



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Studio dell'attività dei radionuclidi prodotti  
dal bersaglio SPES-ISOLPHARM

Relatore

Prof. Marcello Lunardon

Laureando

Alberto Arzenton

Anno Accademico 2018/2019



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>v</b>
<b>1 ISOLPHARM</b>	<b>1</b>
1.1 La tecnica ISOL . . . . .	1
1.2 Il progetto ISOLPHARM . . . . .	3
1.3 Perché l' $^{111}\text{Ag}$ . . . . .	3
1.4 Obiettivi . . . . .	4
<b>2 Produzione di <math>^{111}\text{Ag}</math></b>	<b>5</b>
2.1 Modello analitico . . . . .	5
2.2 Produzione nel bersaglio primario . . . . .	7
2.3 Produzione nel bersaglio secondario . . . . .	7
2.3.1 Produzione continua con fascio di protoni acceso . . . . .	7
2.3.2 Rimozione del bersaglio . . . . .	9
<b>3 Applicazione al <math>^{136}\text{Cs}</math></b>	<b>11</b>
3.1 Analisi qualitativa degli isobari prodotti . . . . .	11
3.2 Studio del bersaglio secondario . . . . .	12
3.2.1 Produzione continua con fascio di protoni acceso . . . . .	12
3.2.2 Rimozione del bersaglio . . . . .	13
<b>Conclusioni</b>	<b>15</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>17</b>



# Introduzione

Il lavoro di tesi si inserisce nell'ambito del progetto ISOLPHARM in corso ai Laboratori Nazionali di Legnaro (LNL) dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), volto alla produzione di radiofarmaci sfruttando la tecnica ISOL, e in particolare di ISOLPHARM\_Ag, che si propone di studiare il radioisotopo  $^{111}\text{Ag}$  come possibile radiofarmaco innovativo. Una volta studiata la catena di decadimenti che genera  $^{111}\text{Ag}$ , si elabora a partire da delle simulazioni Monte Carlo un modello analitico e computazionale in grado di calcolare l'evoluzione temporale dei prodotti del bersaglio primario di carburo di uranio e, successivamente, della composizione del bersaglio secondario al variare del tempo di funzionamento, dell'energia e dell'intensità del fascio di protoni incidente. Infine, si tenta di applicare il modello al  $^{136}\text{Cs}$ , radioisotopo già impiegato in fisica medica e prodotto sempre irraggiando il carburo di uranio.



# Capitolo 1

## ISOLPHARM

Lo studio in oggetto rientra nel progetto multidisciplinare ISOLPHARM (*ISOL technique for radio-PHARMaceuticals*) [1] in atto nei Laboratori Nazionali di Legnaro (LNL) dell'INFN. Tale progetto prevede una notevole sinergia tra figure professionali esperte nei settori fisico, tecnologico, biomedico, chimico, farmaceutico e informatico e mira alla sintetizzazione di radiofarmaci tramite la produzione nello stato di maggior purezza possibile di radionuclidi d'interesse diagnostico, terapeutico o teragnostico con la tecnica ISOL (*Isotope Separation On-Line*). A tale scopo si adopererà la facility ISOL di seconda generazione SPES (*Selective Production of Exotic Species*) presente presso i LNL.

Al progetto principale sono associati ISOLPHARM\_Ag e ISOLPHARM-EIRA. Il primo, in cui rientra questo lavoro di tesi, ha il compito di studiare la produzione attraverso la tecnica ISOL di un particolare radioisotopo che ancora non viene impiegato in fisica medica, l' $^{111}\text{Ag}$ , e di sondare una sua possibile applicazione come precursore di radiofarmaci. ISOLPHARM-EIRA avrà invece inizio nel 2020 con un duplice scopo: confermare i risultati ottenuti da ISOLPHARM\_Ag e inaugurare una serie di sperimentazioni *in vivo* e *in vitro* atte a verificare l'efficacia di radiofarmaci contenenti  $^{111}\text{Ag}$ .

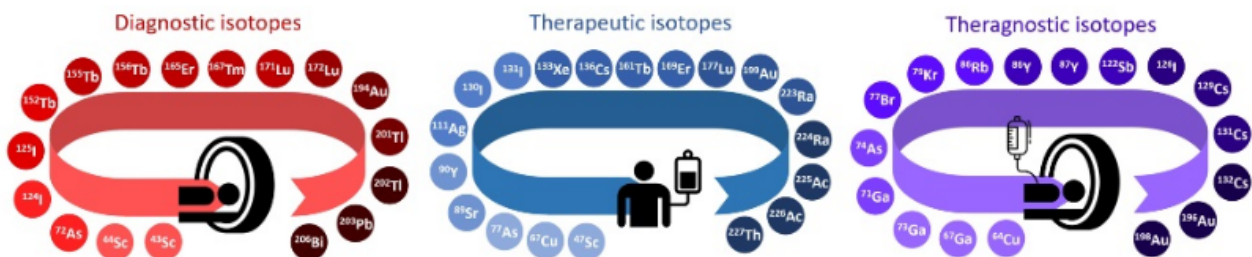


Figura 1.1. Principali radionuclidi utilizzati in medicina nucleare o in fase di sperimentazione suddivisi in base alla loro funzione.

### 1.1 La tecnica ISOL

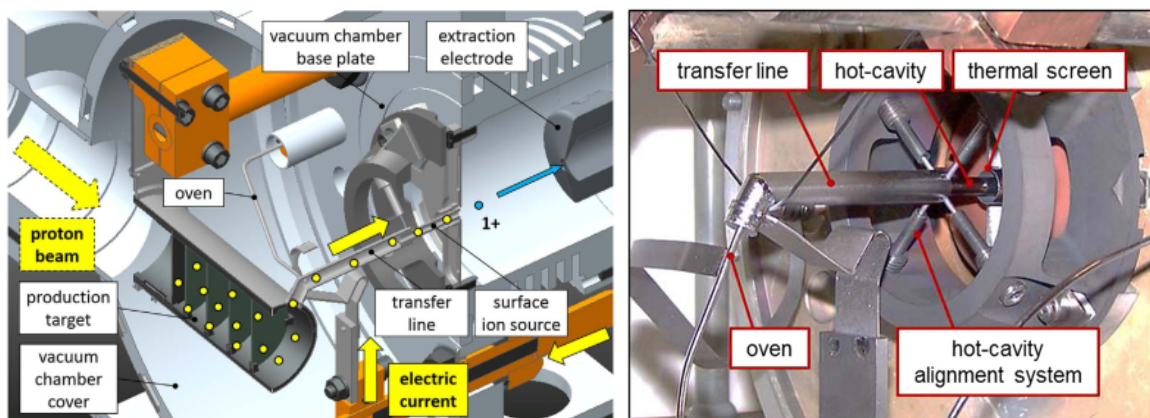
ISOL è una tecnica finalizzata alla produzione di fasci di ioni radioattivi, detti anche RIBs (*Radioactive Ion Beams*). La tecnica consiste per prima cosa nello sparare, con l'ausilio di un ciclotrone, un fascio di protoni con un'energia di qualche decina di  $\text{MeV}$  e con un'intensità che va dalle decine alle centinaia di  $\mu\text{A}$  contro un bersaglio solido, che d'ora in poi verrà chiamato *bersaglio primario*, allo scopo di indurre una catena di reazioni nucleari che porta alla formazione di specie diverse di nuclidi a seconda della composizione chimica del bersaglio e dell'energia dei protoni incidenti. Le sostanze che lo costituiscono possono essere *fissili*, ovvero possono dar luogo a reazioni di fissione nucleare una volta bombardate, o *non fissili*. Un bersaglio primario fissile di fondamentale importanza, nonché selezionato per la produzione di  $^{111}\text{Ag}$ , è quello formato dal carburo di uranio, che in genere si indica con  $\text{UC}_x$  per rimarcare la sua natura eterogenea, che comprende dicarburo di uranio ( $\text{UC}_2$ ), grafite (C) e, in minor

misura, monocarburo di uranio (UC). Esempi di bersagli primari non fissili sono quelli di carburo di titanio (TiC), germanuro di zirconio (ZrGe) e boruro di gadolinio (GdB<sub>4</sub>).

