno comparabile con quella di soglia: diviene fondamentale lo studio del delta energia del fascio tra entrata ed uscita dal target.

Si è dunque optato per una stima dello spessore necessario prendendo come riferimento i dati del database PSTAR inerenti al potere frenante massico del molibdeno rispetto un fascio di protoni che lo attraversa; si noti comunque che il PSTAR si riferisce al molibdeno con abbondanza isotopica naturale, quando invece il target è costituito da un mix isotopico (tale aspetto verrà discusso successivamente).

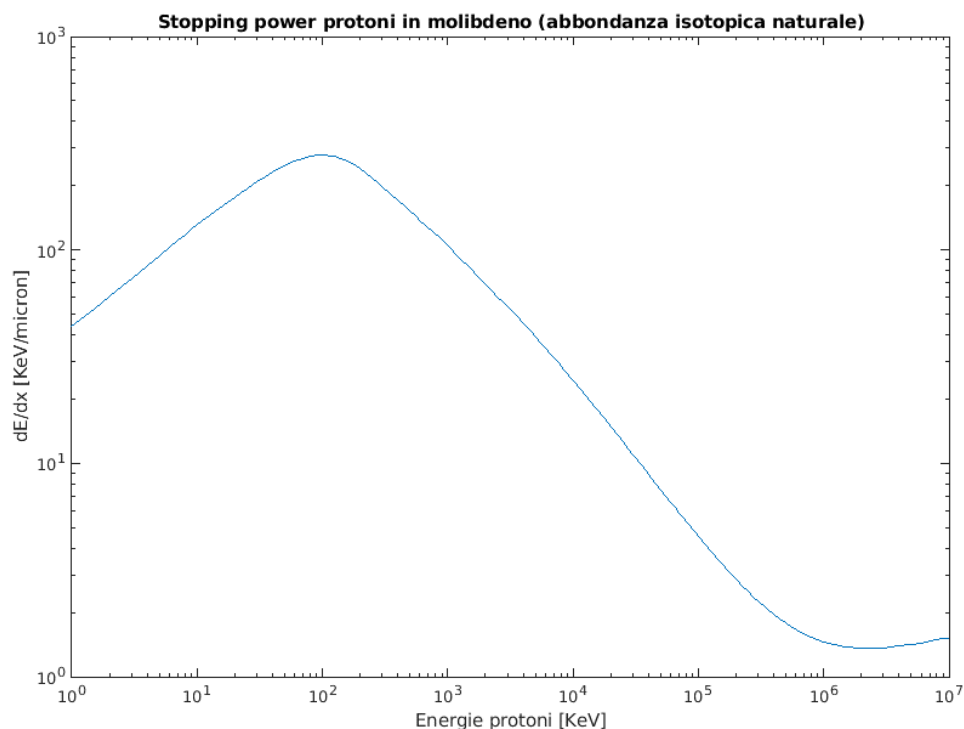


Figura 5 Rappresentazione in scala logaritmica del potere frenante a cui la particella è soggetta in base alla sua energia; fonte (PSTAR Database s.d.)

Si è implementato uno script Matlab che, tenendo conto dell'energia in ingresso e di quella in uscita desiderata (ovvero l'energia di soglia sopra menzionata), calcola in modo discreto lo spessore necessario, sottraendo ad ogni passo della particella (ovvero ogni micron) il $\frac{dE}{dx}$ associato alla sua energia. Di seguito è riportato il grafico che associa lo spessore all'energia dei protoni in entrata, da cui si evince un non trascurabile andamento parabolico:

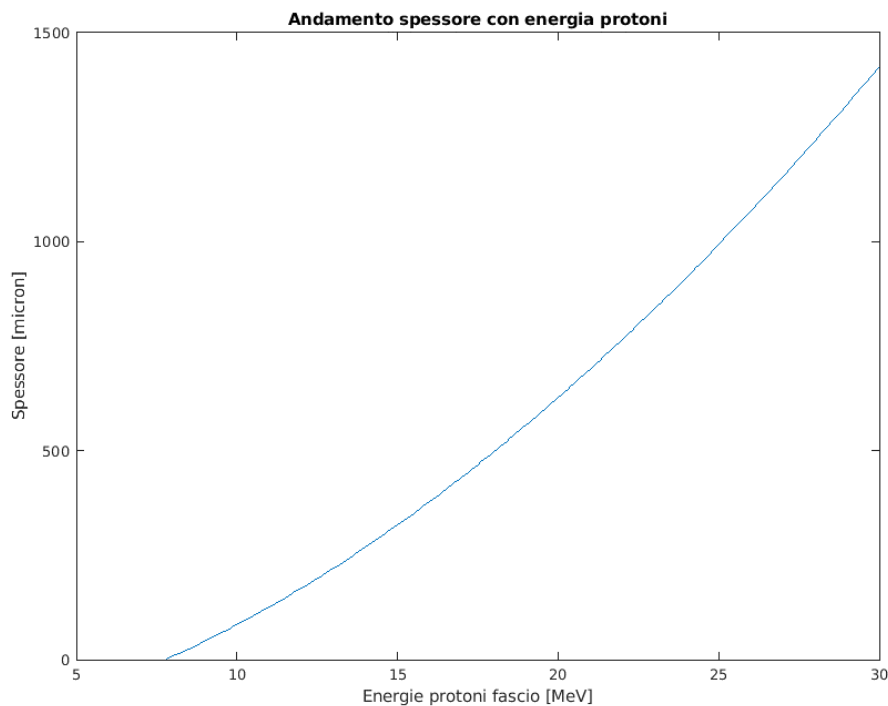


Figura 6 Dato ottenuto dallo script Matlab prima citato che fornisce una stima dello spessore ideale del target in funzione dell'energia in input

Dunque, appare evidente come all'aumentare dei MeV occorra aumentare in modo più che lineare lo spessore del target al fine di non avere del molibdeno inutilizzato a causa del decremento dell'energia dei protoni rispetto a quella di soglia. D'altra parte, si noti come lo Yield della reazione sia una funzione monotona crescente e dunque non permetta di individuare un massimo relativo di resa.

Perciò è stata implementata come strategia lo studio dello Yield rapportato allo spessore del target, in modo da ottenere una funzione che individui l'ottimo trade off tra i due fattori precedentemente menzionati: infatti,

- Aumentando l'energia incrementa lo yield; si avrebbe dunque una resa maggiore, ma a scapito di dover usare una quantità superiore di molibdeno, con il conseguente aumento dei costi di fabbricazione del bersaglio;
- Diminuendo l'energia diminuirebbe lo yield, ma a vantaggio di dover usare una minore quantità di molibdeno.

Rapportando quindi le due quantità si è ottenuto il seguente grafico:

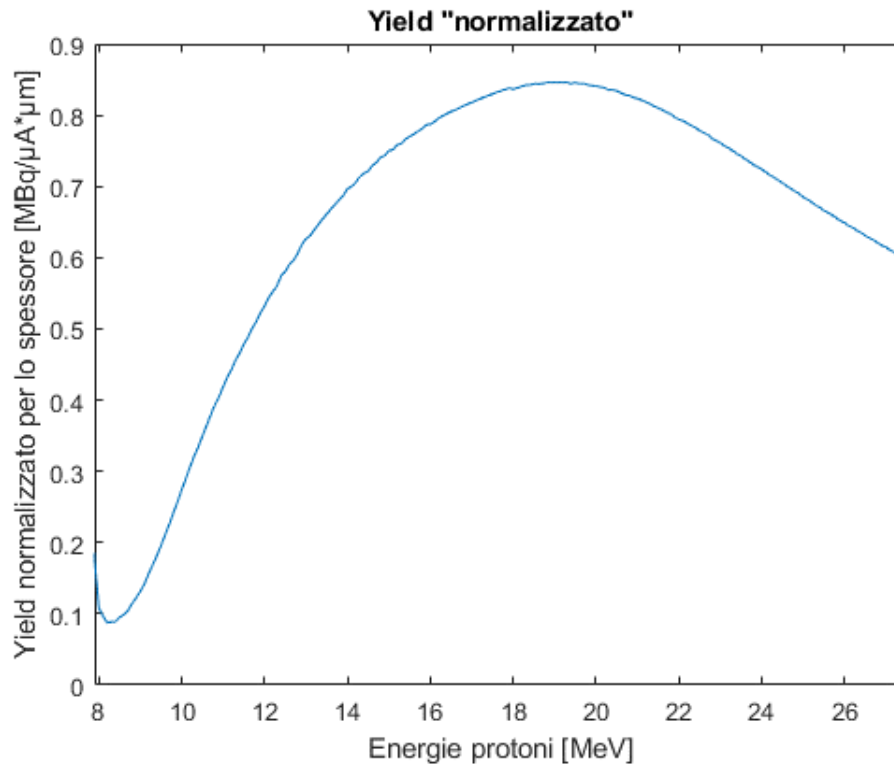


Figura 7 Grafico estratto dallo script Matlab che calcola il rapporto tra Yield ed andamento degli spessori

È osservabile un massimo relativo molto marcato per un'energia prossima a 19,2 MeV.

Non è specificata l'unità di misura della ordinata in quanto non ha reale valenza fisica, poiché frutto del rapporto di due quantità tra loro diverse (infatti si è più interessati alla presenza di massimi relativi che al loro effettivo valore):

Il picco di tale grafico è deducibile considerando il rapporto tra l'andamento dello Yield e dello spessore. La crescita dello yield, infatti, rallenta sensibilmente per valori sopra i 20-25 MeV mentre lo spessore incrementa parabolicamente all'aumentare dei MeV dei protoni incidenti sul bersaglio.

Infine, applicando l'energia trovata grazie allo script Matlab precedentemente menzionato, si è ottenuto come spessore ottimale 574 micron (μm), base di buona parte delle simulazioni FLUKA insieme a protoni accelerati a 19,2 MeV.

2.4.3. Verifica con FLUKA

Per avere un riscontro di carattere “sperimentale” nella determinazione dello spessore ottimo si è scelto di simulare tramite FLUKA l’irraggiamento di un target variando ogni volta sia l’energia che lo spessore associato. Per ogni coppia di valori Energia-Spessore è stato possibile ricavare, sfruttando la card RESNUCLEI, il valore di Yield associato alla produzione di Tecnezio 99m da comparare con i dati contenuti nel database PSTAR precedentemente analizzati.

Nella tabella si evidenziano le coppie Energia-spessore sfruttate per le simulazioni:

Energia [MeV]	Spessore associato [μm]
10	83
12,5	193
15	320
17,5	464
20	623
22,5	798
25	987
27,5	1192

Si tenga conto inoltre che, per risparmiare tempo, le simulazioni sono state eseguite con relativamente pochi primari (circa 50 milioni). Dall’analisi è emerso che i risultati della trattazione analitica e delle simulazioni coincidono.

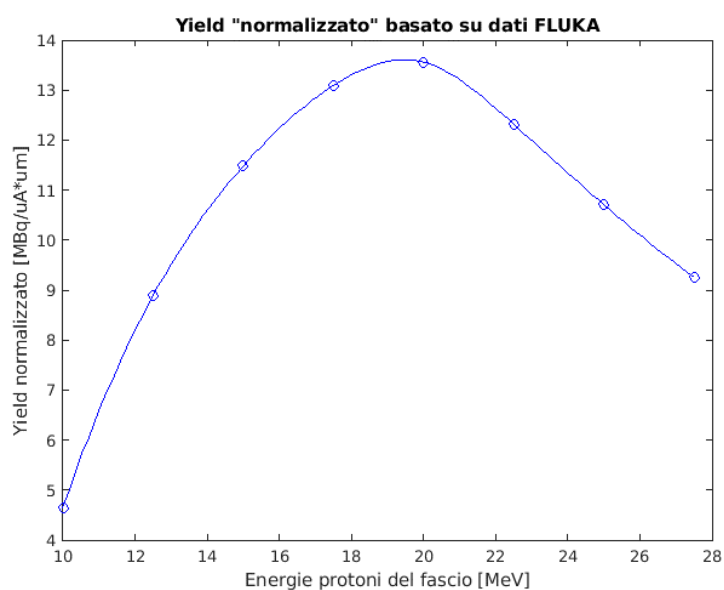


Figura 8 Yield “normalizzato” dividendo i valori interpolati degli Yield ottenuti da FLUKA e lo spessore ottimale precedentemente trovato

Il grafico riportato, ottenuto tramite le simulazioni FLUKA, è stato costruito interpolando con il comando spline i dati ottenuti con le otto simulazioni. Anche in questo caso il valore di energia di ottimo dello yield normalizzato sullo spessore risulta essere circa 19,2 MeV.

Si noti inoltre come siano state usate le card RESNUCLEI al fine di trovare lo Yield per ogni singola simulazione: ulteriori dettagli sono espressi al 2.7.1.3.

2.5. Analisi dell'incertezza dei dati

Tutti i calcoli precedentemente eseguiti per definire lo spessore del target hanno sfruttato i dati presenti nel database PSTAR. È opportuno evidenziare che tali dati sono riferiti alla composizione isotopica naturale del Molibdeno e quest'ultima differisce notevolmente da quella del bersaglio di Molibdeno-100 usato nelle simulazioni. L'ottimizzazione dello spessore del bersaglio, ottenuta mediante script MATLAB basato su tali dati, non sarà sicuramente coincidente con i risultati restituiti da FLUKA. Di notevole importanza sono le incertezze intrinseche alla misura dei dati relativi al potere frenante e allo yield presenti sia in FLUKA che in PSTAR (si veda 2.7.3.1).

Analizzando la fluenza di protoni uscenti dal bersaglio nelle simulazioni FLUKA, basate sulle coppie spessore-energia precedentemente citate, si è osservato che l'energia di quest'ultimi era superiore a quella di soglia per cui era stato ottimizzato lo spessore. Tale divergenza con i risultati analitici ha reso necessario un'ulteriore analisi del calcolo dello spessore.