I nuclidi appena generati diffondono in tutto il bersaglio primario. Dopodiché, dal momento che ivi vengono raggiunte temperature vicine ai 2000°C, gli elementi che in tali condizioni sono *volatili*<sup>1</sup> evaporano e riescono a effondere attraverso una struttura chiamata *linea di trasferimento*. Questa li conduce verso una camera ionizzante ad alto vuoto, in cui viene mantenuta una pressione pari a circa  $p = 10^{-6} \div 10^{-5}$  mbar. Nella camera i nuclidi vengono ionizzati allo stato di carica 1+, e sono pertanto pronti per essere estratti e accelerati tramite potenziali molto elevati, che arrivano fino ai 40 kV: in questo modo si formano i RIBs. In realtà, non tutti i nuclidi riescono ad arrivare nell'acceleratore: ognuna delle fasi sopra menzionate ha una determinata efficienza di rendimento per ciascuna specie atomica. Si giunge pertanto ad attribuire a ogni elemento un coefficiente  $\epsilon$  dato dal prodotto dei contributi di efficienza, che dipendono dalla geometria del bersaglio primario e dalla sorgente di ionizzazione selezionata. Nell'ambito di SPES-ISOLPHARM, le sorgenti in dotazione sono:

- SIS (*Surface Ionization Source*), progettata per gli elementi dei primi due gruppi della tavola periodica; si tratta di una cavità tubulare lunga 34 mm e di diametro 4.1 mm in grado di raggiungere temperature di 2000÷2200°C tramite effetto Joule e di ionizzare gli elementi con potenziale di ionizzazione fino a 7 eV che interagiscono con la sua superficie;
- PIS (*Plasma Ionization Source*), adatta per elementi con elettronegatività maggiore; classificabile come sorgente FEBIAD (*Forced Electron Beam Induced Arc Discharge*), è principalmente composta da un catodo in tantalio, un anodo in molibdeno e una camera di scarica cilindrica, attorno alla quale è posto un solenoide che genera un campo magnetico; il catodo, riscaldato con effetto Joule fino a 2200°C, genera un'emissione termoionica di elettroni che vengono raccolti dall'anodo (vi è una differenza di potenziale di 150 V) e immessi nella camera, costituendo un plasma elettronico che viene accelerato dal campo magnetico e sparato sui nuclidi neutri di passaggio per ionizzarli.

È opportuno porre in evidenza come l'elevata temperatura da raggiungere sia un aspetto di vitale importanza per il funzionamento di tutto l'apparato: la scelta delle caratteristiche del fascio incidente e dei materiali che compongono il bersaglio primario deve infatti essere tale da ottimizzare la potenza dissipata dalle reazioni. Contestualmente, si rivela necessario un sistema di raffreddamento per la camera ionizzante ad alto vuoto e, per alcune tipologie di bersaglio primario, anche per il bersaglio stesso. A tal fine è in dotazione un sistema refrigerante che sfrutta la conduzione termica di acqua e litio liquido.



**Figura 1.2.** Schema di ISOL-SPES e sorgente di ionizzazione SIS. [2]

In definitiva, la tecnica ISOL risulta vantaggiosa poiché consente di ricavare grandi quantità di radio-nuclidi diversi e, variando la composizione del bersaglio primario, di concentrare la produzione in zone diverse della carta dei nuclidi, aprendo alla possibilità di studiare anche radioisotopi non convenzionali e difficilmente producibili con ordinari acceleratori o reattori nucleari. [2] [3] [4]

<sup>1</sup>I non volatili vengono indicati come *refrattari*.



## 1.2 Il progetto ISOLPHARM

ISOLPHARM nasce da una collaborazione tra INFN-LNL e l'Università degli Studi di Padova, facente riferimento in particolare al Dipartimento di Fisica e Astronomia "Galileo Galilei", al Dipartimento di Scienze Chimiche e al Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche. A partire dalla tecnica ISOL appena esposta, lo scopo è quello di ricavare dai RIBs radionuclidi  $\beta$ -emettitori con alta attività e nello stato più puro possibile, così da poterli utilizzare in fisica medica. Per fare ciò, è opportuno immettere i RIBs in un selettore di massa<sup>2</sup> in modo tale da scartare tutti i nuclidi con  $A$  diverso da quello di interesse e di incanalare i rimanenti verso il cosiddetto *bersaglio secondario*. Ivi ha inizio un processo di purificazione chimica atto a separare gli isobari indesiderati, cui segue la sintetizzazione vera e propria del radiofarmaco tramite l'unione del radionuclide prescelto con la relativa proteina *carrier*<sup>3</sup>.

In questo modo, oltre all'innovativa produzione *carrier-free* di molti radioisotopi già presenti sul mercato (come  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  e  $^{133}\text{Xe}$ ), si potranno effettuare delle ricerche su radionuclidi non convenzionali che ancora non hanno impiego medico. Uno dei candidati più promettenti è proprio  $^{111}\text{Ag}$ . [2] [4]

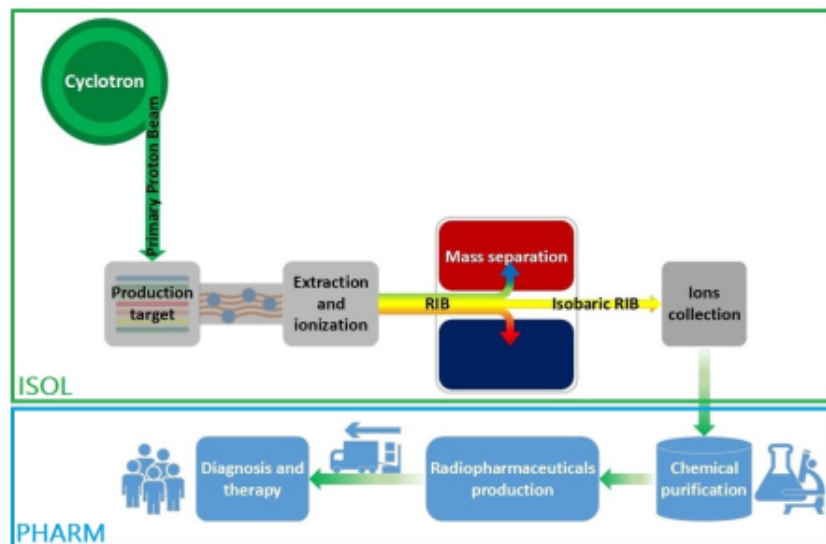


Figura 1.3. Schema esplicativo di ISOLPHARM.

## 1.3 Perché $^{111}\text{Ag}$

$^{111}\text{Ag}$  è l'isotopo dell'argento ( $Z = 47$ ) con numero di neutroni  $N = 64$ . La sua emivita  $t_{1/2, Ag} = 7.45 d$ , nell'ordine di grandezza dei giorni, è ottimale per l'impiego in medicina nucleare, mentre il suo decadimento  $\beta^-$  verso l'isobaro stabile  $^{111}\text{Cd}$  ha un'energia tale (energia media di  $360.4 keV$  nel 92% dei casi e  $223.5 keV$  nel 7.1%, con *endpoint* a  $1.0368 MeV$ ) da renderlo un candidato ideale ai fini terapeutici.<sup>4</sup> Inoltre, come sarà spiegato più in dettaglio nel **Capitolo 2**, il suo posizionamento all'interno della catena di decadimenti  $\beta^-$  e la sua efficienza di ionizzazione con la PIS sono vantaggiosi per consegnare alla lavorazione chimica un prodotto già dotato di una discreta purezza e con un'attività adeguata alla realizzazione di quantità significative di radiofarmaco. Infine lo stesso  $^{111}\text{Cd}$ , che resterebbe nelle cellule tumorali o comunque legato ad esse come residuo dopo il decadimento dell' $^{111}\text{Ag}$ , è tossico e potrebbe avere addirittura risvolti chemioterapici.