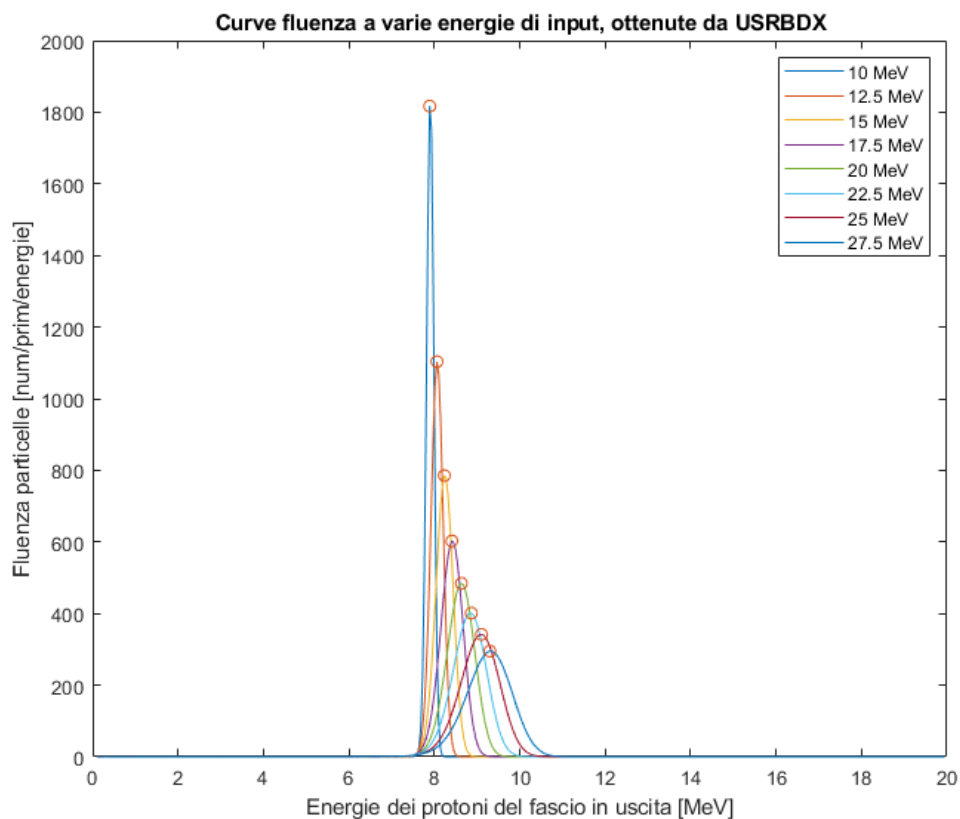


Figura 9 Energia dei protoni in uscita da bersaglio con spessore precedentemente ottimizzato, alle energie indicate nella legenda;

L'andamento del grafico mostra che all'aumentare delle energie dei protoni incidenti, e di conseguenza degli spessori utilizzati, la distribuzione di fluena dei protoni aumenta la varianza e si sposta verso valori di energia superiore a quella di soglia. Si noti come solo per le basse energie, come 10 MeV, si ha una fluena massima di uscita nell'intorno (destro) dei 7,8 MeV di soglia, mentre per le alte energie si superano anche i 9 MeV; per l'energia di 19,2 MeV invece si si assesta intorno ai 8,5 MeV in uscita.

Al fine di ricalcolare diversamente lo spessore (tenendo in considerazione anche l'effettiva composizione del bersaglio di Molibdeno, anche se tale aspetto è secondario) si sono eseguite otto simulazioni per 5 valori arbitrari di energia: 10, 15, 20, 25, 30 MeV.

Per ognuna di queste energie si è studiato il picco di fluena di protoni uscenti dal bersaglio a spessori crescenti, a partire da 10 μm prima del valore calcolato con MATLAB.

Esempio:

Per l'energia di 15 MeV, avente ottimizzazione MATLAB a 322 μm , sono state eseguite simulazioni con bersagli spessi 312, 322, 332 e così via fino a 382. Ad ogni simulazione è stata estratta l'energia associata al picco di fluena di protoni uscenti dal bersaglio. A partire dalle coppie energia di picco dei protoni uscenti-spessore è stato realizzato, per ogni valore di energia dei protoni incidenti, un grafico frutto dell'interpolazione dei punti individuati sul piano energia-spessore.

A titolo di esempio si riporta il grafico relativo ai 15 MeV:

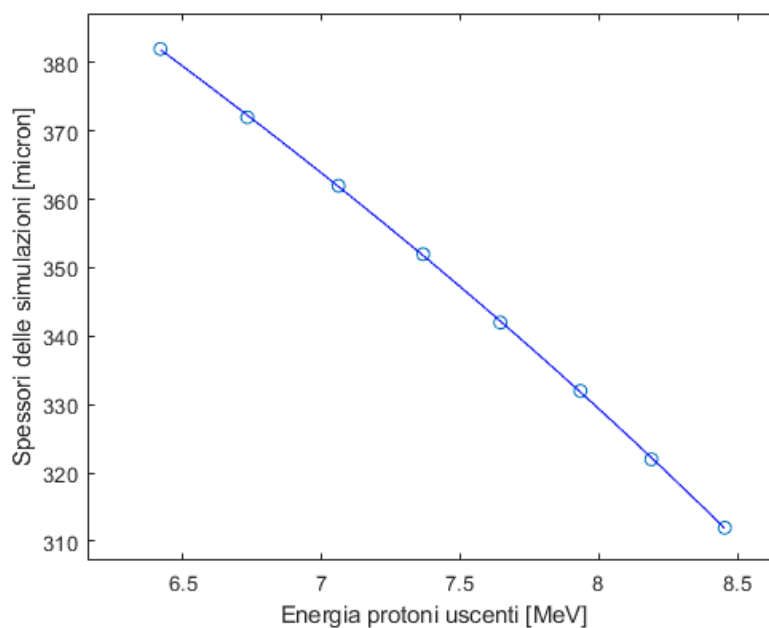


Figura 10 Andamento degli spessori delle simulazioni
in funzione dell'energia dei protoni uscenti

Si è estratto lo spessore corrispondente all' energia dei protoni uscenti, con quest'ultima imposta pari alla soglia della reazione (7,8 MeV): il ragionamento è stato ripetuto per tutti i valori di energia presi in esame.

Le coppie spessore-energia protoni incidenti sono state dunque usate per costruire una curva empirica con quella analitica ricavata dai dati PSTAR.

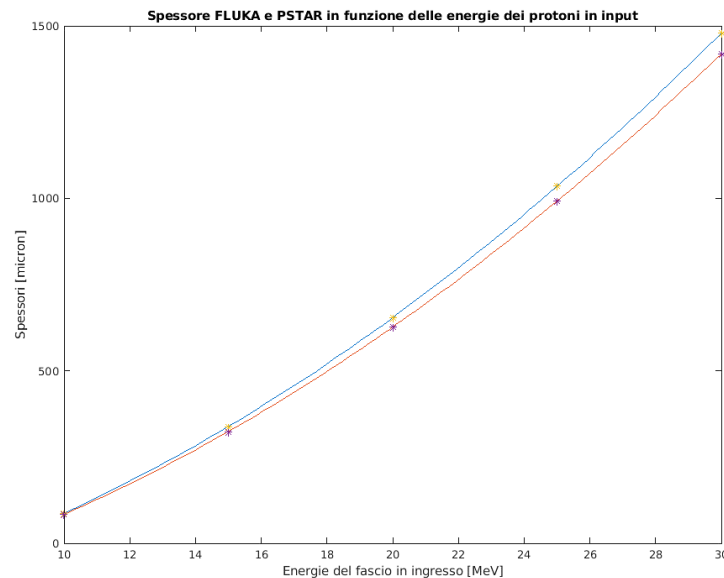


Figura 11 Confronto tra gli spessori ricavati da FLUKA e quelli del PSTAR

In ultima analisi si è potuto stabilire che lo scostamento medio tra spessore PSTAR e spessore FLUKA calcolato nei punti discreti analizzati è del 4,13%:

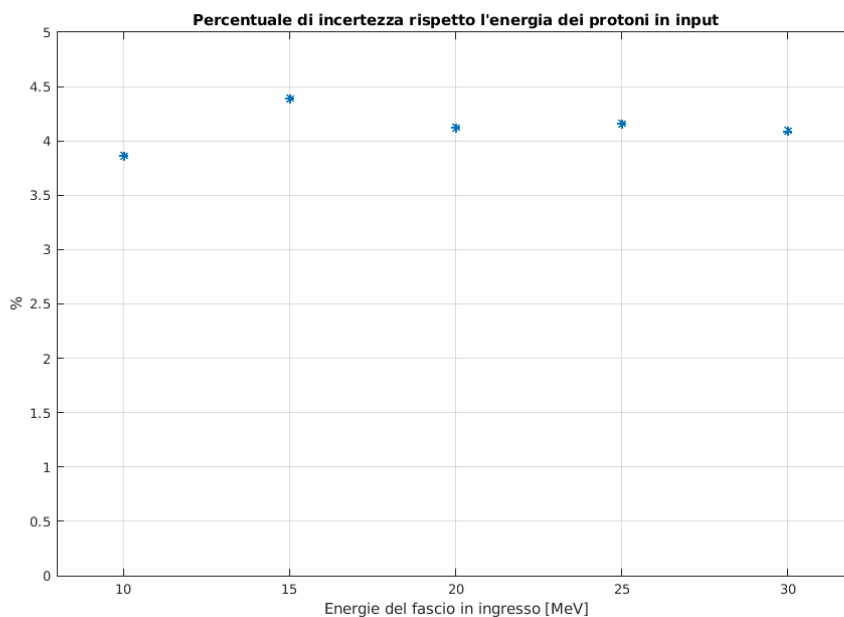


Figura 12
Percentuale di
discostamento dei
due spessori per
ogni simulazione
effettuata

Un errore di tale magnitudine è da ritenersi accettabile e in linea con l'incertezza media che caratterizza i dati alla radice (Yield ecc.) ed il Codice Montecarlo stesso.

2.6. Ottimizzazione del diametro del target

Così come la composizione isotopica del target rientra nelle assunzioni base, anche il diametro del target è stato scelto arbitrariamente. Tale scelta è stata poi validata a posteriori da un'opportuna analisi termodinamica, che, per via delle ipotesi e delle semplificazioni, permette solo di giustificare il dimensionamento e non di essere la base di ulteriori deduzioni. L'obiettivo finale dell'analisi della diffusione del calore è verificare se il target e la base di rame raggiungano o meno la temperatura di fusione assunto un diametro di 1,5 cm per il target ed una corrente del fascio di 50 μA (verrà spiegata in seguito la scelta di tale valore di corrente).

2.6.1. Modello approssimato termodinamico

L'analisi termodinamica è basata su un modello semplificato di diffusione del calore. Tale modello è a zero dimensioni, ovvero trascura la variazione di temperatura lungo la variabile spaziale. I meccanismi di scambio termico considerati sono la conduzione e la convezione e sono analizzati per solo due corpi, ovvero il target di Mo e la base di rame. Sono state considerate costanti le temperature dell'elio e dell'acqua di raffreddamento (ipotesi più che realistica poiché l'assetto sperimentale prevede sempre uno o più sistemi di raffreddamento sia per l'elio che per l'acqua).

Prendendo spunto da un setup tratto da un paper (Siikanen, et al. 2014) si è modellizzata la base su cui poggerebbe il target di molibdeno, ovvero un disco di rame con spessore di 1,5 mm raffreddato da un flusso di acqua, mentre il bersaglio stesso è "bagnato" da elio (si veda il capitolo 2.8 per ulteriori approfondimenti). Si noti inoltre che per via delle piccole sezioni delle condotte la portata dell'acqua sia nell'ordine dei 0,06 litri al minuto.

Inoltre la potenza (termica) del fascio è stata calcolata come:

$$Potenza = int.corrente \cdot energia = [\mu A \cdot MeV] = [W]$$

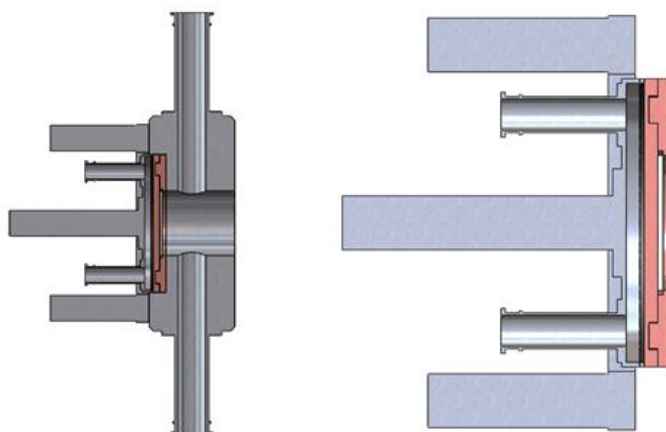


Figura 13 Sezioni del modello che mettono in evidenza i sistemi di raffreddamento (acqua a diretto contatto con il rame, elio circolante nella camera davanti il target) e il supporto in rame; modello realizzato tramite SolidWorks

Il modello prevede di distribuire la potenza termica del fascio di protoni in parte nel bersaglio di molibdeno e in parte nell'heat sink di rame. In particolare, il molibdeno assorbe l'energia associata ai protoni nell'intervallo da 19 a 8 MeV, mentre il rame assorbe l'energia termica rimanente.

2.6.2. Studio approssimato dei picchi di temperature

Tramite la seguente correlazione che esprime lo scambio termico tra la superficie piana solida a contatto con un liquido di flusso laminare (moto laminare):

$$Nu = 0,332 Re^{0,5} \cdot Pr^{0,33}$$

Usando i seguenti dati geometrici e la correlazione sovrastante (Hans Dieter Baehr s.d.)

Distanza tra pistone e rame	1,5 mm	Flusso di acqua	0,06 l/min
Sezione equivalente	37.31 mm ²	Diametro area rame bagnata	3,2 cm

è stato calcolato il coefficiente di scambio termico, stimato in circa $\approx 1180 \frac{W}{m^2 K}$ per l'acqua e $\approx 60 \frac{W}{m^2 K}$ per l'elio.

Impostando successivamente due bilanci energetici sui due corpi è stato possibile ottenere due equazioni differenziali:

$$m_{Mo} \cdot c_{Mo} \cdot \frac{dT_{Mo}}{dt} = Q_{pro,Mo} - h_{He} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{He}) - \frac{k_{Cu}}{S_{Cu}} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{Cu})$$

$$m_{Cu} \cdot c_{Cu} \cdot \frac{dT_{Cu}}{dt} = Q_{pro,Cu} - h_{H_2O} \cdot A_{Cu} \cdot (T_{Cu} - T_{H_2O}) + \frac{k_{Cu}}{S_{Cu}} \cdot A_{Mo} \cdot (T_{Mo} - T_{Cu})$$

Con

- c_x capacità termiche specifiche;
- h_x coefficienti di scambio termico;
- A_x superfici o a contatto con i fluidi o di conduzione tra i due corpi;
- S_x spessore dei due corpi;
- k_x conduttanze termiche dei due materiali.
- T_x temperature dei corpi e dei fluidi (queste ultime costanti per ipotesi).

Esplicitando il termine $\frac{dT}{dt}$ e risolvendo sfruttando il comando ode45 di MATLAB si è ottenuto il seguente grafico:

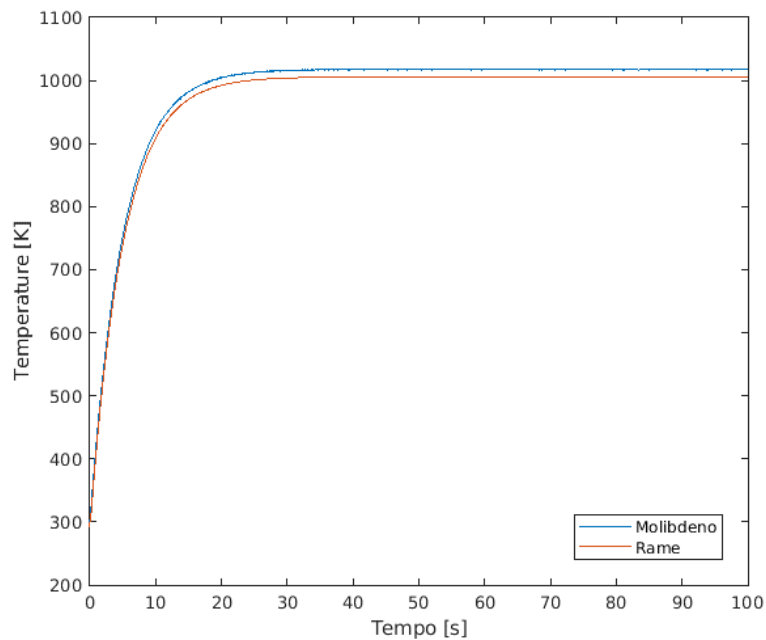


Figura 14 Andamento nel tempo delle temperature del target e del rame; calcolo effettuato tramite risoluzione delle precedenti differenziali

Date le temperature di fusione dei due metalli, emerge con chiarezza che le condizioni termodinamiche raggiunte durante le simulazioni sono compatibili con il dimensionamento del target e la struttura di supporto. Esse consentono inoltre di incrementare la corrente fino a 50μ A, limite massimo di corrente nei ciclotroni commerciali di piccola-media dimensione, in modo tale da aumentare la produzione di Tecnezio a parità di tempo di irradiazione.

Temperatura fusione Molibdeno	2896 K
Temperatura fusione Rame	1358 K

A titolo di completezza si riporta la relazione tra temperature massime raggiunte e intensità del fascio. Tale grafico è ottenuto utilizzando il precedente modello implementato su Matlab ma in modo iterativo per più valori di corrente (e dunque diversi valori di potenza termica entrante)

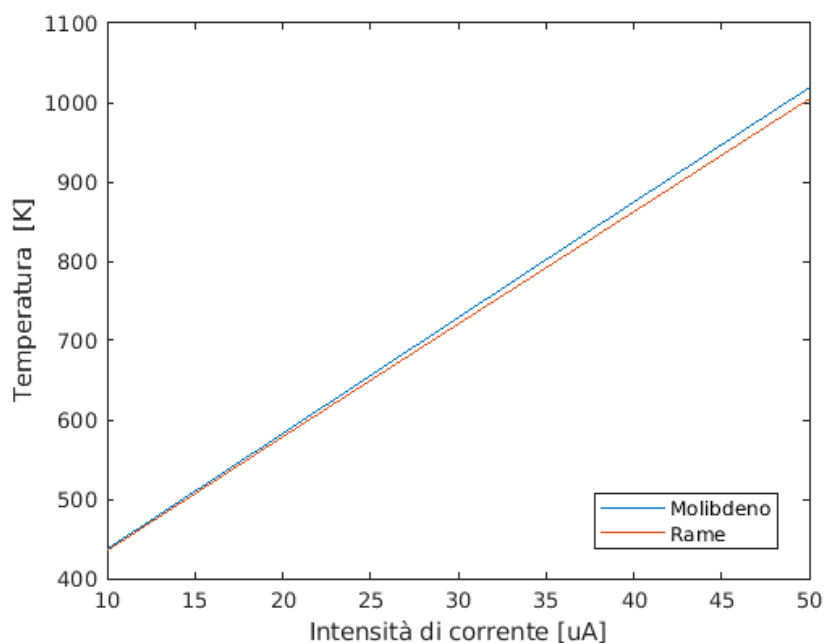


Figura 15 Andamento temperature (interpolazione) in base alla corrente del fascio

Sebbene tutte le simulazioni siano state eseguite a $1\mu\text{A}$ di corrente, in modo da considerare la definizione dello Yield "1h- $1\mu\text{A}$ " e sfruttare così i dati presenti sul database PSTAR, la soglia di $50\mu\text{A}$ sarà utilizzata in seguito per l'analisi delle schermature e per l'ipotetico piano di produzione di Tecnezio in un reparto ospedaliero.

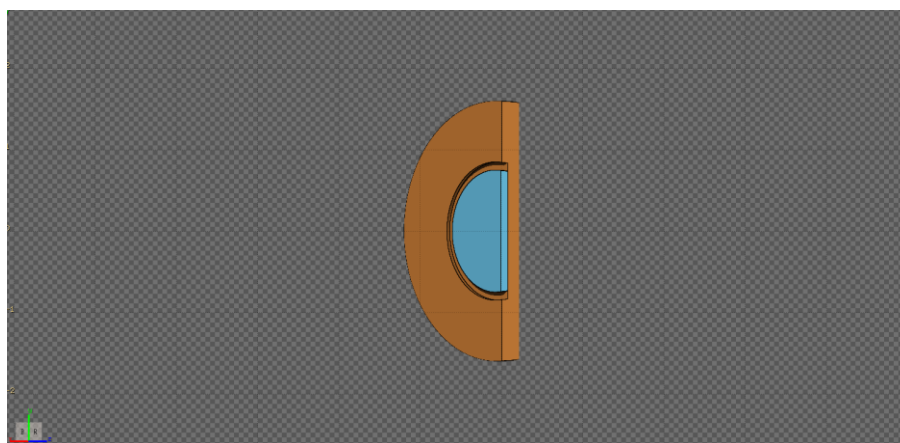


Figura 16 Dettaglio in sezione del target; immagine estratta dal setup di FLUKA

2.7. Radionuclidi prodotti e attività gamma

Per fare in modo che la qualità del ^{99m}Tc prodotto da ciclotrone sia alta, i laboratori devono concentrarsi su aspetti che vanno dalla geometria del target, all'energia del fascio incidente; se così non fosse la produzione di altri isotopi metastabili del tecnezio e di radioisotopi quali Mo, Nb, Zr e Ru potrebbero compromettere l'attività del prodotto e il bersaglio, rendendo impossibile o comunque economicamente svantaggioso il recupero del target stesso e la produzione di un radiofarmaco.


Al fine di ottimizzare la produzione di ^{99m}Tc e minimizzare la formazione di isotopi 'inquinanti' un laboratorio deve quindi prestare attenzione a parametri quali:

- L'energia del fascio di protoni: questa a sua volta dipende dalla composizione del bersaglio. Tale energia deve comunque essere sempre compresa tra i 7,8 MeV (energia di soglia per la reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$) e i 25 MeV, oltre la quale il numero di isotopi del tecnezio e di contaminati crescerebbe in maniera inaccettabile (nel nostro caso 19,2 MeV);
- La durata del tempo di irradiazione: compatibilmente con la produzione di Tc^{99m} , deve essere ridotta il più possibile per evitare la formazione di inquinanti;
- L'intensità del fascio, da rendere sempre la più alta possibile;
- La purezza del materiale target: un bersaglio particolarmente arricchito di Mo^{100} evita infatti a monte la produzione di isotopi indesiderati;
- Lo spessore del target: da evidenze sperimentali si osserva infatti che uno spessore tale da far fuoriuscire protoni con energia minore a quella di soglia diminuisce l'attività indesiderata; inoltre minimizza anche la quantità di materiale necessaria per realizzare il bersaglio.

2.7.1. CARDS usate nella simulazione FLUKA

Per rilevare l'attività di ^{99m}Tc , le card impiegate su FLUKA sono le seguenti:

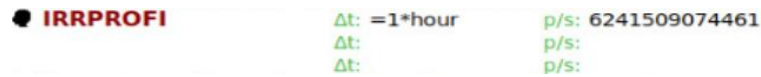
2.7.1.1. RADDECAY

 **RADDECAY**

h/μ Int: ignore ▼	Decays: Active ▼	Patch Isom: On ▼	Replicas:
e-e+ LPB: ignore ▼	h/μ LPB: ignore ▼	h/μ WW: ignore ▼	e-e+ Int: ignore ▼
	e-e+ WW: ignore ▼	Low-n Bias: ignore ▼	Low-n WW: ignore ▼
	decay cut: 0.0	prompt cut: 0.0	Coulomb corr: ▼

È la card che permette di simulare i decadimenti; impostando 'Decays: Active' ogni decadimento radioattivo è trattato in modo analitico, a differenza del metodo "Semi Analogue", che permette una trattazione in stile Monte Carlo dei decadimenti (ad esempio emivita, modalità, nuclei figli), ma al costo di un maggiore carico computazionale.

2.7.1.2. IRRPROFI



Card che definisce la tipologia di irradiazione per simulare decadimenti. I parametri impostati permettono di definire la lunghezza dell'intervallo temporale e l'intensità di irradiazione.

Si è scelto di bombardare il bersaglio con un fascio di protoni prodotto da corrente di $1\mu A$ per un'ora, per i motivi precedentemente citati (Yield).

$$1\mu A = \frac{10^{-6} \text{ C/s}}{1,602176634 \cdot 10^{-19} \text{ C/protone}} = 6241509074461 \frac{\text{protoni}}{\text{s}}$$

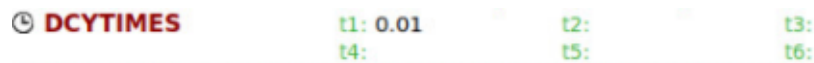
Alla fine dell'irraggiamento di 1h il numero di protoni sparati dal ciclotrone ammonta a $2,25 \cdot 10^{16}$ unità.

2.7.1.3. RESNUCLEI



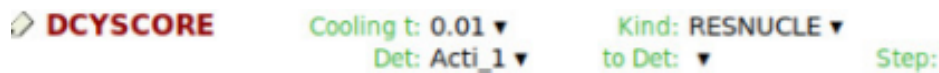
Tale card permette di andare a indagare la produzione di nuclei a seguito della irradiazione; gli input inseriti sono la regione spaziale da analizzare (in questo caso il TARGET) e il suo volume; l'input "type" consente a FLUKA di ricercare i prodotti di tutte le reazioni nucleari definite e comprese nelle card PHYSICS.

2.7.1.4. DCYTIMES



Definisce l'intervallo di tempo (in secondi) che intercorre tra la fine del periodo di irradiazione e la restituzione dei risultati forniti dalla card RESNUCLEI. Di default la card restituisce i dati raccolti non appena terminato il periodo di irradiazione.

2.7.1.5. DCYSCORE



Istruzione che associa alla card DCYTIMES, definita prima dall'utente, un'altra eventuale card, ad esempio RESNUCLEI. Nel caso in cui la card sia associata proprio a quest'ultima, i risultati dell'indagine saranno espressi in Bq normalizzati al cm^3 .

2.7.2. Osservazione sulle unità di misura

Si noti che le attività restituite dal simulatore FLUKA possono essere espresse sia in $\frac{Bq}{cm^3}$, sia in $\frac{\text{numero particelle}}{cm^3 * \text{primario}}$.

Infatti, FLUKA restituisce l'attività con la prima unità di misura quando l'operazione d'indagine del RESNUCLEI viene eseguita dopo un certo delay temporale rispetto alla fine dell'irraggiamento con particelle cariche. Nel caso in esame il delay impostato è di 0.01s: tale delay scelto in maniera arbitraria non compromette la rilevazione delle attività degli isotopi metastabili, in quanto l'emivita di questi ultimi risulta superiore al centesimo di secondo. La seconda unità di misura, invece, è usata dal software quando la rilevazione è eseguita immediatamente dopo la fine del periodo di irraggiamento; normalizzare il numero di atomi attivati su il volume e il totale di particelle cariche sparate rende il dato simile ad uno yield della reazione.