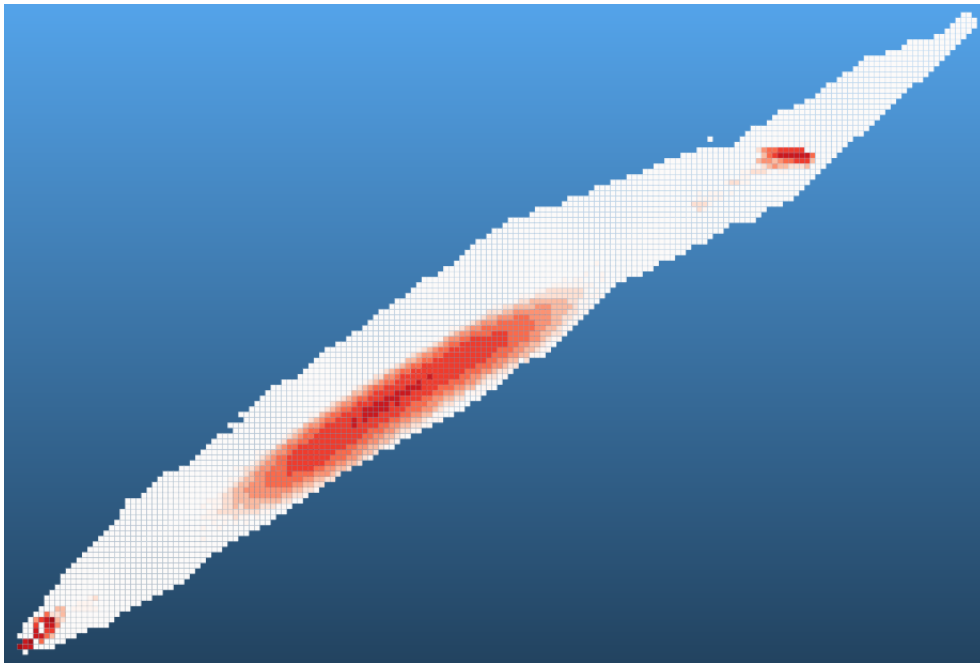
Come anticipato, il bersaglio primario fissile in carburo di uranio è quello che massimizza la produzione di  $^{111}\text{Ag}$ . La sua struttura prevede sette dischi di  $\text{UC}_x$  posti in un cilindro di grafite. Nella sua progettazione si è optato per l'isotopo  $^{238}\text{U}$ , poiché in questo modo i prodotti di reazione hanno

<sup>2</sup>L'efficienza del selettore di massa è  $\sim 100\%$ .

<sup>3</sup>Le proteine *carrier* ("trasportatrici") sono proteine adibite al trasporto di molecole attraverso la membrana cellulare.

<sup>4</sup>Tutte queste informazioni sono reperibili sul sito dell'IAEA (*International Atomic Energy Agency*) [5].

valori di  $Z$  compresi tra 28 e 57, intervallo che comprende l' $^{111}\text{Ag}$  e altri radioisotopi interessanti, per esempio, di Cs e I. La potenza dissipata con il fascio di protoni acceso arriva fino a 8 kW. [2] [4]



**Figura 1.4.** Prodotti di reazione del bersaglio primario di  $\text{UC}_x$  colpito da un fascio di protoni a 70 MeV e 200  $\mu\text{A}$  nella carta dei nuclidi. [1]

## 1.4 Obiettivi

Gli obiettivi principali del lavoro di tesi sono:

- lo studio dettagliato della catena dei decadimenti che passano per l' $^{111}\text{Ag}$ , delle sue irregolarità e di eventuali contributi da parte di altre catene con  $A$  superiore;
- l'elaborazione, avvalendosi dei tassi di produzione provenienti dalle simulazioni Monte Carlo realizzate con il software FLUKA [6], di un modello prima analitico e poi computazionale in grado di calcolare l'evoluzione nel tempo dei prodotti nel bersaglio primario;
- l'utilizzo di tale modello al fine di stimare l'attività radioattiva nel bersaglio secondario al variare delle principali caratteristiche del fascio di protoni incidente, quali tempo di irraggiamento, energia e intensità.

Come obiettivo secondario ci si può proporre infine di applicare il modello dell' $^{111}\text{Ag}$  ad altre catene, più o meno simili alla prima, che comportano la produzione di radionuclidi d'interesse medico attuale o futuro.

## Capitolo 2

# Produzione di $^{111}\text{Ag}$

### 2.1 Modello analitico

Tramite le simulazioni Monte Carlo [6] è possibile disporre dei tassi di produzione di tutti gli isotopi nel bersaglio primario colpito dal fascio di protoni. Le energie disponibili per il fascio sono 35, 40, 50, 60 e 70  $\text{MeV}$ , mentre le intensità sono 10, 20, 50, 100, 150 e 200  $\mu\text{A}$ . Per ottimizzare la produzione di  $^{111}\text{Ag}$  è opportuno esaminare la sua catena di decadimenti tenendo conto di quali isobari vengano effettivamente prodotti a partire dal bersaglio primario di carburo di uranio. Si trova che a monte, e quindi con  $Z$  più basso, il primo nucleo con  $A = 111$  prodotto è lo  $^{111}\text{Zr}$ . Decadendo  $\beta^-$  verso la valle di stabilità, i successivi sono  $^{111}\text{Nb}$ ,  $^{111}\text{Mo}$ ,  $^{111}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{Ru}$ ,  $^{111}\text{Rh}$  e  $^{111}\text{Pd}$ , per poi giungere all' $^{111}\text{Ag}$  che decade nell'isotopo stabile  $^{111}\text{Cd}$ . Alle due energie più alte del fascio vi è inoltre una modesta produzione di  $^{111}\text{In}$ , che ha un protone in più del  $^{111}\text{Cd}$  e decade in esso tramite cattura elettronica. L'unica irregolarità presente in questa catena è costituita dal  $^{111}\text{Tc}$ , che nello 0,85% dei casi cambia massa decadendo in  $^{110}\text{Ru}+n$ . [1] [5]

Siccome  $^{111}\text{Mo}$ ,  $^{111}\text{Tc}$  e  $^{111}\text{Ru}$  vengono prodotti massimamente a 50  $\text{MeV}$ , mentre tutti gli altri isobari a parte lo  $^{111}\text{Zr}$  hanno il loro picco di produzione a 70  $\text{MeV}$ , può essere interessante studiare queste due energie, fissando l'intensità per esempio a 200  $\mu\text{A}$ .

	$R(50 \text{ MeV}) [s^{-1}]$	$R(70 \text{ MeV}) [s^{-1}]$	$t_{1/2}$
$^{111}\text{Zr}$	$7.49 \cdot 10^5$	$7.49 \cdot 10^5$	24.0 $ms$ ↓
$^{111}\text{Nb}$	$5.69 \cdot 10^7$	$6.32 \cdot 10^7$	54 $ms$ ↓
$^{111}\text{Mo}$	$9.81 \cdot 10^8$	$8.38 \cdot 10^8$	186 $ms$ ↓
$^{111}\text{Tc}$	$2.12 \cdot 10^{10}$	$1.88 \cdot 10^{10}$	290 $ms$ ↓
$^{111}\text{Ru}$	$7.97 \cdot 10^{10}$	$7.13 \cdot 10^{10}$	2.12 $s$ ↓
$^{111}\text{Rh}$	$1.74 \cdot 10^{11}$	$1.97 \cdot 10^{11}$	11 $s$ ↓
$^{111}\text{Pd}$	$4.61 \cdot 10^{10}$	$7.91 \cdot 10^{10}$	23.4 $min$ ↓
$^{111}\text{Ag}$	$3.44 \cdot 10^9$	$1.07 \cdot 10^{10}$	7.45 $d$ ↓
$^{111}\text{Cd}$	$1.94 \cdot 10^7$	$1.10 \cdot 10^8$	-
$^{111}\text{In}$	-	$2.50 \cdot 10^5$	2.8047 $d$ ↑

**Tabella 2.1.** Tassi di produzione ed emivite degli isobari con  $A = 111$ . [5] [6]

Detti rispettivamente  $N_n(t)$  e  $\lambda_n$  con  $n = 0, 1, 2, \dots, N$  il numero di radionuclidi dell' $n$ -esimo isobaro al tempo  $t$  e la sua costante di disintegrazione radioattiva, l'evoluzione temporale della catena è descritta dal seguente sistema di equazioni differenziali, in cui si omette per semplicità la dipendenza dal tempo:

$$\begin{cases} \frac{dN_0}{dt} = -\lambda_0 N_0 \\ \frac{dN_1}{dt} = \lambda_0 N_0 - \lambda_1 N_1 \\ \dots \\ \frac{dN_{N-1}}{dt} = \lambda_{N-2} N_{N-2} - \lambda_{N-1} N_{N-1} \\ \frac{dN_N}{dt} = \lambda_{N-1} N_{N-1} \end{cases}$$

La soluzione di tale sistema per  $n < N$  è fornita dall'*equazione di Bateman* [7]:

$$N_n(t) = \sum_{i=0}^n \left[ N_i(0) \cdot \left( \prod_{j=i}^{n-1} \lambda_j \right) \cdot \sum_{j=i}^n \frac{e^{-\lambda_j t}}{\prod_{p=i, p \neq j}^n (\lambda_p - \lambda_i)} \right]$$

mentre per l'ultimo isotopo, supponendolo stabile, è sufficiente l'integrazione:

$$N_N(t) = N_N(0) + \int_0^t \lambda_{N-1} N_{N-1}(x) dx$$

La situazione in esame richiede tuttavia di considerare una catena i cui elementi vengono costantemente prodotti nel tempo da un processo esterno. In formule, si tratta di inserire per ciascun isobaro il suo tasso di produzione  $R_n$  nel sistema differenziale:

$$\begin{cases} \frac{dN_0}{dt} = R_0 - \lambda_0 N_0 \\ \frac{dN_1}{dt} = R_1 + \lambda_0 N_0 - \lambda_1 N_1 \\ \dots \\ \frac{dN_{N-1}}{dt} = R_{N-1} + \lambda_{N-2} N_{N-2} - \lambda_{N-1} N_{N-1} \\ \frac{dN_N}{dt} = R_N + \lambda_{N-1} N_{N-1} \end{cases}$$

L'equazione modificata diventa:

$$N_n(t) = \sum_{i=0}^n \left[ \left( \prod_{j=i}^{n-1} \lambda_j \right) \cdot \sum_{j=i}^n \frac{\lambda_j N_i(0) e^{-\lambda_j t} + R_i (1 - e^{-\lambda_j t})}{\prod_{p=i, p \neq j}^n (\lambda_p - \lambda_i)} \right]$$

Nel caso in esame si ha sempre<sup>1</sup>  $N_i(0) = 0$ , in modo da annullare il primo addendo del numeratore. Per l'isotopo stabile bisogna ancora integrare:

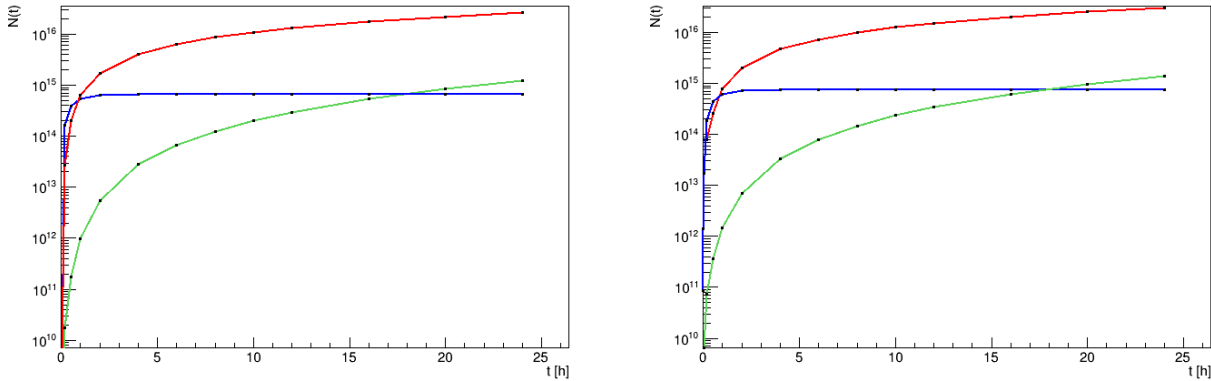
$$N_N(t) = N_N(0) + R_N t + \int_0^t \lambda_{N-1} N_{N-1}(x) dx$$

e anche qui  $N_N(0) = 0$ .

<sup>1</sup>Si considera per semplicità di iniziare l'irraggiamento al tempo  $t = 0$  con il bersaglio primario ancora intatto.

## 2.2 Produzione nel bersaglio primario

Dal momento che dopo poche iterazioni il conto diviene proibitivo, si è rivelata necessaria la scrittura di un programma in linguaggio *Python 3* in grado di calcolare le varie  $N_n(t)$ . Il programma è stato poi implementato con l'aggiunta di un fattore correttivo per il  $^{111}\text{Tc}$  e di un'espressione che tenesse conto dell'apporto di  $^{111}\text{In}$  alle energie di 60 e 70 *MeV*. L'andamento temporale della produzione di alcuni isobari nel bersaglio primario si può visualizzare nei grafici seguenti, che confrontano le energie di 50 e 70 *MeV*.



**Figura 2.1.** Produzione nel bersaglio primario di  $^{111}\text{Ag}$  (in rosso),  $^{111}\text{Pd}$  (in blu) e  $^{111}\text{Cd}$  (in verde) con fascio di protoni a 200  $\mu\text{A}$ , 50 *MeV* a sinistra e 70 *MeV* a destra.

Si nota subito che il  $^{111}\text{Pd}$ , il cui tempo di dimezzamento vale  $t_{1/2, \text{Pd}} = 23.4 \text{ min}$ , dopo poche ore tende a stabilizzarsi; lo stesso fanno, ma molto più velocemente, gli isobari a monte, dotati di tempi di dimezzamento ben inferiori. L' $^{111}\text{Ag}$ , avendo  $t_{1/2, \text{Ag}} = 7.45 \text{ d}$ , dopo 24 *h* chiaramente è ancora lontano dalla stabilizzazione. Discorso diverso vale invece per il  $^{111}\text{Cd}$ , che è stabile e semplicemente si accumula senza decadere. Infine, seppur l'andamento sia del tutto analogo, l' $^{111}\text{Ag}$  presenta un *rate* di produzione complessivo leggermente più elevato a 70 *MeV* rispetto che a 50, quindi si può adottare da qui in avanti come ottimale il fascio a 70 *MeV*.

## 2.3 Produzione nel bersaglio secondario

### 2.3.1 Produzione continua con fascio di protoni acceso

I valori ottenuti sinora non corrispondono tuttavia ai radionuclidi che effettivamente si depositano nel bersaglio secondario. Per i motivi discussi nell'introduzione, è opportuno attribuire a ciascuna specie un coefficiente  $\epsilon$  che ne determini l'efficienza di estrazione e ionizzazione, come visibile in **Tabella 2.2** per gli elementi non refrattari che hanno un isotopo nella catena in questione. Gli elementi refrattari restano invece bloccati nel bersaglio primario.