2.7.3. Analisi della produzione

Mediante l'uso delle card descritte al paragrafo precedente e dopo aver ottimizzato lo spessore del target in funzione dell'energia dei protoni incidenti, si è realizzata una simulazione mediante il software FLUKA in grado di fornire informazioni sugli isomeri prodotti a seguito del bombardamento del bersaglio di molibdeno con un fascio di primari di energia 19,2 MeV.

Si noti che per "primari" si intende il numero di particelle direttamente ionizzanti (protoni) incidenti sul bersaglio e responsabili della attivazione dei nuclei. Nel caso in esame i primari sono i protoni di energia 19,2 MeV generati dal ciclotrone con una corrente di 1μA.

Tabella che sintetizza i dati alla base della simulazione

Intensità del fascio	6,24*10 ¹² particelle/secondo
Tempo di irraggiamento	1h
Corrente	1μA
Volume target	0,10143417 cm ³

L'analisi si è concentrata sugli isomeri metastabili, ciò in quanto l'attività dei gamma-emettitori è facilmente misurabile rispetto ad eventuali altri tipi di decadimento. (fonte emivita (Live Chart of Nuclides s.d.)).

Segue nella pagina successiva la tabella che riassume i radionuclidi prodotti, da cui si nota una produzione di tecnezio di $0,9708 \frac{GBq}{1\mu A * 1h}$.

A	Z	Nome	Emivita	Bq	% sull'attività totale	incertezza
99	43	Tc-99	6.006 h	9,708E+08	98,9770835%	trascurabile
89	39	Y-89	15.663 s	6,426E+01	0,0000066%	21%
89	41	Nb-89	1.10 h	8,087E+03	0,0008245%	21%
90	40	Zr-90	809.2 ms	5,157E+03	0,0005258%	36,1%
90	41	Nb-90	18.81 s	3,466E+03	0,0003534%	59%
91	41	Nb-91	60.86 d	1,818E+02	0,0000185%	5,0%
91	42	Mo-91	64.6 s	2,670E+05	0,0272177%	5,3%
92	41	Nb-92	10.11 d	2,340E+02	0,0000239%	10,7%
93	41	Nb-93	16.12 y	2,169E+02	0,0000221%	10,3%
93	42	Mo-93	6.85 h	3,220E+04	0,0032831%	5,4%
93	43	Tc-93	43.5 m	9,371E+05	0,0955375%	1,9%
94	41	Nb-94	6.263 m	3,549E+04	0,0036188%	15,9%
94	43	Tc-94	52 m	2,580E+06	0,2630040%	1,3%
95	41	Nb-95	3.61 d	1,589E+02	0,0000162%	21,3%
95	43	Tc-95	61.96 d	2,389E+03	0,0002435%	1,4%
96	43	Tc-96	51.5 m	2,779E+06	0,2833250%	1,5%
97	41	Nb-97	58.7 s	3,377E+06	0,3442982%	1,3%
97	43	Tc-97	91.1 d	3,268E+03	0,0003332%	0,8%
100	41	Nb-100	2.99 s	2,595E+03	0,0002645%	73,2%

2.7.3.1. Osservazione sull'incertezza

Di notevole interesse risultano i valori delle incertezze sulle misurazioni, poiché variano tra quantità trascurabili (l'attività del tecnezio ^{99m}Tc) e il 73,3% del Niobio 100. Tale range di incertezze è dovuto al fatto che il software FLUKA è di tipo Monte Carlo, ovvero si basa su algoritmi che consentono di ottenere informazioni sulle grandezze fisiche, mediante estrazione di numeri casuali. L'incertezza restituita è di tipo stocastico, ovvero pura, legata solamente alla numerosità di eventi presi in esame dalla simulazione: è una sorta di scarto quadratico medio percentuale, che quantifica lo scostamento di una variabile aleatoria dal valore atteso/valore medio della distribuzione gaussiana degli eventi. Tuttavia, in tale incertezza non è inclusa sistematicamente quella a monte, legata alle misurazioni sperimentali di certe grandezze fisiche quali le sezioni d'urto delle reazioni e gli stopping powers. Per quanto riguarda le sezioni d'urto, FLUKA non estrae dalla distribuzione gaussiana delle sezioni d'urto un valore diverso di volta in volta, ma considera sempre il valore medio della distribuzione. Tale comportamento, seppur introduca una certa incertezza, permette di diminuire sostanzialmente il numero di calcoli e letteralmente di non appesantire la simulazione.

2.7.4. Rispetto dei limiti di contaminanti

Prima della realizzazione del radiofarmaco e della conseguente somministrazione al paziente tutte le fasi post bombardamento devono essere validate da appositi test che accertino il rispetto sia di standard internazionali, dettati dalla IAEA, sia di standard imposti dagli enti statali regolatori della salute pubblica.

Tali test vanno ad indagare aspetti quali la natura, la purezza radiochimica e la purezza chimica del ^{99m}Tc prodotto.

Parte dei limiti riguardanti la natura del radionuclide e la sua purezza sono riassunti nella tabella della seguente pagina: (Haji-Saeid, et al. 2017)

	Limiti	Metodo di determinazione	Ente regolatore
Natura del radionuclide	Emivita compresa tra le 5.72 e 6.32 ore	Spettrometria gamma	United States Pharmacopeia
	Picco massimo di emissione a 0.141 MeV		European Pharmacopoeia
Purezza radionuclidica	<p>Purezza > 99,5%</p> <p>Assenza di picchi gamma alle energie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 569 keV (96-Nb) • 743 keV (97-Nb) • 739 keV(99-Mo) <p>Gli isotopi differenti dal 99m-Tc devono avere cumulativamente una rate di emissioni $< \frac{6000 \text{ Bq}}{\text{MBq (99mTc)}}$</p> <p>I limiti per gli isotopi presi singolarmente sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.005 % 99-Mo • 0.005% 96-Nb • 0.005% 97-Nb • 0.01% 93m-Tc • 0.04% 93Tc; 94-Tc • 0.02% 94m-Tc • 0.07% 95-Tc • 0.07% 96-Tc • 0.05% 95m-Tc • 0.01% 97-mTc • 0.02% per altre impurità gamma 	<p>Spettroscopia gamma</p> <p>“Modified Mo shield assay”</p> <p>Spettroscopia gamma</p>	European Pharmacopoeia

Dati i precedenti elencati limiti stringenti, si evince che la combinazione di energia-spessore-intensità del fascio e composizione del bersaglio di molibdeno usati nella simulazione FLUKA non sarebbero accettabili o comunque ottimizzati a tal punto da poter essere impiegati in un vero laboratorio per la produzione di ^{99m}Tc . Tuttavia, è da ricordare che le attività restituite dalla simulazione FLUKA sono quelle di immediato post bombardamento, mentre i limiti sopra indicati sono da applicarsi a quei radionuclidi che hanno già passato la fase di separazione e purificazione.

Particolarmente elevata nella simulazione è l'attività del ^{97}Nb ; essa risulta circa 70 volte superiore a quella consentita dalla IAEA e dagli organi regolatori. Il ^{97}Nb , sperimentalmente, risulta sempre essere uno dei nuclidi più contaminanti durante la produzione di ^{99m}Tc da reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$.

2.7.5. Studio dello spettro gamma uscente

Un processo radioattivo è dovuto ad una sorta di volontà dei sistemi fisici, o dei nuclei nel nostro caso, di ridurre il proprio contenuto di energia, seguendo il principio valido in natura secondo cui ciascun sistema tende al minimo energetico.

È bene ricordare che un nucleo è costituito da neutroni e protoni, con ognuno il proprio contenuto di energia cinetica. Di conseguenza il nucleo risulta avere un suo stato dinamico che potrebbe non corrispondere alla condizione di minimo energetico, anche detta stato fondamentale. Come è dimostrato dalla evidenza sperimentale, un nucleo in uno stato eccitato attua quindi processi di diseccitazione che tendano a riportarlo ad una configurazione più stabile.

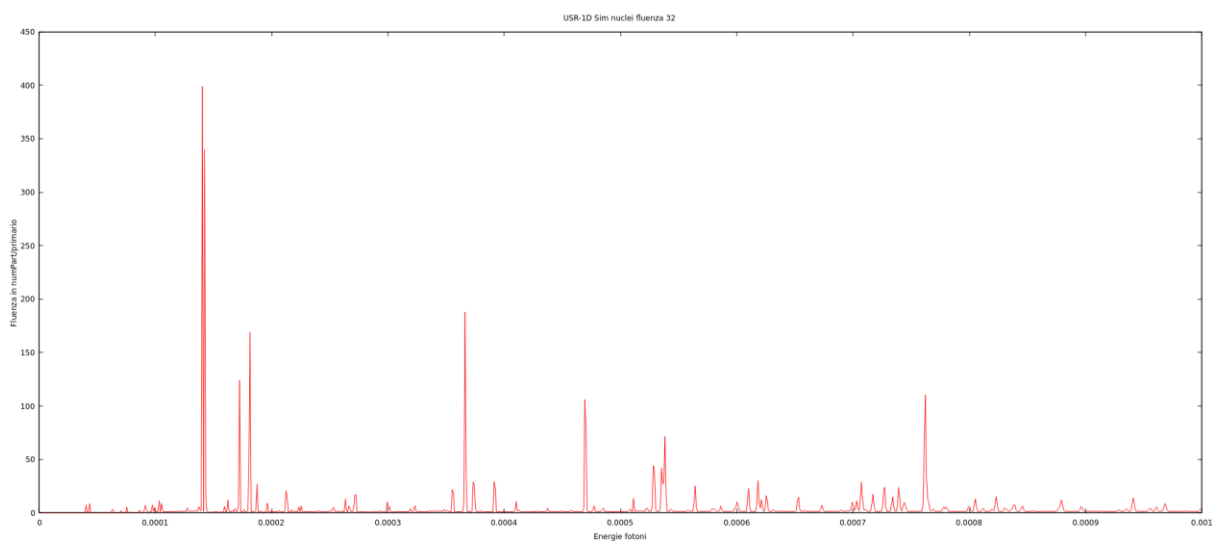


Figura 17 Fluenza fotoni uscenti dal bersaglio a fine bombardamento; energie in GeV e fluenza in $\text{particelle}/(\text{cm}^2 \cdot \text{primario})$

La diseccitazione gamma è uno di questi processi ed è anche uno dei più comuni, ovvero è il meccanismo mediante il quale un nucleo che si trova ad un livello energetico eccitato E_i , decade verso un livello energetico inferiore (E_f) emettendo una radiazione elettromagnetica gamma corrispondente in prima approssimazione al salto energetico.

Dal grafico della fluenza è possibile riconoscere per l'appunto i picchi relativi all'emissione gamma di nuclei quali il ^{99m}Tc e il ^{97}Nb .

Nome nucleo	Energia del fotone [keV]
Tecnezio 99 metastabile	142,68
Niobio 97	743,35

Come è possibile osservare, la fluenza di fotoni dovuti al decadimento del Tc-^{99m} supera notevolmente quella di tutti gli altri nuclei e isotopi presenti a fine bombardamento del bersaglio. Tale risultato conferma come l'attività di tale radioisotopo sia quella più rilevante di tutto il processo.

Ad eccezione dei due picchi sopra menzionati, tutti gli altri presenti non sono riconducibili ai decadimenti di nuclei metastabili rilevati dalla card RESNUCLEI. Di conseguenza è plausibile supporre che i picchi presenti siano per lo più dovuti all'emissione da parte dei nuclei in stato eccitato di 'fotoni pronti'.

2.7.6. Analisi del decadimento gamma

Schema della transizione:

$$X^{ecc} \rightarrow X + \gamma$$

(il nucleo durante transizione non altera il proprio numero atomico e numero di massa)

Bilancio energetico

$$E_i = E_f + E_\gamma + T_r \rightarrow E_i - E_f = \Delta E = E_\gamma + T_r$$

dove

- E_i : livello energetico iniziale del nucleo;
- E_f : livello energetico nucleo a valle transizione;
- E_γ : energia del gamma emesso;
- T_r : energia cinetica di rinculo.

Per semplificare la trattazione si sceglie un sistema di riferimento solidale con il nucleo nel suo stato eccitato; questo accorgimento permette di eliminare qualunque energia cinetica associata al sistema. I nuclei che si trovano in materia in genere sono in “condizioni termiche”, ovvero hanno una temperatura pari alla materia in cui sono immersi. Tipicamente l’energia del nucleo in condizioni termiche, a temperatura ambiente si aggira intorno ai 25meV (Energia di termalizzazione).

Dato che l’energia associata all’emissioni di decadimenti γ si aggira attorno ai keV/MeV, con buona approssimazione è possibile considerare il nucleo essenzialmente fermo, anche quando si trova in uno stato eccitato.

Bilancio della quantità di moto

$$0 = P_\gamma + P_r \rightarrow P_\gamma = -P_r$$

dove

- P_γ è la quantità di moto associata al gamma (fotone) emesso;
- P_r è il rinculo nucleare.

Rispetto al sistema di riferimento il nucleo è inizialmente fermo; in fase di emissione gamma il nucleo rincula, acquistando una quantità di moto in grado di preservare la legge di conservazione. Introdurre una quantità di moto del rinculo vuol dire infatti introdurre una velocità e quindi una “energia cinetica di rinculo nucleare”.

Combinando i due bilanci si ottiene:

$$\Delta E = E_\gamma + T_r = E_\gamma + \frac{P_r^2}{2m_x}$$

dove m_x è la massa del nucleo X

Una trattazione più generale prevederebbe di riscrivere le energie cinetiche in gioco facendo riferimento alle forme relativistiche. Dato che le energie in gioco in fase di diseccitazione sono dell’ordine dei keV/MeV e dato che il nucleo più piccolo (idrogeno-1 protone) ha una energia di massa pari a 938MeV è possibile continuare con la formulazione classica delle equazioni senza incorrere in errori rilevanti.