Elemento	$\epsilon\%$	$t_{1/2}$
Pd	1%	23.4 <i>min</i>
Ag	15%	7.45 <i>d</i>
Cd	5%	-
In	3%	2.8047 <i>d</i>

**Tabella 2.2.** Efficienze ed emivite degli elementi che arrivano nel bersaglio secondario.

Detto ciò, si può esaminare quale frazione di ciascuno degli elementi non refrattari si trovi nel bersaglio secondario al tempo  $t$  dall'accensione del fascio. Poiché il tempo complessivo stimato per i processi di estrazione, ionizzazione (la tecnologia prescelta in questo caso è la PIS) e accelerazione è di circa  $\Delta t = 1 \div 10 \text{ s}$ , lo si può considerare trascurabile rispetto alle emivite in questione. Il caso più semplice è quello del  $^{111}\text{Pd}$ : dal momento che tutti gli elementi a monte sono refrattari, ogni nucleo di  $^{111}\text{Pd}$

è stato prodotto prima del selettore di massa; dunque, nessun nucleo può essere arrivato al bersaglio secondario sotto forma di un elemento con un'efficienza diversa da  $\epsilon_{Pd}$  poi decaduto in  $^{111}\text{Pd}$ . In definitiva, si ha semplicemente che l'1% di  $N_{Pd}(t)$  si trova nel bersaglio secondario.

Il discorso cambia per l' $^{111}\text{Ag}$ , proprio a causa del fatto che alcuni dei nuclei presenti nel bersaglio secondario vi sono giunti in realtà sotto forma di  $^{111}\text{Pd}$ . È utile distinguere i due processi che portano alla formazione di  $^{111}\text{Ag}$ , ovvero la produzione diretta dal bersaglio primario e quello che proviene dalla catena, o meglio dall'isobaro a monte. Nel primo caso i radionuclidi hanno circa il 15% di probabilità di trovarsi nel bersaglio secondario, mentre nel secondo si aprono due ulteriori scenari: l'1% dei radionuclidi proviene dal  $^{111}\text{Pd}$  che è entrato nel selettore, e dunque si è formato *dentro* il bersaglio secondario, mentre il restante 99% si forma nel primario e perciò va moltiplicato per  $\epsilon_{Ag}$ . In formule:

$$N_{Ag}^{bersaglio}(t) = N_{Ag}^{produzione}(t) \cdot 0.15 + N_{Ag}^{catena}(t) \cdot 0.01 + N_{Ag}^{catena}(t) \cdot 0.99 \cdot 0.15$$

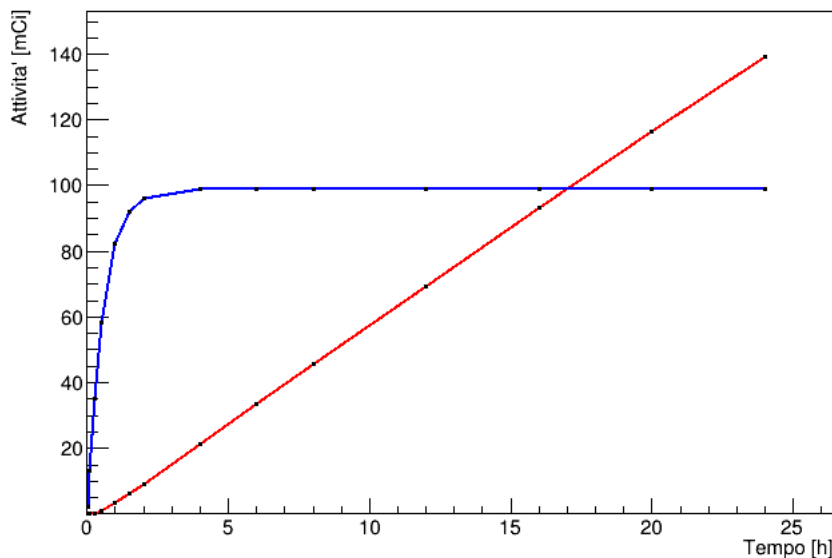
ovvero, snellendo la notazione

$$N_{Ag}^b(t) = N_{Ag}^p(t)\epsilon_{Ag} + N_{Ag}^c(t)[\epsilon_{Pd} + (1 - \epsilon_{Pd})\epsilon_{Ag}]$$

$N_{Ag}^c(t)$  si può calcolare con il programma azzerando il tasso di produzione  $R_{Ag}$  nella funzione dell'equazione di Bateman modificata, mentre  $N_{Ag}^p(t)$  si può esprimere come differenza:

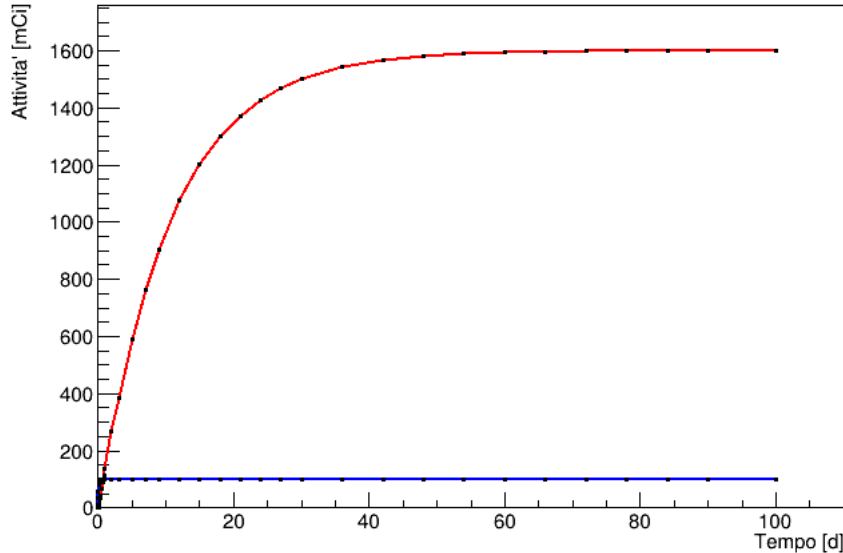
$$N_{Ag}^p(t) = N_{Ag}(t) - N_{Ag}^c(t)$$

Con considerazioni analoghe si risale anche alle quantità di  $^{111}\text{Cd}$  e  $^{111}\text{In}$  nel bersaglio secondario, in maniera tale da poter agevolmente stimare la purezza, ovvero la concentrazione di  $^{111}\text{Ag}$  sul totale, al variare del tempo. Per dare un'idea di quanto sia vantaggioso il radionuclide in esame, dopo 5 h di produzione continua con fascio acceso a 70 MeV e 200  $\mu\text{A}$  si trova che il bersaglio secondario è costituito da  $^{111}\text{Ag}$  per il 98.17%. I risultati, questa volta espressi in attività radioattiva  $\lambda N(t)$ , sono riportati in **Figura 2.2**, dove si vede chiaramente come il  $^{111}\text{Pd}$  dopo poche ore saturi la sua attività a un valore di circa 99 mCi. Si nota inoltre che, nonostante dopo qualche ora  $N_{Ag} \gg N_{Pd}$ , le attività sono influenzate dal fatto che  $\lambda_{Ag} \ll \lambda_{Pd}$  e pertanto risultano, almeno in questo intervallo temporale, dello stesso ordine di grandezza.



**Figura 2.2.** Attività nel bersaglio secondario di  $^{111}\text{Ag}$  (in rosso) e  $^{111}\text{Pd}$  (in blu) con fascio di protoni acceso a 70 MeV e 200  $\mu\text{A}$ .

A questo punto è presumibile che anche l'attività dell' $^{111}\text{Ag}$  raggiunga un *plateau* dopo un tempo ragionevolmente maggiore del suo  $t_{1/2, \text{Ag}}$ . In effetti, la **Figura 2.3** mostra che teoricamente si otterrebbe una stabilizzazione attorno al valore di 1600 *mCi* dopo un ipotetico irraggiamento di due mesi.



**Figura 2.3.** Estensione a 100 giorni dell'attività nel bersaglio secondario di  $^{111}\text{Ag}$  (in rosso) e  $^{111}\text{Pd}$  (in blu) con fascio di protoni acceso a 70 *MeV* e 200  $\mu\text{A}$ .

### 2.3.2 Rimozione del bersaglio

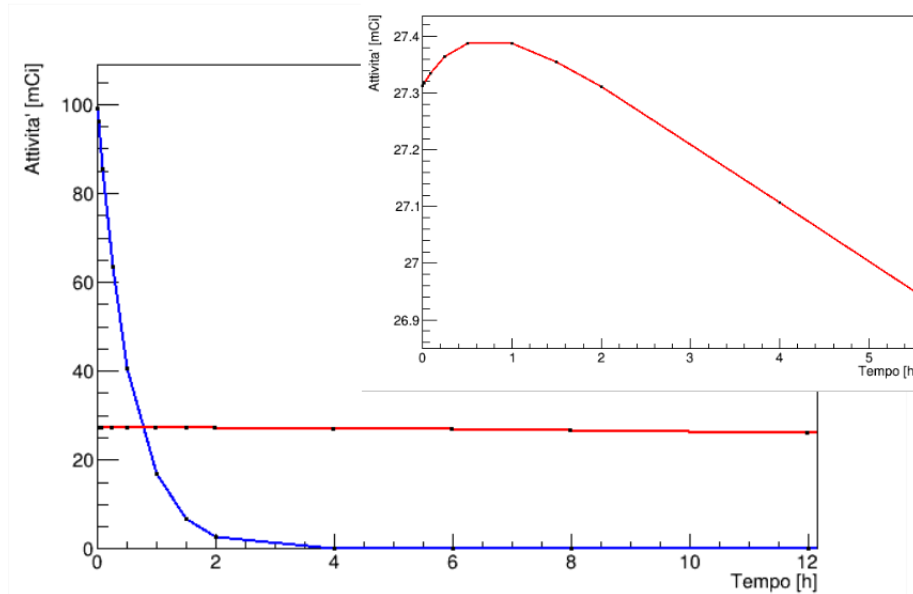
Tramite le due equazioni ricavate nella **Sezione 2.1** è possibile ora studiare l'attività nel bersaglio secondario una volta che è stato rimosso dal macchinario o, equivalentemente, una volta che il fascio è stato spento. I risultati delle funzioni  $N_{Pd}^b(t)$  e  $N_{Ag}^b(t)$ , calcolati a un certo tempo  $t_s$  denominato *di spegnimento*, si possono infatti inserire nell'equazione di Bateman propriamente detta come quantità iniziali  $N_i(0)$  a partire dalle quali si calcola il decadimento. In particolare, la nuova catena parte dal  $^{111}\text{Pd}$ , che dunque segue la classica legge del decadimento radioattivo:

$$N_{Pd}(t) = N_{Pd}^b(t_s)e^{-\lambda_{Pd}t}$$

in cui la  $t$  fra parentesi indica il tempo trascorso dopo la rimozione del bersaglio secondario, mentre  $t_s$  è il tempo di produzione che ha portato a una certa composizione dello stesso. Per l' $^{111}\text{Ag}$  è invece sufficiente sviluppare l'iterazione successiva dell'equazione di Bateman:

$$N_{Ag}(t) = N_{Pd}^b(t_s) \frac{\lambda_{Pd}}{\lambda_{Ag} - \lambda_{Pd}} \left( e^{-\lambda_{Pd}t} - e^{-\lambda_{Ag}t} \right) + N_{Ag}^b(t_s) e^{-\lambda_{Ag}t}$$

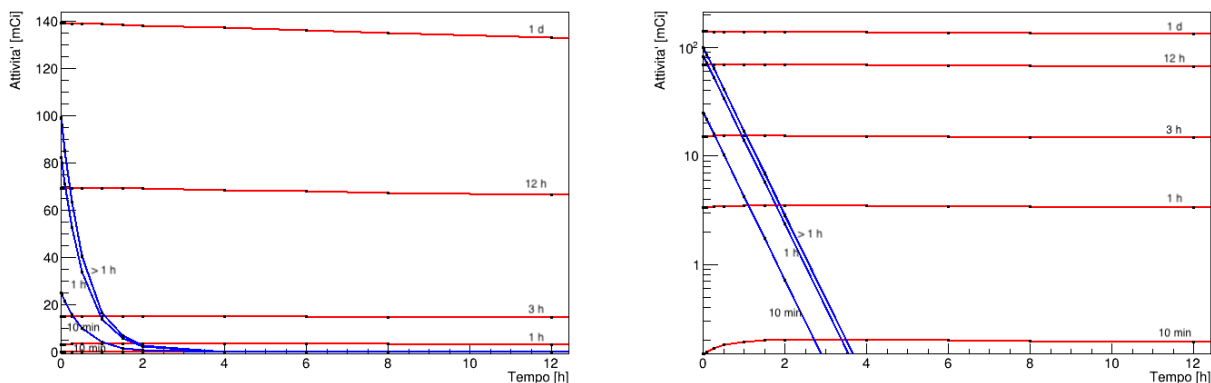
In questo modo è possibile tracciare alcuni grafici che permettono di visualizzare l'andamento dell'attività del bersaglio con diversi tempi di spegnimento (e quindi di produzione)  $t_s$ , sempre con fascio a 70 *MeV* e 200  $\mu\text{A}$ . L'attività del  $^{111}\text{Pd}$ , come ci si aspetta, crolla nel giro di poche ore. In **Figura 2.4** si è scelto un tempo di produzione di 5 *h*, in modo tale da permettere al  $^{111}\text{Pd}$  di saturare.



**Figura 2.4.** Attività di  $^{111}\text{Ag}$  (in rosso) e  $^{111}\text{Pd}$  (in blu) nel bersaglio secondario rimosso dopo 5 h di produzione con fascio di protoni a 70 MeV e 200  $\mu\text{A}$ , con zoom sull' $^{111}\text{Ag}$  nelle prime ore.

Si constata inoltre che, a causa della sensibile differenza tra le due costanti di decadimento, l'attività dell' $^{111}\text{Ag}$  è influenzata molto poco dall'apporto del  $^{111}\text{Pd}$  decaduto. Per apprezzare questo effetto è infatti necessario ingrandire l'immagine.

Si possono infine confrontare le attività a diversi valori di  $t_s$ , come visibile in **Figura 2.5**. Naturalmente le curve con valori più elevati corrispondono a  $t_s$  maggiori.



**Figura 2.5.** Attività di  $^{111}\text{Ag}$  (in rosso) e  $^{111}\text{Pd}$  (in blu) nel bersaglio secondario rimosso dopo 10 min, 1 h, 3 h, 12 h e 1 d di produzione con fascio di protoni a 70 MeV e 200  $\mu\text{A}$ ; per  $t_s > 1\text{ h}$  le curve del  $^{111}\text{Pd}$  sono pressoché coincidenti a causa della saturazione.

Mentre la durata del contributo radioattivo del  $^{111}\text{Pd}$  ha soprattutto interesse chimico nei processi di purificazione e sintetizzazione del radiofarmaco, studiare l'attività dell' $^{111}\text{Ag}$  nel tempo è anche di grande interesse medico, poiché permette di scegliere la durata dell'irraggiamento in base all'attività richiesta in terapia o in diagnostica e a eventuali tempi di trasporto.