Sfruttando la relazione che sussiste tra energia e quantità di moto di un fotone ($E=pc$), l'espressione può essere riscritta:

$$\Delta E = E_\gamma + \frac{p_\gamma^2}{2m_x c^2}$$

$$E_\gamma^2 + 2c^2 m_x E_\gamma - 2m_x c^2 \Delta E = 0$$

$$E_\gamma = m_x c^2 \left[-1 \pm \left(1 + 2 \frac{\Delta E}{m_x c^2} \right)^2 \right]$$

Sviluppando in serie di Taylor il termine tra parentesi, troncando però i termini di ordine superiore al secondo, e scartando la soluzione con il meno, perché non fisicamente ammissibile (darebbe luogo ad un'energia negativa):

$$E_\gamma = \Delta E - \Delta E^2 \frac{1}{2m_x c^2}$$

Si osserva quindi che l'energia del fotone a valle della diseccitazione γ differisce dal salto energetico attuato dal nucleo; tale piccola differenza è dovuta al rinculo nucleare. Un tale risultato dimostra che l'effetto del decadimento γ è duplice:

- Si ha una emissione di energia;
- Sia ha un progressivo deterioramento delle caratteristiche meccaniche del materiale: i materiali radioattivi a seguito delle continue emissioni di onde elettromagnetiche gamma alterano la propria struttura interna, dato il continuo riposizionamento dei nuclei per effetto del rinculo.

2.7.7. Studio della formazione del contaminante ^{97}Nb

Le principali reazioni nucleari dirette che portano alla sua formazione a partire dal ^{100}Mo sono le seguenti: (JANIS s.d.)

Reazioni e loro parametri: si osservi che Q value ed energie di soglia sono stati calcolati analiticamente su script MATLAB; le sezioni d'urto provengono dal database "Janis"

Reazione	Q value (MeV)	Energia di soglia (MeV)	Sezione d'urto (b)
$^{97}\text{Nb} + \alpha$	4274	0	0,00677
$^{97}\text{Nb} + p + t$	-15540	15697	$4 \cdot 10^{-18}$
$^{97}\text{Nb} + \text{NN} + 3\text{He}$	-16304	16468	$1 \cdot 10^{-16}$

La reazione nucleare dominante è la prima, in quanto la sezione d'urto ad essa associata è di minimo quindici ordini superiori alle altre due. Avendo poi una energia di soglia nulla, affinché si verifichi la reazione basta solo che il protone superi la barriera coulombiana del nucleo.

La produzione del Nb^{97} è dannosa, in quanto va ad alterare lentamente, la composizione isotopica del target e di conseguenza l'attività e la relativa dose del prodotto finale. Successive irradiazioni attuate su di un singolo bersaglio, possono portare la presenza di nuclidi quali il Nb, lo Zr e il Ru sino a 100ppm: a meno di speciali trattamenti chimici di purificazione, tali concentrazioni rendono il bersaglio non riciclabile.

```
% DATA - Dati espressi in uma, tranne eccezioni specificate
conv = 931.4936148; % uma -> Mev/c^2

m_n = 1.008664916;
m_p = 1.007276466621;

B_nb = 8.62314; %MeV per nucleone, nb Tc -> A=99
B_mo = 8.604663; %idem, nb Mo -> A=100
B_alfa = 7.073916;

m_mo = (42*m_p + (100-42)*m_n) - B_mo*100/conv;
m_nb = (41*m_p + (97-41)*m_n) - B_nb*97/conv;
m_alfa = (2*m_p + 2*m_n) - B_alfa*4/conv;

% CALC Q Value e soglia
deltaM = m_mo + m_p - m_nb - m_alfa;
Qvalue = deltaM * conv; %MeV
```

Esempio di script MatLab per il calcolo del Q value e della energia di soglia.

2.8. Cenni sull'impiantistica del target

Basandosi su un articolo inerente (Siikanen, et al. 2014) all'impiantistica di produzione di ^{99m}Tc tramite ciclotrone, è stato modellizzato su SolidWorks il sistema holder-target-pistone.

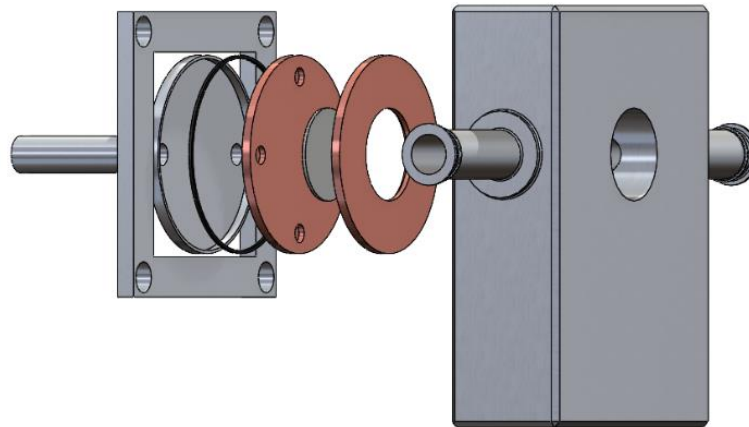


Figura 18 Figura esplosa del sistema complessivo

Si noti comunque la stretta necessità di avere un sistema in grado di estrarre automaticamente il target a fine irradiazione (sarebbe inopportuno effettuare ciò manualmente a causa della sua elevata attività a fine bombardamento): tale compito, quindi, è affidato ad un sistema holder-pistone il quale a fine processo lascia cadere il target (rinchiuso nell'heat sink di alluminio) in un recipiente sottostante.

La funzione dell'holder di acciaio, invece, consiste nel collimare opportunamente il fascio e di raffreddare ulteriormente il target tramite un flusso di elio; ciò inoltre presenta un ulteriore vantaggio in quanto, essendoci elio e non ossigeno, si evitano eventuali reazioni (chimiche) di quest'ultimo con il Mo del bersaglio.

Infine, si ricordi la presenza di un O-ring di argento, presente tra pistone e rame, che assicura un corretto raffreddamento di quest'ultimo evitando perdite di fluido.

2.9. Cenni sulle metodologie di estrazione

Per ottenere il tecnezio ^{99m}Tc puro, pronto per essere utilizzato per la produzione di un radiofarmaco, a partire da molibdeno irradiato, sono necessari i seguenti steps:

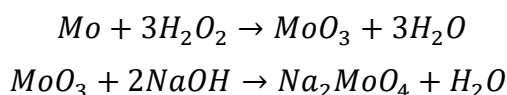
- Dissoluzione
- Separazione
- Purificazione

2.9.1. Dissoluzione

Per quanto riguarda la dissoluzione, che consiste nel separare il molibdeno irradiato dal restante bersaglio, i due metodi più diffusi sono la dissoluzione chimica e quella elettrochimica.

2.9.1.1. Dissoluzione chimica

Questo tipo di dissoluzione sfrutta le seguenti reazioni nel seguente ordine:



Tali reazioni vengono realizzate su un target di molibdeno in polvere ($100\mu\text{m}$) o su fogli di molibdeno di 1mm di spessore.

Nel caso in cui il bersaglio di Mo sia in polvere, si usa un eccesso del 25% di H_2O_2 e due moli della soluzione basica contenete NaOH . Le reazioni si verificano alla temperatura di 70°C per una durata di 30 minuti.

Se invece il bersaglio fosse in fogli di molibdeno, per ottenere la dissoluzione completa in circa 30 minuti, è necessario usare sette volte la quantità di perossido di idrogeno (H_2O_2). I fogli di molibdeno sono prima disciolti in differenti acidi a diverse concentrazioni, poi in una soluzione basica di NaOH , contenete o meno H_2O_2 , ed infine in una soluzione contenente solo H_2O_2 ad elevato contenuto termico.

È da sottolineare che i fattori che condizionano maggiormente la durata del processo di dissoluzione sono la concentrazione, il volume e la temperatura del perossido di idrogeno.

Al fine di minimizzare l'esposizione del personale alle radiazioni, la ricerca spinge verso l'automazione o la possibilità di operare da remoto la dissoluzione, garantendo sempre elevata affidabilità e facilità di riproduzione.

2.9.1.2. Dissoluzione elettrochimica

Per la dissoluzione elettrochimica del molibdeno si sfrutta la 'galvanizzazione'.

Per galvanizzazione si intende un processo che si avvale della 'elettrodeposizione': un tipo di elettrolisi controllata che trasferisce il rivestimento metallico desiderato da un anodo ad un catodo.

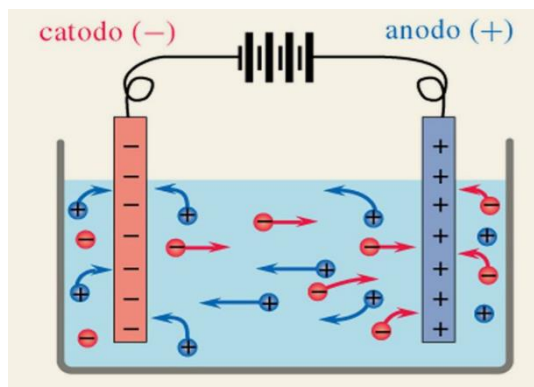


Figura 19 Schema concettuale idrolisi

In questo caso il molibdeno, sottoforma di pellet, costituisce l'anodo, mentre il catodo è composto prevalentemente da platino. La soluzione elettrolitica in cui sono immersi anodo e catodo occupa un volume di 13-20 ml contenente da 1 a 5 moli di idrossido di potassio (KOH). Sottoposti ad una carica elettrica continua, gli ioni positivi di molibdeno (cationi) vengono attratti dal catodo (platino), permettendo un parziale recupero del molibdeno.

I parametri che maggiormente influenzano l'efficienza di tale metodo di separazione sono l'intensità di corrente e la concentrazione dell'elettrolita. È stato poi osservato come il processo migliori aumentando la temperatura della soluzione elettrolitica da 25 a 50 °C. Inoltre, è stato provato sperimentalmente che il rate di dissoluzione elettrochimica aumenti incrementando del 30% in moli il perossido di idrogeno e che tale effetto è amplificato all'aumentare della concentrazione di KOH. In tali condizioni risulta controproducente alzare la temperatura poiché la miscela di KOH e 30% di H_2O_2 darebbe luogo a violente reazioni chimiche e alla formazione di schiume, con forti sbalzi di tensione tra gli elettrodi.

Al giorno d'oggi il massimo rendimento di separazione raggiunto dalla tecnica di dissoluzione elettrochimica è del 80% ed è stato ottenuto sfruttando una soluzione contenente 5 moli di KOH a temperatura di 50 °C. Un rendimento del 72% è stato invece toccato partendo però da una miscela di 5 moli di KOH e 30% di H_2O_2 a temperatura ambiente.

2.9.2. Separazione

Le tecniche di separazione servono per separare il Tc dal Mo. Il loro panorama è molto più ampio, con forti differenze a seconda del laboratorio preso in esame. Le tecniche più diffuse al giorno d'oggi sono quattro:

- Estrazione mediante solvente
- Cromatografia a colonna
- Termocromatografia
- Precipitazione chimica

Di queste quattro tecniche la più diffusa è la estrazione mediante solvente in quanto è economica, rapida, facilmente automatizzabile e permette di raggiungere una resa di estrazione di alta qualità di ^{99m}Tc dal bersaglio di Molibdeno. Numerosi gruppi di ricerca aderenti al CRP sono infatti riusciti a rendere automatico il processo. Tra questi si distinguono i 'Laboratori Nazionali di Legnaro' in Italia che hanno sviluppato una procedura semiautomatica e modulare in grado di recuperare l'80% dell'attività iniziale di ^{99m}Tc in 35 minuti circa.

L'estrazione mediante solvente richiede l'esecuzione dei seguenti passi:

1. Il Mo è ossidato in H_2O_2 e poi sciolto in KOH, NaOH o carbonato di ammonio per assicurare che il pH della soluzione risulti essere superiore a 7,5.
2. Alla soluzione viene aggiunto MEK (methyl-ethyl-ketone). Il tecnezio ^{99m}Tc si scioglie così nel MEK, mentre il Mo nel KOH. Il risultato è una miscela di due soluzioni con differente densità.
3. La parte della miscela meno densa, ovvero la soluzione organica di MEK e Tc, rimane in superficie e viene prelevata con una pipetta e inserita in un filtro a colonna di triossido di dialluminio (allumina). L'allumina filtra così la soluzione organica, eliminando le rimanenti tracce di molibdeno ancora presenti.
4. La soluzione è poi lavata con NaOH e solfato di sodio.
5. Nuovamente filtrata la soluzione viene fatta evaporare a secco con una aggiunta di NaCl. Alla fine di tale processo il prodotto che si ottiene è $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$, ovvero lo ione pertecnetato: un ossianione particolarmente solubile in acqua.
6. L'ossianione viene infine raccolto in una soluzione salina e sottoposto quindi ai successivi controlli di qualità e purezza.



Figura 20 Modulo di estrazione mediante solvente di Tc-99m, completamente automatizzato e controllato da remoto

A questo punto del processo la soluzione ottenuta è relativamente pura eccetto per la presenza di altri isotopi del tecnezio quali ^{97}Tc e ^{96}Tc o altri contaminanti quali il ^{95}Nb e ^{97}Nb .

È da sottolineare come anche la soluzione contenente molibdeno e KOH possa essere riutilizzata per recuperare in parte il bersaglio.

2.9.3. Controllo qualità e purificazione

Il metodo di separazione impiegato influenza pesantemente la presenza o meno di impurità e di conseguenza la qualità del tecnezio prodotto da ciclotrone

Sebbene il CRP dell'IAEA abbia stabilito dei limiti e delle specifiche per attuare un corretto controllo qualità, ogni Stato adotta quelli dettati dalla propria agenzia sanitario regolatrice o Ministero della Salute.