## Capitolo 3

# Applicazione al $^{136}\text{Cs}$

### 3.1 Analisi qualitativa degli isobari prodotti

Un altro radionuclide d'interesse medico che come l' $^{111}\text{Ag}$  viene prodotto dall'irraggiamento del bersaglio di carburo di uranio è il  $^{136}\text{Cs}$ . Anch'esso è l'ultimo elemento una catena di isobari che decadono  $\beta^-$  in un nucleo stabile, il  $^{136}\text{Ba}$ . A suo favore gioca il tempo di dimezzamento  $t_{1/2, \text{Cs}} = 13.01 d$ , mentre l'energia delle sue radiazioni  $\beta^-$  (energia media di  $98.78 keV$  nell'80.8% dei casi e  $120.99 keV$  nel 13.6%, con *endpoint* a  $2.5482 MeV$ ) fa sì che il suo utilizzo sia di carattere terapeutico. Inoltre, il metodo ISOLPHARM è in grado di estrarre, ionizzare e raccogliere il Cs con un'efficienza molto elevata, ovvero il 43.2% garantito dalla SIS.

Rispetto al caso trattato nel **Capitolo 2**, lo studio di questa catena ha una peculiarità: l'isobaro immediatamente a monte del  $^{136}\text{Cs}$ , lo  $^{136}\text{Xe}$ , ha un tempo di dimezzamento  $t_{1/2, \text{Xe}} = 2.165 \cdot 10^{21} y$  tale da renderlo praticamente stabile ai fini dell'esperimento. A monte dello  $^{136}\text{Xe}$  si trova invece lo  $^{136}\text{I}$ , con  $t_{1/2} = 83.4 s$ , e procedendo verso la *drip line*, con emivite man mano inferiori,  $^{136}\text{Te}$ ,  $^{136}\text{Sb}$ ,  $^{136}\text{Sn}$  e  $^{136}\text{In}$  (quest'ultimo prodotto solo con energie pari a 35, 40 e 70  $MeV$ ). Passando nell'altro versante della valle di stabilità, dopo il  $^{136}\text{Ba}$  si trovano il  $^{136}\text{La}$ , che decade in  $^{136}\text{Ba}$  tramite cattura elettronica o  $\beta^+$  con  $t_{1/2, \text{La}} = 9.87 min$  e ha un'efficienza del 20,1% con la SIS, e il  $^{136}\text{Ce}$ , a sua volta stabile, oltre il quale non viene prodotto nulla. [1] [5]

Considerato che, a causa dello  $^{136}\text{Xe}$ , gli isobari a monte non influiscono significativamente sul comportamento del  $^{136}\text{Cs}$  e che la loro attività dopo la rimozione del bersaglio secondario svanisce in pochi minuti, potrebbe essere più interessante studiare l'attività del  $^{136}\text{La}$  assieme, ovviamente, a quella del  $^{136}\text{Cs}$ . Essendo quest'ultimo di fatto isolato tra due isobari stabili o quasi, ha senso pensare di ottimizzare la sua raccolta impostando l'energia del fascio incidente che ne massimizza la produzione, ossia  $E = 50 MeV$ .

	$R(50 MeV) [s^{-1}]$	$t_{1/2}$
$^{136}\text{Sn}$	$6.87 \cdot 10^6$	327 ms ↓
$^{136}\text{Sb}$	$2.97 \cdot 10^8$	0.923 s ↓
$^{136}\text{Te}$	$5.03 \cdot 10^9$	17.63 s ↓
$^{136}\text{I}$	$2.47 \cdot 10^{10}$	83.4 s ↓
$^{136}\text{Xe}$	$1.24 \cdot 10^{11}$	$2.165 \cdot 10^{21} y$
$^{136}\text{Cs}$	$7.38 \cdot 10^{10}$	13.01 d ↓
$^{136}\text{Ba}$	$1.08 \cdot 10^{10}$	-
$^{136}\text{La}$	$1.18 \cdot 10^8$	9.87 min ↑
$^{136}\text{Ce}$	$1.25 \cdot 10^5$	-

**Tabella 3.1.** Tassi di produzione a 50  $MeV$  ed emivite degli isobari con  $A = 136$ . [5] [6]

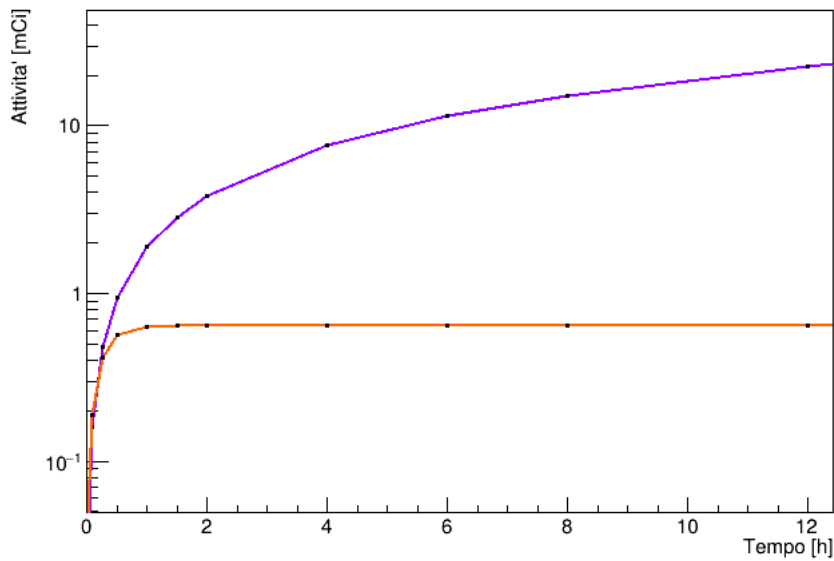
## 3.2 Studio del bersaglio secondario

### 3.2.1 Produzione continua con fascio di protoni acceso

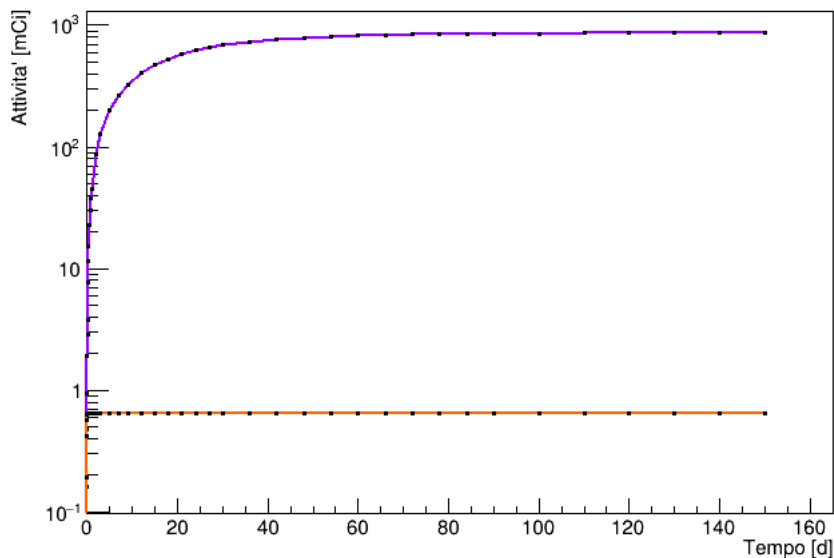
Nella fase di riempimento del bersaglio secondario, mantenendo l'assunzione di trascurare il  $\Delta t$  di estrazione, ionizzazione e accelerazione, per entrambi i radionuclidi in esame è sufficiente utilizzare l'equazione di Bateman modificata con  $n = 0$  e, chiaramente,  $N_0(0) = 0$ :

$$N_0(t) = \frac{R_0}{\lambda_0} \left(1 - e^{-\lambda_0 t}\right)$$

I risultati vanno poi moltiplicati direttamente per i coefficienti di efficienza  $\epsilon_{Cs} = 0.432$  ed  $\epsilon_{La} = 0.201$ ; infatti, come nel caso del  $^{111}\text{Pd}$ , non vi è alcuna possibilità che  $^{136}\text{Cs}$  e  $^{136}\text{La}$  si formino per decadimento dentro il bersaglio secondario.



**Figura 3.1.** Attività di  $^{136}\text{Cs}$  (in viola) e  $^{136}\text{La}$  (in arancione) nel bersaglio secondario con fascio di protoni acceso a  $50 \text{ MeV}$  e  $200 \mu\text{A}$ .