La purezza del radionuclide in genere viene determinata mediante una spettroscopia gamma: lo spettro del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prodotto da ciclotrone viene comparato con quello di un $^{99\text{m}}\text{Tc}$ campione/standard e deve avere sia un fotopicco di energia 140Kev che una emivita di 6,02h per poter poi essere impiegato nella realizzazione di un radiofarmaco.

La valutazione della purezza del radionuclide prevede anche un'analisi dei contaminanti prodotti, intesi sia come isotopi del tecnezio che come altri nuclidi presenti nella soluzione finale di pertecnetato. (gli standard adottati dalla Agenzia Europea del farmaco sono riportati in tabella successivamente).

3 Analisi radioprotezionistica

3.1. Analisi dei neutroni prodotti dalla reazione

La reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ produce due neutroni per ogni protone incidente. Diventa quindi rilevante analizzare l'energia, la fluenza e la dose associata a tali particelle anche in ottica radio protezionistica.

I neutroni sono particelle prive di carica in grado di penetrare nella materia senza subire nessun tipo di interazione per lunghezze dell'ordine del centimetro. I campi di neutroni si caratterizzano per avere un range di energia cinetica estremamente ampio dai meV (millielectronvolt) ai MeV. In base alla loro energia si classificano in:

- Neutroni termici 0,025 eV
- Neutroni epitermici 1 eV
- Neutroni lenti 1 keV
- Neutroni veloci 100 keV-10 MeV

L'interazione tra i neutroni e i nuclei dei materiali assorbitori è sempre di tipo nucleare, responsabile di tale interazione è la forza forte ovvero una forza che agisce tra quark e nucleoni rendendo possibile l'esistenza del nucleo atomico. I neutroni, inoltre, perdono progressivamente energia con conseguente calo della velocità in un processo detto moderazione. Per i neutroni ad elevate energie il processo prevalente è l'urto elastico con i nuclei di materiale; mentre per i neutroni termici o lenti si verifica il processo di cattura radiativa: assorbimento di un neutrone con conseguente emissione di un fotone.

Analizzando la sezione d'urto, ovvero la probabilità di interazione di un neutrone con la materia, in funzione dell'energia, è possibile evidenziare una regione detta di risonanza in cui il neutrone ha un comportamento instabile, dove sezioni d'urto elevate a sezioni d'urto minime si alternano. Al di fuori della zona di risonanza la sezione d'urto è inversamente proporzionale alla velocità. Ne consegue che la maggior moderazione di un neutrone incrementa la sua probabilità di assorbimento.

3.1.1. Analisi energetica

Procedendo con un'analisi fisica della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$, dalla conservazione dell'energia e della quantità di moto si ricava una relazione che descrive l'energia cinetica dei neutroni uscenti dal target in funzione dell'angolo compreso tra la direzione di incidenza del fascio di protoni e la direzione dei neutroni uscenti.

$$T_b^{\frac{1}{2}} = \frac{(m_a m_b T_a)^{\frac{1}{2}} \cos \theta + \{m_a m_b T_a (\cos \theta)^2 + (m_Y + m_b)[m_Y Q + (m_Y - m_a)T_a]\}^{\frac{1}{2}}}{m_Y + m_b}$$

con:

- m_a massa protone;
- m_b massa neutrone (due volte);
- m_Y massa Molibdeno-100;
- Q indica il Q-value;
- T_a energia cinetica protone;
- T_b energia cinetica sistema neutroni;
- Θ angolo di uscita sistema neutroni.

Al fine di semplificare il modello è stato ipotizzato che i due neutroni uscenti si comportino come un unico sistema, caratterizzato da una massa pari alla somma delle masse delle singole particelle.

Creando un'opportuna funzione MATLAB è stato possibile ricavare un grafico che mostra l'andamento dell'energia cinetica dei neutroni in funzione di un angolo θ compreso tra $(0; \pi/2)$.

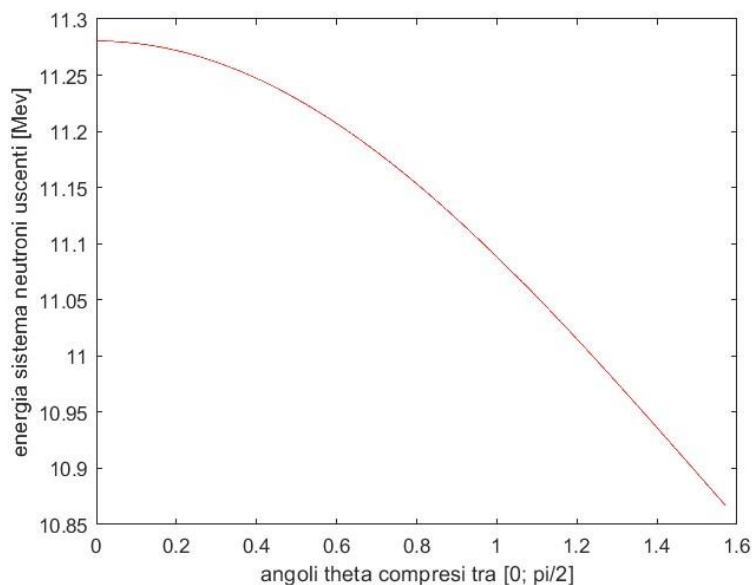


Figura 21 Variazione energia cinetica del sistema neutroni in funzione dell'angolo

Osservando l'andamento delle energie in funzione dell'angolo di uscita del sistema neutroni è possibile evidenziare due punti notevoli in corrispondenza degli angoli $\theta=0$ e $\theta = \pi/2$, gli stessi angoli per cui sono state analizzate energia e fluena dei neutroni nella simulazione FLUKA.

Il calcolo svolto consente di verificare analiticamente, sfruttando un modello fisico semplificato, la corrispondenza, almeno in termini di ordine di grandezza, tra i valori di energia individuati dal codice MATLAB e dalle simulazioni FLUKA rispettivamente.

3.1.2. Verifica neutronica con FLUKA

Utilizzando FLUKA per studiare il campo neutronico, è stata realizzata una simulazione che, prendendo in input un fascio di protoni accelerato fino a 19,2 MeV (valore ottimo individuato), restituisce l'energia e la fluena dei neutroni incidenti su due rivelatori di forma sferica posti agli angoli $\theta=0$ e $\theta = \pi/2$.

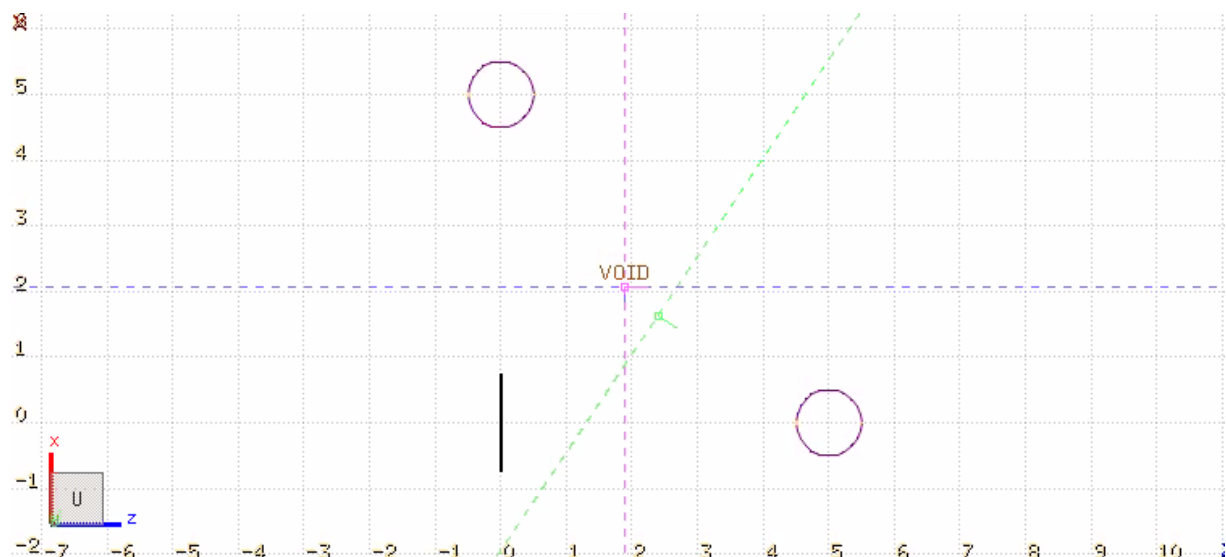


Figura 22 Immagine raffigurante il setup usato per l'analisi di fluena dei neutroni su FLUKA

3.1.2.1. USRBDX

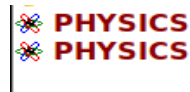
```
Neutron fluence entering - Dim sfera R=0.5 cm
△ USRBDX
Type: Φ1,LogE,LinΩ ▼ Reg: VOID ▼ Unit: 31 BIN ▼ Name: Neu1_out
Part: NEUTRON ▼ Emin: 1E-12 to Reg: VD_sph1 ▼ Area: =4*pi*0.5*0.5
Ωmin: Emax: 0.02 Ebins: 2000
Ωmax: Ωbins: 20

Neutron fluence entering - Dim sfera R=0.5 cm
△ USRBDX
Type: Φ1,LogE,LinΩ ▼ Reg: VOID ▼ Unit: 32 BIN ▼ Name: Neu2_out
Part: NEUTRON ▼ Emin: 1E-12 to Reg: VD_sph2 ▼ Area: =4*pi*0.5*0.5
Ωmin: Emax: 0.02 Ebins: 2000
Ωmax: Ωbins: 20
```

Card utilizzate per la rilevazione di fluena di particelle (neutroni in tal caso): la card utilizzata richiede in input le regioni entro le quali valutare la fluena, in questo caso dalla regione in cui è disposto il target alle regioni corrispondenti ai rivelatori sferici, il range di energia (da 1×10^{-12} a $0,02$ GeV), il corrispettivo numero di intervalli in

cui dividerlo (2000) e il tipo di particelle di cui si desidera rilevare la fluenza. L'input type prevede di ottenere un grafico in cui l'energia è rappresentata con una scala logaritmica e la fluenza in scala lineare. Il simbolo Φ_1 indica una valutazione monodimensionale: dalla regione del target alla regione dei rilevatori.

3.1.2.2. PHYSICS



Type: COALESCE ▼ Activate: On ▼
Type: EVAPORAT ▼ Model: New Evap with heavy frag ▼
Zmax: 0 Amax: 0

Permette la simulazione di specifici fenomeni fisici (successivamente spiegati) associati alle reazioni nucleari studiate.

3.1.2.3. Risultato della simulazione

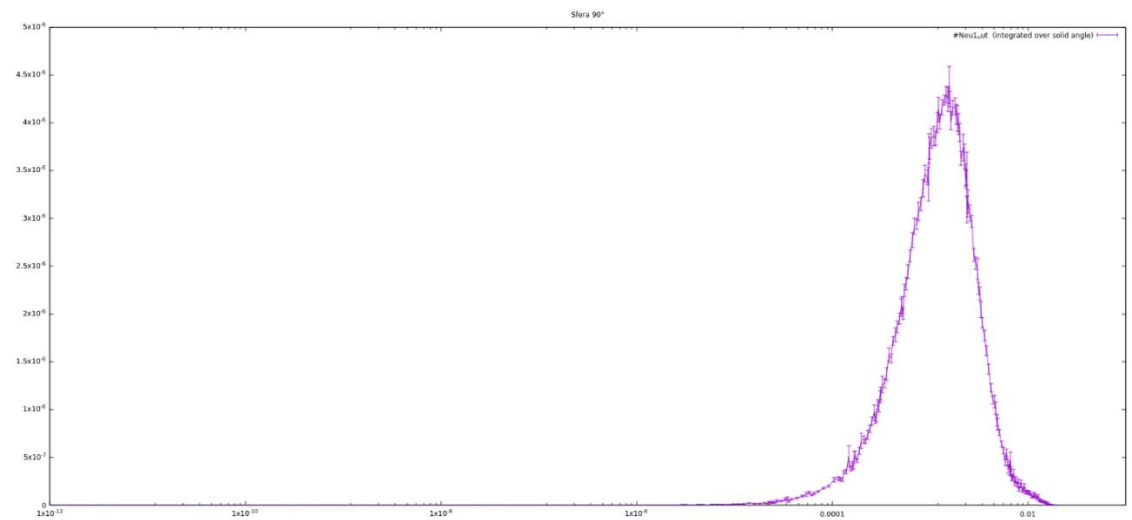


Figura 23 fluenza dei neutroni [neutroni/cm²·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta = \pi/2$

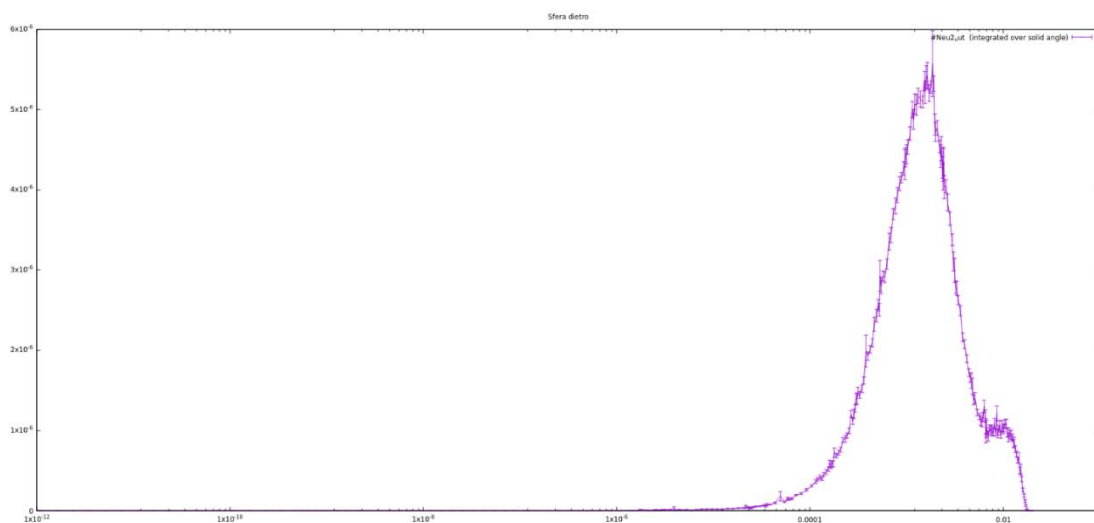


Figura 24 fluenza dei neutroni [neutroni/cm²·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta=0$

3.1.3. Analisi dei risultati FLUKA

I due grafici evidenziano un comportamento tipico delle reazioni che coinvolgono protoni con conseguente emissione di neutroni.

Quando i protoni interagiscono con il target, infatti, possono dare origine a due differenti tipi di reazione in base alla loro energia.

Esistono due possibili alternative:

1. Reazioni dirette

Le reazioni dirette coinvolgono solo i nucleoni superficiali che possono essere conseguentemente espulsi, piccati in avanti, come prodotti di reazione, nel caso studiato neutroni. Nel grafico tale comportamento è evidente solo nel rilevatore posto in $\theta=0$ (picco di fluenza più basso) dove l'energia ha valori dell'ordine dei 10 MeV comparabili ai risultati ottenuti con MATLAB.

2. Reazioni di nucleo composto

Le reazioni di nucleo composto sono reazioni nucleari in cui il parametro di interazione è ridotto rispetto al raggio nucleare. Le particelle hanno quindi un'alta probabilità di interazione, tramite scattering, con i nuclei del bersaglio. Il nucleone che ha partecipato all'interazione e la particella incidente, con energia ridotta, possono dare origine a successive interazioni randomiche con altri nucleoni fino ad originare un sistema combinato proiettile-bersaglio in cui l'energia del protone incidente si distribuisce su un ampio numero di nucleoni. L'incremento medio di energia di ogni singolo nucleone non è sufficiente per emettere direttamente tali particelle ma persiste comunque una distribuzione statistica di energia che, con una certa probabilità consente a un nucleone di guadagnare un'energia sufficiente per l'emissione con un processo simile all'evaporazione di una molecola da un liquido caldo.

Il processo evaporativo isotropo, ovvero omogeneo in tutte le direzioni, può essere descritto con il modello a goccia. Il modello a goccia è un modello collettivo che descrive il nucleo di un atomo considerando i nucleoni come un unico sistema uniforme e deformabile (unicum).

Tale sistema è in analogia con una goccia di liquido in sospensione, esattamente come l'energia di vaporizzazione di un liquido dipende linearmente dalla sua massa, l'energia di legame di un nucleo dipende linearmente dal suo numero di massa. L'analogia è ulteriormente avvalorata dal fatto che, forze nucleari e forze chimiche possiedono la stessa proprietà di saturazione. Tale modello ha consentito di elaborare la formula semi-empirica delle masse o per l'energia di legame.

Sono frutto di una reazione composta i neutroni aventi energie comprese tra 500 keV e 2 MeV. A questo range di energia corrisponde un picco di fluenza che, data l'isotropia del fenomeno fisico, è analogo in entrambi i grafici. È stato possibile rilevare tale comportamento grazie all'attivazione della card PHYSICS EVAPORATE su FLUKA.

3.1.4. Note sulla rappresentazione grafica dei risultati

I campi neutronici sono generalmente caratterizzati da spettri energetici estremamente ampi che comprendono anche nove ordini di grandezza (dai MeV fino a energie caratteristiche dei neutroni termici, ovvero meV). Per questo motivo quando l'energia compare come grandezza su uno degli assi cartesiani è utile rappresentarla sfruttando una scala logaritmica.

L'utilizzo di una scala logaritmica in ascissa comporta il cambiamento del valore associato alle aree sottese al grafico rispetto alla scala lineare. Per mantenere il significato fisico corretto della grandezza associata all'integrale che descrive tali aree è necessario modificare anche l'asse delle ordinate.

Denominato S lo spettro misurato, in funzione dell'energia E su scala lineare il significato probabilistico di ciascun intervallo dello spettro è dato dal seguente integrale $\int_{E_1}^{E_2} S(E) dE$ dove E_1 e E_2 sono due estremi generici. Passando a una scala logaritmica in ascissa l'integrale precedente diventa $\int_{E_1}^{E_2} S(E) d\log E$ dal punto di vista matematico il differenziale logaritmico corrisponde a $\frac{dE}{E}$. Per ripristinare il significato probabilistico delle aree è opportuno moltiplicare $S(E)$ per il fattore E . Utilizzando FLUKA è quindi possibile trasformare la scala delle ordinate nel prodotto ordinata*ascissa ogni qualvolta le grandezze in ascissa sono visualizzate in scala logaritmica. Tale rappresentazione prende il nome di Letargia.

3.2. Modellizzazione del bunker

La ricerca si è concentrata sulla produzione di tecnezio-99m da ciclotrone medicale, ne consegue che la collocazione naturale dell'impianto di produzione è all'interno degli ospedali.

La disposizione dell'impianto in un contesto ospedaliero comporta necessariamente la schermatura della sala in cui è posto il ciclotrone in modo da garantire il rispetto dei limiti di dose stabiliti dalla legge. Tali limiti legislativi, essendo gli ospedali edifici frequentati anche da civili, impongono di non superare il limite di dose efficace pari 1 mSv/anno.

La schermatura utilizzata è di solito costituita da spesse pareti in calcestruzzo, le quali consentono di ottenere un effetto schermante efficace senza spese eccessive. Ad onore del vero è possibile ottenere schermature altrettanto efficaci e con spessori minori attraverso l'aggiunta di bario, il quale risulta in grado di migliorare le proprietà frenanti della parete grazie alla sua elevata sezione d'urto. Tale soluzione non è stata considerata dato che, salvo necessità particolari, l'aumento di costi non è proporzionale al vantaggio in quanto è possibile ottenere gli stessi effetti schermanti aumentando lo spessore della parete costituita da solo calcestruzzo.

La sala in cui è posto il ciclotrone è estremamente semplice, l'unica peculiarità è l'accesso ad essa. Di solito la porta è infatti sostituita da una parete scorrevole in calcestruzzo che riduce al minimo i rischi di contaminazione dell'ambiente.



Figura 25 Ciclotrone per sintesi di radionuclidi installato in
un reparto oncologico di Sofia, Bulgaria

3.2.1. Simulazione FLUKA

Nel modello elaborato si è ipotizzato che la sala dove è collocato il ciclotrone sia una stanza di 3m×3m×3m, con uno spessore delle pareti di cemento Portland pari ad un metro. La scelta di tali dimensioni è giustificata dal fatto che, nonostante il fascio di protoni sia direzionale e ben collimato, il campo neutronico e gamma risultante è diffuso in tutte le direzioni seppur non possa essere definito isotropo. A causa di tale caratteristica si è scelto di mantenere cautelativamente uno spessore di schermatura sufficiente in tutte le direzioni.

Ai fini di realizzare una simulazione FLUKA per valutare la dose equivalente il target è stato posto ad un'altezza di 1,2 metri dal pavimento e la struttura reale del ciclotrone è stata ridotta al solo fascio di protoni. Per semplificare ulteriormente la simulazione il supporto del target è stato considerato come realizzato in solo rame dietro al quale è stato posto un volume d'acqua finalizzato a simulare il sistema di raffreddamento.

Da tale modello, tramite opportune card USRBIN, sono state ottenute stime di fluenza neutronica, gamma e infine di dose equivalente (rispettivamente).

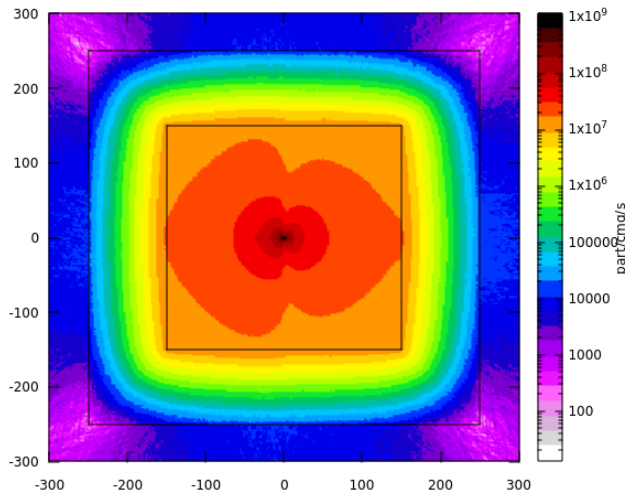


Figura 26 Mappa dei fotoni;
fluenza in $\frac{\text{particelle}}{\text{cm}^2\text{s}}$

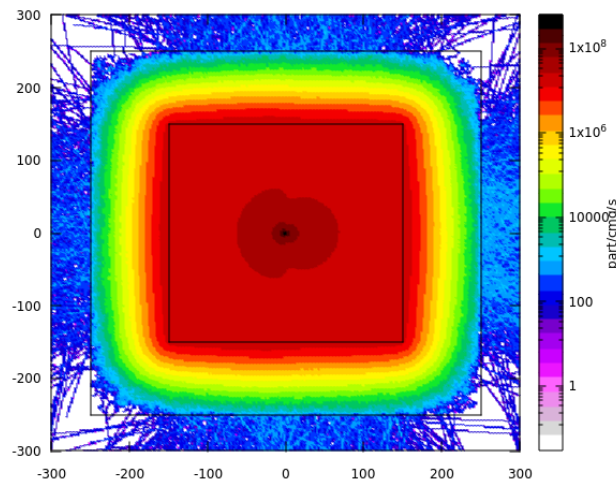


Figura 27 Mappa dei neutroni:
fluenza in $\frac{\text{particelle}}{\text{cm}^2\text{s}}$

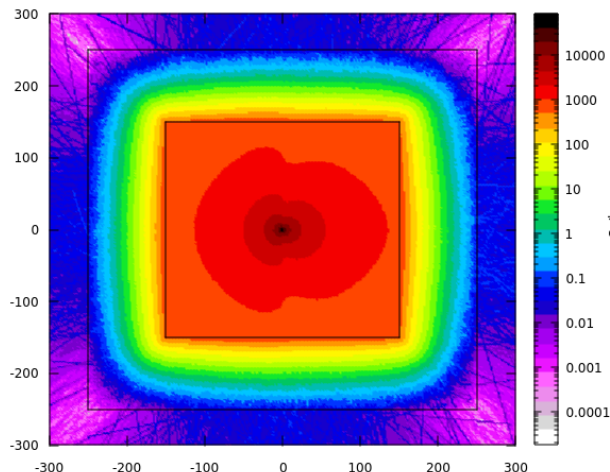


Figura 28 Mappa della
distribuzione di dose
equivalente: misura in $\frac{\text{mSv}}{\text{h}}$

Dai grafici è possibile osservare che la dose equivalente all'esterno del bunker viene considerevolmente ridotta grazie al cemento, con una stima di circa $0,022 \frac{mSv}{h}$ a ridosso della parete a destra perpendicolare al fascio di protoni.

Si noti che la stima di dose si riferisce ad un fascio a $50 \mu A$ in quanto si cerca di modellizzare un contesto reale di produzione anche in termini di richiesta di radiofarmaco.

Si ricordi che il dato, fornito da FLUKA in $\frac{pSv}{primario}$, è stato normalizzato moltiplicando l'originario per il numero di primari (protoni) in un'ora, ovvero circa $1,125 \cdot 10^{18}$. Infine, si è passati dal picosievert al millisievert dividendo per 10^9 .

Vengono inoltre riportati i grafici 1D della distribuzione di dose della sezione passante a metà lungo la direzione del fascio:

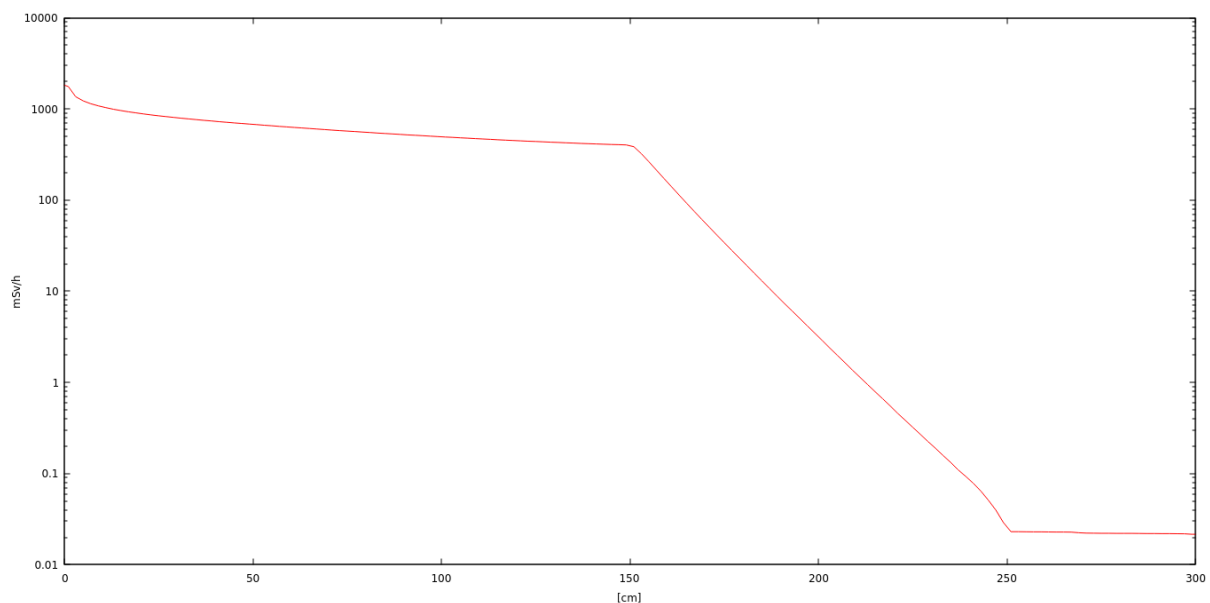


Figura 29 Andamento della dose equivalente lungo la sezione passante a metà del bunker; scala logaritmica e misure in $\frac{mSv}{h}$.