**Figura 3.2.** Estensione a 150 giorni di attività di  $^{136}\text{Cs}$  (in viola) e  $^{136}\text{La}$  (in arancione) nel bersaglio secondario con fascio di protoni acceso a  $50 \text{ MeV}$  e  $200 \mu\text{A}$ .

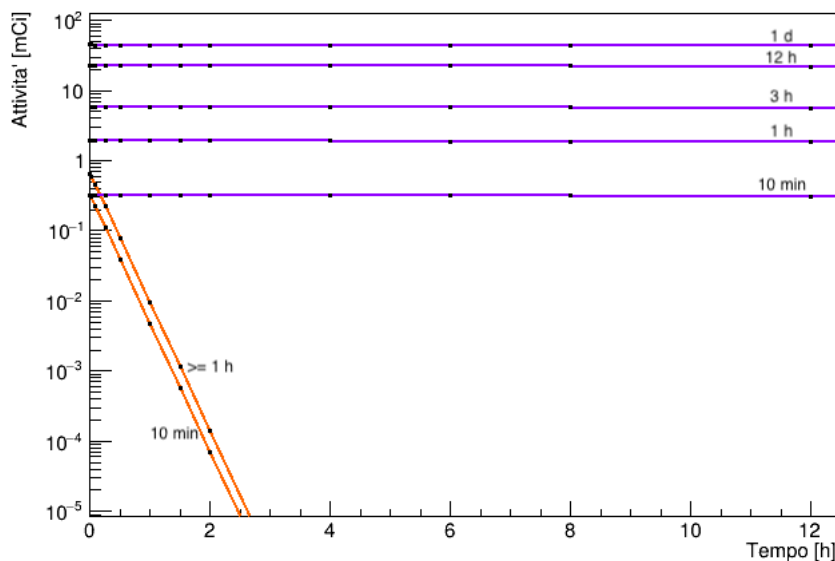
Come si vede dai grafici, l'ipotetica saturazione del  $^{136}\text{Cs}$  avverrebbe dopo quasi 5 mesi attorno a  $861\text{ mCi}$ : un valore di attività alto ma inferiore, per esempio, a quello dell' $^{111}\text{Ag}$ . Al contrario, il  $^{136}\text{La}$  satura in poco più di  $1\text{ h}$  al valore di  $0.641\text{ mCi}$ ; la differenza con il  $^{136}\text{Cs}$  è tale che, per apprezzare entrambe le attività nel grafico, si rivela necessaria la scala logaritmica. Pertanto, sulla base delle considerazioni precedenti riguardo gli isobari che decadono  $\beta^-$ , è lecito dire che già nel giro di poche ore la quasi totalità dell'attività nel bersaglio secondario è dovuta al  $^{136}\text{Cs}$ . Quanto alla purezza, mentre con le masse  $A = 111$  solo il  $^{111}\text{Cd}$  è stabile e si accumula inerte, per  $A = 136$  ciò si verifica con  $^{136}\text{Ba}$  e  $^{136}\text{Ce}$ , stabili, e anche con lo  $^{136}\text{Xe}$ , debolmente radioattivo. Non è pertanto verosimile pensare di ottenere valori di purezza vicini a quelli dell' $^{111}\text{Ag}$  prima del processo di purificazione chimica.

### 3.2.2 Rimozione del bersaglio

Una volta che viene a mancare il contributo di produzione da parte del fascio di protoni, si utilizza l'equazione di Bateman propriamente detta con  $n = 0$  ed  $N_0(0) = N_0^b(t_s)$ , in cui il significato dei simboli è il medesimo del capitolo precedente. Si ottiene la legge di decadimento:

$$N_0(t) = N_0^b(t_s)e^{-\lambda_0 t}$$

in cui  $t$  indica il tempo passato dalla rimozione del bersaglio secondario. Come prima, si può realizzare un grafico che esprima le attività al variare di  $t_s$ ; in **Figura 3.3** sono illustrati i risultati. Ovviamente, non essendo il  $^{136}\text{Cs}$  a valle del  $^{136}\text{La}$ , i due processi sono completamente distinti l'uno dall'altro.



**Figura 3.3.** Attività di  $^{136}\text{Cs}$  (in viola) e  $^{136}\text{La}$  (in arancione) nel bersaglio secondario rimosso dopo  $10\text{ min}$ ,  $1\text{ h}$ ,  $3\text{ h}$ ,  $12\text{ h}$  e  $1\text{ d}$  di produzione con fascio di protoni a  $50\text{ MeV}$  e  $200\ \mu\text{A}$ ; per  $t_s \geq 1\text{ h}$  le curve del  $^{136}\text{La}$  sono pressoché coincidenti a causa della saturazione.



# Conclusioni

L'obiettivo prefissato era quello di elaborare un modello che riuscisse a stimare le attività dei radionuclidi prodotti nel bersaglio secondario, con particolare attenzione al caso dell' $^{111}\text{Ag}$ . Ciò è stato reso possibile dalla scrittura di un programma in linguaggio *Python 3* in grado di sfruttare i dati delle simulazioni Monte Carlo [6] per calcolare l'evoluzione temporale del numero di nuclidi prodotti nel bersaglio primario e dell'attività radioattiva nel bersaglio secondario. Rilevante ai fini pratici è la possibilità di scegliere un tempo di produzione con fascio di protoni acceso in modo tale da ottenere esattamente l'attività richiesta per l'applicazione medica. Con tempi di irraggiamento tra le 3 e le 12 *h* e considerando tempi tipici di purificazione radiochimica tra 4 e 8 *h*, è stata calcolata una produzione di  $^{111}\text{Ag}$  finale compresa tra 15 e 70 *mCi* con purezza quasi assoluta. Il modello si è infine dimostrato versatile con l'adattamento a un radionuclide di interesse medico appartenente una catena di decadimenti qualitativamente diversa come quella del  $^{136}\text{Cs}$ .

Tra i possibili sviluppi futuri vi è naturalmente l'applicazione ad altre catene di decadimenti che formano radionuclidi di interesse medico. Un candidato adatto per proseguire gli studi potrebbe essere lo  $^{89}\text{Sr}$ , già in uso come terapeutico, che decade nell'isotopo stabile  $^{89}\text{Y}$  con  $t_{1/2, Sr}$  di circa 50 *d* ed è generato da una catena simile a quella dell' $^{111}\text{Ag}$ , con la peculiarità di essere influenzata in modo non trascurabile da alcuni isobari con  $A = 90$  o  $A = 91$  che perdono uno o due neutroni in seguito al decadimento  $\beta^-$ . Un altro obiettivo raggiungibile in futuro potrebbe l'elaborazione di un algoritmo in grado di calcolare il tempo di produzione ideale a partire da un'attività radioattiva fissata, compiendo un percorso inverso rispetto a quanto svolto in questa trattazione.



# Bibliografia

- [1] <https://isolpharm.pd.infn.it/web/>.
- [2] A. Andrighetto, M. Ballan, F. Borgna et al., *A preliminary study for the production of high specific activity radionuclides for nuclear medicine obtained with the isotope separation on line technique*, Applied Radiation and Isotopes, 2017, pp. 214-226.
- [3] M. Ballan, *Development of targets for the production of radionuclides of medical interest according to the ISOL technique*, Tesi di dottorato Università degli Studi di Ferrara, 2018.
- [4] S. Calgaro, *Studio di un sistema per spettroscopia nucleare dedicato alla caratterizzazione della produzione di Ag-111 nel progetto ISOLPHARM di produzione innovativa di radiofarmaci*, Tesi di laurea Università degli Studi di Padova, 2019.
- [5] <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>.
- [6] <http://www.fluka.org/fluka.php>.
- [7] H. Bateman, *The solution of a system of differential equations occurring in the theory of radioactive transformations*, In Proc. Cambridge Philos. Soc (Vol. 15, No. pt V), 1910, pp. 423–427.