3.3. Stima di produzione ospedaliera

Per valutare se le schermature sono sufficienti per rispettare i limiti di dose imposti dalla legge tale risultato non basta; per sapere se la dose equivalente misurata all'esterno della parete rientra nei limiti è infatti necessario considerare altri fattori:

- Tempo di funzionamento del ciclotrone.
- Tempo di permanenza delle persone nei suoi dintorni

3.3.1. Cicli di funzionamento al giorno

Nel campo della produzione e distribuzione di radionuclidi in ambito medicale, è opportuno tenere in considerazione che il tecnezio è naturalmente soggetto ad un decadimento con costante pari a $\lambda = 3,21 \cdot 10^{-5} s^{-1}$ secondo la relazione:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Il set-up adottato consente di produrre, come emerso dalla simulazione FLUKA, un'attività pari a $0,9708 \frac{GBq}{Irraggiamento}$ usando una corrente di 1 microampere. Operando il ciclotrone ad una corrente di 50 microampere e sapendo che l'attività prodotta è linearmente dipendente da tale corrente, a fine irraggiamento si ha un'attività totale pari a 48.54 GBq. Di questa, a seguito della separazione, si è in grado di recuperarne all'incirca l'80%, corrispondente ad un'attività pari a 38,832 GBq di tecnezio.

Ipotizzando di dover prelevare 0.555 GBq di tecnezio ogni 30 minuti e che la dose venga immediatamente somministrata al paziente (dose estratta=dose somministrata), si ottiene che è possibile trattare al limite 25 pazienti con la quantità di tecnezio prodotta nell'ora di funzionamento del ciclotrone a 50 μA e protoni da 19,2 MeV.

Il risultato si è ricavato analiticamente considerando di estrarre una prima dose al tempo $t=0$, ovvero nell'istante in cui l'attività totale è pari a quella che si avrebbe a seguito della separazione e purificazione del target con un processo di rendimento 80%. Supposta una finestra temporale di 30 minuti tra il trattamento di un paziente e di quello successivo, il codice simula la progressiva diminuzione dell'attività del radionuclide: dovuta sia al naturale decadimento, che ai periodici prelievi.

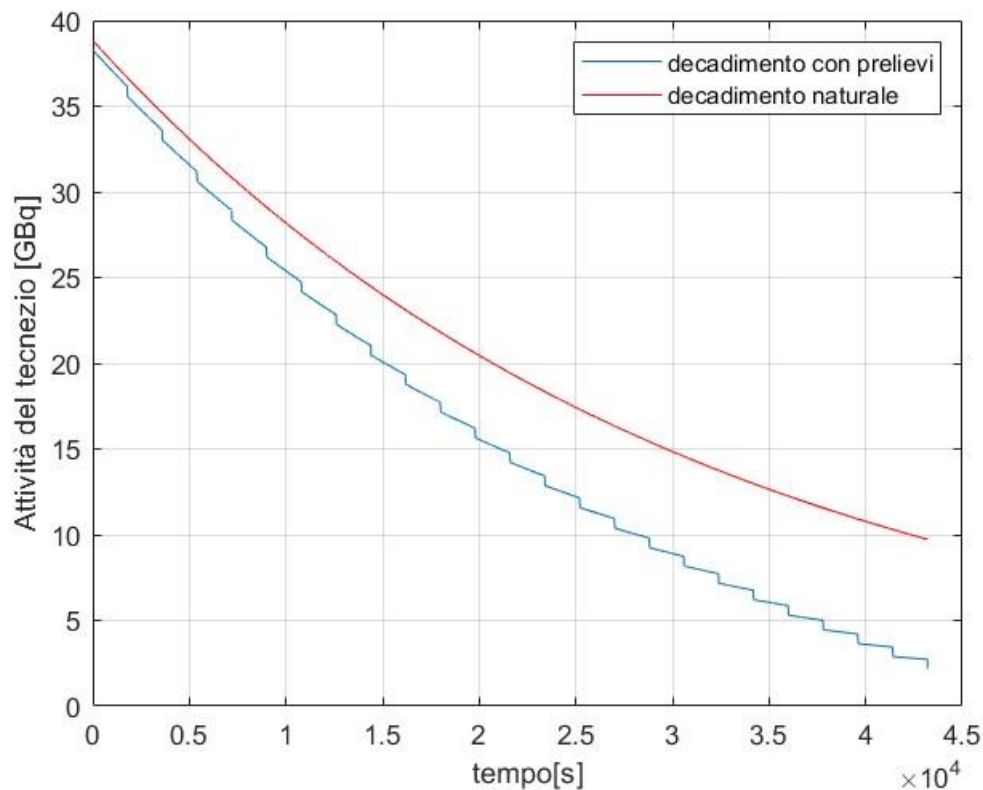


Figura 30 Andamento del tecnezio soggetto a ripetuti prelievi nel tempo

Si evince che il limite di pazienti trattabili non solo è legato alle prestazioni del ciclotrone, e quindi dei ritmi di produzione, ma anche dal ritmo e velocità con cui vengono trattati i pazienti. Se fosse possibile diminuire gli intervalli di estrazione a 10 minuti, il numero di pazienti trattati salirebbe a 44.

Sarebbero necessarie, di conseguenza, delle ulteriori valutazioni e dati sulle effettive capacità dell'ospedale in cui viene collocato l'impianto per capire quale sia il numero pazienti a cui sarebbe possibile somministrare il radiofarmaco. È da ricordare che in questa trattazione si è supposto che i prelievi di tecnezio siano ad intervalli regolari, non si sono valutati i tempi di occupazione delle sale in cui si svolge lo screening dei pazienti e i conseguenti ritmi di lavoro del personale che se ne occupa. Se fossero disponibili più stanze sarebbe possibile aumentare la quantità di tecnezio prelevata e trattare contemporaneamente più pazienti, riducendo così la percentuale di attività persa a causa del decadimento durante i tempi morti.

Il codice scritto consente comunque di risolvere l'analisi al variare delle condizioni iniziali, modificando la quantità di tecnezio da prelevare o il tempo che intercorre tra i prelievi.

3.3.2. Stima finale di dose equivalente annuale

Assumendo che il ciclotrone funzioni per un'ora al giorno, cinque giorni a settimana, e che il tecnezio prodotto risulti sufficiente a soddisfare la richiesta giornaliera del radiofarmaco, essendo 52 le settimane in un anno, le ore di attività annue saranno 260 in numero.

Il grafico Figura 29 mostra che la dose equivalente alla parete esterna è 0,022 mSv/h. Tale valore moltiplicato per le ore totali annuali permette di ottenere la dose equivalente annua:

$$0,022 \frac{\text{mSv}}{\text{h}} * 52,17 \frac{\text{settimane}}{\text{anno}} * 5 \frac{\text{giorni}}{\text{settimana}} * 1 \frac{\text{h}}{\text{giorno}} = 5,74 \frac{\text{mSv}}{\text{anno}}$$

Ipotizzando che le radiazioni siano emesse solo durante l'ora di irraggiamento, si ottiene che la dose equivalente annua è superiore al limite imposto per la popolazione, ovvero di 1 mSv/anno. Tale confronto è però in parte improprio, poiché i limiti legislativi sono espressi in termini di dose efficace; quest'ultima è ottenuta ponderando la dose equivalente assorbita da ogni organo per un fattore di peso che ne rappresenti il rischio realmente associato. Per come è stato impostato il confronto è come se si fosse cautelativamente considerato che tutti gli organi e tessuti ricevano la stessa dose equivalente e che questa sia pari a quella massima. Di conseguenza la dose equivalente annua calcolata supera i limiti di dose per la popolazione, ma rispetta il limite di dose efficace per lavoratori di classe B ($6 \frac{\text{mSv}}{\text{anno}}$). Un aumento dello spessore delle pareti riporterebbe i valori di dose al di sotto dei limiti ovunque nell'intorno del bunker. Inoltre, un eventuale aggiunta di un fattore di occupazione inferiore ad 1 potrebbe comunque portare tale valore annuale al di sotto dei limiti di dose richiesti anche per il pubblico.

Bibliografia

Gamma Emitters. IAEA. s.d.

https://www.nds.iaea.org/medical/gamma_emitters.html.

Haji-Saeid, Mohammad, et al. *Cyclotron based Production of Technetium-99m*. IAEA, 2017.

Hans Dieter Baehr, Karl Stephan. *Heat and mass transfer*. s.d.

JANIS. s.d. https://www.oecd-neo.org/jcms/pl_39910/janis.

Krane, Kenneth S. *Introductory nuclear physics*. 1988.

Live Chart of Nuclides. IAEA. s.d.

<https://www.nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>.

Manuale FLUKA. s.d. <https://web.cern.ch/manual/index.html>.

Martini, Petra, et al. «In-house cyclotron production of high-purity Tc-99m and Tc-99m radiopharmaceuticals.» *Applied Radiation and Isotopes* 139 (2018): 325-331.

Nunes, Bruno Silveira, Enio Rodrigo Fernandes Rodrigues, Jonathan Alexander Prestes Fruscalso, Roger Pizzato Nunes, Alexandre Bonatto, e Mirko Salomón Alva-Sánchez. «Highly Enriched Uranium-Free Medical Radioisotope Production Methods: An Integrative Review.» *Applied Sciences* 12 (2022).

PSTAR Database. s.d. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>.

Sapignoli, Sonia. «L'uso degli acceleratori in medicina nucleare.» Ph.D. dissertation, s.d.

Siikanen, J., T. A. Tran, T. G. Olsson, S.-E. Strand, e A. Sandell. «A solid target system with remote handling of irradiated targets for PET cyclotrons.» *Applied Radiation and Isotopes* 94 (2014): 294-301.

Lista delle immagini

Figura 1 Gamma camera con due rilevatori ECAM SCINTRON	2
Figura 2 Schema di un tubo fotomoltiplicatore.....	2
Figura 3 Yield delle reazioni dirette prese in considerazione	13
Figura 4 Yield della reazione $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Gamma Emitters s.d.)	16
Figura 5 Rappresentazione in scala logaritmica del potere frenante a cui la particella è soggetta in base alla sua energia; fonte (PSTAR Database s.d.)	17
Figura 6 Dato ottenuto dallo script Matlab prima citato che fornisce una stima dello spessore ideale del target in funzione dell'energia in input	18
Figura 7 Grafico estratto dallo script Matlab che calcola il rapporto tra Yield ed andamento degli spessori	19
Figura 8 Yield “normalizzato” dividendo i valori interpolati degli Yield ottenuti da FLUKA e lo spessore ottimale precedentemente trovato	20
Figura 9 Energia dei protoni in uscita da bersaglio con spessore precedentemente ottimizzato, alle energie indicate nella legenda;	22
Figura 10 Andamento degli spessori delle simulazioni.....	23
Figura 11 Confronto tra gli spessori ricavati da FLUKA e quelli del PSTAR.....	24
Figura 12 Percentuale di discostamento dei due spessori per ogni simulazione effettuata	24
Figura 13 Sezioni del modello che mettono in evidenza i sistemi di raffreddamento (acqua a diretto contatto con il rame, elio circolante nella camera davanti il target) e il supporto in rame; modello realizzato tramite SolidWorks	25
Figura 14 Andamento nel tempo delle temperature del target e del rame; calcolo effettuato tramite risoluzione delle precedenti differenziali.....	27
Figura 15 Andamento temperature (interpolazione) in base alla corrente del fascio	28
Figura 16 Dettaglio in sezione del target; immagine estratta dal setup di FLUKA	28
Figura 17 Fluenza fotoni uscenti dal bersaglio a fine bombardamento; energie in GeV e fluenza in $\text{particelle}/(\text{cm}^2 \cdot \text{primario})$	35
Figura 18 Figura esplosa del sistema complessivo	40
Figura 19 Schema concettuale idrolisi	42
Figura 20 Modulo di estrazione mediante solvente di Tc-99m , completamente automatizzato e controllato da remoto.....	44
Figura 21 Variazione energia cinetica del sistema	46
Figura 22 Immagine raffigurante il setup usato per l’analisi di fluenza dei neutroni su FLUKA.....	47

Figura 23 fluenza dei neutroni [neutroni/cm ² ·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta = \pi/2$	48
Figura 24 fluenza dei neutroni [neutroni/cm ² ·primario] in funzione dell'energia dei neutroni uscenti [GeV] per sfera a $\theta=0$	48
Figura 25 Ciclotrone per sintesi di radionuclidi installato in.....	51
Figura 26 Mappa dei fotoni; fluenza in <i>particellecm2s</i>	52
Figura 27 Mappa dei neutroni: fluenza in <i>particellecm2s</i>	52
Figura 28 Mappa della distribuzione di dose equivalente: misura in <i>mSvh</i>	52
Figura 29 Andamento della dose equivalente lungo la sezione passante a metà del bunker; scala logaritmica e misure in <i>mSvh</i>	53
Figura 30 Andamento del tecnezio soggetto a ripetuti prelievi nel tempo.....	55

Ringraziamenti

Ringraziamo il nostro relatore Andrea Pola per i suoi preziosi consigli e per la sua disponibilità. Grazie per averci fornito spunti fondamentali nella stesura di questo elaborato e per averci indirizzato nei momenti di indecisione. Ringraziamo infine tutti i compagni e professori che ci hanno supportato nel percorso di crescita universitaria.

